

СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ I И II СТАДИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ташкентская Медицинская Академия Термезиской филиал¹

Республиканский специализированный Научно-практический Медицинский

Центр Онкологии и Радиологии Сурхандарьинской филиал²

М. С. Саломов¹, М. А. Рахматуллаева¹, Г. А. Жураева¹, А. А. Кенжаев²

Актуальность. Рак шейки матки является четвертой по значимости причиной смертности от рака у женщин, и по оценкам, в 2020 году во всем мире от него умрет 342 000 человек. По расчетным данным ВОЗ, опубликованным в 2022 г., в Европейском регионе рак шейки матки ежегодно диагностируется у примерно 60 000 женщин и более 32 000 женщин ежегодно умирают от этого предотвратимого заболевания. Самые высокие показатели заболеваемости и смертности наблюдаются в странах Африки к югу от Сахары и Юго-Восточной Азии. [3] Наиболее важным фактором риска является вирус папилломы человека (ВПЧ), который может вызывать мутации, влияющие на механизмы клеточного цикла. Рак шейки матки стал в значительной степени предотвратимым после разработки вакцин против ВПЧ и внедрения скрининга мазков Папаниколау и тестирования на ВПЧ. Четырехвалентная вакцина эффективна против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18, в то время как нонавалентная вакцина эффективна против ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, и 58. Широкое применение вакцины имеет решающее значение для снижения заболеваемости раком шейки матки.[2] Существует ряд различных ВПЧ-ВР, которые могут вызывать предрак и рак шейки матки. Наиболее значимыми ВПЧ высокого риска являются ВПЧ16 и 18, поскольку они являются причиной приблизительно 70 % случаев рака шейки матки по всему миру. Профилактическая вакцинация путем внутримышечного введения вирусоподобных частиц запускает процесс образования антител, защищающих от будущих ВПЧ-инфекций. [Arbyn M, Xu L, Simoens C, 2018]. Кроме того, распространенность скрининга на рак шейки матки в странах с низким уровнем дохода остается недостаточной [path.org/resources/global-hpv2021]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) призвала к разработке глобального плана действий, основанного на трехэтапном подходе, включающем вакцинацию против ВПЧ не менее 90% девочек старше 15 лет; скрининг не менее 70% женщин в возрасте от 35 до 45 лет, по крайней мере, дважды; и лечение более 90%

выявленных при скрининге предраковых поражений. Оперативное лечение является основным методом лечения рака шейки матки на ранних стадиях. Однако в случае локального рака шейки матки химиотерапия обладает более высокой эффективностью лечения. Оптимизация современных хирургических методов, конформной лучевой терапии и брахитерапевтического лечения с визуализацией, улучшает исход заболевания и качества жизни пациентов после лечения.

Обновления в руководстве по этапированию FIGO 2018

После обновления системы стадирования Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) в 2018 году Американский объединенный комитет по раку (AJCC) также обновил свою систему стадирования TNM (9-е издание), которая была опубликована в 2021 году и согласована с FIGO. А именно, эти изменения AJCC включали в себя исключение латерального распространения заболевания из обозначения T1a, добавление T1b3 (соответствующего FIGO IB3), уточнение статуса ВПЧ и влияние результатов визуализации и патологических находок на стадию.

В таблице 1 представлены изменения, произошедшие в период с 2009 по 2018 год в системах промежуточного контроля FIGO

| AJCC 9-издание | FIGO | 2009 г FIGO система (изменения выделены жирным шрифтом) | 2018 г FIGO система |
|----------------|------|--|---|
| T1 | I | Локализуется в шейке матки | Локализуется в шейке матки |
| T1a | IA | Инвазивная карцинома, диагностируемая только с помощью микроскопии при максимальной глубине инвазии <5 мм и боковом распространении <7 мм | Инвазивная карцинома, диагностируемая только с помощью микроскопии при максимальной глубине инвазии <5 мм |

| | | | |
|------|-----|---|--|
| T1a1 | IA1 | Стромальная инвазия <3 мм в глубину | Стромальная инвазия <3 мм в глубину |
| T1a2 | IA2 | Стромальная инвазия ≥ 3 мм и <5 мм в глубину | Стромальная инвазия ≥ 3 мм и <5 мм в глубину |
| T1b | IB | Инвазивная карцинома глубиной более 5 мм, ограниченная шейкой матки | Инвазивная карцинома глубиной более 5 мм, ограниченная шейкой матки |
| T1b1 | IB1 | — Размер опухоли ≤ 4 см | Глубина ≥ 5 мм и <2 см в наибольшем измерении |
| T1b2 | IB2 | — Размер опухоли ≤ 4 см | ≥ 2 см и <4 см в наибольшем измерении |
| T1b3 | IB3 | Без предварительного назначения | ≥ 4 см и ограничивается шейкой матки |
| T2 | II | Опухоль выходит за пределы матки, но не распространяется на нижнюю треть влагалища или боковую стенку малого таза | Опухоль выходит за пределы матки, но не распространяется на нижнюю треть влагалища или боковую стенку малого таза |
| T2a | IIA | Поражение ограничено верхними двумя третями влагалища без | Поражение ограничено верхними двумя третями влагалища без |

| | | | |
|------------------------------|------|--|--|
| | | параметрического поражения | параметрического поражения |
| T2a1 | IIA1 | Поражение верхней части влагалища и <4 см в наибольшем размере | Поражение верхней части влагалища и <4 см в наибольшем размере |
| T2a2 | IIA2 | Вовлечение верхней части влагалища и максимальный размер ≥ 4 см | Вовлечение верхней части влагалища и максимальный размер ≥ 4 см |
| T2b | IIB | С инвазией параметрия, но не до боковой стенки таза | С инвазией параметрия, но не до боковой стенки таза |
| Радиологические исследование | | Результаты рентгенографии запрещены | Результаты рентгенографии влияют на стадию |
| ВПЧ статус | | Без предварительного указания | Специфик ВПЧ статус |

Таблица 1 Краткое описание стадий рака шейки матки на ранних стадиях AJCC, Американский объединенный комитет по раку; FIGO, Международная федерация гинекологии и акушерства; ВПЧ, вирус папилломы человека.

