



Клинические рекомендации

Рак шейки матки

МКБ 10:C53

Год утверждения (частота пересмотра):2020

ID:КР537/1

URL

Профессиональные ассоциации

- • **Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России" • Общероссийская общественная организация "Российское общество клинической онкологии" • Общероссийская общественная организация "Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы"**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

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

Ключевые слова

- Рак шейки матки
- Хирургия
- Лучевая терапия
- Химиотерапия

Список сокращений

AUC (area under ROC curve) – площадь под ROC-кривой

CIN (cervical intraepithelial neoplasia) – цервикальная интраэпителиальная неоплазия

ECOG – The Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная объединенная группа онкологов)

HSIL (high grad squamous intraepithelial lesion) – внутриэпителиальное поражение плоского эпителия тяжелой степени

LSIL (low grad squamous intraepithelial lesion) – внутриэпителиальное поражение плоского эпителия легкой степени

SCC (squamous cell carcinoma antigen) – антиген плоскоклеточной карциномы

в/в – внутривенно

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВПЧ – вирус папилломы человека

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ЗНО – злокачественное новообразование

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РШМ – рак шейки матки

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХЛТ – химиолучевая терапия

ХТ – химиотерапия

** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

– препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

Термины и определения

Простая трахелэктомия – хирургическое вмешательство, направленное на удаление шейки матки без параметральных тканей и влагалищной манжеты с формированием анастомоза между телом матки и влагалищем.

Расширенная трахелэктомия – хирургическое вмешательство, включающее удаление шейки матки с параметральной клетчаткой и влагалищной манжетой, шириной 1–2 см, двустороннюю тазовую лимфаденэктомию и формирование анастомоза между телом матки и влагалищем.

1. Краткая информация

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Рак шейки матки (РШМ) – злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки шейки матки (эктоцервикса или эндоцервикса).

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

РШМ имеет спорадический характер. Развитие этого заболевания не связано с наличием известных наследственных синдромов. Причиной развития РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ) онкогенных генотипов [1, 2]. В России у большинства пациенток при РШМ обнаруживается ВПЧ 16 и/или 18 онкогенного генотипа[3]. В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются: раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, отказ от контрацептивов «барьерного» типа, курение, иммуносупрессия, обсуждается вопрос о влиянии различных инфекций, передаваемых половым путем [4, 5].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

На протяжении длительного времени злокачественные новообразования (ЗНО) шейки матки стабильно занимают высокое 5-е ранговое место (5,2%) в структуре онкологической заболеваемости женщин.

В 2018 г. было выявлено 17 766 случаев ЗНО шейки матки, что на 22,3 % больше, чем в 2008 г. (13 807 случая). «Грубый» показатель заболеваемости в 2018 г. составил 22,57 на 100 тыс. женского населения. За 10 лет этот показатель вырос на 4,47 %, средний темп прироста составил около 2,19 % в год. За этот же период времени вырос до уровня 15,8 на 100 тыс. женского населения стандартизованный по мировому стандарту возрастного распределения населения показатель заболеваемости (прирост 23,28 %) при среднегодовом темпе прироста 2,1 %.

По сравнению с другими ЗНО женской половой сферы (ЗНО тела матки, яичника) пик заболеваемости ЗНО шейки матки в 2018 г. определялся в более молодом возрасте 40–49 лет (42,8 на 100 тыс. соответствующего населения).

В 2018 г. от ЗНО шейки матки умерли 6392 женщин. В структуре причин онкологической смертности женщин ЗНО шейки матки в России занимают 10-е место (4,7 %).

Показатели смертности женщин от ЗНО шейки матки неуклонно растут. В динамике за 10 лет «грубый» показатель смертности от ЗНО шейки матки вырос на 2,84 % и составил в 2018 г. 8,13 на 100 тыс. женского населения, стандартизованный показатель смертности женщин от ЗНО шейки матки за этот же период вырос на 2,14 % и составил 5,07 на 100 тыс. женского населения.

Наиболее высокое значение «грубого» показателя смертности в 2018 г. от ЗНО шейки матки отмечался в возрастной группе 70–74 лет – 14,6 на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста.

Отмечается рост показателя смертности женщин от ЗНО шейки матки в возрасте 35–59 лет, за 20 лет он вырос на 85,2 %.

В возрастной группе 30–34 лет с 1997 г. отмечался рост показателя смертности с 3,0 до 5,7, затем отмечалось его снижение до 4,2 на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста [6].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10).

C53 Злокачественное новообразование шейки матки

C53.0 Внутренней части

C53.1 Наружной части

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

C53.9 Шейки матки неуточненной части

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.5.1. Международная гистологическая классификация РШМ (классификация IARC, Всемирной организации здравоохранения, 4-е издание, 2014) [7]

· Опухоли из плоского эпителия:

§ плоскочеточные интраэпителиальные поражения (поражение плоского эпителия (SIL)):

- 8077/0 внутриэпителиальное поражение плоского эпителия легкой степени (LSIL);
- 8077/2 внутриэпителиальное поражение плоского эпителия тяжелой степени (HSIL);

§ 8070/3 плоскоклеточный рак:

- 8071/3 ороговевающий;
- 8072/3 неороговевающий;
- 8052/3 папиллярный;
- 8083/3 базалоидный;
- 8051/3 кондиломатозный;
- 8051/3 веррукозный;
- 8120/3 плоскоклеточно-переходноклеточный;
- 8082/3 лимфоэпителиальный.

· Опухоли из железистого эпителия:

§ 8140/2 аденокарцинома *in situ*;

§ 8140/3 аденокарцинома:

- 8140/3 эндоцервикальная аденокарцинома, обычный тип;
- 8480/3 муцинозная:
 - 8482/3 желудочного типа,
 - 8144/3 кишечного типа,
 - 8490/3 перстневидноклеточного типа;
- 8263/3 виллогландулярная;

- 8380/3 эндометриоидная;
- 8310/3 светлоклеточная;
- 8441/3 серозная;
- 9110/3 мезонефральная;
- 8574/3 аденокарцинома смешанная с нейроэндокринной карциномой.

· Другие эпителиальные опухоли:

§ 8560/3 железисто-плоскоклеточный рак:

- 8015/3 стекловидноклеточный рак;

§ 8096/3 аденобазальный рак;

§ 8200/3 аденокистозный рак;

§ 8020/3 недифференцированный рак.

· Нейроэндокринные опухоли:

§ низкой степени злокачественности:

- 8240/3 карциноид;
- 8249/3 атипичный карциноид;

§ высокой степени злокачественности:

- 8041/3 мелкоклеточный нейроэндокринный рак;
- 8013/3 крупноклеточный нейроэндокринный рак.

Выделяют 3 степени дифференцировки РШМ:

- G₁ – высокодифференцированная;
- G₂ – умеренно-дифференцированная;
- G₃ – низкодифференцированная или недифференцированная;
- G_x – невозможно определить степень дифференцировки.

У 70–80 % пациенток с инвазивным РШМ диагностируется плоскоклеточный рак, у 10–20 % – аденокарцинома [8]. Другие гистологические типы злокачественных опухолей шейки матки диагностируются не более чем в 1 % случаев.

1.5.2. Стадирование

Диагноз РШМ устанавливается **только** на основании результатов паталого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала.

Стадия РШМ устанавливается до начала специальной терапии, что необходимо для выбора метода и составления плана лечения. Стадия РШМ **не изменяется** после начала специального лечения. В случаях, когда есть затруднения в точном определении стадии, следует устанавливать более раннюю. Морфологические находки у пациенток, подвергнутых хирургическому лечению, должны быть отмечены отдельно.

Для этой цели подходит номенклатура TNM (буквенной аббревиатурой перед TNM необходимо указывать, на основании каких данных определен статус первичной опухоли (T), лимфатических узлов (N) и отдаленных метастазов (M) – клинические данные (cTNM), данные лучевых методов обследования (iTNM), данные послеоперационного морфологического исследования (pTNM)).

В январе 2019 г. комитетом FIGO был опубликован отчет о пересмотре классификации РШМ 2009 г. В настоящее время определение стадии производится на основании классификации FIGO (2019) и TNM (8-е издание, 2016) (табл. 1) [9–11].

Таблица 1. Классификация РШМ по стадиям (FIGO, 2019) и распространенности опухолевого процесса (TNM, 2016)

TNM		FIGO		
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли		
T0		Первичная опухоль не определяется		
Tis ^a		Рак <i>in situ</i> , преинвазивный рак (эти случаи не входят в статистику заболеваемости РШМ)		
T1		Стадия I ^b	Опухоль ограничена шейкой матки (распространение на тело матки не учитывается)	
T1a		IA	Инвазивная карцинома, диагностирующаяся микроскопически, с наибольшей глубиной инвазии ≤ 5 мм ^b	
T1a1		IA1	Стромальная инвазия ≤ 3 мм	
T1a2		IA2	Стромальная инвазия >3 и ≤ 5 мм	
T1b		IB ^Г	Инвазивная карцинома с глубиной инвазии ≥ 5 мм ^Д	
T1b1		IB1	Инвазивная карцинома с глубиной инвазии ≥ 5 мм (больше чем стадия IA) и <2 см в наибольшем измерении	
T1b2		IB2	Инвазивная карцинома ≥ 2 и <4 см в наибольшем измерении	
		IB3	Инвазивная карцинома >4 см в наибольшем измерении	
T2		Стадия II	Опухоль шейки матки выходит за пределы матки, но не вовлекает стенку малого таза или нижнюю треть влагалища	
T2a		IIA	Параметральная инвазия отсутствует	
T2a1		IIA1	Инвазивная карцинома <4 см в наибольшем измерении	
T2a2		IIA2	Инвазивная карцинома ≥ 4 см в наибольшем измерении	
T2b		IIB	С вовлечением параметрия	
T3		Стадия III	Опухоль распространяется на стенку малого таза и/или вовлекает нижнюю треть влагалища и/или является причиной гидронефроза или нефункционирующей почки и/или поражение тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов	
T3a		IIIA	Опухоль вовлекает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенку малого таза	
T3b		IIIB	Опухоль распространяется на стенку малого таза и/или является причиной гидронефроза или нефункционирующей почки	
		IIIC	Поражение тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов независимо от размера и распространения первичной опухоли ^е	
		IIIC1	Поражение тазовых лимфатических узлов	
		IIIC2	Поражение парааортальных лимфатических узлов	
T4 и/или M1		Стадия IV	Опухоль, распространившаяся за пределы таза или прорастающая слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки (буллезный отек не позволяет отнести опухоль к стадии IV)	
T4		IVA ^е	Прорастание в стенку мочевого пузыря или прямой кишки	
M1		IVB	Отдаленные метастазы	
Состояние регионарных лимфатических узлов			Отдаленные метастазы	
NX	Недостаточно данных для оценки		M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
N0	Признаков поражения регионарных лимфатических узлов нет		M1 ^ж	Имеются отдаленные метастазы
N1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах			

^aВ классификации FIGO стадию 0 (Tis) не применяют.

^bПри стадии IA классификации FIGO (2019) обращает внимание отсутствие значимости критерия протяженности опухоли по цервикальному каналу, а распределение на стадии IA1 и IA2 зависит только от глубины инвазии опухоли в строму шейки матки.

^бМетоды инструментальной диагностики и патоморфологическое исследование могут быть использованы на всех этапах в дополнение к клиническим данным о размере опухоли и распространении.

^вСтадия IB РШМ градуируется в зависимости от размера первичной опухоли шейки матки: стадии IB1 соответствуют размер опухоли более 5 мм инвазии в строму шейки матки и общий размер опухоли не более 2 см; стадии IB2 – размер первичной опухоли от 2 до 4 см и стадии IB3 – размер опухоли более 4 см.

^гВовлечение лимфоваскулярного пространства не влияет на стадию опухолевого процесса.

^дВ классификации FIGO (2019) отдельно выделили стадию IIIC РШМ, где в независимости от размера и распространения первичной опухоли метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов стадируется как IIIC1, а вовлечение парааортальных лимфатических узлов – как IIIC2. Добавление индексов **r** (инструментальные методы диагностики) и **p** (патоморфологическое исследование) необходимо для обозначения метода, который позволил диагностировать стадию IIIC РШМ. Например, если наличие метастаза в тазовых лимфатических узлах подтверждено методами инструментальной диагностики, стадия будет IIIC1**r**, при морфологической верификации вовлечения тазовых лимфатических узлов – IIIC1**p**. При этом методы инструментальной визуализации и патоморфологического исследования должны быть документированы. В случае сомнительных результатов стадирование выполняется по наименьшей стадии.

