

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ 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: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-14

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.

- Опухоли I патогенетического типа встречаются чаще, развиваются в более молодом возрасте на фоне длительной гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия. У больных РТМ I патогенетического типа часто наблюдаются ожирение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь, возможны эстроген-секретирующие опухоли яичников или синдром склерокистозных яичников. Опухоли I патогенетического варианта, как правило, высокодифференцированные, имеют более благоприятный прогноз.
- Опухоли II патогенетического типа обычно низкодифференцированные, имеют менее благоприятный прогноз, возникают в старшем возрасте, в отсутствие гиперэстрогении, на фоне атрофии эндометрия.

Примерно у 80% больных РТМ диагностируют эндометриоидную аденокарциному. Примерно в 5% случаев РТМ ассоциирован с наследственными синдромами, в частности с синдромом Линча.

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.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадии РТМ и сарком матки определяют по данным интраоперационной ревизии и результатам послеоперационного гистологического исследова-

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, 2020 (том 10).14

ния 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 <i>in situ</i>
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 строму 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	IVB	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, 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
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

TNM	FIGO	Описание
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
NX		Оценить состояние регионарных лимфатических узлов невозможно
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/тканей малого таза на фоне эндометриоза следует трактовать как первично-множественные опухоли.

2. ДИАГНОСТИКА

Обследование проводят до всех видов лечебных воздействий. К обязательным исследованиям относятся:

- физикальное, в том числе гинекологическое, исследование;
- аспирационная биопсия эндометрия или раздельное диагностическое выскабливание матки;
- УЗИ брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства;
- МРТ малого таза с контрастированием (для оценки глубины инвазии и перехода опухоли на шейку матки); для оценки глубины инвазии миометрия может использоваться УЗИ, выполняемое квалифицированным специалистом;
- общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи, ЭКГ;
- R-графия грудной клетки.

По показаниям выполняют:

- гистероскопию;
- кольпоскопию;
- цистоскопию;
- ректороманоскопию;
- экскреторную урографию;
- сцинтиграфию костей;
- МРТ брюшной полости и малого таза с контрастированием при подозрении на поражение паренхиматозных органов;
- КТ с контрастированием для оценки состояния лимфатических узлов (при необходимости); следует помнить, что на момент операции метастатически

измененные лимфатические узлы оказываются увеличенными менее чем у 10 % больных РТМ ранних стадий;

- ПЭТ-КТ (при решении вопроса о целесообразности хирургического лечения для исключения диссеминированного процесса);
- консультацию генетика для пациенток моложе 50 лет или при семейном анамнезе, отягощенном РТМ и/или колоректальным раком.

Диагноз устанавливают по результатам аспирационной биопсии эндометрия или раздельного диагностического выскабливания матки с гистероскопией либо без нее на основании гистологического заключения с обязательным указанием гистологического типа и степени дифференцировки опухоли. Морфологическая классификация РТМ представлена в табл. 3.

Таблица 3. Морфологическая классификация злокачественных опухолей тела матки (ВОЗ, 2014 г.)

Злокачественные эпителиальные опухоли Эндометриоидная аденокарцинома • вариант с плоскоклеточной метаплазией • villогландулярный вариант • секреторный вариант Муцинозный рак Серозный рак Светлоклеточный рак Смешанная аденокарцинома Недифференцированный рак Другие
Злокачественные мезенхимальные опухоли Лейомиосаркома • эпителиоидная лейомиосаркома • миксоидная лейомиосаркома Эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности Эндометриальная стромальная саркома высокой степени злокачественности Недифференцированная саркома матки Другие
Злокачественные смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли Аденосаркома Карциносаркома

В послеоперационном морфологическом заключении должно быть представлено следующее:

- гистологический тип опухоли;
- степень дифференцировки опухоли;
- размеры опухоли;
- глубина инвазии миометрия;
- толщина миометрия в месте наибольшей инвазии опухоли;
- прорастание опухолью серозной оболочки матки;
- опухолевые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах;

- переход опухоли на шейку матки, врастание в строму шейки матки;
- выход опухоли в параметрий;
- общее количество удаленных и пораженных тазовых лимфатических узлов справа и слева;
- общее количество удаленных и пораженных поясничных лимфатических узлов;
- метастатическое поражение яичников, маточных труб;
- любые другие находки.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Рак тела матки

3.1.1. Первичное лечение рака тела матки

Наиболее эффективным методом лечения РТМ независимо от стадии следует считать хирургический метод, применяемый как самостоятельно, так и в комбинации с другими методами. При РТМ возможны лапаротомные, лапароскопические, лапароскопически-ассистированные влагалищные, робот-ассистированные вмешательства при условии того, что выбранный доступ обеспечивает решение задач, стоящих перед хирургическим этапом лечения, в том числе выполнение тазовой и поясничной лимфодиссекции, если таковые показаны. При абсолютных противопоказаниях к хирургическому лечению проводят ЛТ по радикальной программе. Если она невозможна, назначают ХТ, а при высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциноме — ГТ.

