

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ТЕЛА МАТКИ И САРКОМ МАТКИ

Коллектив авторов: Нечушкина В. М., Коломиец Л. А., Кравец О. А., Морхов К. Ю., Новикова Е. Г., Новикова О. В., Тюляндина А. С., Ульрих Е. А., Феденко А. А., Хохлова С. В.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-218-232

Ключевые слова: рак тела матки, саркома матки

Рак тела матки (РТМ) — злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки тела матки (эндометрия). Выделяют два патогенетических типа РТМ.

I тип (более частый). Опухоль развивается в более молодом возрасте, в отличие от пациенток II патогенетического варианта, на фоне длительной гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия. У больных РТМ I патогенетического типа часто наблюдаются ожирение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь, возможны эстрогенсекретирующие опухоли яичников или синдром склерокистозных яичников. Опухоли I патогенетического варианта, как правило, высокодифференцированные, имеют более благоприятный прогноз.

II тип. Опухоли эндометрия обычно низкодифференцированные, имеют менее благоприятный прогноз. Опухоли II патогенетического типа возникают в более старшем возрасте, в отсутствие гиперэстрогении, на фоне атрофии эндометрия.

Примерно у 80% больных РТМ диагностируют эндометриоидную аденокарциному. К саркомам матки относятся мезенхимальные, а также смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли. Группу злокачественных мезенхимальных опухолей составляют лейомиосаркома, эндометриальные стромальные и родственные опухоли. К смешанным эпителиальным и мезенхимальным опухолям относятся аденосаркома и карциносаркома. Генетические и молекулярные исследования продемонстрировали сходство молекулярных профилей карциносаркомы матки и низкодифференцированного РТМ, что свидетельствует об эпителиальном происхождении карциносаркомы.

Цитирование: Нечушкина В. М., Коломиец Л. А., Кравец О. А., Морхов К. Ю., Новикова Е. Г., Новикова О. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 218–232.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадии РТМ и сарком матки определяют по данным интраоперационной ревизии и результатам послеоперационного гистологического исследования с помощью классификации TNM (UICC, 8-й пересмотр, 2016 г.) или FIGO (2009 г.). В табл. 1 представлена классификация стадий РТМ и карциносаркомы, в табл. 2 — классификация стадий лейомиосаркомы и эндометриальной стромальной саркомы матки.

Таблица 1. Стадии рака тела матки и карциносаркомы матки по системе TNM (UICC, 8-й пересмотр, 2016 г.) и классификации FIGO (2009 г.)

TNM	FIGO	Описание
TX		Невозможно оценить состояние первичной опухоли
T0		Первичная опухоль отсутствует
Tis		Рак in situ
T1a	IA	Опухоль в пределах эндометрия или опухоль с инвазией менее половины толщины миометрия
T1b	IB	Опухоль с инвазией более половины толщины миометрия
T2	II	Опухоль распространяется на стromу шейки матки, но не выходит за пределы матки
T3a	IIIA	Прорастание серозной оболочки матки, поражение маточных труб или яичников (непосредственный переход опухоли или метастазы)
T3b	IIIB	Поражение влагалища или параметриев (непосредственный переход опухоли или метастазы)
T4	IVA	Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки
NX		Оценить состояние регионарных лимфатических узлов невозможно
N0		Метастазов в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных) нет
	IIIC	Метастазы в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных)
N1	IIIC1	Метастазы в тазовых лимфатических узлах
N2	IIIC2	Метастазы в поясничных лимфатических узлах
M0		Отдаленных метастазов нет
M1	IV	Отдаленные метастазы (в том числе метастазы в паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах в пределах брюшной полости, кроме тазовых или поясничных лимфатических узлов; за исключением метастазов во влагалище, в придатках матки и по тазовой брюшине)

Таблица 2. Стадии лейомиосаркомы и эндометриальной стромальной саркомы матки по системе TNM (UICC, 8-й пересмотр, 2016 г.) и классификации FIGO (2009 г.) 1

TNM	FIGO	Описание
T1	I	Опухоль ограничена маткой
T1a	IA	Опухоль < 5 см
T1b	IB	Опухоль > 5 см

TNM	FIGO	Описание
T2	II	Опухоль распространяется за пределы матки, но не выходит за пределы таза
T2a	IIA	Поражение придатков матки
T2b	IIB	Поражение других органов и тканей
T3	III	Поражение органов брюшной полости
T3a	IIIA	Один очаг
T3b	IIIB	Два очага и более
T4	IVA	Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки
N0		Метастазов в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных) нет
N1	IIIC	Метастазы в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных)
M0		Отдаленных метастазов нет
M1	IVB	Отдаленные метастазы

¹ Одновременное поражение тела матки и яичников/малого таза на фоне эндометриоза следует трактовать как первично-множественные опухоли.