^жИнвазия в слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки должна быть подтверждена результатами биопсии, включая метастазы в паховых, поясничных лимфатических узлах, а также на брюшине, за исключением серозных оболочек органов малого таза. Исключены метастазы во влагалище, серозные оболочки малого таза и придатки. **Регионарными лимфатическими узлами при РШМ считаются** наружные, внутренние, общие подвздошные, параметральные, запирательные и крестцовые лимфатические узлы.

1. 6.Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические проявления РШМ – обильные водянистые бели и «контактные» кровянистые выделения из половых путей. У женщин репродуктивного периода жизни возможно появление ациклических и контактных кровянистых выделений из половых путей, в период постменопаузы – периодических или постоянных. При значительном местно-регионарном распространении опухоли появляются боли, дизурия и затруднения при дефекации.[12]

2. Диагностика

Критерии установления диагноза заболевания или состояния:

1. данные анамнеза;
2. данные физикального обследования;
3. морфологическая верификация диагноза;
4. данные методов лучевой диагностики.

2.1. Жалобы и анамнез

- **Всем пациенткам рекомендуется** тщательный сбор жалоб и анамнеза в целях выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения: необходимо уточнить наличие обильных водянистых белей и «контактных» кровянистых выделений из половых путей, наличие эпизодов ациклических кровянистых выделений из половых путей, их длительность, наличие болей внизу живота, явлений дизурии и затруднений при дефекации [12].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: HSIL, в которые объединены умеренная и тяжелая дисплазия (цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) II, III) и преинвазивный РШМ, не имеют патогномоничных клинических проявлений и диагностируются только морфологически.

2.2. Физикальное обследование

- **Всем пациенткам с РШМ и подозрение на РШМ рекомендуется** тщательный физикальный осмотр, включающий ректовагинальное исследование, пальпацию органов брюшной полости и всех групп периферических лимфатических узлов, аускультацию и перкуссию легких, пальпацию молочных желез, с целью верификации диагноза, определения тактики и алгоритма лечения, оценки прогноза заболевания [12].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: особого внимания требуют оценка состояния тяжести пациента по версии ВОЗ/ECOG и/или шкале Карновского (см. Приложение Г1-2), оценка алиментарного статуса, болевого синдрома, температуры тела, гемодинамики, увеличения периферических лимфоузлов и т.п.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациенткам с РШМ в целях оценки их общего состояния, определения тактики и алгоритма лечения, оценки прогноза заболевания выполнять:

1. общий (клинический) анализ крови развернутый;
2. анализ крови биохимический общетерапевтический (общий белок, глюкоза, билирубин, креатинин, мочевины, железо, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), билирубин общий, лактатаминотрансфераза (ЛДГ), щелочная фосфатаза (ЩФ), электролиты плазмы (калий, натрий, хлор) с оценкой показателей функции печени, почек;
3. общий (клинический) анализ мочи [100];
4. коагулограмма (фибриноген, протромбин, МНО, протромбиновое время, протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время) [12,107].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: В общем (клиническом) анализе крови развернутом целесообразна оценка следующих параметров - гемоглобин, гематокрит, эритроциты, средний объем эритроцитов, распределение эритроцитов по величине, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, тромбоциты лейкоциты, лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов. В анализе крови биохимическом общетерапевтическом оцениваются показатели функции печени, почек. В общем (клиническом) анализе мочи - определение цвета, прозрачности мочи, ее удельного веса, белка в моче, рН, глюкозы, кетоновых тел, уробилиногена, лейкоцитарной эстеразы, путем аппаратной микроскопии-клеток эпителия, эритроцитов, цилиндров, соли, слизи, бактерий и грибов [12]. -В рамках исследования системы гемостаза оценивается коагулограмма, а по показаниям, дополнительно—антитромбин III, Д-димер, пламиноген, % активности). Клинический анализ крови выполняется (повторяется) не менее чем за 5 дней до начала очередного курса ХТ [12].

- **Рекомендуется** исследование уровня антигена плоскоклеточного рака - SCC (при возможности) у всех пациенток с плоскоклеточным РШМ и подозрением на него с целью оценки текущей клинической ситуации и дальнейшего течения заболевания. [12, 108,109]

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациенткам с подозрением на РШМ выполнять расширенную кольпоскопию с целью оценки текущей клинической ситуации и выявления наиболее информативного паталогически-измененного участка для биопсии шейки матки [12, 110, 111].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** выполнять биопсию шейки матки, отдельное диагностическое выскабливание полости матки и/или цервикального канала, с последующим паталого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала всем пациенткам с подозрением на РШМ с учетом данных предварительного клинико-лабораторного обследования с целью верификации диагноза [8].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Диагноз РШМ устанавливается только на основании результатов паталого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала. Цитологического исследования микропрепаратов шейки матки недостаточно для верификации диагноза РШМ.

- **Рекомендуется** всем пациенткам с РШМ выполнять ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, брюшной полости, пахово-бедренных, забрюшинных лимфоузлов (ЛУ) (подвздошных и парааортальных), надключичных ЛУ в целях определения распространенности опухолевого процесса и планирования алгоритма лечения [2, 6, 8, 12].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: УЗИ является наиболее простым и доступным методом визуализации распространенности опухолевого процесса в брюшной полости, забрюшинном пространстве, полости малого таза, а также в регионарных и отдаленных ЛУ[2,6].

- **Рекомендуется** выполнять магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза с внутривенным (в/в) контрастированием всем пациенткам с РШМ в целях определения распространенности опухолевого процесса и планирования алгоритма лечения, при отсутствии возможности выполнить МРТ, рекомендовано проведение КТ органов малого таза и забрюшинного пространства с в/в контрастированием [13,14,112].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: МРТ информативнее компьютерной томографии (КТ) при оценке глубины инвазии и перехода опухоли на параметрий и смежные органы, точность определения глубины инвазии с помощью МРТ составляет 71–97 % [13, 14]. Для выявления метастазов в лимфатических узлах информативность КТ и МРТ одинакова [13, 14]. При наличии противопоказаний со стороны пациента возможно выполнение КТ без контрастного усиления, что может снижать информативность исследования.

- **Рекомендуется** рентгенография или КТ органов грудной клетки в целях определения распространенности опухолевого процесса и планирования алгоритма лечения [12, 113].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: КТ органов грудной клетки информативнее данных рентгенографии в качестве уточняющей диагностики метастатического поражения легких и средостения.

- **Рекомендуется** выполнять позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) или ПЭТ, совмещенную с КТ (ПЭТ-КТ) всего тела пациенткам с подозрением на отдаленное метастазирование при РШМ в целях определения распространенности опухолевого процесса и планирования алгоритма лечения [12, 114].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: ПЭТ или ПЭТ-КТ всего тела наиболее информативны для выявления метастатического поражения лимфатических узлов и отдаленных метастазов [15].

- **Рекомендуется** выполнять цистоскопию и ректороманоскопию всем пациенткам при распространенных стадиях РШМ с целью выявления инвазии опухоли в мочевого пузыря и/или в прямую кишку [12].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: рекомендуется у пациенток с РШМ с размером опухоли шейки матки >4 см, при переходе опухоли на передний, задний свод влагалища, при наличии жалоб.

- **Рекомендуется** всем пациенткам с РШМ при подозрении на метастатическое поражение костей скелета выполнять скинтиграфию или рентгенографию костей всего тела при невозможности выполнить ПЭТ-КТ для определения распространенности опухолевого процесса и планирования алгоритма лечения [12, 115].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется всем** пациенткам с РШМ при подозрении на отдаленное метастазирование выполнять МРТ или КТ головного мозга с в/в контрастированием в целях определения распространенности опухолевого процесса и планирования алгоритма лечения [12].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при наличии противопоказаний возможно выполнение КТ/МРТ без контрастного усиления, что может снижать информативность исследования/-ий.

- **Рекомендуется всем** пациенткам с РШМ выполнять КТ или МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием в целях определения распространенности опухолевого процесса и планирования алгоритма лечения при невозможности выполнить ПЭТ-КТ всего тела [12].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** перед началом противоопухолевого лечения всем пациенткам с РШМ **по показаниям** проводить дополнительное обследование с целью выявления сопутствующей соматической патологии и профилактики жизнеугрожающих состояний [100].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

1.5. Другие диагностические исследования

- **Рекомендуется** проводить патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала всем пациенткам с РШМ и подозрением на РШМ при этом в морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры [8]:

1. гистологический тип опухоли;
2. степень дифференцировки опухоли;
3. размеры опухоли (3 размера);
4. глубина инвазии опухоли;
5. толщина шейки матки в месте наибольшей инвазии опухоли;
6. опухолевые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах;
7. опухоль в крае резекции влагалища, параметриев, по границам резекции шейки матки (при выполнении конизации/ампутации или трахелэктомии). При близком крае резекции указывается расстояние от края резекции до опухоли;
8. переход опухоли на влагалище;
9. опухолевое поражение параметрия справа, слева;
10. общее число удаленных и пораженных лимфатических узлов параметрия справа, слева, размер метастазов в миллиметрах (изолированные опухолевые клетки, микрометастазы, макрометастазы);
11. общее число удаленных и пораженных тазовых лимфатических узлов справа, слева, размер метастазов в миллиметрах (изолированные опухолевые клетки, микрометастазы, макрометастазы);
12. общее число удаленных и пораженных поясничных лимфатических узлов, размер метастазов в миллиметрах (изолированные опухолевые клетки, микрометастазы, макрометастазы);
13. переход опухоли на тело матки;
14. метастатическое поражение яичников;
15. прорастание опухоли в стенку мочевого пузыря, прямой кишки (при выполнении экзентерации или резекции смежных органов);
16. степень лечебного патоморфоза первичной опухоли и метастазов в лимфатических узлах в случае предоперационной терапии со ссылкой на классификацию, по которой оценивается степень лечебного патоморфоза [8].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при сомнительных результатах первичной биопсии новообразования шейки матки по результатам патолого-анатомического исследования пациенткам с подозрением на РШМ показано проведение или повторной биопсии или хирургического вмешательства с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала, в т.ч. интраоперационным. При необходимости морфологической верификации диагноза РШМ патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала может дополняться иммуногистохимическим типированием.

- Рекомендовано дополнять патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала иммуногистохимическим типированием у пациенток с прогрессированием РШМ в целях оценки экспрессии PD-L1 и определения тактики дальнейшего ведения [67]

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендовано дополнять патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала иммуногистохимическим типированием у пациенток с прогрессированием РШМ в целях оценки экспрессии MSI и определения тактики дальнейшего ведения [68]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

3. Лечение

Назначение и применение лекарственных препаратов, указанных в клинической рекомендации, направлено на обеспечение пациента клинически эффективной и безопасной медицинской помощью, в связи с чем их назначение и применение в конкретной клинической ситуации определяется в соответствии с инструкциями по применению конкретных лекарственных препаратов с реализацией представленных в инструкции мер предосторожности при их применении, также возможна коррекция доз с учетом состояния пациента.

Выбор метода лечения РШМ определяется индивидуально и зависит от распространенности опухолевого процесса и тяжести сопутствующей соматической патологии.

3.1. Хирургическое лечение

В табл. 2, 3 представлены 2 классификации типов хирургических вмешательств при РШМ по M.S. Piver, F. Rutledge (1974) и D. Querleu, C.P. Morrow (2017).