У молодых больных начальным высокодифференцированным РТМ (IA стадии без инвазии миометрия) с целью сохранения фертильности возможна ГТ, которую следует проводить в учреждениях, имеющих такой опыт. Пациентки должны быть информированы о рисках, связанных с консервативным лечением с целью сохранения 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 гонадотропин-рилизинг гормона, 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 отдельное диагностическое выскабливание. В отсутствие полного ответа через 6–12 мес. от начала ГТ показана экстирпация матки. При достижении полного ответа рекомендуется реализация репродуктивной функции в кратчайшие сроки, возможно применение вспомогательных репродуктивных технологий. До выполнения профилактической экстирпации матки показано наблюдение у онкогинеколога, УЗИ органов малого таза — каждые 6 мес., при необходимости — гистологическое исследование эндометрия.

3.1.1.1. Эндометриоидный рак тела матки I стадии

Лечение начинают с хирургического вмешательства. Предоперационную ЛТ не проводят. Выполняют экстрафасциальную экстирпацию матки с придатками и биопсию всех выявленных при ревизии брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства объемных образований. При наличии выпота в брюшной полости направляют жидкость на цитологическое исследование. Получение смывов из брюшной полости не является обязательным. 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, а также при обнаружении во время операции метастазов в яичниках, когда высок риск имплантационного метастазирования, показано удаление большого сальника. Показания к лимфодиссекции для эндометриоидного рака определяются риском, оцениваемым по результатам предоперационного обследования (табл. 4). При наличии показаний к лимфодиссекции удаляют лимфатические узлы обеих регионарных зон: тазовые и поясничные до почечных сосудов (лимфодиссекция IV уровня). Лимфодиссекция должна быть адекватной. По данным крупных исследований, при единичных метастазах удаление 21–25 лимфатических узлов статистически значимо повышает вероятность их обнаружения. Лимфодиссекция показана при серозном, светлоклеточном РТМ и карциносаркоме I клинической стадии. Если лимфодиссекция не выполнена, а по данным планового гистологического исследования у больной высокий риск лимфогенных метастазов, в отсутствие противопоказаний больной рекомендуется повторное вмешательство в объеме тазовой и поясничной лимфодиссекции.

Таблица 4. Показания к лимфодиссекции при эндометриоидном РТМ I клинической стадии (консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2016 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

Тактика хирургического лечения РТМ I стадии определяет тактику последующей адъювантной ЛТ. Показания к адъювантной дистанционной ЛТ определяются в первую очередь факторами риска лимфогенного метастазирования РТМ, которые полностью нивелируются при выполнении адекватной лимфодиссекции. Несмотря на то что ни одно из опубликованных на сегодняшний день рандомизированных исследований, посвященных изучению роли

тазовой лимфаденэктомии при РТМ, не продемонстрировало повышение выживаемости при ее выполнении, регионарная лимфодиссекция при РТМ решает следующие задачи:

- уточнение стадии;
- увеличение выживаемости больных с метастазами в лимфатических узлах;
- определение тактики дальнейшего лечения.

С точки зрения профилактики регионарного прогрессирования лимфодиссекцию 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 больных моложе 60 лет. 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 адъювантному лечению зависят от группы риска, к которой относится больная (табл. 5). Адъювантное лечение эндометриоидного РТМ I стадии согласно рекомендациям консенсуса ESGO, ESMO, ESTRO (2016 г.) представлено в табл. 6.

Таблица 5. Группы риска при РТМ (консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2016 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

Таблица 6. Адъювантное лечение эндометриоидного РТМ I стадии (консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2016 г.)