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Жалобы и анамнез

Основным симптомом рака эндометрия являются ациклические маточные кровотечения в репродуктивном периоде или кровотечения в постменопаузе. Интенсивность кровотечений не коррелирует с риском рака эндометрия. Иногда рак эндометрия выявляется у женщин без жалоб при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов малого таза и последующем обследовании или при цитологическом скрининге рака шейки матки.

2.2. Физикальное обследование

При гинекологическом исследовании визуально осматривается слизистая шейки матки и влагалища с целью выявления возможного перехода опухоли на эктоцервикс или метастазов в стенке влагалища. При бимануальном гинекологическом исследовании оценивается состояние параметриев. При физикальном исследовании обязательно пальпируют паховые, надключичные и подключичные лимфатические узлы для исключения их возможного увеличения.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется выполнять развернутые клинический и биохимический анализы крови с показателями функции печени, почек, исследование уровня онкомаркера СА-125 в крови, исследование свертывающей системы крови, общий анализ мочи.

Лабораторные исследования призваны оценить состояние различных органов и систем с целью определения возможности проведения того или иного вида лечения. Повышение уровня СА-125 является косвенным признаком распространения опухоли за пределы матки.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Аспирационная биопсия эндометрия или раздельное диагностическое выскабливание матки. Диагноз устанавливают по результатам аспирационной биопсии эндометрия, раздельного диагностического выскабливания матки с гистероскопией или без нее на основании гистологического заключения с обязательным указанием гистологического типа и степени дифференцировки опухоли.
- УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза.
- Рентгенография органов грудной клетки
- МРТ малого таза с в/в контрастированием. Это исследование обязательно при планировании органосохраняющего лечения РТМ. МРТ информативнее КТ при оценке глубины инвазии и перехода опухоли на шейку матки и смежные органы; точность определения глубины инвазии с помощью МРТ составляет 71–97%.
- МРТ с в/в контрастированием при подозрении на поражение паренхиматозных органов.
- КТ с в/в контрастированием при увеличении размеров и/или изменении структуры лимфатических узлов по данным УЗИ для исключения их метастатического поражения. Следует помнить, что на момент операции метастатически измененные лимфатические узлы оказываются увеличенными менее чем у 10% больных РТМ ранних стадий. Уточняющая диагностика метастатического поражения лимфатических узлов необходима для определения объема хирургического вмешательства.
- При подозрении на экстрагенитальное распространение опухолевого процесса (метастазы в лимфатических узлах, отдаленные метастазы) рекомендуется выполнить ПЭТ или ПЭТ/КТ. Выполнение ПЭТ/КТ позволяет выбрать правильную тактику лечения больных РТМ.

2.5. Иные диагностические исследования

- Гистологическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата. В морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры:
 1. гистологический тип опухоли;
 2. степень дифференцировки опухоли;
 3. размеры опухоли;
 4. глубина инвазии опухоли;

5. толщина миометрия в месте наибольшей инвазии опухоли;
 6. прорастание опухолью серозной оболочки матки;
 7. опухолевые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах;
 8. переход опухоли на шейку матки, врастание в строуму шейки матки;
 9. выход опухоли в параметрий;
 10. переход опухоли на влагалище;
 11. общее количество удаленных и пораженных тазовых лимфоузлов справа, слева;
 12. общее количество удаленных и пораженных поясничных лимфоузлов;
 13. метастатическое поражение яичников, маточных труб;
 14. прорастание опухоли в стенку мочевого пузыря, прямой кишки (при выполнении экзентерации или резекции смежных органов);
 15. степень лечебного патоморфоза первичной опухоли и метастазов в лимфоузлах в случае предоперационной терапии.
- Цитологическое исследование смывов с брюшины брюшной полости малого таза с целью степени распространенности опухолевого процесса.
 - Консультация генетика для пациенток моложе 50 лет или с семейным анамнезом РТМ и/или колоректального рака.
- При наличии соматической патологии и/или для уточнения распространенности опухолевого процесса по показаниям рекомендуется проводить дополнительные обследования, которые позволят выбрать оптимальную тактику лечения пациентки.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Хирургическое лечение