Таблица 2. Классификация M.S. Piver, F. Rutledge (1974)

I тип	Экстрафасциальная экстирпация матки
II тип	Модифицированная расширенная экстирпация матки Подразумевает удаление медиальной трети кардинальных, пузырно-маточных и крестцово-маточных связок, верхней трети стенки мочевого пузыря, верхней трети влагалища и тазовую лимфаденэктомию. Мочеточники туннелируют, но не мобилизуют по нижнелатеральной полуокружности. Маточные сосуды пересекают на уровне мочеточника
III тип	Расширенная экстирпация матки или по Вертгейму–Мейгсу Подразумевает полное удаление кардинальных и крестцово-маточных связок от стенок таза, пузырно-маточной связки – с стенки мочевого пузыря, верхней трети влагалища и тазовую лимфаденэктомию. Мочеточники мобилизуют полностью в месте впадения в мочевой пузырь. Маточные сосуды пересекают у места отхождения от внутренних подвздошных сосудов
IV тип	Расширенная экстирпация матки Включает пересечение верхней пузырной артерии, удаление периуретеральной клетчатки и до 3/4 влагалища
V тип	Комбинированная расширенная экстирпация матки Подразумевает удаление дистальных отделов мочеточников и резекцию мочевого пузыря

Таблица 3. Классификация Querleu–Morrow (2017)

Тип радикальной гистерэктомии	Парацервикс или латеральный параметрий	Вентральный параметрий	Дорзальный параметрий
A	Половина расстояния между шейкой матки и мочеточником без мобилизации мочеточников	Минимальное иссечение	Минимальное иссечение
B1	На уровне мочеточников, мочеточник туннелируют и парацервикс резецируют на уровне мочеточников	Частичное иссечение пузырно-маточной связки	Частичное иссечение ректовагинальной связки крестцово-маточной связки
B2	Аналогично B1 в сочетании с парацервикальной лимфаденэктомией без резекции сосудистых сплетений и нервов	Частичное иссечение пузырно-маточной связки	Частичное иссечение ректовагинальной связки крестцово-маточной связки
C1	Полная мобилизация мочеточников, резекция параметриев до подвздошных сосудов	Иссечение пузырно-маточной связки у стенки мочевого пузыря (краниальнее мочеточника) с сохранением сплетения нервов мочевого пузыря	У стенки прямой кишки (с сохранением гипогастрального нерва)
C2	Полная мобилизация мочеточников, резекция параметриев на уровне подвздошных сосудов	На уровне мочевого пузыря (сплетение нервов мочевого пузыря не сохраняется)	На уровне крестца (гипогастральный нерв не сохраняется)
D	До стенки таза, включает резекцию внутренних подвздошных сосудов и/или прилегающих к ним фасциальных или мышечных структур	На уровне мочевого пузыря. Не выполняется в случае экзентерации	На уровне крестца. Не выполняется в случае экзентерации

В табл. 4 представлены группы риска, основанные на прогностических факторах для определения типа радикальной гистерэктомии по классификации Querleu–Morrow (2017).

Таблица 4. Группы риска, основанные на прогностических факторах для определения типа радикальной гистерэктомии по классификации Querleu–Morrow (2017)

Группа риска	Размер опухоли, см	Лимфоваскулярная инвазия	Стромальная инвазия	Тип радикальной гистерэктомии
--------------	--------------------	--------------------------	---------------------	-------------------------------

Низкий	<2	Нет	Внутренняя 1/3	B1(A)
Промежуточный	≥ 2 <2	Нет Есть	Любая	B2(C1)
			Любая	
Высокий	>2	Есть	Любая	C1(C2)

- При **HSIL (CIN III)** **рекомендуется** выполнять **ножевую биопсию шейки матки** (конусовидную) или конусовидную радиоволновую биопсию шейки матки с последующим **раздельным диагностическим выскабливанием цервикального канала** (оставшейся его части) и, по показаниям, **полости матки с лечебно-диагностической целью** [69, 136].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: при гистологическом подтверждении диагноза и отсутствии опухолевых клеток в краях резекции и соскобе из оставшейся части цервикального канала приведенный объем хирургического вмешательства считается адекватным. Выполнение экстирпации матки не улучшает результаты лечения [12]. Если в краях резекции шейки матки или в соскобе из оставшейся части цервикального канала обнаруживаются HSIL, рекомендована повторная конизация при желании сохранить репродуктивную функцию. Однако женщинам, не заинтересованным в сохранении репродуктивной функции, и пациенткам постменопаузального периода может быть предложена экстирпация матки (операция I тип по Piver). У молодых пациенток (до 45 лет) при удалении матки возможно сохранить функцию яичников.

- Пациенткам с **РШМ IA1 стадии** (стромальная инвазия ≤ 3 мм) **рекомендуется** выполнять конусовидную биопсию шейки матки с последующим **диагностическим выскабливанием оставшейся части цервикального канала** [136].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)**Рекомендуется рассмотреть возможность выполнения радикальной гистерэктомии у пациенток с РШМ стадии IA1, не заинтересованных в сохранении репродуктивной функции, и пациенток постменопаузального периода (операция I тип по Piver) [70].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** выполнение радикальной гистерэктомии с использованием преимущественно **лапароскопического** доступа у пациенток с РШМ стадий IA2–IB1 [103]

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: результаты проспективного рандомизированного исследования продемонстрировали статистически достоверно более низкую общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с РШМ стадий IA2–IB1, оперированных в объеме расширенной экстирпации матки лапароскопическим доступом по сравнению с лапаротомным доступом. Поэтому пациентки с РШМ стадий IA2–IB1 должны быть ознакомлены с результатами данного исследования и предупреждены о рисках ухудшения онкологических результатов лечения при выполнении расширенной экстирпации матки лапароскопическим доступом [17].

- Пациенткам с РШМ 1A1 стадии, заинтересованных в сохранении репродуктивной функции, при обнаружении раковых эмбол в лимфатических сосудах, рекомендуется выполнять ампутацию шейки матки или трахелэктомию с тазовой лимфаденэктомией (лапаротомным или лапароскопическим доступом) в обоих случаях [75].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Пациенткам, не заинтересованным в сохранении репродуктивной функции, и пациенткам постменопаузального возраста рекомендуется выполнять экстирпацию матки (операция I тип по Piver) с **тазовой лимфаденэктомией** [72, 116].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Пациенткам с РШМ IA1 стадии и наличии противопоказаний к хирургическому лечению или по желанию пациентки **рекомендуется** проводить лучевую терапию (ЛТ).[71]

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Пациенткам с РШМ IA2 стадии (стромальная инвазия >3 и ≤ 5 мм) **рекомендовано** выполнение модифицированной расширенной экстирпации матки (операция II тип по Piver/тип В по Querleu–Morrow) [72].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: у пациенток до 45 лет возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию [73].

- При необходимости сохранить репродуктивную функцию у пациенток с диагнозом РШМ IA2 стадии (стромальная инвазия >3 и ≤ 5 мм) независимо от лимфоваскулярной инвазии и при отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах **рекомендуется** выполнение расширенной трахелэктомии (операция II тип по Piver/тип В по Querleu–Morrow) [74-75].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Пациенткам при РШМ IA2 стадии (стромальная инвазия >3 и ≤ 5 мм) и противопоказаниях к хирургическому лечению или по желанию пациентки **рекомендуется** проводить сочетанную ЛТ.[71]

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Пациенткам с РШМ IB1 и IIA1 стадий при опухолях размером <2 см (IB1, FIGO 2019) рекомендована модифицированная расширенная экстирпация матки (операция II тип по Piver/тип В по Querleu–Morrow), при наличии лимфоваскулярной инвазии возможно выполнение радикальной гистерэктомии (тип C1 по Querleu–Morrow) [72].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: у пациенток до 45 лет, возможно, сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию.

- Пациенткам с РШМ IB1 и IIA1 стадий при опухолях размером ≥ 2 и <4 см (IB2, IIA1, FIGO 2019) рекомендована расширенная экстирпация матки (операция III тип по Piver/тип C1–2 по Querleu–Morrow). [72]

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: у пациенток до 45 лет возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию [76].

- При интраоперационном обнаружении метастазов в тазовых лимфатических узлах у пациенток с РШМ стадий IB1 и IIA1 (IB1, IB2, IIA1, FIGO 2019) (опухоль размером <4 см) **рекомендовано** обязательное выполнение парааортальной лимфодиссекции [21, 22].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: при выполнении парааортальной лимфодиссекции показано удаление паракавальных, прекавальных, аортокавальных, преаортальных, парааортальных лимфатических узлов, как минимум, до уровня нижней брыжеечной артерии. По показаниям возможно выполнение парааортальной лимфодиссекции до уровня левых почечных сосудов.

Пациенткам с метастазами в парааортальных лимфатических узлах адъювантное облучение проводится расширенным полем [23, 24].

- Пациенткам с РШМ IB1 и IIA1 стадий (IB1, IB2, IIA1, FIGO 2019) (опухоль размером <4 см) **рекомендовано** проводить адъювантное лечение в зависимости от наличия факторов риска прогрессирования [25–28].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: выделяют 3 группы риска для выбора тактики проведения адъювантного лечения.

Группа высокого риска прогрессирования включает следующие факторы риска: наличие опухоли в краях резекции, поражение параметрия, метастазы в лимфатических узлах. При наличии как минимум одного из этих факторов по данным патолого-анатомического исследования операционного (биопсийного) материала показана **адъювантная химиолучевая терапия (ХЛТ)**. При метастазах в поясничных лимфатических узлах проводится дистанционная ЛТ (ДЛТ) с расширенным полем [23, 24].

При выполнении расширенной экстирпации матки (III тип по Piver/тип C2 по Querleu–Morrow) в случае наличия метастазов в тазовых лимфатических узлах или при поражении параметриев и противопоказаниях к ХЛТ в качестве адъювантного лечения возможно проведение 6 курсов адъювантной химиотерапии (ХТ) (см. режимы 1-й линии лечения).

Группа промежуточного риска прогрессирования включает: негативные лимфатические узлы при глубокой инвазии опухоли более 1/3 толщины миометрия шейки матки, наличие лимфоваскулярной инвазии, размер первичной опухоли ≥ 4 см (критерии Седлиса (табл. 5)). При наличии 2 из этих факторов риска рекомендовано проведение ДЛТ.

Таблица 5. Критерии Седлиса для проведения адъювантной ДЛТ после радикальной операции в случаях негативных лимфатических узлов, отрицательных краев резекции, без поражения параметриев

Лимфоваскулярная инвазия	Глубина инвазии	Размер опухоли (определяется при пальпации), см
+	Более 1/3	Любой
+	1/3	≥ 2
+	Менее 1/3	≥ 5
-	Более 1/3	≥ 4

Группа низкого риска прогрессирования. При отсутствии факторов высокого риска прогрессирования после радикальной экстирпации матки (II тип по Piver/тип B/C1 по Querleu–Morrow), но при наличии 1 из 3 факторов промежуточного риска (инвазия опухоли более чем на 1/3 толщины миометрия шейки матки, наличие лимфоваскулярной инвазии или размер первичной опухоли ≥ 4 см) адъювантное лечение не показано.

- У пациенток с РШМ стадий IB1 и IIA1 (IB1, IB2, IIA1, FIGO 2019) (опухоль размером <4 см) при выполнении расширенной экстирпации матки (операция III тип по Piver/тип C2 по Querleu–Morrow) в случае выявления метастазов в тазовых лимфатических узлах или при поражении параметриев по данным планового патолого-анатомического исследования операционного материала в качестве адъювантного лечения рекомендовано проведение адъювантной ХТ при противопоказаниях к ЛТ (см. режимы 1-й линии лечения). [76]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

- При необходимости сохранить репродуктивную функцию у пациенток с РШМ стадии IB1 (IB1, FIGO 2019) (опухоль размером <2 см) рекомендовано выполнить расширенную трахеллэктомию (II тип по Piver/тип B или C1 по Querleu–Morrow) с тазовой лимфодиссекцией. [77]

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Пациенткам с РШМ стадий IB1 и IIA1 (IB1, IB2, IIA1, FIGO 2019) (опухоль размером <4 см) при невозможности проведения хирургического лечения по медицинским показаниям или по выбору пациентки **рекомендовано** проведение ЛТ/ХЛТ по радикальной программе [78].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Первым из трех возможных вариантов лечения пациенток с РШМ стадий IB2 и IIA2 (IB3, IIA2, FIGO 2019) рекомендована ХЛТ по радикальной программе [26, 29, 78].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: проведение адъювантной гистерэктомии после ХЛТ нецелесообразно. Выполнение неоадъювантной ХТ перед проведением ЛТ или ХЛТ также нецелесообразно. У пациенток до 45 лет возможна транспозиция яичников.