Хирургические методы

Методы сохранения фертильности

Средний возраст пациенток с впервые диагностированным инвазивным раком шейки матки составляет приблизительно 50 лет; таким образом, значительная часть пациенток находится в детородном возрасте. Для этих пациенток с заболеваниями IA1, IA2, IB1 и некоторыми заболеваниями IB2 (максимальный диаметр менее 2 см) могут быть рассмотрены подходы, позволяющие сохранить фертильность, для тех, кто хочет сохранить деторождение. Определение стадии IA1 по FIGO указывает на раннюю стадию микроинвазивного заболевания с глубиной инвазии менее 3 мм и без признаков

лимфоваскулярной пространственной инвазии (ИЛВП). Лечение таких пациенток может проводиться консервативно с помощью диагностических процедур иссечения шейки матки, таких как конусная биопсия или конизация, или, в качестве альтернативы, с использованием процедуры электрохирургического иссечения петли (LEEP). Эти процедуры являются как диагностическими, так и терапевтическими и направлены на полное удаление подозрительного очага для адекватной патологической оценки глубины, ИЛВП, краевого статуса, окрашивания на ВПЧ и гистологического определения подтипов.

Конизация шейки матки — оперативный метод лечения в сфере гинекологии и онкологии, при котором удаляется часть шейки матки в виде конуса с лечебной или диагностической целью. Иссечению подлежит патологически измененная ткань цервикального канала и часть шейки матки. Удаленные в ходе операции ткани отправляются на гистологическое исследование, в ходе которого определяется наличие патологически измененных клеток по линии среза. При отсутствии таких клеток лечение можно считать радикальным, в противном случае назначается операция в большем объеме. При дисплазии и раке шейки матки *in situ* конизация шейки матки оказывается оптимальным вариантом — удаление пораженных патологическим процессом тканей с последующим диагностическим выскабливанием цервикального канала.

При исследовании образцов FIGO IA1 без ИЛВП риск поражения лимфатических узлов минимален (<1%) и, как правило, не показано картирование сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) или тазовая лимфаденэктомия.10-12 Для пациенток, достигших репродуктивного возраста или не заинтересованных в сохранении фертильности и подходящих по медицинским показаниям, экстрафасциальная/простая гистерэктомия (тип А) также может быть рекомендована. может быть предложено в качестве окончательного лечения с помощью вагинального, лапароскопического или минимально инвазивного метода. Недавно были опубликованы результаты многоцентрового проспективного исследования ConCerv, в котором приняли участие 100 пациенток с опухолями IA2-IB1 1-2 степени, с глубиной инвазии менее 10 мм, без ИЛВП и с отрицательными границами после конизации, что позволило пациенткам выбрать сохранение фертильности (только хирургическая оценка узлов) или простой гистерэктомия плюс оценка состояния узлов. Авторы сообщили, что частота поражения лимфатических узлов в этой когорте составила 5% (из которых 67% были опухолями IB1), а частота неудач за 2 года составила 3,5%.

Радикальная трахелэктомия. В дополнение к пациентам с IA1 (рассмотренным выше), пациенты с заболеваниями IA2 и IB1, как правило, также имеют право на операцию по сохранению фертильности, если это необходимо, а именно радикальную трахелэктомию. Простая трахелэктомия удаляет большую часть шейки матки, но не выводит ее за пределы анатомических границ самой шейки матки и, таким образом, должна проводиться только при заболеваниях *in situ* или IA1. У пациентов с заболеваниями IA2 и IB1 и опухолями размером 2 см и менее радикальная трахелэктомия включает в себя резекцию большей части шейки матки, а также дополнительного онкологического поля. В частности, удаляется большая часть шейки матки, и следует провести разрез еще на 1-2 см вдоль сводов влагалища с параметрической резекцией, визуализировать мочеточники и отделить их от шейки матки, а маточно-крестцовые связки разделить на 1-2 см кзади от шейки матки, сохранив подчревное нервное сплетение. По сравнению с микроинвазивными заболеваниями, пациенты с IA2 и IB1 имеют повышенный риск лимфатических метастазов, поэтому тазовая лимфаденэктомия с картированием СЛУ должна выполняться одновременно с радикальной трахелэктомией, и этот вопрос обсуждается отдельно. Основным преимуществом открытого абдоминального доступа является улучшенный доступ к параметрам. В ряде учреждений сообщалось о результатах радикальной трахелэктомии. трахелэктомия у пациентов с опухолями размером от 2 до 4 см со смешанными результатами. В серии наблюдений из 29 пациентов с опухолями размером от 2 до 4 см была выполнена трахелэктомия, и после среднего периода наблюдения в 44 месяца только у одного из них произошел рецидив; однако 45% из них перенесли завершающую гистерэктомию из-за дополнительных факторов риска, а 21% продолжили получать адъювантную химиолучевую терапию.²⁰ В одном исследовании было выявлено, что пациенты на ранних стадиях с опухолями размером более 2 см имели значительно худшую 5-летнюю безрецидивную выживаемость после трахелэктомии по сравнению с пациентами с опухолями размером менее 2 см, абсолютная разница составила 13% ($p=0,039$).^[19] Эти исследования подчеркивают повышенный риск рецидива опухолей размером от 2 до 4 см при трахелэктомии, и, как таковая, гистерэктомия с рассечением тазовых узлов остается стандартом лечения. Рекомендации по проведению трахелэктомии у этих пациентов остаются в силе. Совсем недавно медицинские учреждения внедрили малоинвазивные методы (лапароскопическую и роботизированную) трахелэктомии, хотя эти результаты не сравнивались напрямую с открытой трахелэктомией.

Продолжающийся межведомственный ретроспективный анализ, проводимый доктором медицинских наук Андерсоном, направлен на сравнение результатов применения открытых и минимально инвазивных методов (лапароскопических или роботизированных) радикальной трахелэктомии.[1]. Во время обучения пациентов и получения информированного согласия пациентки должны быть осведомлены о том, что беременность после трахелэктомии сопряжена с повышенным риском выкидыша и преждевременных родов. Процент успешных родов составляет около ~60%.[18,31] Что касается нечеткой, неаденокарциномы и неаденосквамозной гистологии: гистологические исследования шейки матки, такие как мелкоклеточные/нейроэндокринные опухоли, аденокарцинома желудка или злокачественная аденома, не подходят для хирургических вмешательств, позволяющих сохранить фертильность, даже радикальной трахелэктомии, учитывая их особенно агрессивный характер и отсутствие доказательств эффективности.[19] Для наблюдения после лечения ранних стадий заболевания с целью сохранения фертильности, Национальная комплексная онкологическая сеть (NCCN) рекомендует проводить обследование с интервалом 3-6 месяцев в течение 2 лет, затем каждые 6-12 месяцев до 5 лет, а затем ежегодно. Цитологическое исследование шейки матки следует проводить не реже одного раза в год (таблица 2), хотя его значение после радикальной трахелэктомии на сегодняшний день неясно.[8]