Риск	Лимфодиссекция выполнена, метастазов в лимфатических узлах нет	Лимфодиссекция не выполнена
Низкий	Нет	
Промежуточный	Брахитерапия или наблюдение, особенно для больных моложе 60 лет	
Промежуточный — высокий	Брахитерапия или наблюдение	Дистанционная ЛТ малого таза — при опухолевых эмболах; брахитерапия — при G3
Высокий	Брахитерапия или дистанционная ЛТ малого таза	Дистанционная ЛТ малого таза

3.1.1.2. Эндометриоидный рак тела матки II стадии

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. Методом выбора является хирургическое вмешательство в объеме экстирпации матки с придатками с тазовой и поясничной лимфодиссекцией на I этапе с последующим адъювантным лечением. Вопрос о необходимости удаления параметриев (выполнения расширенной экстирпации матки II или III типа) при РТМ II стадии остается открытым и должен решаться индивидуально. Адъювантное лечение эндометриоидного РТМ II стадии представлено в табл. 7.

Таблица 7. Адъювантное лечение эндометриоидного РТМ II стадии (консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2016 г.)

Риск	Лимфодиссекция выполнена, метастазов в лимфатических узлах нет	Лимфодиссекция не выполнена
G1–2, нет опухолевых эмболов	Брахитерапия	Дистанционная ЛТ малого таза ± брахитерапия
G3, опухолевые эмболы	Дистанционная ЛТ малого таза ± брахитерапия	Дистанционная ЛТ малого таза ± брахитерапия

3.1.1.3. Эндометриоидный рак тела матки III–IV стадий

План лечения определяется индивидуально. Лечение, как правило, начинают с операции. Она позволяет уточнить распространение опухоли и выполнить циторедукцию. Операция на первом этапе обязательна, если при обследовании выявляется объемное образование в области придатков матки. Тазовая и поясничная лимфодиссекция показана при III стадии, выявлении макроскопически увеличенных регионарных лимфатических узлов, а также при IV стадии, если выполнена полная циторедукция. Удаление макрометастазов в лимфатических узлах повышает выживаемость больных РТМ. При распространенном РТМ следует стремиться к выполнению полной циторедукции, поскольку она статистически значимо улучшает результаты лечения. Тактика лечения РТМ IIIB стадии определяется индивидуально. По возможности на первом этапе проводят хирургическое лечение. Если операция невозможна, назначают ХТ или ЛТ. В редких случаях при РТМ IV стадии в отсутствие отдаленных метастазов возможна экзентерация малого таза. При РТМ III–IV стадий после циторедуктивных операций целесообразно проведение ХТ. По показаниям проводят ЛТ. ХТ рекомендуется начинать не позднее 4 недель с момента операции.

3.1.1.4. Неэндометриоидный рак тела матки

Неэндометриоидный РТМ (серозный, светлоклеточный рак, смешанная аденокарцинома, недифференцированный рак, карциносаркома) имеет неблагоприятный прогноз. Исключение составляет муцинозный рак, который

в подавляющем большинстве случаев является высокодифференцированным, а по клиническому течению и тактике лечения сходен с высокодифференцированным эндометриоидным РТМ. Хирургическое лечение 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. При серозном и светлоклеточном РТМ IA стадии (при условии выполнения тазовой и поясничной лимфодиссекции) в отсутствие опухолевых эмболов в лимфатических щелях возможна брахитерапия. Во всех остальных случаях показана ХТ.

3.1.2. Лечение при прогрессировании рака тела матки

Тактика лечения зависит от локализации и срока прогрессирования, облучения данной зоны в анамнезе, гистологического типа опухоли.

- При рецидиве РТМ в культе влагалища или одиночном метастазе во влагалище без предшествующей ЛТ рекомендуется сочетанная ЛТ или удаление опухоли с последующей сочетанной ЛТ.
- При рецидиве РТМ в культе влагалища после брахитерапии рекомендуется удаление опухоли с последующей дистанционной ЛТ.
- При рецидиве в культе влагалища 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.
- 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 небольших отдаленных не висцеральных 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.
- Во 2-й линии лечения эндометриоидного РТМ целесообразно назначение иммунотерапии. В связи с этим при прогрессировании эндометриоидного РТМ целесообразно определять микросателлитную нестабильность (MSI-H) или дефекты системы репарации (dMMR) в опухолевых клетках.

- При дальнейшем прогрессировании показана паллиативная помощь или включение в клинические испытания новых цитостатиков или таргетных препаратов.

3.1.3. Режимы химиотерапии, рекомендуемые при раке тела матки

Доказаны преимущества комбинированных режимов ХТ (табл. 8). Монохимиотерапия менее эффективна. Адъювантная ГТ не продемонстрировала свою эффективность и не рекомендуется. При прогрессировании РТМ проводят 6 циклов ХТ либо лечат до прогрессирования или возникновения непереносимой токсичности. При прогрессировании высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциномы при малых объемах опухоли и индолентном течении возможна ГТ. 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%.