- Вторым из трех возможных вариантов лечения пациенток с РШМ стадий IB2 и IIA2 (IB3, IIA2, FIGO 2019) рекомендована расширенная экстирпация матки (III тип по Piver/тип C2 по Querleu–Morrow). [76]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: лечение проводится по тем же принципам, что и при РШМ стадий IB1 и IIA1. У молодых пациенток (до 45 лет) возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию. При наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах обязательно выполняется парааортальная лимфодиссекция [21, 22].

Адъювантное лечение проводится по тем же принципам, что и при РШМ стадий IB1 и IIA1 (см. выше) [25–28]. Пациенткам с метастазами в парааортальных лимфатических узлах адъювантное облучение проводится расширенным полем [23, 24].

При выполнении расширенной экстирпации матки (III тип по Piver/тип C2 по Querleu–Morrow) в случае выявления метастазов в тазовых лимфатических узлах или при поражении параметриев по данным планового гистологического исследования в качестве адъювантного лечения возможно проведение адъювантной ХТ при противопоказаниях к ЛТ.

- Третьим возможным вариантом лечения пациенток с РШМ стадий IB2 и IIA2 (IB3, IIA2, FIGO 2019) рекомендована неоадъювантная ХТ на основе препаратов платины и таксанов с последующей расширенной экстирпацией матки (III тип по Piver/тип C2 по Querleu–Morrow) и послеоперационной ДЛТ по показаниям. [33, 34–38]

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Хирургическое лечение после неоадъювантной ХТ проводится по тем же принципам, что и при РШМ стадий IB1 и IIA1 [25–28]. У пациенток до 45 лет возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию. Оптимальным объемом неоадъювантной ХТ для пациенток с РШМ стадий IB2 и IIA2 представлен в таблице 1. Все режимы ХТ применяются до прогрессирования или до непереносимой токсичности.

Таблица 1. Оптимальный объем неоадъювантной ХТ

#Паклитаксел** 170 мг/м ² в/в 3 ч в 1-й день + #цисплатин** 75 мг/м ² в/в 2 ч в 1-й день каждые 3 нед.[131]
#Паклитаксел** 175 мг/м ² в/в 3 ч в 1-й день + #карбоплатин** АUC 5 в/в 1 ч в 1-й день каждые 3 нед.[92]
#Паклитаксел** 175 мг/м ² в/в 3 ч в 1-й день + #карбоплатин** АUC 5–6 в/в 1 ч в 1-й день каждые 3 нед.[92]
#Паклитаксел** 80 мг/м ² в/в 1 ч еженедельно + #карбоплатин** АUC 2 в/в 1 ч еженедельно, 6 введений.[105]
#Паклитаксел** 175 мг/м ² в/в 3 ч в 1-й день + #ифосфамид ** 5000 мг/м ² в/в 24-часовая инфузия (+ месна** 5000 мг/м ² непосредственно перед введением #ифосфамида**, через 4 и 8 ч после начала его инфузии в 1-й день в/в струйно) + #цисплатин** 75 мг/м ² в/в 2 ч в 1-й день каждые 3 нед. [106]

Ряд исследований показывают, что неоадъювантная ХТ уменьшает объем опухоли, частоту метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, число пациенток, которым необходимо проведение адъювантной ЛТ, но не увеличивает общую выживаемость. Помимо них, другие исследования демонстрируют статистически достоверную корреляцию эффективности неоадъювантной ХТ с выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью [33, 34–37].

В рандомизированных исследованиях было продемонстрировано, что назначение неоадъювантной ХТ с последующим хирургическим лечением уступает ХЛТ по времени до прогрессирования, однако продолжительность жизни пациентов сопоставима. В связи с этим

возможно использовать неоадъювантную ХТ + хирургическое лечение по индивидуальным показаниям. Назначение неоадъювантной ХТ при IIb стадии сомнительно [38].

При технической оснащенности клиники, наличии квалифицированных врачей специалистов возможны альтернативные пути введения химиопрепаратов (внутриартериальное, химиоэмболизация) [39–43].

- У части пациенток без перехода опухоли на стенку таза в качестве альтернативы ХЛТ может **рекомендоваться** экзентерация малого таза [47–50].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: Выполнение этого хирургического вмешательства можно рекомендовать как первичным пациенткам с РШМ IVA стадии, так и пациенткам с центральным рецидивом РШМ, вовлекающим мочевой пузырь и/или прямую кишку, не переходящим на стенку таза, при отсутствии диссеминации по брюшине, регионарных и отдаленных метастазов.

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

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

- Для пациенток с отдаленными метастазами при РШМ (IVB стадии) **рекомендованным** вариантом лечения является системная платиносодержащая ХТ [33, 34–36, 84].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: при профузном маточном кровотечении, угрожающем жизни пациентки, источником которого являются аррозивные сосуды экзофитной опухоли шейки матки, в целях остановки кровотечения и создания условий для дальнейшего лечения целесообразно использовать селективную эмболизацию маточных сосудов.

3.2. Лучевая терапия

Лучевая терапия при РШМ состоит из ДЛТ и ХТ (препараты платины) с последующей брахитерапией или самостоятельной ДЛТ и брахитерапией.

Адъювантная ЛТ или ХЛТ проводится по аналогичным принципам планирования объемов облучения и фракционирования, применяющимся в самостоятельных программах.

- Пациенткам с РШМ по показаниям, с учетом стадии заболевания и желания пациентки **рекомендовано** проводить ХЛТ: ДЛТ в суммарной дозе 45–50 Гр, одновременно с ХТ (еженедельно ≥ 5 циклов цисплатина** 40 мг/м²) с последующей брахитерапией или ЛТ самостоятельно, без ХТ [133, 135].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: разовая доза ДЛТ в России принята 2 Гр за фракцию, в мировой практике – 1,8 Гр за фракцию в режиме облучения 5 раз в неделю.

Общее время проведения ХЛТ/ЛТ не должно превышать 7–8 недель. Прерывания курса лучевой терапии не допускается. Проведение ХЛТ или ЛТ в адъювантном режиме целесообразно проводить не позднее, чем через 60 дней после хирургического лечения. У пациенток с РШМ T1b1 стадии низкого и промежуточного риска прогрессирования (без выявленного поражения лимфатических узлов на этапе диагностики и/или лимфоваскулярной инвазии по результатам

паталого-анатомического операционного материала) может быть целесообразным сокращение объема облучения малого таза (без включения общих подвздошных лимфатических узлов) Продолжительность курса ДЛТ не должна превышать 5–6 нед.

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

В случаях противопоказаний к введению цисплатина** альтернативой является введение карбоплатина или фторурацила**. Возможно рассматривать и самостоятельную ДЛТ при противопоказаниях к введению химиопрепаратов.

При проведении ДЛТ предпочтительным является использование минимум 3D-конформного облучения или ЛТ с модуляцией интенсивности дозы (IMRT), которая представляет собой более конформное дозовое распределение в объеме с минимальным воздействием на окружающие нормальные органы [26, 29–32].

Необходимо учитывать объемы облучения: GTV (первичная опухоль), CTV-T (включает локальную микроскопическую опухолевую инфильтрацию в первичном очаге, матке (в случаях хирургического лечения – ложе удаленной опухоли, культю влагалища), параметрии, верхней трети влагалища, крестцово-маточных связках), CTV-N (региональные лимфатические узлы – запираемые внутренние, наружные и общие подвздошные и верхние пресакральные), CTV-PTV (границы отступа для CTV-T составляют 15–20 мм, для CTV-N – 7–10 мм) в целях достижения наилучшего клинического эффекта.

У пациенток с РШМ при метастатическом поражении парааортальных лимфатических узлов верхнюю границу поля облучения следует располагать, как минимум, до уровня сосудов почечных ножек или по крайней мере на 2 см выше от пораженного парааортального лимфатического узла до суммарной дозы.

Расширенные поля облучения включают парааортальную область как область высокого риска прогрессирования при метастатическом поражении тазовых лимфатических узлов до уровня сосудов почечных ножек (обычно включает L2).

Облучение проводится одновременно с облучением малого таза.

В случае поражения регионарных лимфатических узлов возможно увеличение суммарной дозы на эту область в виде интегрированного или последовательного буста до 55–60 Гр.

Конформное облучение (такое как IMRT, стереотаксическое облучение) не заменяет применение брахитерапии в рутинной клинической практике лечения пациенток с распространенными формами РШМ. Проведение ЛТ, корректируемой по изображениям (IGRT), рекомендуется как оптимальный вариант IMRT. Требуется тщательный подход в деталях оконтуривания всех клинических объемов, органов риска, укладки пациента на столе, учитывается движение органов во время дыхания, возможная деформация мягких тканей вследствие распространения опухолевого процесса в малом тазу, а также тщательное дозиметрическое планирование квалифицированным медицинским физиком. Применение IGRT обеспечивает точную воспроизводимость запланированного распределения дозы, нивелирования погрешностей, связанных с подвижностью «мишени» и окружающих нормальных тканей, что в свою очередь позволяет уменьшить отступы при планировании объема облучения и снизить лучевую нагрузку на органы риска.

- Адьювантная (дополнительная) брахитерапия **рекомендуется** пациенткам в случаях высокого риска рецидива РШМ во влагалище, параметрии и проводится с учетом принципов планирования брахитерапии под визуальным контролем [52,117].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: При отсутствии технической возможности использования технологии IMRT с визуальным контролем возможно проведение самостоятельной 3D-конформной ДЛТ или ХЛТ (с применением цисплатина**) ± облучение парааортальной области в сочетании с 2D-брахитерапией. Следует придерживаться тех же принципов выделения клинических объемов, фракционирования, продолжительности курса ЛТ. Для локального буста на область лимфатических тазовых узлов целесообразно применять последовательный буст после окончания курса 3D-конформной ЛТ.

Для 2D-брахитерапии контроль расчета дозы остается по точке А. Суммарная доза в точке А должна быть ≥ 75 Гр (EQD2) при малых CTV-THR (≤ 3 см) и выше при CTV-THR (> 4 см). В отчетности необходимо отмечать максимальный размер CTV-THR. Рекомендуемые точки ограничения для 2D-брахитерапии и объемы 3D для прямой кишки, мочевого пузыря, влагалища, сигмовидной кишки должны основываться на опубликованных клинических рекомендациях [52].

- У пациенток с РШМ при наличии показаний **рекомендовано** проводить брахитерапию под визуальным контролем с использованием МРТ [86-87].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий:

Альтернативными методами визуального контроля могут быть КТ и УЗИ.

Внутриполостная ЛТ (брахитерапия) занимает определяющий и обязательный этап лечения, при котором заданный локальный объем облучения получает максимальную дозу воздействия, практически эквивалентно равную общей дозе, достигнутой от дистанционного этапа облучения. Таким образом, проведение брахитерапии является основным методом в локальном контроле над РШМ [52].

- При брахитерапии учитываются объемы для мишени: резидуальный (остаточный) объем опухоли шейки матки GTV-Tres (после этапа ХЛТ), адаптивный клинический объем опухоли высокого риска CTV-THR (включает всю шейку матки и остаточную опухолевую инфильтрацию), а также клинический объем промежуточного риска CTV-TIR.

- Брахитерапия проводится в конце (на 4–5-й неделе при малых объемах опухоли) или после (при больших объемах опухоли) ХЛТ.

- Внутриполостная и комбинированная внутриполостная/внутриканальная лучевая терапия проводится под общей анестезией. При выявлении на момент проведения брахитерапии остаточной опухолевой инфильтрации в параметрии, а также распространения опухоли за пределы шейки матки, например во влагалище, тело матки или прилегающий орган, эти мишени включаются в CTV-THR. [52]

Суммарные дозы облучения при брахитерапии эквивалентны 40–45 Гр, подводимые в режиме классического фракционирования дозы (EQD2). Таким образом, суммарные дозы полного курса ЛТ, включающего ДЛТ и брахитерапию, составляют 85–90 Гр (EQD90) на CTV-THR (при суммарных дозах 45 Гр от ДЛТ), ≥ 60 Гр (D98) на CTV-TIR, ≥ 90 Гр (D98) на GTV-Tres с учетом стандартных ограничений (опубликованных для 2D- и 3D-планирования) на прямую кишку, мочевой пузырь, сигмовидную кишку. Точка А должна являться отправной точкой для оптимизации плана облучения, хотя точка А трансформировалась в отчетность значений распределения дозы по объемам.