Таблица 2

| Стадия | Варианты лечения | Наблюдение после лечение |
|--|---|--|
| I: Карцинома локализуется строго в шейке матки IA1: Измеренная стромальная инвазия на глубину ≤ 3 мм | Конизация, или конусная биопсия, или экстрафасциальная (т.е. простая) гистерэктомия без лимфаденэктомии | Сбор анамнеза и физикальный осмотр/осмотр органов малого таза каждые 3-6 месяцев в течение первых 2 лет, \pm мазок Папаниколау и анализ ДНК на ВПЧ, затем каждые 6-12 месяцев в течение следующих 3 лет, |

| | | |
|--|---|--|
| | | затем ежегодно. Цитологический скрининг не реже одного раза в год |
| IA2: Измеренная инвазия стромы >3 мм и ≤5 мм в глубину | Модифицированная радикальная гистерэктомия с лимфаденэктомией | Сбор анамнеза и физикальный осмотр/осмотр органов малого таза каждые 3-6 месяцев в течение первых 2 лет, ± мазок Папаниколау и анализ ДНК на ВПЧ, затем каждые 6-12 месяцев в течение следующих 3 лет, затем ежегодно. Цитологический скрининг не реже одного раза в год |
| IB: Инвазивная карцинома с измеренной глубиной инвазии >5 мм (выше IA стадии), поражение ограничено шейкой матки IB1: Инвазивная карцинома с глубиной стромальной инвазии >5 мм и наибольшим размером менее 2 см. | см. Модифицированная радикальная гистерэктомия с лимфаденэктомией/взятием проб сторожевого лимфатического узла (СЛУ) ± адьювантная терапия | Сбор анамнеза и физикальный осмотр/осмотр органов малого таза каждые 3-6 месяцев в течение первых 2 лет, мазок Папаниколау и анализ ДНК на ВПЧ, затем каждые 6-12 месяцев в течение следующих 3 лет, затем ежегодно. Цитологический скрининг не реже одного раза в год |
| Кандидаты, желающие сохранить фертильность возраст <40 лет; размер поражения ≤2 см, гистология низкого риска (плоскоклеточная карцинома, аденокарциномы и аденосквамозные опухоли), отрицательные лимфатические узлы стадии от IA1 до IB1: радикальная трахелэктомия, простая трахелэктомия, конизация | | |

| | | |
|--|---|---|
| нехирургические методы лечения с учетом сопутствующих заболеваний на стадии IA1-IB1: радикальная лучевая терапия с использованием внешнего лучевой терапии с последующей брахитерапией | | |
| IB2: Инвазивная карцинома >2 см и ≤4 см в наибольшем размере | Модифицированная радикальная гистерэктомия с лимфаденэктомией / СЛУ) + адъювантная терапия | Сбор анамнеза и физикальный осмотр/осмотр органов малого таза каждые 3-6 месяцев в течение первых 2 лет, ± мазок Папаниколау и анализ ДНК на ВПЧ, затем каждые 6-12 месяцев в течение следующих 3 лет, затем ежегодно. Цитологический скрининг не реже одного раза в год |
| IB3: Инвазивная карцинома наибольшего размера >4 см | Окончательное химиолучевое лечение в дозе 45-50,4 Гр в 25-28 приемов с одновременным еженедельным применением цисплатина в дозе 40 мг/м ² с последующей брахитерапией. | После завершения лечения с помощью МРТ (или ПЭТ-КТ) через 3 месяца подумайте о повторном обследовании через 12 месяцев. Сбор анамнеза и физикальный осмотр/осмотр органов малого таза каждые 3-6 месяцев в течение первых 2 лет, ± мазок Папаниколау и тестирование ДНК на ВПЧ, затем каждые 6-12 месяцев в течение |

| | | |
|---|--|---|
| | | следующих 3 лет, затем ежегодно* |
| <p>ПА: Поражение ограничено двумя третями влагалища без параметрического вмешательства</p> <p>ПА1: Инвазивная карцинома наибольшего размера менее 4 см</p> <p>ПА2: Инвазивная карцинома наибольшего размера более 4 см</p> | <p>Окончательное химиолучевое лечение в дозе 45-50,4 Гр в 25-28 приемов с одновременным еженедельным применением цисплатина в дозе 40 мг/м² с последующей брахитерапией</p> | <p>После завершения лечения с помощью МРТ (или ПЭТ-КТ) через 3 месяца подумайте о повторном обследовании через 12 месяцев. Сбор анамнеза и физикальный осмотр/осмотр органов малого таза каждые 3-6 месяцев в течение первых 2 лет, ± мазок Папаниколау и тестирование ДНК на ВПЧ, затем каждые 6-12 месяцев в течение следующих 3 лет, затем ежегодно*</p> |
| <p>ПВ: С поражением параметрия, но не до тазовой стенки</p> | <p>Окончательное химиолучевое лечение в дозе 45-50,4 Гр в 25-28 приемов с одновременным еженедельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м² с последующей брахитерапией</p> | <p>После завершения лечения с помощью МРТ (или ПЭТ-КТ) через 3 месяца подумайте о повторном обследовании через 12 месяцев. Сбор анамнеза и физикальный осмотр/осмотр органов малого таза каждые 3-6 месяцев в течение первых 2 лет, ± мазок Папаниколау и тестирование ДНК на</p> |

| | | |
|--|--|---|
| | | ВПЧ, затем каждые 6-12 месяцев в течение следующих 3 лет, затем ежегодно* |
|--|--|---|

Таблица 2 Краткое описание вариантов лечения и стратегий эпиднадзора при раке шейки матки IA-IV стадии *Стратегии эпиднадзора после лечения в разных учреждениях по всему миру сильно различаются. На сегодняшний день отсутствуют качественные данные о дополнительной полезности рутинного цитологического обследования и диагностических результатах МРТ или ПЭТ-КТ после лечения. Таким образом, эти тесты часто используются с учетом факторов риска развития опухоли и стадии заболевания. 28 52 53 ВПЧ, вирус папилломы человека; МРТ, магнитно-резонансная томография; ПЭТ-КТ, позитронно-эмиссионная томография-компьютерная томография; СЛУ, сторожевой лимфатический узел.