Таблица 8. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии рака тела матки

Показания	Режим
Адъювантная ХТ	1. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день и карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. 2. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день и цисплатин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. 3. Доксорубин 50–60 мг/м² в/в в 1-й день и цисплатин 50–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Лекарственное лечение 1-й линии при прогрессировании	1. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день и карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. 2. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день и цисплатин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. 3. Доксорубин 50–60 мг/м² в/в в 1-й день и карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день каждые 3 недели 4. Доксорубин 50–60 мг/м² в/в в 1-й день и цисплатин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. 6. Ифосфамид 1600 мг/м² в/в в 1–3-й дни 1–2-часовая инфузия (+ месна из расчета 100% от дозы ифосфамида в/в одновременно с ним в 1–3-й дни) и паклитаксел 135–175 мг/м² в/в в 3-й день каждые 3 нед. при поддержке Г-КСФ (возможно применение при карциносаркомах матки) 7. 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. при поддержке Г-КСФ (возможно применение при карциносаркомах матки) 8. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день, карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. и трастузумаб 6 мг/кг (1-е введение — 8 мг/кг) в/в каждые 3 нед. (для больных с HER2-позитивным серозным раком эндометрия)
ГТ рекомендовано в качестве первой линии или для лечения рецидива при высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциноме, малых объемах опухоли и индолентном течении	1. Медроксипрогестерона ацетат 200–500 мг/сут. внутрь 2. Мегестрола ацетат 160 мг/сут. внутрь 3. Тамоксифен 20 мг внутрь 2 раза в сутки 4. Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь 5. Анастрозол 1 мг/сут. внутрь 6. Эксеместан 25 мг/сут. внутрь

Показания	Режим
Лекарственное лечение 2-й линии	1. Пембролизумаб 200 мг в/в кап каждые 3 нед (при наличии MSI-H/dMMR в опухоли) 2. Пембролизумаб 200 мг в/в кап каждые 3 недели и ленватиниб 20 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно (при отсутствии MSI-H/dMMR в опухоли) 3. Цисплатин 60 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4. Карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день каждые 3 нед. 5. Ифосфамид 1200 мг/м² в/в в 1–3-й дни каждые 3 нед. 1–2-часовая инфузия (+ месна из расчета 100% от дозы ифосфамида в/в одновременно с ним в 1–3-й дни) 6. Топотекан 1,0–1,25 мг/м² в/в в 1–5-й дни каждые 3 нед. 7. Паклитаксел 135 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. или 60–80 мг/м² в/в в 1, 8 и 15-й дни каждые 3 нед. 8. Оксалиплатин 130 мг/м² в/в каждые 3 нед. 9. Пегилированный липосомальный доксорубин 40–50 мг/м² в/в каждые 4 нед. 10. Доксорубин 50 мг/м² в/в каждые 3 нед. 11. Доцетаксел 75 мг/м² в/в каждые 3 нед. 12. Бевацизумаб 7,5–15 мг/кг в/в каждые 3 нед.

3.2. Саркомы матки

3.2.1. Первичное лечение сарком матки

3.2.1.1. Лейомиосаркома матки

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 менее чем в 3%. При лейомиосаркоме матки ЛТ не показана. Аджьювантная ХТ назначается в следующих случаях:

- при I стадии возможно наблюдение, ХТ возможна при G3;
- при II–IV стадиях возможна ХТ;
- при IV стадии или неоперабельном процессе показана ХТ.

3.2.1.2. Эндометриальная стромальная и недифференцированная саркома матки

Прогноз при эндометриальной стромальной саркоме матки низкой степени злокачественности относительно благоприятный. Показаны экстирпация матки с придатками и удаление макроскопически определяемых опухолей. 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 с крайней осторожностью. Тазовая и поясничная лимфодиссекция может быть целесообразна, но метастазы в лимфоузлах, по-видимому, не влияют на общую выживаемость. С учетом высокой экспрессии РЭ и РП и эффективности ГТ при диссеминированной эндометриальной стромальной саркоме низкой степени злокачественности обсуждается вопрос о назначении адьювантной ГТ. В отсутствие ответа на

ГТ при диссеминированной эндометриальной стромальной саркоме низкой степени злокачественности возможно проведение ХТ.

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. Адъювантная ХТ показана независимо от размеров и распространенности первичной опухоли. ЛТ не показана.