- Для пациенток с отдаленными метастазами при РШМ (IVB стадии) рекомендуется рассмотреть проведение ЛТ по индивидуальному плану [85]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

3.3. Палиативная лучевая терапия

- Паллиативная ЛТ **рекомендуется** у ослабленных пациенток с РШМ, оценка их состояния производится согласно шкале оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ЕСОГ >2баллов и/или шкале Карновского ≤ 70 баллов (см. Приложение Г1-2), при наличии кровотечения из половых путей и/или болевом синдроме. [118]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.4. Лечение рака шейки матки

- Всем пациенткам при раке шейки матки **рекомендовано** проводить лечение аналогично лечению пациенток с РШМ без субтотальной гистерэктомии в анамнезе. [52, 88]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: Особое внимание уделяется планированию брахитерапии. Основные принципы стадирования, диагностики и лечения рака шейки матки идентичны РШМ и представлены в соответствующих пунктах настоящих клинических рекомендаций.

3.5. Лекарственное лечение

3.5.1. Химиотерапия

- У пациенток с РШМ стадий **IIВ–IVА не рекомендуется** проведение ХТ в неоадъювантном и адъювантном режимах при проведении ХЛТ по радикальной программе [81–83].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: результаты только одного рандомизированного исследования указывают на значительное преимущество использования адъювантной ХТ после ХЛТ по радикальной программе [46]. Остальные рандомизированные исследования не показали преимуществ адъювантной ХТ. [26, 29–32].

- В случае проведения ХЛТ по радикальной программе у пациенток с РШМ стадий **IVВ–IVА рекомендуется** следующий режим ХТ: цисплатин** в дозе 40 мг/м^2 1 раз в неделю до 6 нед на фоне ЛТ [53, 54, 89].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Перед ЛТ при необходимости выполняют КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием, ПЭТ-КТ для оценки распространенности опухолевого процесса. ЛТ по радикальной программе должна проводиться не более 6–7 нед. Увеличение продолжительности ЛТ снижает выживаемость пациентов [44, 45].

- Пациентам с РШМ стадий **IVВ и IVА** (опухоль размером >4 см) (IVВ, IVА, FIGO 2019) рекомендовано применение **неоадъювантной ХТ** (2–3 курса) [33–37, 90]. Возможные режимы ХТ см. табл. 1.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Для пациенток с РШМ стадии **IVВ** или при прогрессировании заболевания **рекомендована** системная ХТ 1-й линии (6 курсов ХТ или до прогрессирования, или до непереносимой токсичности) [55–60].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: Если пациентка ранее получала ХЛТ, монотерапия не показана, а рекомендована комбинированная терапия.

Монотерапия может быть назначена ослабленным пациентам, оценка их состояния производится согласно шкале оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG >2 баллов и/или шкале Карновского ≤ 70 баллов (см. Приложение Г1-2).

У пациенток, получавших ЛТ на область малого таза, начальные дозы препаратов могут быть редуцированы на 20 %. При удовлетворительной переносимости возможна эскалация доз цитостиков до общепринятых.

Таблица 2. Оптимальные режимы системной ХТ 1-й линии

#Паклитаксел** 175 мг/м ² в/в 3 ч в 1-й день + #цисплатин** 50 мг/м ² в/в 2 ч в 1-й день + бевацизумаб** 15 мг/кг в/в 30–90 мин в 1-й день каждые 3 нед.[134]
#Паклитаксел** 175 мг/м ² в/в 3 ч в 1-й день + #карбоплатин** AUC 5 в/в 1 ч в 1-й день + бевацизумаб** 15 мг/кг в/в 30–90 мин в 1-й день каждые 3 нед.[92]
#Паклитаксел** 175 мг/м ² в/в 3 ч в 1-й день + #топотекан** 0,75 мг/м ² в/в 30 мин в 1–3-й дни + бевацизумаб** 15 мг/кг в/в 30 мин 1-й день каждые 3 нед. [91]
#Паклитаксел** 175 мг/м ² в/в 3 ч в 1-й день + #цисплатин** 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед (при противопоказаниях бевацизумабу**). [104,129-131]
#Паклитаксел** 175 мг/м ² в/в 3 ч в 1-й день + #карбоплатин** AUC 5 в/в 1 ч в 1-й день каждые 3 нед (при противопоказаниях бевацизумабу**). [92].
#Паклитаксел** 175 мг/м ² в/в 3 ч в 1-й день + #топотекан** 0,75 мг/м ² в/в в 1–3-й дни каждые 3 нед (при противопоказаниях бевацизумабу**). [91]
#Цисплатин** 50 мг/м ² в/в 1-й день каждые 3 нед.[129]
#Карбоплатин** AUC 5 в/в капельно в 1-й день каждые 3 нед.[129]

- Пациенткам с РШМ при прогрессировании заболевания через 6 месяцев и более после последнего курса ХТ 1-й линии, **рекомендуется** возврат к платиносодержащим комбинированным схемам ХТ (см.таблицу 2) [8].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При прогрессировании заболевания у пациенток с РШМ на фоне проведения 1-й линии ХТ или менее, чем через 6 месяцев после последнего курса платиносодержащей ХТ рекомендовано проведение 2-й линии ХТ (проводят до прогрессирования или до возникновения непереносимой токсичности) (см.таблицу 3) [8, 119].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: все режимы ХТ 2-й линии применяются до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Режимы представлены в табл. 3.

Таблица 3. Режимы системной ХТ 2-й линии

#Гемцитабин** 800 мг/м ² в/в 30 мин в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед.[119]
#Иринотекан** 125 мг/м ² в/в 30–90 мин в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед. с интервалом 2 нед.[120]
#Доцетаксел** 75 мг/м ² в/в 1 ч в 1-й день каждые 3 нед.[129]
#Паклитаксел** 175 мг/м ² в/в 3 ч каждые 3 нед.[129]
#Капецитабин** 2000 или 2500 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед.[121]
#Бевацизумаб** 7,5–15 мг/кг в/в 30–90 мин в 1-й день каждые 3 нед.[122]
#Топотекан** 1,0–1,5 мг/м ² в/в 30 мин в 1–5-й дни каждые 3–4 нед.[123-125]
#Ифосфамид** 12000-15000 мг/м ² в/в 2 ч в 1–5-й дни (+месна** общая доза составляет 60% от дозы #ифосфамида**, разовая 20% (1,2-2,4 мг/м ² , суммарная курсовая доза не более 10-12 г/м ²) в/в струйно в 1–5-й дни одновременно с ифосфамидом и далее через 4 через 8 часов) каждые 3 нед.[132]
#Митомицин** 7,5 мг/м ² в/в струйно в 1-й день каждые 6 нед.[129]
#Карбоплатин** AUC 5 в/в 1 ч в 1-й день каждые 3 нед.[129]
#Цисплатин** 50 мг/м ² в/в 2 ч в 1-й день каждые 3 нед. [126]
#Винорелбин** 30 мг/м ² в/в 6–10 мин в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.[127]

3.5.2. Таргетная терапия

- Пациенткам с РШМ при проведении паллиативной комбинированной платиносодержащей ХТ **рекомендовано** включение в схему лечения #бевацизумаба** (15мг/кг в 1-й день цикла) [93].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

3.5.3. Иммуноterapia

- При прогрессировании заболевания на фоне или после проведения ХТ для лечения пациенток с рецидивирующим или метастатическим РШМ с экспрессией PD-L1 (CPS \geq 1) **рекомендуется** пембролизумаб** (200 мг в/в каждые 3 недели) [66].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

3.6. Лечение рецидива

- Пациенткам с РШМ после ЛТ/ХЛТ по радикальной программе и при наличии рецидивной опухоли шейки матки, не превышающей в размере 2 см, **рекомендовано** выполнение расширенной экстирпации матки (III тип по River/тип C2 по Querleu–Morrow).[33,34-37]

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Пациенткам с **центральным рецидивом РШМ в малом тазу (без отдаленных метастазов)**, которым ранее проведена ЛТ, **рекомендуется** одна из стратегий лечения:

1) экзентерация органов малого таза (вопрос об экзентерации малого таза должен решаться до проведения ХТ); [61-66]

2) лекарственная терапия;

3) ЛТ с учетом ранее подведенных доз;

4) симптоматическое лечение. [61-65, 94]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при выборе стратегии лечения в пользу ЛТ и/или ХТ, ее следует начать не позднее 60 дней от момента выявления прогрессирования заболевания.

- При **центральном рецидиве после первичного хирургического лечения (без отдаленных метастазов)** рекомендуется одна из стратегий лечения:

1) ХЛТ и брахитерапия. Применение локального буста при ДЛТ, заменяющей брахитерапию, не рекомендуется;

2) брахитерапия при поверхностном опухолевом поражении слизистой оболочки культи влагалища (<5 мм инвазии) (используются цилиндрический аппликатор или овоиды), при более глубокой инвазии применяется комбинированная внутрисполостная и внутритканевая лучевая терапия [66]

3) экзентерация малого таза [128]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.7. Обезболивание

Порядок и рекомендации по обезболиванию при злокачественных новообразованиях тела матки соответствуют рекомендациям, представленным в рубрикаторе «Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» [<http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/708>]

3.8. Диетотерапия

- К настоящему моменту имеются данные о повышенном риске развития онкологических заболеваний у пациенток с избыточной массой тела (ожирением) [95]. В этой связи **рекомендованы** мероприятия, направленные на снижение избыточного веса пациенток до нормальных значений. Коррекция привычного рациона питания у таких пациенток будет способствовать профилактике осложнений проводимого лечения (хирургического, лекарственного или лучевого) [95].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

4. Реабилитация

- **Рекомендуется** проводить реабилитацию пациенток с РШМ, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациенток после проведенных хирургических вмешательств и/или ХТ, и/или ЛТ. [96,97,98,99]

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

5. Профилактика

Рекомендуется следующий алгоритм наблюдения за пациентками:

- физикальное обследование, в том числе гинекологический осмотр, каждые 3 мес в течение первых 2 лет, каждые 6 месяцев в течение 3-го и 4-го года, затем – ежегодно;
- цитологическое исследование мазков со слизистой оболочки культи влагалища каждые 3 месяца в течение первых 2 лет, каждые 6 месяцев в течение 3-го и 4-го года, затем – ежегодно. В случае подозрения на рецидив рекомендована биопсия с гистологическим исследованием;
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства и определение уровня SCC при плоскоклеточном раке каждые 3 месяца в течение первых 2 лет, каждые 6 месяцев в течение 3-го и 4-го года, затем – ежегодно;
- рентгенография органов грудной клетки ежегодно;
- КТ/МРТ по показаниям. [12, 100]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Организация медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» организуется и оказывается:

1. в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
2. в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «онкология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;
3. на основе настоящих клинических рекомендаций;
4. с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и врачами иных специальностей в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При подозрении на РШМ или выявлении его у пациентки врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи других специальностей, средние медицинские работники в установленном порядке направляют больную на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи либо в первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ей первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении медицинской организации должна быть проведена не позднее 5 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи – врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение), биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациентка направляется лечащим врачом в онкологический диспансер или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам РШМ.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации РШМ, не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патологоанатомическое бюро (отделение).

При подозрении на РШМ или выявлении его в ходе оказания скорой медицинской помощи пациентов переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациенткам с РШМ, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета, первичного онкологического отделения) направляет больную в онкологический диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациенткам с РШМ, для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания, врачом-онкологом центра амбулаторной онкологической помощи, первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Срок начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи пациенткам с РШМ в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам РШМ, не должен превышать 14 календарных дней с даты гистологической верификации РШМ или даты установления предварительного диагноза РШМ (в случае отсутствия медицинских показаний для проведения патологоанатомических исследований в амбулаторных условиях).

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациенткам с РШМ, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу и сертифицированных врачей, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает профилактику, диагностику, лечение РШМ, которые требуют использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациенткам с РШМ, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости врачей других специальностей. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

Показания для госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «онкология» определяются консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости врачей других специальностей.

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме является:

1. наличие осложнений РШМ, требующих оказания пациентке специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
2. наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, лекарственная терапия и т. д.) РШМ.