Тактика у больных отсутствие фертильности

Для пациенток со стадией от IA2 до IB1, достигших детородного возраста или не заинтересованных в сохранении фертильности, или с опухолями более 2 см (IB2), стандартным методом лечения является модифицированная радикальная гистерэктомия (тип В) или радикальная гистерэктомия (тип С1) с тазовой лимфаденэктомией. Выбор хирургом модифицированной радикальной гистерэктомии по сравнению с радикальной гистерэктомией зависит от степени поражения. Например, при IA1-й стадии заболевания с инвазии лимфоваскулярным пространстве (ИЛВП) или IA2-й стадией наиболее подходящим может быть модифицированный радикальный подход (класс В по Керлеу/Морроу), в то время как при IB1/2-й или более тяжелой стадии может потребоваться радикальная гистерэктомия (класс С1/С2 по Керлеу/Морроу). В таких случаях гистерэктомия всегда проводится в лечебных целях с целью полного удаления очага заболевания с отрицательным краем, всей шейки матки. Одновременная овариэктомия необязательна и может зависеть от различных факторов, таких как возраст и состояние в период менопаузы. Некоторые центры считают гистологическое исследование аденокарциномы показанием для одновременной овариэктомии, хотя это противоречиво. Подробные описания процедур приведены в хирургической классификации Керлеу и Морроу от 2008 года²⁹, которая заменила классификацию Пивера-Ратледжа-Смита, и кратко изложена ниже.[24] Как обсуждалось выше,

модифицированная радикальная гистерэктомия полностью удаляет матку и шейку матки через открытый лапаротомный разрез. Рекомендуется оставить влагалищный край на расстоянии 1-2 см, двусторонние мочеточники вскрыть и отсечь от шейки матки, а параметрии также удалить на 1-2 см по горизонтали, как и маточно-крестцовые связки. Весь параметрий иссекается до внутренних подвздошных сосудов, что особенно важно при опухолях с подозрением на латеральное поражение параметрия. Радикальная гистерэктомия C1 также направлена на сохранение подчревного нервного сплетения (щадящий нерв) и разделяет маточно-крестцовые связки по крайней мере на 2 см кзади от шейки матки. Выбор заболевания ПА1 также может быть рассмотрен для гистерэктомии в зависимости от резектабельности вагинального компонента заболевания и размера опухоли (<4 см). Пациентов с опухолями IB3 (>4 см) и более следует направлять на обязательную химиолучевую терапию, хотя в некоторых зарубежных практиках по-прежнему считается стандартом предварительное хирургическое вмешательство при опухолях IB3.

Абдоминальная радикальная гистерэктомия

В сравнении с малоинвазивной хирургией в последние годы все большее внимание уделяется рекомендации абдоминальной радикальной гистерэктомии по сравнению с малоинвазивными/лапароскопическими подходами. В проспективном рандомизированном клиническом исследовании, спонсируемом Medtronic и MD Anderson, с целью оценки отсутствия неполноценности, 631 пациентка была случайным образом распределена на открытую операцию или минимально инвазивный лапароскопический подход к радикальной гистерэктомии. Руки были хорошо сбалансированы с учетом стадии FIGO, гистологии, возраста и работоспособности. Большинство (92%) пациентов были отнесены к “старой” группе IB1 на основе классификации по FIGO 2009 года (опухоли <4 см), которая теперь включает как IB1, так и IB2, и исключает IB3 (опухоли >4 см) в соответствии с классификацией по FIGO 2018 года. Оценка безрецидивной выживаемости через 4,5 года (первичная конечная точка) выявила значительное абсолютное снижение безрецидивной выживаемости на 10,6% (86% против 96,5%) при минимально инвазивном подходе. Рецидивы чаще всего наблюдались в области свода влагалища или малого таза. В дополнение к этому выводу был проведен систематический обзор и мета-анализ более 9000 пациенток в 15 центрах, который показал, что ОР составил 1,71 (вероятность на 71% выше рецидива или смерти) у тех, кто перенес минимально инвазивную гистерэктомию, по сравнению с теми, кто

перенес открытую операцию.[12] В противовес этим исследованиям, вышеупомянутые авторы исследования ConServ отметили, что их благоприятный показатель неудач в 3,5% (хотя и при более коротком сроке наблюдения) был достигнут в когорте, в которой 96% пациентов получили минимально инвазивный хирургический доступ. В настоящее время проводится проспективное исследование (SHAPE, NCT01658930), в котором изучается потенциальная роль простой гистерэктомии у пациенток с низким риском в сравнении со стандартной радикальной гистерэктомией; однако в настоящее время в этом исследовании не проводится стратификация пациентов в зависимости от минимально инвазивного или открытого подхода.

Оценка состояния тазовых лимфатических узлов

Только у пациентов со стадией заболевания IA1 без дополнительных факторов риска достаточно щадящего или не щадящего фертильность подхода к хирургическому вмешательству. Однако при IA1-й стадии с ИЛВП или любой стадии IA2 или выше показано хирургическое обследование тазовых лимфатических узлов, поскольку даже у этих пациентов на ранних стадиях более чем в 5% случаев может быть скрытое поражение лимфатических узлов, и обычно оно заключается в картировании лимфатического узла и тазовой лимфаденэктомии.³² На сегодняшний день не было получено качественных проспективных данных, подтверждающих отсутствие взятия проб тазовых лимфатических узлов у этих пациентов. Хирургические методы взятия пробы из узла в данном обзоре подробно не рассматриваются.

Методы адъювантного облучения

Послеоперационное облучение органов малого таза.

После модифицированной радикальной гистерэктомии хирургические образцы оцениваются на наличие факторов риска, которые могут потребовать проведения адъювантной терапии. GOG 92 — это рандомизированное клиническое исследование III фазы, в котором сравнивалось отсутствие дальнейшего лечения и адъювантное облучение после радикальной гистерэктомии и лимфодиссекции у пациенток с IB стадией, поражением лимфатических узлов с определенными факторами риска. Подходящими пациентами были: (1) Наличие ИЛВП, глубокая инвазия в треть стромы, при любом размере опухоли; (2) наличие ИЛВП, инвазия в среднюю треть стромы, размер опухоли ≥ 2 см; (3) Присутствует ИЛВП поверхностная инвазия в одну треть стромы, размер опухоли ≥ 5 см; или (4) отсутствует ИЛВП, глубокая или средняя инвазия в одну треть стромы, размер опухоли ≥ 4 см. В исследовании приняли участие 277

пациентов, рандомизированных в соотношении 1:1, и продемонстрировали превосходные онкологические результаты при адъювантной лучевой терапии. Десятилетняя частота местных рецидивов была снижена с 21% до 14% с добавлением лучевой терапии, а 10-летняя общая выживаемость увеличилась в пользу лучевой терапии на 9% (71% против 80%, $p=0,074$). На сегодняшний день стандартной практикой является послеоперационная лучевая терапия органов малого таза. в этой популяции пациентов.