3.2.2. Лечение прогрессирования сарком матки

При одиночных метастазах проводят ХТ, при наличии эффекта на втором этапе возможно хирургическое лечение. Возможно также хирургическое лечение с последующей ХТ. При диссеминированном процессе показана ХТ или симптоматическое лечение.

3.2.3. Лекарственное лечение сарком матки

ХТ рекомендуется при лейомиосаркоме, эндометриальной стромальной саркоме матки высокой степени злокачественности и недифференцированной саркоме матки всех стадий. При лейомиосаркоме матки I стадии возможно наблюдение. Режимami выбора адъювантной терапии сарком матки являются 6 курсов монотерапии доксорубицином или комбинации гемцитабина и доцетаксела. При диссеминированных стромальной саркоме матки низкой степени злокачественности и гормонопозитивной лейомиосаркоме матки возможно назначение ГТ. При диссеминированной лейомиосаркоме матки системное лечение начинают с ХТ, а затем переходят к ГТ. При диссеминированной стромальной саркоме матки низкой степени злокачественности, напротив, начинают с ГТ, при дальнейшем прогрессировании проводят ХТ. Тамоксифен при саркомах матки противопоказан.

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

Редкие саркомы матки лечат так же, как соответствующие саркомы мягких тканей.

Режимы лекарственной терапии сарком матки представлены в табл. 9 и 10.

Таблица 9. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии сарком матки

Показания	Режим
Адъювантная ХТ (6 циклов)	Доксорубицин 60–75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. ¹ или Гемцитабин 900 мг/м ² в/в 90-минутная инфузия в 1-й и 8-й дни и доцетаксел 100 мг/м ² в/в в 8-й день каждые 3 нед. (+ Г-КСФ п/к в 9–15-й дни или до восстановления уровня нейтрофилов) ^{2,3}

Показания	Режим
Диссеминированные опухоли (6 циклов или до прогрессирования)	Гемцитабин 900 мг/м² в/в в 90-минутная инфузия в 1-й и 8-й дни и доцетаксел 100 мг/м² в/в в 8-й день каждые 3 нед. (+ Г-КСФ п/к в 9–15-й дни или до восстановления уровня нейтрофилов)^{2,3} (предпочтительный режим) Доксорубин 60 мг/м², дакарбазин 750 мг/м², растворенный вместе с доксорубином, в/в 96-часовая инфузия каждые 3 нед.⁴ Доксорубин 90 мг/м², дакарбазин 900 мг/м², растворенный вместе с доксорубином, в/в 96-часовая инфузия каждые 4 нед. (+ Г-КСФ п/к в 5–13-й дни или до восстановления уровня нейтрофилов)^{2,5} Доксорубин 30 мг/м² в/в в 1–3-й дни каждые 3 нед. или 60–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.¹ Доксорубин 75 мг/м² в/в 72-часовая инфузия и ифосфамид 2,5 г/м²/сут. в/в 3-часовая инфузия в 1–4-й дни (+ месна 100% от дозы ифосфамида в/в каждый день одновременно с ним) каждые 3 нед. (Г-КСФ п/к в 5–15-й дни или до восстановления числа нейтрофилов) (режим применяется при эндометриальной стромальной саркоме матки высокой степени злокачественности и недифференцированной саркоме матки)²
Лекарственное лечение 2-й линии	Дакарбазин 1200 мг/м² в/в каждые 3 нед. (всего 8 курсов) Гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1, 8 и 15-й дни каждые 4 нед. Эпирубицин 75 мг/м² в/в каждые 3 нед. Ифосфамид 1500 мг/м² в/в в 1–5-й дни (+ месна из расчета 100% от дозы ифосфамида в/в одновременно с ним в 1-й день) каждые 4 нед. Пазопаниб 800 мг/сут. внутрь⁶ Трабектедин 1,5 мг/м² в/в 24-часовая инфузия каждые 3 нед. (для назначения при лейомиосаркоме матки ранее должны применяться антрациклины) Эрибулин 1,4 мг/м² в/в каждые 3 нед.⁶ Винорелбин 30 мг/м² в/в в 1 и 8-й дни каждые 3 нед. Доцетаксел 36 мг/м² в/в в 1, 8 и 15-й дни каждые 4 нед.

¹ Возможна при ECOG-2.

² Можно использовать пролонгированные формы Г-КСФ.

³ Для пациенток, уже получавших ХТ, проводится редукция доз гемцитабина до 675 мг/м² в 1-й и 8-й дни и доцетаксела до 75 мг/м² в 8-й день. Лечение проводится с поддержкой Г-КСФ.