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме является:

1. необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;
2. наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, в том числе контактная, дистанционная и другие виды лучевой терапии, лекарственная терапия и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показанием к выписке пациентки из медицинской организации является:

1. завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при отсутствии осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
2. отказ пациентки или ее законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь, при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
3. необходимость перевода пациентки в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациентки в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или после предварительного осмотра пациентки врачами других специальностей той медицинской организации, в которую планируется перевод.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Факторами, влияющими на прогноз заболевания являются:

- размеры и распространенность опухоли;
- глубина инвазии первичной опухоли;
- степень дифференцировки опухоли;
- статус регионарных и периферических ЛУ;
- объем циторедуктивной операции.

У пациенток с диагнозом РШМ, ряд сопутствующих заболеваний (например, таких как ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь и т.д.) могут ухудшать их общее соматическое состояние, а также ограничивать возможность проведения радикального лечения. Таким пациенткам по медицинским показаниям может предлагаться паллиативная терапия, которая менее благоприятно влияет на продолжительность жизни и исход заболевания [12].

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества медицинской помощи взрослым пациенткам со ЗНО шейки матки (код по МКБ-10: C53)

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнена биопсия шейки матки (при установлении диагноза)	Да/нет
2	Выполнено УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства и/или КТ органов брюшной полости и/или МРТ органов брюшной полости (при установлении диагноза)	Да/нет
3	Выполнено УЗИ органов малого таза и/или КТ органов малого таза и/или МРТ органов малого таза (при установлении диагноза)	Да/нет
4	Выполнена рентгенография органов грудной клетки и/или КТ органов грудной клетки (при установлении диагноза)	Да/нет
5	Выполнено исследование уровня антигена плоскоклеточного рака SCC в крови (при установлении диагноза)	Да/нет
7	Выполнено патолого-анатомическое исследование операционного (биопсийного) материала с целью морфологической верификации диагноза	Да/нет
8	Выполнена ЛТ и/или ХТ, и/или таргетная терапия при наличии морфологической верификации диагноза (при ЛТ и/или ХТ, и/или таргетной терапии)	Да/нет
9	Выполнена дозиметрическая верификация рассчитанного плана (при ЛТ)	Да/нет
10	Выполнен общий (клинический) анализ крови, развернутый не более чем за 5 дней до начала курса ЛТ и/или ХТ, и/или таргетной терапии	Да/нет
11	Выполнена адьювантная ЛТ и/или ХТ не позднее 60 дней от момента хирургического вмешательства (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/нет
12	Начат курс ЛТ и/или ХТ и/или таргетной терапии не позднее 60 дней от момента выявления клинических симптомов прогрессирования (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/нет

Список литературы

1. Kjaer S.K., Frederiksen K., Munk C., Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(19):1478–88. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20841605>.)
2. Rodríguez A.C., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rodr%C3%ADguez%20AC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20157096) Schiffman M., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schiffman%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20157096) Herrero R. et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Herrero%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20157096) *J Natl Cancer Inst* 2010;102(5):315–24. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20157096>.)
3. Rogovskaya S.I. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western Countries of the former Soviet Union, Caucasus Region and Central Asia. *Vaccine* 2013;31:H46–58. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20157096>.)
4. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20157096>) *Int J Cancer* 2007;120(4):885–91. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17131323>.)
5. Dugué P.A., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dugu%C3%A9%20PA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23259425) Rebolj M., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rebolj%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23259425) Garred P., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Garred%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23259425) Lyng E. Immunosuppression and risk of cervical cancer. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lyng%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23259425) *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(1):29–42. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23259425>.)
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018г.(заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23259425>.) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23259425>.)
7. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Harrington C.S. et al. (eds.) WHO Classification of Tumors of the Female Reproductive Organs. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2014. World Health Organization Classification of Tumors. 4th edn. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23259425>.)
8. NCCN guidelines panel. Cervical Cancer. Version 3.2019. Published online: (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23259425>) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.2018. (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.%202018)
9. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105(2):103–4. (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.%202018)
10. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2019;145(1):129–35. (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.%202018)
11. Brierley J., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumours. Oxford, UK ; Hoboken, NJ : John Wiley & Sons, Inc., 2017. (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.%202018)
12. Bermudez A., Bhatla N., Leung E. FIGO cancer report 2015. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2015;131:S88–95. (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.%202018)
13. Hricak H., Gatsonis C., Chi D.S. et al. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network

- 6651 - Gynecologic Oncology Group 183. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9329-37. (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.%202018)
14. Bipat S., Glas A.S, van der Velden J. et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2003;91(1):59-66. (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.%202018)
15. Amit A., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Amit%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21419325)Schink J., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schink%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21419325)Reiss A. et al. PET/CT in gynecologic cancer: present applications and future prospects - a clinician's perspective. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Reiss%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21419325)*Obstet Gynecol Clin North Am* 2011;38(1):1-21. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21419325>.)
16. Webb J.C., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Webb%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11339919)Key C.R., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Key%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11339919)Qualls C.R. et al. Population-based study of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Qualls%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11339919)*Obstet Gynecol* 2001;97(5 Pt 1):701-6. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11339919>.)
17. Ramirez P., Frumovitz M., Pareja R. et.al. Phase III randomized trial of laparoscopic or robotic radical hysterectomy vs. abdominal radical hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer: LACC Trial. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11339919>.)*N Engl J Med* 2018;379(20):1895-904. DOI: 10.1056/NEJMoa1806395. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30380365>)
18. Elliott P., Coppleson M., Russell P. et al. Early invasive (FIGO stage IA) carcinoma of the cervix: a clinico-pathologic study of 476 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10(1):42-52. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30380365>)
19. Bouchard-Fortier G., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bouchard-Fortier%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24480237)Reade CJ., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Reade%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24480237)Covens A. Non-radical surgery for small early-stage cervical cancer. Is it time? (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Covens%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24480237)*Gynecol Oncol* 2014;132(3):624-7. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480237>.)
20. Shepherd J.H., Spencer C., Herod J., Ind T.E. 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(6):719-24. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480237>.)
21. Sakuragi N., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sakuragi%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10193945)Satoh C., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Satoh%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10193945)Takeda N. et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Takeda%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10193945)*Cancer* 1999;85(7):1547-54. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10193945>.)
22. Huang H., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Huang%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21907530)Liu J., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21907530)Li Y. et al. Metastasis to deep obturator and para-aortic lymph nodes in 649 patients with cervical carcinoma. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21907530)*Eur J Surg Oncol* 2011;37(11):978-83. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907530>.)
23. Varia M.A., Bundy B.N., Deppe G. et al. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a

- Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):1015–23. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907530>.)
24. Grigsby P.W., Lu J.D., Mutch D.G. et al. Twice-daily fractionation of external irradiation with brachytherapy and chemotherapy in carcinoma of the cervix with positive para-aortic lymph nodes: Phase II study of the Radiation Therapy Oncology Group 92–10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(4):817–22. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907530>.)
 25. van Bommel P.F., van Lindert A.C., Kock H.C. et al. A review of prognostic factors in early-stage carcinoma of the cervix (FIGO IB and IIA) and implications for treatment strategy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987;26(1):69–84. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907530>.)
 26. Peters W.A., Liu P.Y., Barrett R.J. et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1606–13. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907530>.)
 27. Rotman M., Sedlis A., Piedmonte MR. et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(1):169–76. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907530>.)
 28. Sedlis A., Bundy B.N., Rotman M.Z. et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73(2):177–83. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907530>.)
 29. Keys H.M., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Keys%20HM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10202166) Bundy B.N., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bundy%20BN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10202166) Stehman F.B. et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stehman%20FB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10202166) *N Engl J Med* 1999;340(15):1154–61. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10202166>.)
 30. Morris M., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Morris%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10202164) Eifel P.J., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eifel%20PJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10202164) Lu J. et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lu%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10202164) *N Engl J Med* 1999;340(15):1137–43. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10202164>.)
 31. Whitney C.W., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Whitney%20CW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10334517) Sause W., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sause%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10334517) Bundy B.N. et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bundy%20BN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10334517) *J Clin Oncol* 1999;17(15):1339–48. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334517>.)
 32. Rose P.G., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rose%20PG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10202165) Bundy B.N., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bundy%20BN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10202165) Watkins E.B. et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Watkins%20EB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10202165) *N Engl J Med* 1999;340(15):1144–53. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10202165>.)
 33. Rydzewska L., Tierney J., Vale C.L. et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD007406.

- (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10202165>.)
34. Gong L., Lou J.Y., Wang P. et al. Clinical evaluation of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in the management of stage IB2-IIB cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;117:23–6. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10202165>.)
 35. Eddy G.L., Bundy B.N., Creasman W.T. et al. Treatment of (“bulky”) stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2007;106:362–9. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10202165>.)
 36. Katsumata N., Yoshikawa H., Kobayashi H. et al. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). *Br J Cancer* 2013;108:1957–63. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10202165>.)
 37. Kim H.S., Sardi J.E., Katsumata N. et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:115–24. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10202165>.)
 38. Gupta S., Maheshwari A., Parab P. et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2018;36(16):1548–55. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10202165>.)
 39. Tanaka T., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tanaka%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30701030) Terai Y., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Terai%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30701030) Fujiwara S. et al. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy using an original four-lumen double-balloon catheter for locally advanced uterine cervical cancer. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fujiwara%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30701030) *Sci Rep* 2018;8(1):6443. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29691415>)
 40. Tian Zhong-ze, Li Sha, Wang Yue et al. Investigation of uterine arterial chemoembolization and uterine infusion chemotherapy for advanced cervical cancer before radical radiotherapy: a long-term follow-up study. *Arch Gynecol Obstetrics* 2014;290(1):155. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29691415>)
 41. Serika Kanao, Takashi Miyatake, Hirokazu Naoi et al. Clinical efficacy of intra-arterial neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer. *J Clin Gynecol Obstet* 2017;6(2):37–40. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29691415>)
 42. Qi Lu, Yunhe Zhang, Shuzhen Wang et al. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy followed by total laparoscopic radical trachelectomy in stage IB1 cervical cancer. *Fertil Steril* 2014;101(3). (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29691415>)
 43. Chunlin Chen, Wei Wang, Hongzhen Zhou et al. Pharmacokinetic comparison between systemic and local chemotherapy by carboplatin in dogs. *Reprod Sci* 2009;16(11). (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29691415>)
 44. Perez C.A., Grigsby P.W., Castro-Vita H. et al. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(5):1275–88. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29691415>)
 45. Lanciano R.M., Pajak TF., Martz K., Hanks G.E. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns-of-care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25(3): 391–7. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29691415>)
 46. Dueñas-González A., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Due%C3%B1as-Gonz%C3%A1lez%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21444871) Zarbá J.J., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zarb%C3%A1%20JJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21444871) Patel F. et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Patel%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21444871) *J Clin Oncol* 2011;29(13):1678–85. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444871>.)