Послеоперационное химиолучевое лечение

Существует несколько рандомизированных исследований, позволяющих определить, какие пациенты могут получить пользу от добавления химиотерапии к адъювантной лучевой терапии. Хотя исследуемые группы остаются довольно неоднородными, можно сделать некоторые выводы относительно оптимального отбора пациентов. Исследование GOG 109/SWOG 8797/RTOG 9112 было клиническим исследованием III фазы, в ходе которого оценивалась роль адъювантной химиолучевой терапии в сравнении с только лучевой терапией при раке шейки матки на ранних стадиях высокого риска. Группу высокого риска определяли как стадию IA1, IB, IIA после радикальной гистерэктомии и тазовой лимфодиссекции, либо с положительным поражением тазовых лимфатических узлов, параметриальным поражением, либо с положительными краями хирургического вмешательства. Пациенты в группе оперативного вмешательства получали цисплатин в дозе 70 мг/м² + 5-флуоурацил в дозе 1000 мг/м² каждые 3 недели в течение четырех циклов (два цикла одновременно и два адъювантной). Добавление четырех циклов цисплатина и 5-флуоурацила обеспечило 4-летнюю выживаемость без прогрессирования заболевания, которая составила 80% по сравнению с 63% при использовании только лучевой терапии, и 4-летнюю общую выживаемость, которая составила 10% (81% по сравнению с 71% при использовании только лучевой терапии) [27].

Исследование STARS - это китайское клиническое исследование III фазы с участием более 1000 пациентов, впервые опубликованное в 2021 году, в котором использовались несколько более широкие критерии включения, но также ставился вопрос о выборе только адъювантной лучевой терапии по сравнению с химиолучевой терапией (еженедельный прием цисплатина) и третьей группой последовательной химиотерапии “сэндвич” (два цикла цисплатина и паклитаксела, затем следует лучевая терапия, а затем два дополнительных курса химиотерапии). В исследование были

включены пациентки, перенесшие гистерэктомию и тазовую лимфодиссекцию со стадией заболевания от IB1 до IIА2 и с любым из следующих факторов риска: ИЛВП, глубокая инвазия стромы, положительный результат на тазовые узлы, положительные границы или инвазия параметрия (92,3% имели открытый хирургический доступ). Это исследование показало улучшение безрецидивной выживаемости и общей выживаемости в течение 3 лет при последовательном химиолучевом лечении по сравнению с только лучевой терапией (безрецидивная выживаемость 90% против 82% при одной лучевой терапии, $p=0,01$), а также улучшение безрецидивной выживаемости по сравнению с одновременной химиолучевой терапией (90% против 85% при химиолучевой терапии, $p=0,01$).³⁵ При медиане наблюдения в 4,7 года отдаленные метастазы уменьшились почти вдвое при применении комбинированной терапии по сравнению с двумя другими группами (6,5% комбинированной терапии, 10,6% лучевой терапии, 11% химиолучевой терапии; $p=0,05$ и $0,04$ соответственно). Комбинированный режим лечения дал скромное, но значительное преимущество в общей 5-летней выживаемости по сравнению только с лучевой терапией - 4% и 5% при анализе намерения к лечению и в соответствии с протоколом соответственно. Сэндвич-терапия имела тенденцию к улучшению выживаемости по сравнению с химиолучевой терапией при анализе каждого протокола, но была незначительной ($p=0,07$). Поскольку STARS использовали более широкий критерий включения, некоторые пациенты, подходящие для GOG 92, возможно, также имели право на получение STARS, что размывало показания к химиотерапии на ранних стадиях. Текущее исследование GOG 0263 направлено на уточнение отбора пациентов для одновременной системной терапии путем оценки роли адьювантной химиолучевой терапии в сравнении с только лучевой терапией у пациентов с I-II стадиями заболевания и факторами среднего риска (глубокая инвазия на треть; средняя инвазия на треть и опухоль ≥ 2 см; или поверхностная инвазия на треть и только на треть). опухоль ≥ 5 см).[9]

В отличие от STARS, в исследовании OUTBACK (NCT01414608) оценивалась дополнительная химиотерапия, начинающаяся после химиолучевой терапии, и в него были включены 919 пациентов. Первоначальные данные за 5 лет были представлены в виде резюме. Исследование включало как ранний, так и местнораспространенный рак шейки матки (FIGO 2008, стадия IB1 и наличие узловых образований, IB2, II, IIIB или IVA) и предварительно показало, что при добавлении химиотерапии outback не было никакой пользы в выживаемости без прогрессирования (63% случаев в outback против

61% химиолучевой терапии), и 5-годичная общая выживаемость была схожей (72% в отдаленных районах против 71% при химиолучевой терапии). Эти результаты, возможно, привели к предварительному ограничению некоторых институциональных практик проведения дополнительной адъювантной химиотерапии после химиолучевой терапии, хотя результаты STARS показывают некоторую перспективу раннего начала химиотерапии для уменьшения отдаленных результатов. В настоящее время четкими показаниями для послеоперационной химиолучевой терапии у пациентов являются положительные результаты в тазовых лимфатических узлах, вовлечение параметрия и положительные хирургические границы, непригодные для повторной резекции, а краткое описание показаний к адъювантному лечению после операции приведено во вставке 1. Следует отметить, что в настоящее время проводится исследование (INTERLACE trial), посвященное роли неоадъювантной индукционной химиотерапии с использованием карбоплатина и паклитаксела в популяции, преимущественно с местнораспространенными заболеваниями, но это позволяет пациентам со стадией IB2 диагностировать заболевание IVa.[33]

Примечание

Показания к проведению адъювантной терапии после операции по поводу рака шейки матки

Установленные в настоящее время показания к проведению адъювантной терапии после операции по поводу рака шейки матки

Факторы высокого риска (“Критерии Питерса”) для проведения адъювантной химиолучевой терапии

Положительные края хирургического вмешательства

Патологически подтвержденное поражение тазовых лимфатических узлов

Наличие параметрических факторов Среднего риска (“Критерии Седлиса”) для проведения адъювантного облучения

Инвазия лимфоваскулярного пространства (ИЛВП) плюс глубокая, на треть, инвазия стромы шейки матки и опухоль любого размера

ИЛВП плюс инвазия в среднюю треть стромы и размер опухоли более 2 см

ИЛВП плюс поверхностная инвазия в одну треть стромы и размер опухоли >5 см

Отсутствие ИЛВП, но глубокая или средняя инвазия в одну треть стромы и размер опухоли >4 см

Окончательное химиолучевое лечение на ранней стадии заболевания

Радикальная химиолучевая терапия обеспечивает высокий уровень контроля заболевания у пациентов на ранних стадиях. Уровень контроля на местном и региональном уровнях достигает 90-95%. Однако утверждать, что все пациенты на ранних стадиях заболевания должны проходить химиолучевое лечение, было бы преувеличением, поскольку некоторые пациенты могут быть излечены только хирургическим путем, и не следует упускать из виду долгосрочную токсичность химиолучевого лечения. Поэтому междисциплинарное обсуждение и тщательный отбор пациентов имеют решающее значение для определения того, какие пациенты подходят для окончательного химиолучевого лечения. На рис. 1А, Б показано рентгенологическое исследование пациентки с FIGO IIa с клиническими признаками поражения верхних отделов влагалища, для которой междисциплинарным советом по опухолям было рекомендовано окончательное химиолучевое лечение.