⁴ Режим изучался при лейомиосаркоме матки.

⁵ Режим изучался при лейомиосаркоме мягких тканей. Существует мнение о том, что лейомиосаркому матки следует лечить так же, как саркомы мягких тканей.

⁶ Пазопаниб и эрибулин применяют при прогрессировании на цитостатической терапии.

Таблица 10. Рекомендуемые режимы гормонотерапии сарком матки

Показания	Режим
ГТ 1-й линии	Мегестрола ацетат 160 мг внутрь 2 раза в сутки Медروксипрогестерона ацетат 200–500 мг внутрь 1 раз в сутки
ГТ 2-й линии	Летрозол 2,5 мг/сут внутрь ежедневно Анастрозол 1 мг/сут внутрь ежедневно Эксеместан 25 мг/сут внутрь ежедневно
ГТ 3-й линии	Гозерелин 3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней Бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней

3.3. Принципы проведения лучевой терапии

- ЛТ применяется только при эпителиальных и смешанных опухолях матки.
- Предусматривается дистанционная ЛТ и/или брахитерапия. Применяется конформная ЛТ с предварительной КТ-или МРТ-топометрией. Учитываются все принципы конформной ЛТ при планировании объема облучения на область малого таза и зон регионарного метастазирования с включением парааортальной области или без нее. Брахитерапия 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 зависит от клинической ситуации, но должна быть на 1–2 см выше уровня почечных сосудов.
- Органы риска (мочевой пузырь, петли кишечника) могут меняться в объеме в зависимости от степени их наполнения при подготовке к КТ/МРТ-топометрии, особенно у больных после гистерэктомии. Интегрированный целевой объем (ITV), который включает в себя диапазон движения и деформации органов, считается клиническим целевым объемом (CTV) и должен быть полностью включен в планируемый объем лечения (PTV).
- Предписанные дозы дистанционной ЛТ: суммарная доза достигает 46–50 Гр в режиме фракционирования 2 Гр, 5 раз в неделю (фракционирование, принятое в России). Послеоперационная конформная ЛТ с использованием технологии IMRT после хирургического этапа лечения является предпочтительной технологией. Отмечены низкие показатели токсичности при высоком локальном контроле.
- Предписанные дозы брахитерапии: сроки проведения послеоперационного облучения культи влагалища зависят от ее заживления, предпочтительно проводить через 6–8 недель, но не позже 12 недель после операции. При планировании послеоперационной брахитерапии рекомендуется облучать не более верхних 2/3 влагалища на глубину 0,5 см от слизистой. В случаях лимфоваскулярной инвазии или положительных краев резекции облучаемая длина культи влагалища может быть увеличена.
- В России принято использовать радиоактивные источники ^{60}Co и ^{192}Ir .
- Дозы адьювантной ЛТ зависят от применяемой дистанционной ЛТ. При проведении самостоятельной брахитерапии назначают 3 фракции по 7 Гр или 5 фракций по 6 Гр или 4 фракции по 5,5 Гр. Режим 7 Гр × 3 фракции является наиболее часто применяемым в клинической практике. Использование

меньших доз за фракцию может рассматриваться как вариант дополнительного снижения токсичности в отдельных случаях. При проведении дистанционной ЛТ с последующей брахитерапией обычно рекомендуют 2–3 фракции по 4–6 Гр.

- При противопоказаниях к хирургическому лечению проводится самостоятельная сочетанная ЛТ или самостоятельная брахитерапия в зависимости от риска прогрессирования. Суммарные дозы облучения зависят от клинической ситуации. При имеющихся технических возможностях предпочтение отдается технологиям с контролем визуализации. При самостоятельной брахитерапии дозы должны достигать 48 Гр (EQD2) на область тела, шейки матки и верхней трети (1–2 см) влагалища, при сочетанной ЛТ увеличиваются до 65 Гр (EQD2). При использовании МРТ суммарная доза на GTV может быть увеличена до ≥ 80 Гр (EQD2).
- 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 может достигать 30–50 Гр (EQD2) (внутритканевая ЛТ проводится в крупных клиниках, имеющих опыт такого лечения).

4. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Физикальное обследование, в том числе гинекологический осмотр, каждые 3 мес. — в течение 2 лет, затем — каждые 6 мес. в течение еще 3 лет.
- 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.
- Рентгенография органов грудной клетки — 1 раз в год.
- Цитологическое исследование мазков со слизистой культи — по показаниям.
- МРТ и КТ — по показаниям.