- Хирургическое вмешательство рекомендуется как наиболее эффективный метод лечения РТМ независимо от стадии как самостоятельно, так и в комбинации с другими методами. При РТМ возможны лапаротомные, лапароскопические, лапароскопически-ассистированные влагалищные, робот-ассистированные вмешательства при условии того, что доступ обеспечивает решение задач, стоящих перед хирургическим этапом лечения, в том числе выполнение тазовой и поясничной лимфодиссекции, если она показана. При абсолютных противопоказаниях к хирургическому лечению проводят ЛТ по радикальной программе, при высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциноме возможна ГТ.
- У молодых больных начальным высокодифференцированным РТМ возможно гормональное лечение с сохранением фертильности, которое следует проводить в учреждениях, имеющих такой опыт. Пациентки должны быть информированы о рисках, связанных с консервативным лечением с сохранением фертильности, в частности о высокой частоте рецидивов, а также о необходимости удаления матки в будущем (после родов или при

достижении возраста, когда планирование беременности неактуально). Применяют внутриматочную спираль с левоноргестрелом ± агонисты ГРГ, медроксипрогестерона ацетат (400–600 мг/сут) или мегестрола ацетат (160–320 мг/сут). Для оценки эффективности лечения рекомендуется гистологическое исследование эндометрия каждые 3 мес. Через 6 мес. после начала ГТ проводят гистероскопию и раздельное диагностическое выскабливание. В отсутствие полного ответа через 6–12 мес. от начала ГТ показано хирургическое лечение. При достижении полного ответа рекомендуется реализация репродуктивной функции в кратчайшие сроки, возможно применение вспомогательных репродуктивных технологий. До выполнения профилактической гистерэктомии показано наблюдение у онкогинеколога, гистологическое исследование эндометрия проводят каждые 6 мес.

- При РТМ I стадии рекомендуется начинать лечение с хирургического вмешательства. Предоперационную ЛТ не проводят.
- Рекомендуемый объем хирургического вмешательства при РТМ I стадии — экстрафасциальная экстирпация матки с придатками (при наличии выпота в брюшной полости направляют жидкость на цитологическое исследование) и биопсия всех выявленных при ревизии брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства объемных образований. У больных моложе 45 лет при высокодифференцированном РТМ с инвазией менее половины толщины миометрия в отсутствие признаков распространения опухоли за пределы матки возможно сохранение яичников и удаление матки с маточными трубами. Сохранение яичников не рекомендуется при мутациях генов BRCA и синдроме Линча.
- При серозном РТМ и карциносаркоме, а также при обнаружении во время операции метастазов в яичниках, когда высок риск имплантационного метастазирования, рекомендуется удаление большого сальника.
- Лимфодиссекция рекомендуется при серозном, светлоклеточном РТМ и карциносаркоме I клинической стадии. Показания к лимфодиссекции для эндометриоидного рака определяются риском, оцениваемым по результатам предоперационного обследования (табл. 3). При наличии показаний к лимфодиссекции удаляют лимфатические узлы обеих регионарных зон: тазовые и поясничные до почечных сосудов (лимфодиссекция IV уровня).

Таблица 3. Показания к лимфодиссекции при эндометриоидном РТМ I клинической стадии (консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2014 г.)

Инвазия миометрия	Степень дифференцировки	Риск лимфогенных метастазов	Тазовая и поясничная лимфодиссекция
< 1/2	Высокая и умеренная	Низкий	Нет
< 1/2	Низкая	Промежуточный	Возможна для уточнения стадии
> 1/2	Высокая и умеренная	Промежуточный	Возможна для уточнения стадии
> 1/2	Низкая	Высокий	Да