47. Marnitz S., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Marnitz%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19574795) Dowdy S., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dowdy%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19574795) Lanowska M. et al. Exenterations 60 years after first description: results of a survey among US and German Gynecologic Oncology Centers. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lanowska%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19574795) *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(5):974–7. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19574795>)
48. Berek J.S., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Berek%20JS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16054678) Howe C., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Howe%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16054678) Lagasse L.D. et al. Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lagasse%20LD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16054678) *Gynecol Oncol* 2005;99(1):153–9. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16054678>.)
49. Goldberg G.L., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Goldberg%20GL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16426668) Sukumvanich P., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sukumvanich%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16426668) Einstein M.H. et al. Total pelvic exenteration: the Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center Experience (1987 to 2003). (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Einstein%20MH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16426668) *Gynecol Oncol* 2006;101(2):261–8. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426668>.)
50. Morley G.W., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Morley%20GW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2586960) Hopkins M.P., (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hopkins%20MP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2586960) Lindenauer S.M. et al. Pelvic exenteration, University of Michigan: 100 patients at 5 years. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lindenauer%20SM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2586960) *Obstet Gynecol* 1989;74(6):934–43. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
51. Barrett O'Donnell BS, Jay C. Shiao, BS, Todd A. Pezzi, BS, MBA, Nabila Waheed, DO, Shelley Sharma, MD, Mark D. Bonnen, MD, Michelle S. Ludwig, MD, MPH, PhD Stereotactic Body Radiation Therapy, Intensity Modulated Radiation Therapy, and Brachytherapy Boost Modalities in Invasive Cervical Cancer – A Study of the National Cancer Data Base. 10.3252/pso.eu.ESTRO36.2017. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
52. Pötter R., Haie-Meder C., van Limbergen E. et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy – 3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006;78:67–77. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
53. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:5802–12. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
54. Pearcey R., Miao Q., Kong W. et al. Impact of adoption of chemoradiotherapy on the outcome of cervical cancer in Ontario: results of a population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2007;25:2383–8. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
55. Kim J.S., Kim S.Y., Kim K.H., Cho M.J. Hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy for para-aortic lymph node recurrence in carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1247–53. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
56. Chung Y.L., Jian J.J., Cheng S.H. et al. Extended-field radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy with concurrent and adjuvant cisplatin-based chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a phase I/II study. *Gynecol Oncol* 2005;97:126–35. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
57. Penson R.T., Huang H.Q., Wenzel L.B. et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). *Lancet Oncol* 2015;16:301–11. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)

58. Kitagawa R., Katsumata N., Shibata T. et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the open-label randomized phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015;33:2129–35. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
59. Moore K.N., Herzog T.J., Lewin S. et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:299–303. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
60. Lorusso D., Petrelli F., Coinu A. et al. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2014;133:117–23. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
61. Leath C.A. 3rd, Straughn J.M. Jr. Chemotherapy for advanced and recurrent cervical carcinoma: results from cooperative group trials. *Gynecol Oncol* 2013;129:251–7. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
62. Wagenaar H.C., Pecorelli S., Mangioni C. et al. Phase II study of mitomycin-C and cisplatin in disseminated, squamous cell carcinoma of the uterine cervix. A European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Gynecological Cancer Group study. *Eur J Cancer* 2001;37:1624–8. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
63. Verschraegen C.F., Levy T., Kudelka A.P. et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1997;15:625–31. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
64. Garcia A.A., Blessing J.A., Vaccarello L., Roman L.D. Phase II clinical trial of docetaxel in refractory squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol* 2007;30:428–31. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
65. Schilder R.J., Blessing J., Cohn D.E. Evaluation of gemcitabine in previously treated patients with non-squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2005;96:103–7. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
66. Chung H., Ros W., Delord J. et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2019;37(17):1470–8. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
67. Enwere E. K. et al. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer //Modern Pathology. – 2017. – T. 30. – №. 4. – C. 577. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
68. Bonneville R. et al. Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types //JCO precision oncology. – 2017. – T. 1. – C. 1-15. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
69. El-Nashar, S. A., Shazly, S. A., Hopkins, M. R., Bakkum-Gamez, J. N., & Famuyide, A. O. (2017). Loop Electrosurgical Excision Procedure Instead of Cold-Knife Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women With Unsatisfactory Colposcopic Examinations. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 21(2), 129–136. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
70. El-Nashar, S. A., Shazly, S. A., Hopkins, M. R., Bakkum-Gamez, J. N., & Famuyide, A. O. (2017). Loop Electrosurgical Excision Procedure Instead of Cold-Knife Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women With Unsatisfactory Colposcopic Examinations. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 21(2), 129–136. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
71. Benedetti-Panici, P., Greggi, S., Colombo et al.(2002). Neoadjuvant Chemotherapy and Radical Surgery Versus Exclusive Radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Cervical Cancer: Results From the Italian Multicenter Randomized Study. *Journal of Clinical Oncology*, 20(1), 179–188. doi:10.1200/jco.2002.20.1.179 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
72. Kietpeerakool C. et al. Nerve-sparing radical hysterectomy compared to standard radical hysterectomy for women with early stage cervical cancer (stage Ia2 to IIa) //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2019. – №. 2. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
73. Morice P. et al. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination //Fertility and sterility. – 2000. – T. 74. – №. 4. – C. 743-748. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
74. Koliopoulos G. et al. Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women"s fertility //Gynecologic oncology. – 2004. – T. 93. – №. 2. – C. 469-473. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
75. Zhang Q. et al. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis //Oncotarget. – 2017. – T. 8. – №. 28. – C. 46580. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)

76. Bjurberg M. et al. Primary treatment patterns and survival of cervical cancer in Sweden: A population-based Swedish Gynecologic Cancer Group Study //Gynecologic oncology. – 2019. – T. 155. – №. 2. – C. 229-236. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
77. Zhang Q. et al. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis //Oncotarget. – 2017. – T. 8. – №. 28. – C. 46580 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
78. Datta, N. R., Stutz, E., Gomez, S., & Bodis, S. (2018). Efficacy and safety evaluation of the various therapeutic options in locally advanced cervix cancer: A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.09.037 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
79. Nagy V. M. et al. Randomized phase 3 trial comparing 2 cisplatin dose schedules in 326 patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: long-term follow-up //International Journal of Gynecologic Cancer. – 2012. – T. 22. – №. 9. – C. 1538-1544. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
80. Duenas-González A. et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix //Journal of Clinical Oncology. – 2011. – T. 29. – №. 13. – C. 1678-1685. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586960>.)
81. Mabuchi S et al. Chemoradiotherapy followed by consolidation chemotherapy involving paclitaxel and carboplatin and in FIGO stage IIIB/IVA cervical cancer patients./ (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mabuchi%20%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27958682) J Gynecol Oncol. 2017 Jan;28(1):e15. doi: 10.3802/jgo.2017.28.e15 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27958682>)
82. Wang S et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy on advanced cervical cancer./ (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20979696) Chin J Cancer. 2010 Nov;29(11):959-63. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979696>)
83. Narayan S. et al. Pros and cons of adding of neoadjuvant chemotherapy to standard concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer: a regional cancer center experience //The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. – 2016. – T. 66. – №. 5. – C. 385-390. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979696>)
84. Cella D. et al. Health-related quality of life outcomes associated with four cisplatin-based doublet chemotherapy regimens for stage IVB recurrent or persistent cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study //Gynecologic oncology. – 2010. – T. 119. – №. 3. – C. 531-537. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979696>)
85. Bjurberg M. et al. Primary treatment patterns and survival of cervical cancer in Sweden: A population-based Swedish Gynecologic Cancer Group Study //Gynecologic oncology. – 2019. – T. 155. – №. 2. – C. 229-236. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979696>)
86. Sapienza L. G. et al. Decrease in uterine perforations with ultrasound image-guided applicator insertion in intracavitary brachytherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis //Gynecologic oncology. – 2018. – T. 151. – №. 3. – C. 573-578. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979696>)
87. Zhang J. et al. Diagnostic significance of magnetic resonance imaging in patients with cervical cancer after brachytherapy: a meta-analysis //Acta Radiologica. – 2019. – T. 60. – №. 5. – C. 670-676. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979696>)
88. Barillot I. et al. Carcinoma of the cervical stump: a review of 213 cases //European Journal of Cancer. – 1993. – T. 29. – №. 9. – C. 1231-1236. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979696>)
89. Chen, X., Zou, H., Li, H., Lin, R., Su, M., Zhang, W., ... Zou, C. (2017). Weekly Versus Triweekly Cisplatin-Based Chemotherapy Concurrent With Radiotherapy in the Treatment of Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 27(2), 344–349. doi:10.1097/igc.0000000000000883 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979696>)
90. Kim H. S. et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis //European Journal of Surgical Oncology (EJSO). – 2013. – T. 39. – №. 2. – C. 115-124 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979696>)
91. Penson R. T. et al. Patient Reported Outcomes in a Practice Changing Randomized Trial of Bevacizumab in the Treatment of Advanced Cervical Cancer: An NRG Oncology/Gynecologic

- Oncology Group Study //The Lancet. Oncology. – 2015. – T. 16. – № . 3. – C. 301. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979696>)
92. Kitagawa R. et al. A multi-institutional phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent cervical cancer //Gynecologic oncology. – 2012. – T. 125. – №. 2. – C. 307-311. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979696>)
93. Tewari K. S. et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240) //The Lancet. – 2017. – T. 390. – № . 10103. – C. 1654-1663. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979696>)
94. Friedlander M., Grogan M. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer //The oncologist. – 2002. – T. 7. – № . 4. – C. 342-347. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979696>)
95. Poorolajal J., Jenabi E. The association between BMI and cervical cancer risk: a meta-analysis //European Journal of Cancer Prevention. – 2016. – T. 25. – № . 3. – C. 232-238. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979696>)
96. Bullard T et al. A systematic review and meta-analysis of adherence to physical activity interventions among three chronic conditions: cancer, cardiovascular disease, and diabetes./ (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bullard%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31126260)BMC Public Health. 2019 May 24;19(1):636. doi: 10.1186/s12889-019-6877-z. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31126260>)
97. Wu C et al. Nonpharmacological Interventions for Cancer-Related Fatigue: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis/ (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wu%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30919569)Worldviews Evid Based Nurs. 2019 Apr;16(2):102-110. doi: 10.1111/wvn.12352. Epub 2019 Mar 28 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30919569>)
98. Groen WG et al. Systematic review and meta-analysis of distance-based physical activity interventions for cancer survivors (2013-2018): We still haven't found what we're looking for./ (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Groen%20WG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30077954)Cancer Treat Rev. 2018 Sep;69:188-203. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.07.012. Epub 2018 Jul 21. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30077954>)
99. Nakano J et al. Effects of Aerobic and Resistance Exercises on Physical Symptoms in Cancer Patients: A Meta-analysis./ (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nakano%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30352523)Integr Cancer Ther. 2018 Dec;17(4):1048-1058. doi: 10.1177/1534735418807555. Epub 2018 Oct 23. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30352523>)
100. Marth C. et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up //Annals of Oncology. – 2018. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30352523>)
101. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982, 5(6):649-655 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30352523>)
102. Karnofsky DA, Burchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. edn. Edited by MacLeod C. New York: Columbia University Press; 1949: 191-205 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30352523>)
103. Wang Y. et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer //BMC cancer. – 2015. – T. 15. – №. 1. – C. 928. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30352523>)
104. Rose PG., et al. "Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study". Journal of Clinical Oncology 17.9 (1999): 2676-2680. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30352523>)
105. Ferrandina G et. Al Dose-dense paclitaxel/carboplatin as neo-adjuvant chemotherapy followed by radical surgery in locally advanced cervical cancer: a prospective phase II study/ (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30352523>)Cancer Chemotherapy and Pharmacology March 2019, Volume 83, (<https://link.springer.com/journal/280>)Issue 3, pp 431-438 (<https://link.springer.com/journal/280/83/3/page/1>)
106. Scandurra G et al Efficacy and tolerability of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin as a neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma./ (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?>