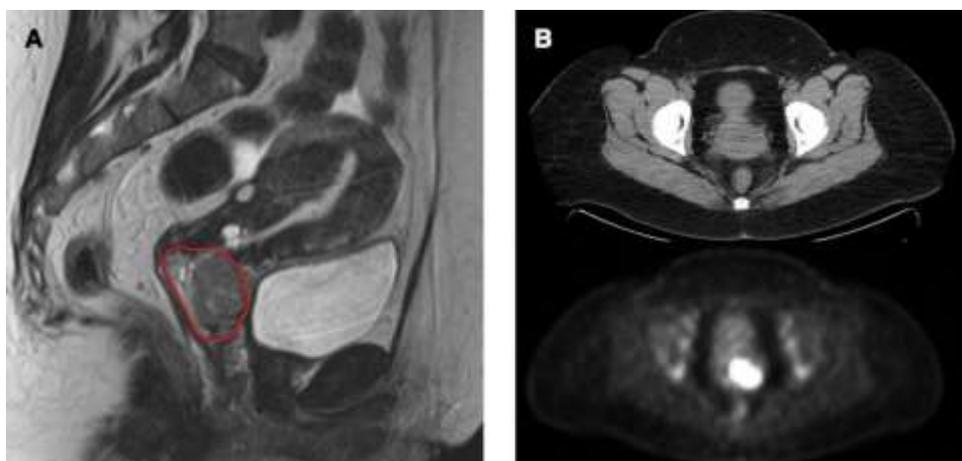


Рисунок 1. Диагностическая визуализация рака шейки матки у 41-летней женщины с болезнью ФИГУ IIa (А): сагиттальная магнитно-резонансная томография (МРТ) с T2-взвешиванием. Условные обозначения: красный цвет - степень выраженности заболевания на МРТ с T2-взвешиванием до начала лечения. (Б) Аксиальная позитронно-эмиссионная томография - компьютерная томография (ПЭТ-КТ) перед началом лечения. Условные обозначения: неконтрастная компьютерная томография (вверху) и ПЭТ-эмиссия с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) (внизу). Заядлое поражение характеризуется интенсивной активностью и максимальным значением SUV 16,1.

Рекомендуется проводить только хирургическое вмешательство у пациентов с риском развития признаков среднего или высокого риска. В исследовании Landoni

пациенты с раком шейки матки IB или IIA стадии были рандомизированы на хирургическое вмешательство, а не только на облучение. Хирургические пациенты со следующими факторами риска получали дополнительное облучение после радикальной гистерэктомии: размер опухоли более 4 см, незатронутая строма шейки матки менее 3 мм, положительные лимфатические узлы или положительные границы. В этой популяции на ранних стадиях большинство пациентов, рандомизированных для хирургического вмешательства (64%), нуждались в дополнительном облучении. Долгосрочная выживаемость и медиана времени до рецидива были одинаковыми в разных группах лечения, а у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, наблюдались более высокие показатели токсичности 2-3 степени, вероятно, из-за двухкомпонентного лечения.[20]

Также было изучено хирургическое вмешательство после неоадьювантной химиотерапии. В исследовании, проведенном Гуптой и соавторами, три цикла неоадьювантного приема паклитаксела и карбоплатина с последующим радикальным хирургическим вмешательством сравнивались с облучением и еженедельным приемом цисплатина у пациентов с заболеваниями IB2, IIA или IIB. Химиолучевая терапия продемонстрировала онкологическое превосходство с абсолютным преимуществом в безрецидивной выживаемости на 7,4% (76,7% против 69,3%). Поздние показатели токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря были схожими.[25]

В таблице 2 представлена сводная информация по стадиям заболевания, при которых рекомендуется химиолучевая терапия. Поскольку высокий процент пациенток с раком шейки матки приходится на возраст от 35 до 50 лет, необходимо обратить особое внимание на хронические токсические эффекты химиолучевой терапии, включая возможную сакральную недостаточность, вторичные злокачественные новообразования, проблемы с кишечником и мочеиспусканием, а также преждевременную менопаузу. Транспозиция яичников из зоны предполагаемого облучения является одной из стратегий снижения риска преждевременной недостаточности яичников. Из-за рисков, связанных с химиолучевой терапией у молодых пациентов, ее применение у пациентов на очень ранних стадиях (от IA1 до IB1), у которых высока вероятность излечения с помощью радикальной трахелэктомии или других местных процедур, неоправданно. Однако при более крупном заболевании ≥ 4 см или при заболевании, выходящем за пределы шейки матки, химиолучевую терапию следует рассматривать как стандарт

лечения. Прежде чем давать окончательные рекомендации по лечению, следует обсудить с пациентом возможность принятия обоснованных совместных решений с акцентом на плюсы и минусы каждого подхода к лечению.

Брахитерапия

В сочетании со снижением токсичности после внешней лучевой терапии с использованием IMRT достижения в области брахитерапии на основе 3D-изображений также привели к дальнейшему снижению токсичности и даже могут похвастаться улучшением локального контроля. Французское исследование “STIC” показало, что, используя методологию трехмерного планирования, авторы смогли снизить степень токсичности 3+ почти вдвое по сравнению с традиционным двухмерным планированием на основе точки А с использованием брахитерапии с низкой мощностью дозы и импульсной мощностью дозы. Кроме того, безрецидивная выживаемость на местном уровне была улучшена на абсолютные 4-8% благодаря использованию 3D-планирования в каждой из трех обследованных групп пациентов.[10]

В глобальном внедрении трехмерного планирования брахитерапии, международная группа IBS-GEC ESTRO-ABS разработала консенсусные рекомендации по планированию брахитерапии на основе КТ.47 48 Улучшенное определение целевых показателей с помощью планирования на основе МРТ позволяет увеличить безопасную дозу до целевого клинического уровня высокого риска (HR-CTV). Для практиков, имеющих доступ к планированию МРТ-моделирования, рабочая группа GEC-ESTRO также разработала рекомендации по брахитерапии на основе МРТ. [13,14]

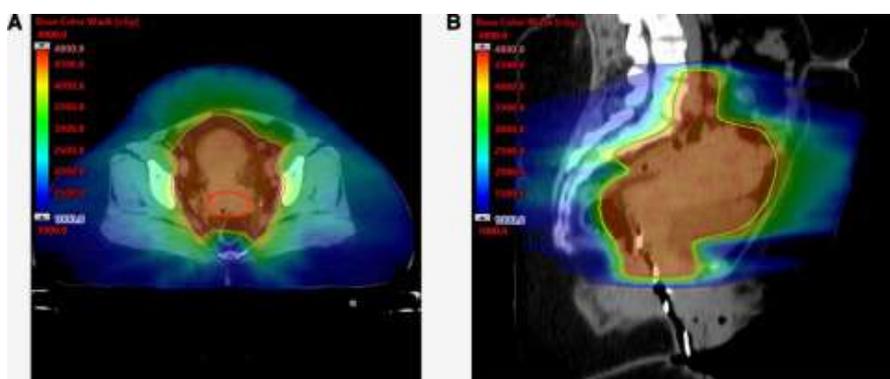


Рисунок 2. Планирование лучевой терапии внешним пучком с использованием лучевой терапии с модулированной интенсивностью (IMRT). (А) Аксиальный план IMRT. Цветное изображение плана IMRT в осевом направлении, при котором в область малого таза вводится 45 Гр в 25 дозах одновременно с

цисплатином. Пациентка моделировалась с помощью альфа-камеры. Для моделирования использовались снимки полного и пустого мочевого пузыря, чтобы обеспечить охват всей шейки матки и дна матки, которое видно спереди. Условные обозначения: красный - общий объем опухоли (GTV); синий - внутренний целевой объем (ITV); зеленый - планируемый целевой объем (PTV) в соответствии с рекомендациями EMBRACE II. (B) Сагиттальный план IMRT. Сагиттальный вид на плане IMRT с интравагинальным маркером для идентификации вагинального канала. Условные обозначения: зеленый=PTV.

Выводы

Хирургические рекомендации варьируются в зависимости от степени заболевания и варьируются от процедур биопсии, таких как конизация холодным ножом, LEEP, трахелэктомия и модифицированная радикальная гистерэктомия. Трахелэктомия может сохранить фертильность, хотя при этом может быть удалена не вся ткань шейки матки, и сопровождается снижением вероятности успешного родоразрешения. Продолжают поступать данные об отдаленных онкологических последствиях малоинвазивной трахелэктомии. При опухолях размером более 2 см следует изменить хирургический подход - радикальную гистерэктомию. Гистерэктомия должна быть рекомендована, если радикальная или модифицированная гистерэктомия показана в качестве окончательного лечения рака шейки матки на ранней стадии. Малоинвазивные подходы к гистерэктомии показали, что безрецидивная выживаемость при этом заболевании снижается примерно на 10%, хотя более современные и продолжающиеся исследования могут помочь выбрать более подходящую пациентку для малоинвазивной хирургии. Пациентам с послеоперационными факторами среднего риска рекомендуется адъювантное облучение, а пациентам с признаками высокого риска следует назначать адъювантную химиолучевую терапию. Окончательная химиолучевая терапия с последующей брахитерапией является стандартом лечения пациентов с опухолями размером 4 см и более, распространяющимися за пределы шейки матки или непригодными для хирургического вмешательства. Модернизированное планирование брахитерапии с помощью MPT направлено на определение более точных целевых показателей для подбора дозы и максимального терапевтического эффекта лучевой терапии при раке шейки матки.

Список литературы:

1. Al-Kalbani, M. · McVeigh, G. · Nagar, H.
Do FIGO stage IA and small (≤ 2 cm) IB1 cervical adenocarcinomas have a good prognosis and warrant less radical surgery?
Int J Gynecol Cancer. 2012; **22**:291-5
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22080884>
[doi: 10.1097/IGC.0b013e3182339fff](https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182339fff)
2. MD Anderson Cancer Center
Conservative surgery for women with low-risk, early-stage cervical cancer. 2019; 14 Oct 2021
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01048853>
3. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069. DOI: 10.1002/14651858.CD009069.pub
4. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20556751>
[doi: 10.1002/14651858.CD001318.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001318.pub2)
5. Charra-Brunaud, C. · Harter, V. · Delannes, M.
Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study
Radiother Oncol. 2012; **103**:305-13
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22633469>
[doi: 10.1016/j.radonc.2012.04.007](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.04.007)
6. Christopherson, W.M. · Nealon, N. · Gray, L.A.
Неинвазивные предвестники аденокарциномы и смешанной аденосквамозной карциномы шейки матки
Cancer. 1979; **44**:975-83
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/476603>
[doi:10.1002/1097-0142\(197909\)44:3<975:AID-CNCR2820440327>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197909)44:3<975:AID-CNCR2820440327>3.0.CO;2-7)
7. Ferrandina, G. · Pedone Anchora, L. · Gallotta, V.

Can we define the risk of lymph node metastasis in early-stage cervical cancer patients? A large-scale, retrospective study

Ann Surg Oncol. 2017; **24**:2311-8

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28608117>

[doi:10.1245/s10434-017-5917-0](https://doi.org/10.1245/s10434-017-5917-0)

8. Global HPV vaccine introduction overview: projected and current national introductions, demonstration/pilot projects, gender-neutral vaccination programs, and global HPV vaccine introduction maps (2006–2023). 2020; 18 Aug 2021

path.org/resources/global-hpv-vaccine-introduction-overview

9. Gynecologic Oncology Group

Randomized phase III clinical trial of adjuvant radiation versus chemoradiation in intermediate risk, stage I/IIa cervical cancer treated with initial radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. ClinicalTrials.gov. Report No.: 2021; 26 Aug 2021

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01101451>

10. Kim, D.-Y. · Shim, S.-H. · Kim, S.-O.

Preoperative nomogram for the identification of lymph node metastasis in early cervical cancer

Br J Cancer. 2014; **110**:34-41

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24231954>

[doi:10.1038/bjc.2013.718](https://doi.org/10.1038/bjc.2013.718)

11. Landoni, F. · Maneo, A. · Colombo, A.

Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer

Lancet. 1997; **350**:535-40

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9284774>

[doi:10.1016/S0140-6736\(97\)02250-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02250-2)

12. Li, D. · Cai, J. · Kuang, Y.

Surgical-pathologic risk factors of pelvic lymph node metastasis in stage Ib1-IIb cervical cancer

Acta Obstet Gynecol Scand. 2012; **91**:802-9

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22486458>

13. Martin-Hirsch, P.P. · Paraskevaidis, E. · Bryant, A. Хирургическое

вмешательство при интраэпителиальной неоплазии шейки матки

14. Medscape. Вакцина против вируса папилломы человека, моновалентная (Rx). Гардасил 9 - способ применения, показания, взаимодействие, побочные эффекты и многое другое. Available: <https://reference.medscape.com/drug/gardasil-9-human-papillomavirus-vaccine-nonavalent-999976> [Accessed 18 Aug 2021].
15. Ostör, A.G. · Pagano, R. · Davoren, R.A.
Adenocarcinoma in situ of the cervix
Int J Gynecol Pathol. 1984; **3**:179-90
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6490314>
[doi:10.1097/00004347-198402000-00006](https://doi.org/10.1097/00004347-198402000-00006)
16. Partington, C.K. · Turner, M.J. · Soutter, W.P.
Laser vaporization versus laser excision conization in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia
Obstet Gynecol. 1989; **73**:775-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2649822>
17. Pareja, R. · Rendón, G.J. · Sanz-Lomana, C.M.
Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy - a systematic literature review
Gynecol Oncol. 2013; **131**:77-82
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769758>
[doi: 10.1016/j.ygyno.2013.06.010](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.06.010)
18. Park, J.-Y. · Joo, W.D. · Chang, S.-J.
Long-term outcomes after fertility-sparing laparoscopic radical trachelectomy in young women with early-stage cervical cancer: an Asan Gynecologic Cancer Group (AGCG) study
J Surg Oncol. 2014; **110**:252-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24863069>
[doi:10.1002/jso.23631](https://doi.org/10.1002/jso.23631)
19. Park, J.-Y. · Kim, D.-Y. · Suh, D.-S.
Reproductive outcomes after laparoscopic radical trachelectomy for early-stage cervical cancer
J Gynecol Oncol. 2014; **25**:9-13
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24459575>
[doi:10.3802/jgo.2014.25.1.9](https://doi.org/10.3802/jgo.2014.25.1.9)

20. PATH Обзор глобального внедрения вакцины против ВПЧ: планируемое и текущее внедрение вакцины на национальном уровне, демонстрационные/пилотные проекты, гендерно-нейтральные программы вакцинации и глобальные карты внедрения вакцины против ВПЧ (2006–2023). 2020; 18 Aug 2021

path.org/resources/global-hpv-vaccine-introduction-overview/

21. Plante, M. · Gregoire, J. · Renaud, M.-C.

The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies

Gynecol Oncol. 2011; **121**:290-7

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21255824>

[doi: 10.1016/j.ygyno.2010.12.345](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.12.345)

22. Pötter, R. · Tanderup, K. · Schmid, M.P.

MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study

Lancet Oncol. 2021; **22**:538-47

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33794207>

[doi:10.1016/S1470-2045\(20\)30753-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30753-1)

23. Pötter, R. · Tanderup, K. · Kirisits, C.

The EMBRACE II study: the outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies

Clin Transl Radiat Oncol. 2018; **9**:48-60

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29594251>

[doi:10.1016/j.ctro.2018.01.001](https://doi.org/10.1016/j.ctro.2018.01.001)

24. Querleu, D. · Morrow, C.P.

Classification of radical hysterectomy

Lancet Oncol. 2008; **9**:297-303

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308255>

[doi:10.1016/S1470-2045\(08\)70074-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70074-3)

25. Ramirez, P.T. · Frumovitz, M. · Pareja, R.

Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer

N Engl J Med Overseas Ed. 2018; **379**:1895-904

26. Ramirez, P.T. · Pareja, R. · Rendón, G.J.

Management of low-risk early-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care?

Gynecol Oncol. 2014; **132**:254-9

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24041877>

[doi: 10.1016/j.ygyno.2013.09.004](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.09.004)

27. Rose, P.G. · Bundy, B.N. · Watkins, E.B.

Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer

N Engl J Med. 1999; **340**:1144-53

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10202165>

[doi:10.1056/NEJM199904153401502](https://doi.org/10.1056/NEJM199904153401502)

28. Salani, R. · Khanna, N. · Frimer, M.

An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations

Gynecol Oncol. 2017; **146**:3-10

29. Salvo, G. · Ramirez, P.T. · Leitao, M.

International radical trachelectomy assessment: IRTA study

Int J Gynecol Cancer. 2019; **29**:635-8

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30765489>

[doi:10.1136/ijgc-2019-000273](https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000273)

30. Sevin, B.U. · Nadji, M. · Averette, H.E. **Microinvasive carcinoma of the**

cervix

Cancer. 1992; **70**:2121-8

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1394041>

[doi:10.1002/1097-0142\(19921015\)70:8<2121::AID-CNCR2820700819>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19921015)70:8<2121::AID-CNCR2820700819>3.0.CO;2-S)

31. Shepherd, J.H. · Spencer, C. · Herod, J.

Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer-cumulative pregnancy rate in a series of 123 women

BJOG. 2006; **113**:719-24

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16709216>

[doi:10.1111/j.1471-0528.2006.00936.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00936.x)

32. Sung, H. · Ferlay, J. · Siegel, R.L.

Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries

CA Cancer J Clin. 2021; **71**:209-49

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33538338>

[doi:10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)

33. Ueki, M. · Okamoto, Y. · Misaki, O.

Conservative therapy for microinvasive carcinoma of the uterine cervix

Gynecol Oncol. 1994; **53**:109-13

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8175008>

[doi:10.1006/gyno.1994.1096](https://doi.org/10.1006/gyno.1994.1096)

34. Ueki, M. · Okamoto, Y. · Misaki, O.

Conservative therapy for microinvasive carcinoma of the uterine cervix

Gynecol Oncol. 1994; **53**:109-13

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8175008>

[doi:10.1006/gyno.1994.1096](https://doi.org/10.1006/gyno.1994.1096)

35. University College, London

A phase III multicentre trial of weekly induction chemotherapy followed by standard chemoradiation versus standard chemoradiation alone in patients with locally advanced cervical cancer. ClinicalTrials.gov. Report No.: 2021; 06 Jan 2022, NCT01566240

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01566240>

36. World Health Organization (WHO)

Генеральный директор ВОЗ призывает все страны принять меры, чтобы помочь положить конец страданиям, причиняемым раком шейки матки. 2018; 18 Aug 2021, who.int/reproductivehealth/call-to-action-elimination-cervical-cancer/en/