- При РТМ II стадии рекомендуется хирургическое вмешательство на I этапе в объеме экстирпации матки с придатками с тазовой и поясничной лимфодиссекцией с последующим адъювантным лечением. Примерно у 30% больных РТМ II стадии имеются метастазы в тазовых лимфатических узлах. Риск поражения поясничных лимфатических узлов, яичников и диссеминации по брюшине при II клинической стадии РТМ выше, чем при I. Вопрос о необходимости удаления параметриев (выполнения расширенной экстирпации матки II или III типа) при РТМ II стадии остается открытым и должен решаться индивидуально в зависимости от интраоперационных находок.
- При РТМ III–IV стадий рекомендуется начинать лечение с хирургического вмешательства. Операция позволяет уточнить распространение опухоли и выполнить циторедукцию.
- У больных РТМ III–IV стадий при выявлении макроскопически увеличенных регионарных лимфатических узлов рекомендуется тазовая и поясничная лимфодиссекция, поскольку удаление макрометастазов в лимфатических узлах повышает выживаемость больных РТМ.
- При неэндометриоидном РТМ рекомендуется хирургическое лечение, которое включает в себя экстирпацию матки с придатками, тазовую и поясничную лимфодиссекцию. Большой сальник удаляют только при серозном РТМ. Имеются данные о том, что лимфодиссекция при карциносаркоме матки не только позволяет уточнить стадию, но и повышает выживаемость больных. Неэндометриоидный РТМ (серозный, светлоклеточный рак, смешанная аденокарцинома, карциносаркома) имеет неблагоприятный прогноз. Исключение составляет муцинозный рак, который в подавляющем большинстве случаев является высококодифференцированным и по клиническому течению сходен с высококодифференцированным эндометриоидным РТМ.
- При лейомиосаркоме матки выполняют экстирпацию матки с придатками. У молодых больных лейомиосаркомой матки ранних стадий возможно сохранение яичников, т. к. это не влияет на выживаемость. Удаление тазовых и поясничных лимфатических узлов нецелесообразно, т. к. их поражение наблюдается крайне редко.
- При эндометриальной стромальной саркоме матки низкой степени злокачественности показана экстирпация матки с придатками и удаление макроскопически определяемых опухолей. Тазовая и поясничная лимфодиссекция может быть целесообразна, но метастазы в лимфоузлах, по-видимому, не влияют на общую выживаемость. Эндометриальная стромальная саркома матки высокой степени злокачественности и недифференцированная саркома матки — крайне агрессивные опухоли со склонностью к быстрому гематогенному метастазированию. Выполняют экстирпацию матки с придатками. С учетом крайне неблагоприятного прогноза роль лимфодиссекции и циторедуктивных операций сомнительна. Эндометриальная

стромальная саркома матки низкой степени злокачественности — гормонально-зависимая опухоль. При I стадии болезни метастазы в яичниках наблюдаются крайне редко. Сохранение яичников в этом случае повышает риск рецидива, но не влияет на общую выживаемость, поэтому у молодых больных сохранение яичников может обсуждаться.

3.2. Адьювантное лечение

- Тактику адьювантной терапии РТМ I стадии рекомендуется определять в зависимости от объема выполненного хирургического вмешательства. Показания к адьювантной дистанционной ЛТ определяются в первую очередь факторами риска лимфогенного метастазирования РТМ, которые полностью нивелируются при выполнении адекватной лимфаденэктомии. Несмотря на то что ни одно из опубликованных на сегодняшний день рандомизированных исследований тазовой лимфаденэктомии при РТМ не продемонстрировало повышение выживаемости при ее выполнении, регионарная лимфаденэктомия при РТМ решает следующие задачи: уточнение стадии, повышение выживаемости больных с метастазами в лимфатических узлах, определение тактики дальнейшего лечения. С точки зрения профилактики регионарного прогрессирования лимфаденэктомию при РТМ ранних стадий можно рассматривать как альтернативу дистанционной ЛТ, более безопасную с точки зрения отдаленных последствий (поздних осложнений, радиоиндуцированных опухолей), что особенно важно у молодых больных. Негативные последствия дистанционной ЛТ при РТМ I стадии продемонстрированы в рандомизированном исследовании и метаанализах. Единого мнения о тактике послеоперационного лечения больных РТМ, у которых выявлены только опухолевые клетки в смывах из брюшной полости нет. Показания к адьювантному лечению зависят от группы риска, к которой относится больная (табл. 4).

Таблица 4. Группы риска при РТМ (консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2014 г.)

Риск	Описание
Низкий	Эндометриоидный РТМ, стадия IA, G1–2, нет опухолевых эмболов в лимфатических щелях
Промежуточный	Эндометриоидный РТМ, стадия IB, G1–2, нет опухолевых эмболов в лимфатических щелях
Промежуточный–высокий	Эндометриоидный РТМ
	стадия IA, G3
	стадия IA и IB, G1–2, опухолевые эмболы в лимфатических щелях
Высокий	Эндометриоидный РТМ, стадия IB, G3
	Эндометриоидный РТМ, стадия II–IV
	Неэндометриоидный РТМ, любая стадия

- Адъювантное лечение эндометриоидного PTM I стадии следует проводить согласно рекомендациям консенсуса ESGO, ESMO, ESTRO (2014 г.) (табл. 5).

Таблица 5. Адъювантное лечение эндометриоидного PTM I стадии (консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2014 г.)

Риск	Лимфодиссекция выполнена, метастазов в лимфатических узлах нет	Лимфодиссекция не выполнена
Низкий	Нет	
Промежуточный	Брахитерапия или наблюдение, особенно <60 лет	
Промежуточный-высокий	Брахитерапия или наблюдение	Дистанционное облучение малого таза при опухолевых эмболах, брахитерапия при G3
Высокий	Брахитерапия или дистанционное облучение малого таза	Дистанционное облучение малого таза

- Адъювантное лечение эндометриоидного PTM II стадии согласно рекомендациям консенсуса ESGO, ESMO, ESTRO (2014 г.) представлено в табл. 6.

Таблица 6. Адъювантное лечение эндометриоидного PTM II стадии (консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2014 г.)

Риск	Лимфодиссекция выполнена, метастазов в лимфатических узлах нет	Лимфодиссекция не выполнена
G1-2, нет опухолевых эмболов	Брахитерапия	Дистанционное облучение малого таза (± брахитерапия)
G3, опухолевые эмболы	Дистанционное облучение малого таза (± брахитерапия)	Дистанционное облучение малого таза ± брахитерапия

- При PTM III-IV стадий после операции рекомендуется проведение ХТ в большинстве случаев в сочетании с брахитерапией (последнюю применяют для профилактики рецидива в культе влагалища). В отдельных случаях возможна дистанционная ЛТ.
- При неэндометриоидном PTM в качестве адъювантного лечения рекомендуется ХТ в сочетании с брахитерапией. Исключением является серозный и светлоклеточный PTM IA стадии (при условии выполнения тазовой и поясничной лимфодиссекции) в отсутствие опухолевых эмболов в лимфатических щелях, при которых возможно проведение адъювантной брахитерапии.

3.3. Лучевое лечение

- Рекомендуется проведение дистанционного облучения и/или брахитерапии. Применяется конформная ЛТ с предварительной топометрией по КТ или МРТ. Учитываются все принципы конформной ЛТ при планировании объема облучения на область малого таза и зон регионарного метастазирования с включением парааортальной области или без нее. Брахитера-

пия включает в себя как облучение матки при отсутствии хирургического этапа лечения, так и облучение культи влагалища в послеоперационном периоде.

- В планируемый объем облучения рекомендуется включать непосредственно первичную опухоль (при отсутствии хирургического этапа лечения), общие, наружные и внутренние подвздошные лимфатические узлы, параметральную область, верхнюю треть влагалища/ паравагинальную область и пресакральные лимфатические узлы (в случаях инвазии опухоли в шейку матки). Расширенные поля облучения по показаниям должны включать объем малого таза, область всех групп подвздошных и парааортальных лимфатических узлов. Верхняя граница поля должна достигать уровня L1–L2 позвонков или с учетом уровня поражения парааортальных лимфатических узлов верхняя граница поля может достигать позвонка Th12. Суммарная доза достигает 46–50 Гр в режиме фракционирования 2 Гр, 5 раз в неделю. Послеоперационная конформная ЛТ с использованием технологии IMRT после хирургического этапа лечения является предпочтительной методикой. Отмечены низкие показатели токсичности при высоком локальном контроле.
- При планировании послеоперационной брахитерапии рекомендуется облучать верхние 2/3 влагалища на глубину 0,5 см от слизистой. В России принято использовать радиоактивные источники ^{60}Co и ^{192}Ir . При проведении самостоятельной брахитерапии разовые дозы составляют 7 Гр \times 3 фракции или 6 Гр \times 5 фракций. Сроки проведения послеоперационного облучения культи влагалища зависят от ее заживления, но не должны превышать 12 нед. после операции. При проведении дистанционного облучения с последующей брахитерапией разовая доза составляет 5 Гр \times 4 фракции. Возможны другие режимы фракционирования — 4–6 Гр \times 2–3 фракции (зависят от школы).
- Возможности проведения паллиативной ЛТ определяются распространенностью опухолевого процесса и общим состоянием больной. Суммарные дозы могут достигать 40–50 Гр.
- При рецидиве РТМ в культе влагалища или наличии метастаза во влагалище как единственного проявления заболевания рекомендовано проведение внутритканевой ЛТ. Суммарная доза планируется с учетом ранее проведенного лечения на планируемый объем опухолевого образования и достигают 30–40 иГр (проводится в высокотехнологических клиниках).

3.4. Лекарственное лечение

- ХТ проводится при РТМ III–IV стадий после операции и неэндометриоидном РТМ всех стадий (кроме муцинозного рака). Проводится обычно 6 курсов ХТ. Применяют следующие режимы:
 1. доксорубин 50–60 мг/м² в 1-й день и цисплатин 50–75 мг/м² в 1-й день каждые 3 нед.;

2. паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день и карбоплатин АUC 5–6 в 1-й день каждые 3 нед.;
 3. паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день и цисплатин 60–75 мг/м² в 1-й день каждые 3 нед.
- ХТ рекомендована в 1-й линии лечения прогрессирования РТМ (6 курсов либо до прогрессирования или возникновения непереносимой токсичности).
Применяют следующие режимы:
 1. доксорубин 50–60 мг/м² в 1-й день и цисплатин 50–75 мг/м² в 1-й день каждые 3 нед.;
 2. паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день и карбоплатин АUC 5–6 в 1-й день каждые 3 нед.;
 3. паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день и цисплатин 60–75 мг/м² в 1-й день каждые 3 нед.;
 4. ифосфамид 1600 мг/м² в/в в 1–3-й дни и паклитаксел 135 мг/м² в 1-й день (+ месна из расчета 120% от дозы ифосфамида в/в одновременно с ним в 1–3-й дни) при поддержке Г-КСФ (предпочтительный режим для карциносарком матки);
 5. паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день, карбоплатин АUC 5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. и трастузумаб 8 мг/кг 1-е введение, далее 6 мг/кг каждые 3 недели (для больных с HER2-позитивным серозным раком эндометрия);
 6. цисплатин 20 мг/м² в/в в 1–5-й дни и ифосфамид 1500 мг/м² в/в в 1–5-й дни в/в 1-часовая инфузия (+ месна из расчета 100% от дозы ифосфамида в/в одновременно с ним в 1–5-й дни) каждые 3 нед. (возможно применение при карциносаркомах матки).
 - При прогрессировании высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциномы при малых объемах опухоли и индолентном течении возможна ГТ.
Применяют:
 1. медроксипрогестерона ацетат 200–500 мг/сут. внутрь ежедневно;
 2. мегестрола ацетат 160 мг/сут. внутрь ежедневно;
 3. тамоксифен 20 мг внутрь 2 раза в сутки ежедневно;
 4. летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно;
 5. анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно;
 6. эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно.
 - ХТ рекомендуется при лейомиосаркоме, эндометриальной стромальной саркоме матки высокой степени злокачественности и недифференцированной саркоме матки всех стадий. При лейомиосаркоме матки I стадии возможно наблюдение.

- Режимы выбора адъювантной терапии сарком матки являются 4–6 курсов монотерапии доксорубицином или комбинация гемцитабина и доцетаксел (см. ниже).

Применяют следующие режимы:

1. доксорубин 75 мг/м² в/в каждые 3 нед. (режим предпочтителен для лейомиосаркомы матки, возможно назначение ослабленным больным),
 2. гемцитабин 900 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни и доцетаксел 100 мг/м² в/в в 8-й день при поддержке Г-КСФ 150 мкг/м² п/к с 9-го по 15-й дни (после дистанционного облучения малого таза целесообразно редуцировать дозу гемцитабина до 675 мг/м², доцетаксела до 75 мг/м², возможно использование пролонгированной формы Г-КСФ).
 3. доксорубин 50 мг/м² в/в в 1-й день и ифосфамид 5000 мг/м² в/в 24-часовая инфузия в 1-й день (+ месна из расчета 120% от дозы ифосфамида в/в одновременно с ним) каждые 3 нед.;
 4. доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день и дакарбазин 750 мг/м², растворенный вместе с дакарбазином, в/в 96-часовая инфузия каждые 3 нед.;
 5. гемцитабин 1800 мг/м² в/в 3-часовая инфузия и дакарбазин 500 мг/м² в/в каждые 2 нед. (всего 12 курсов);
 6. гемцитабин 800 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни и винорелбин 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
- При диссеминированных стромальной саркоме матки низкой степени злокачественности и гормонопозитивной лейомиосаркоме матки возможна гормонотерапия.

Применяют:

1. летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно;
 2. анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно;
 3. эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно;
 4. мегестрола ацетат 160 мг внутрь 2 раза в сут. ежедневно;
 5. медроксипрогестерона ацетат 500 мг/сут. внутрь ежедневно;
 6. гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней;
 7. бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней;
 8. лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней.
- При прогрессировании РТМ после 1-й линии ХТ рекомендуется применение 2-й линии ХТ (6 курсов ХТ либо до прогрессирования или непереносимой токсичности).

Применяют:

1. цисплатин 60 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.;
2. карбоплатин АУС 5 в/в в 1-й день каждые 3 нед.;
3. ифосфамид 1200 мг/м² в/в 1-часовая инфузия в 1–3-й дни каждые 3 нед. (+ месна из расчета 120% от дозы ифосфамида в/в одновременно с ним в 1–3-й дни);
4. топотекан 1,25 мг/м² с 1-го по 5-й дни каждые 3 нед.;

5. паклитаксел 135 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. или 60–80 мг/м² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 3 нед.;
6. оксалиплатин 130 мг/м² каждые 3 нед.;
7. пегилированный липосомальный доксорубин 40–50 мг/м² каждые 4 нед.;
8. доксорубин 50 мг/м² в/в каждые 3 нед.;
9. доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 нед.;
10. бевацизумаб 7,5–15 мг/кг в/в каждые 2–3 нед..

При позднем рецидиве (более 6 мес. от окончания первичного лечения) возможно повторение 1-й линии ХТ. Если больной ранее проводилась дистанционная ЛТ, дозы паклитаксела, ифосфамида и гемцитабина как в монорежиме, так и в комбинациях рекомендуется редуцировать на 20%.

- При прогрессировании лейомиосаркомы, эндометриальной стромальной саркомы матки высокой степени злокачественности и недифференцированной саркомы матки рекомендована как монокимиотерапия, так и не использованные режимы 1-й линии.

Применяют следующие режимы:

1. дакарбазин 1200 мг/м² в/в каждые 3 нед. (всего 8 курсов);
2. гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 нед.;
3. эпирубицин 75 мг/м² в/в каждые 3 нед.;
4. ифосфамид 1500 мг/м² в/в в 1–5-й дни каждые 4 недели (+ месна из расчета на 120% от дозы ифосфамида в/в);
5. липосомальный доксорубин 50 мг/м² в/в каждые 4 нед.;
6. пазопаниб 800 мг/сут. внутрь;
7. темозоломид 50–75 мг/м²/сут. внутрь в течение 6 из 8 недель или 180 мг/м²/сут. внутрь в 1–5-й дни каждые 4 нед.;
8. эрибулин 1,4 мг/м² в/в каждые 3 нед.;
9. трабектедин 1,5 мг/м² в/в 24-часовая инфузия каждые 3 нед. (при лейомиосаркоме матки ранее должны применяться антрациклины);
10. винорелбин 30 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.;
11. доцетаксел 36 мг/м² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 нед.

Пазопаниб, темозоломид и эрибулин применяют при прогрессировании на цитостатической терапии.

3.5. Лечение прогрессирования РТМ

- При рецидиве РТМ в культе влаглища или одиночном метастазе во влаглище без предшествующей ЛТ рекомендуется сочетанная ЛТ или удаление опухоли с последующей сочетанной ЛТ.
- При рецидиве РТМ в культе влаглища после брахитерапии рекомендуется удаление опухоли с последующей дистанционной ЛТ.
- При рецидиве в культе влаглища после сочетанной ЛТ возможно удаление опухоли или проведение внутритканевой ЛТ под контролем методов

визуализации; при отсутствии условий для проведения хирургического лечения и ЛТ возможна ХТ.

- ГТ целесообразна только при эндометриоидном РТМ, экспрессирующем рецепторы стероидных гормонов. Следует помнить о низкой эффективности системного лекарственного лечения при прогрессировании в зоне облучения.
- При регионарных метастазах РТМ рекомендуется ЛТ или лимфаденэктомия с последующей ЛТ. Возможно дополнительное системное лекарственное лечение.
- При солитарных поздних отдаленных метастазах РТМ рекомендуется рассмотреть возможность хирургического лечения. При отдаленных метастазах высокодифференцированного РТМ, а также при больших отдаленных невисцеральных метастазах эндометриоидного РТМ, экспрессирующего рецепторы стероидных гормонов, в отсутствие клинических проявлений возможна ГТ (при последующем прогрессировании показана ХТ). При отдаленных метастазах умеренно- и низкодифференцированного РТМ, больших отдаленных метастазах, а также при наличии клинических проявлений целесообразна ХТ, при необходимости в сочетании с паллиативной ЛТ. При дальнейшем прогрессировании показана паллиативная помощь или включение в клинические испытания новых цитостатиков или таргетных препаратов.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Рекомендуется следующий алгоритм наблюдения за пациентками:

1. физикальное обследование, в том числе гинекологический осмотр, каждые 3 мес. в течение 3 лет, затем каждые 6 мес. в течение еще 2 лет;
2. цитологическое исследование мазков со слизистой культи влагалища у необлученных больных каждые 3 мес. в течение 2 лет, затем каждые 6 мес. в течение еще 3 лет;
3. рентгенография органов грудной клетки 1 раз в год;
4. УЗИ органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства каждые 3 мес. в течение 2 лет, затем каждые 6 мес. в течение еще 3 лет;
5. у больных серозным РТМ, РТМ поздних стадий, а также при исходно повышенном уровне СА-125 в сыворотке — определение уровня СА-125 перед каждым посещением врача;
6. МРТ и КТ — по показаниям.

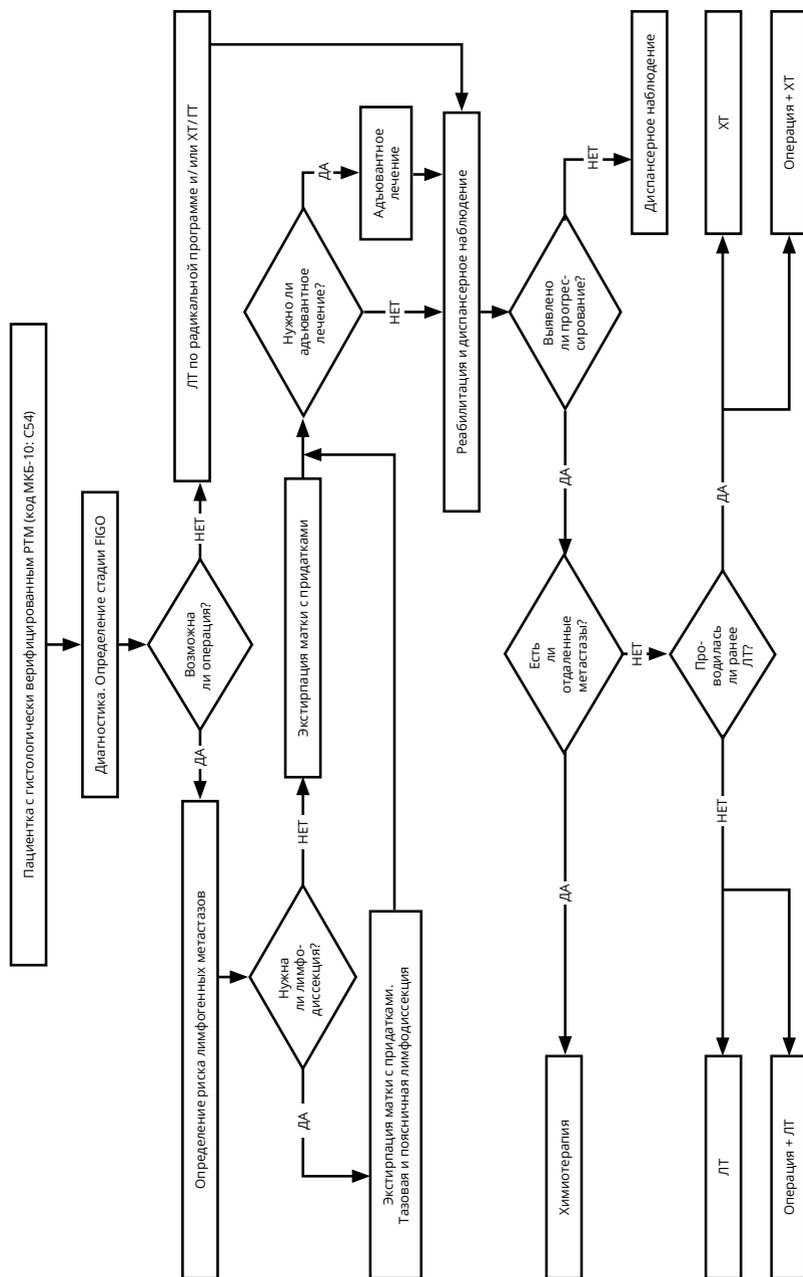


Рисунок 1. Алгоритм диагностики и лечения большого рака тела матки