- term=Scandurra%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25686397)J Gynecol Oncol. 2015 Apr;26(2):118-24. doi: 10.3802/jgo.2015.26.2.118. Epub 2015 Feb 4. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686397>)
107. Loreto M. F. et al. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management //Pathology & Oncology Research. – 2000. – T. 6. – № . 4. – C. 301-312. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686397>)
108. Charakorn C. et al. The association between serum squamous cell carcinoma antigen and recurrence and survival of patients with cervical squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis //Gynecologic oncology. – 2018. – T. 150. – № . 1. – C. 190-200. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686397>)
109. Zhou Z. et al. The value of squamous cell carcinoma antigen (SCCa) to determine the lymph nodal metastasis in cervical cancer: A meta-analysis and literature review //PloS one. – 2017. – T. 12. – №. 12. – C. e0186165. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686397>)
110. Catarino R. et al. Accuracy of combinations of visual inspection using acetic acid or lugol iodine to detect cervical precancer: a meta-analysis //BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2018. – T. 125. – № . 5. – C. 545-553. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686397>)
111. Mustafa R. A. et al. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy //International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2016. – T. 132. – № . 3. – C. 259-265. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686397>)
112. Woo S. et al. Magnetic resonance imaging for detection of parametrial invasion in cervical cancer: an updated systematic review and meta-analysis of the literature between 2012 and 2016 //European radiology. – 2018. – T. 28. – №. 2. – C. 530-541. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686397>)
113. Harpreet K. Pannu, Frank M. Corl, and Elliot K. Fishman (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686397>)CT Evaluation of Cervical Cancer: Spectrum of Disease/ RadioGraphics 2001 21:5, 1155-1168 (<https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiographics.21.5.g01se311155>)
114. Liu B., Gao S., Li S. A comprehensive comparison of CT, MRI, positron emission tomography or positron emission tomography/CT, and diffusion weighted imaging-MRI for detecting the lymph nodes metastases in patients with cervical cancer: a meta-analysis based on 67 studies //Gynecologic and obstetric investigation. – 2017. – T. 82. – № . 3. – C. 209-222 (<https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiographics.21.5.g01se311155>)
115. Kumar R et al. Bone scanning for bone metastasis in carcinoma cervix./ (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> term=Kumar%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11273474)J Assoc Physicians India. 2000 Aug;48(8):808-10. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11273474>)
116. Ghezzi F. et al. Nerve-sparing minilaparoscopic versus conventional laparoscopic radical hysterectomy plus systematic pelvic lymphadenectomy in cervical cancer patients //Surgical innovation. – 2013. – T. 20. – № . 5. – C. 493-501. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11273474>)
117. Wang X. H. et al. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2010. – № . 7. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11273474>)
118. Li H., Wu X., Cheng X. Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer //Journal of gynecologic oncology. – 2016. – T. 27. – №. 4. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11273474>)
119. Schilder R. J. et al. Evaluation of gemcitabine in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a Phase II study of the gynecologic oncology group //Gynecologic oncology. – 2000. – T. 76. – №. 2. – C. 204-207 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11273474>)
120. Verschraegen C. F. et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix //Journal of clinical oncology. – 1997. – T. 15. – №. 2. – C. 625-631. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11273474>)
121. Giuseppa M. et al. Capecitabine in patients with platinum-pretreated advanced or recurrent cervical carcinoma: a retrospective study //International Journal of Gynecologic Cancer. – 2019. – T. 29. – №. 2. – C. 272-276. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11273474>)
122. Korhonen K. Bevacizumab in ovarian and cervical cancer a retrospective case series at Tampere University Hospital : дис. – 2015. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11273474>)

123. Bookman M. A. et al. Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group //Gynecologic oncology. – 2000. – Т. 77. – № . 3. – С. 446-449. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11273474>)
124. Muderspach L. I. et al. A Phase II study of topotecan in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study //Gynecologic oncology. – 2001. – Т. 81. – №. 2. – С. 213-215. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11273474>)
125. Abu-Rustum N. R., Lee S., Massad L. S. Topotecan for recurrent cervical cancer after platinum-based therapy //International Journal of Gynecological Cancer. – 2000. – Т. 10. – №. 4. – С. 285-288. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11273474>)
126. Aoki Y. et al. Phase III study of cisplatin with or without S-1 in patients with stage IVB, recurrent, or persistent cervical cancer //British journal of cancer. – 2018. – Т. 119. – № . 5. – С. 530. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11273474>)
127. Muggia F. M. et al. Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study //Gynecologic oncology. – 2004. – Т. 92. – №. 2. – С. 639-643. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11273474>)
128. Friedlander M., Grogan M. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer //The oncologist. – 2002. – Т. 7. – № . 4. – С. 342-347. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11273474>)
129. Стуков А.Н. и соавт. Фармакотерапия опухолей/Под ред. А.Н. Стукова, М.А. Бланка, Т.Ю. Семиглазовой, А.М. Беляева. СПб: Издательство АНО «Вопросы онкологии», 2017, 512 с. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11273474>)
130. Rose P.G. et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer.//N.Engl. J. Med. – 1999 . – Vol. 15. – P. 340(15). – P. 1144-1153.. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11273474>)
131. Rose P.G. et al. Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study //J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17(9). – P. 2676-2680. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11273474>)
132. Phase II trial of ifosfamide and mesna in patients with advanced or recurrent squamous carcinoma of the cervix who had never received chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study //American journal of obstetrics and gynecology. – 1993. – Т. 168. – № . 3. – С. 805-807. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11273474>)
133. Pu J et al. A randomized controlled study of single-agent cisplatin and radiotherapy versus docetaxel/cisplatin and radiotherapy in high-risk early-stage cervical cancer after radical surgery./ (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pu%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23328996) J Cancer Res Clin Oncol. 2013 Apr;139(4):703-8. doi: 10.1007/s00432-013-1373-9. Epub 2013 Jan 18. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23328996>)
134. Sugiyama T. et al. A single-arm study evaluating bevacizumab, cisplatin, and paclitaxel followed by single-agent bevacizumab in Japanese patients with advanced cervical cancer //Japanese journal of clinical oncology. – 2016. – Т. 47. – № . 1. – С. 1-8. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23328996>)
135. Rotman M. et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study //International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. – 2006. – Т. 65. – №. 1. – С. 169-176. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23328996>)
136. Hutchcraft M. L. et al. Conization pathologic features as a predictor of intermediate and high risk features on radical hysterectomy specimens in early stage cervical cancer //Gynecologic oncology. – 2019. – Т. 153. – №. 2. – С. 255-258. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23328996>)

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Ашрафян Л.А.**, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, директор института онкогинекологии и маммологии.
2. **Новикова Е.Г.**, д.м.н., профессор, начальник отделения онкогинекологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
3. **Тюляндина А.С.**, д.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
4. **Урманчеева А.Ф.**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
5. **Берлев И.В.**, д.м.н., профессор, заведующий научным отделением онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
6. **Антонова И.Б.**, д.м.н., заведующая лабораторией профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения онкологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.
7. **Бабаева Н.А.** д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения онкологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.
8. **Мухтаруллина С.В.**, д.м.н., заведующая отделением онкогинекологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
9. **Вереникина Е.В.**, к.м.н., заведующая отделением онкогинекологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России.
10. **Демидова Л.В.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лучевой терапии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
11. **Шевчук А.С.**, к.м.н., заведующий отделением комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
12. **Ульрих Е.А.**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
13. **Крикунова Л.И.**, д.м.н., профессор, заведующая отделения лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
14. **Коломиец Л.А.**, д.м.н., профессор, заведующая гинекологическим отделением НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН».
15. **Кравец О.А.**, д.м.н., руководитель группы лучевой терапии онкогинекологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
16. **Крейнина Ю.М.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.
17. **Кузнецов В.В.**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник онкогинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
18. **Гриневич В.Н.**, к.м.н., заведующий отделением онкопатологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
19. **Снеговой А.В.**, д.м.н., заведующий отделением амбулаторной химиотерапии дневного стационара ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
20. **Герфанова Е.В.**, врач-онкогинеколог ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Блок по организации медицинской помощи

21. **Невольских Алексей Алексеевич**, д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
22. **Иванов Сергей Анатольевич**, д.м.н., профессор РАН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
23. **Хайлова Жанна Владимировна**, к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

24. **Геворкян Тигран Гагикович**, заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

-

Конфликта интересов нет.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи–онкологи;
- врачи-хирурги;
- врачи-радиологи;
- студенты медицинских вузов, врачи-стажеры, врачи, обучающиеся в ординатуре и аспирантуре.

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

Таблица 7. Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 8. Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные рандомизированные контролируемые исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных контролируемых исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай–контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 9. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

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

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

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

Консультации и экспертная оценка: проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

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

Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем 1 раз в 3 года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациенток с РТМ, но не чаще, чем раз в 6 месяцев.. Решение об обновлении принимает Минздрав России на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

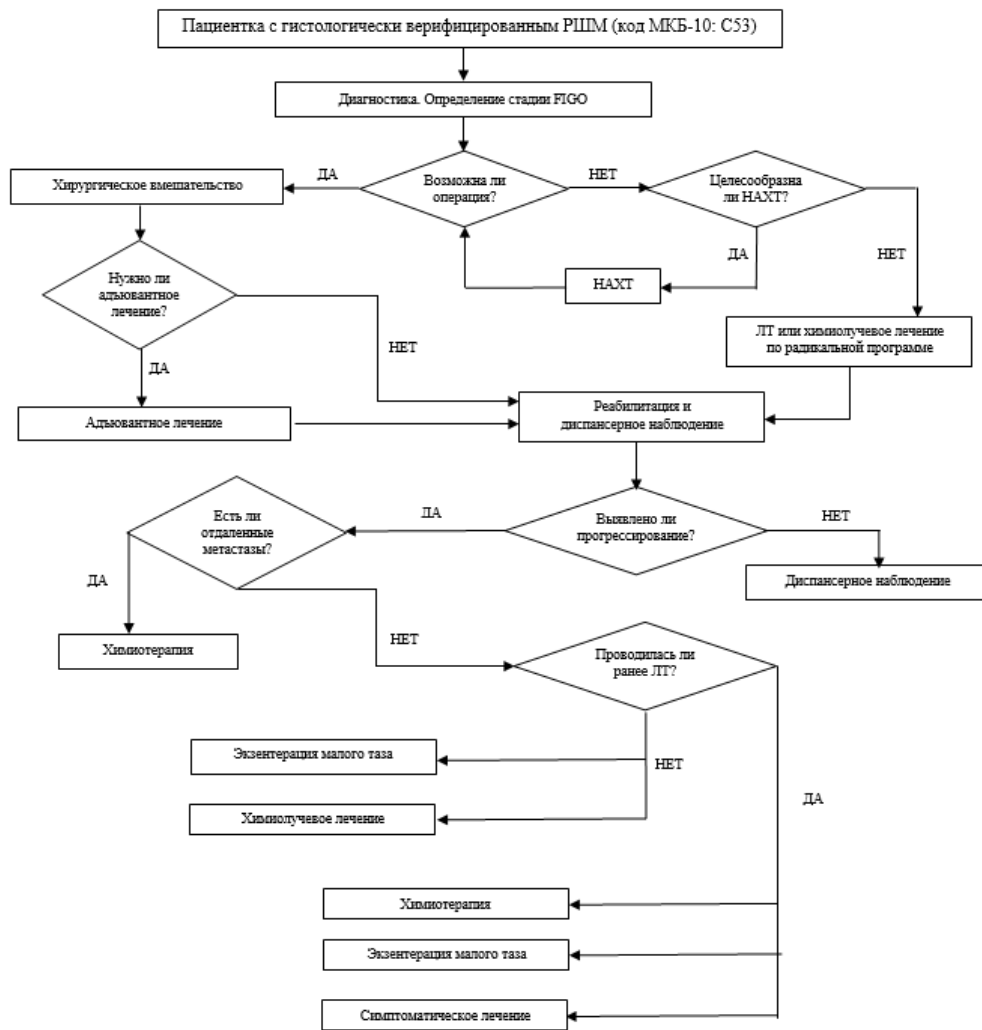
При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее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

Приложение А3. Связанные документы

Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru> (<http://grls.rosminzdrav.ru>)

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Схема 1. Блок-схема диагностики и лечения больного РШМ



Приложение В. Информация для пациентов

Рекомендуется: при осложнениях ХТ – связаться с врачом-онкологом.

1. При повышении температуры тела до 38 °С и выше:

Обратиться к врачу-онкологу (специалисту в области химиотерапии)

2. При стоматите:

- диета – механическое, термическое щажение;
- обратиться к врачу-онкологу (специалисту в области химиотерапии).

3. При диарее:

- диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку. Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье.
- Обратиться к врачу-онкологу (специалисту в области химиотерапии).

4. При тошноте:

- Обратиться к врачу-онкологу.

Приложение Г.

Приложение Г1. Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG

Название на русском языке: Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG [101]

Оригинальное название: The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status> (<https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>)

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: **Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group**. Am J Clin Oncol 1982, 5(6):649-655

Тип: шкала оценки

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т. д.).

Содержание:

Балл	Описание
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Смерть

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале

Приложение Г2. Шкала Карновского

Название на русском языке: Шкала Карновского [102]

Оригинальное название (если есть): KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Karnofsky DA, Burchenal JH: **The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer**. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. edn. Edited by MacLeod C. New York: Columbia University Press; 1949: 191-205

Тип: шкала оценки

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т. д.).

Содержание (шаблон):

Шкала Карновского

100— Состояние нормальное, жалоб нет 90— Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания
80— Нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания 70— Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе
60— Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей 50— Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании
40— Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской 30— Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает
20— Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение 10— Умиравший
0— Смерть

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале