

## Современные тенденции диагностики и лечения отдаленных метастазов рака шейки матки

**Минязева Раушания Каримовна** — кафедра акушерства и гинекологии № 1, [orcid.org/0000-0001-5542-9531](https://orcid.org/0000-0001-5542-9531)

**Батталова Гюзель Юрьевна** — д.м.н., доцент, кафедра акушерства и гинекологии № 1, радиотерапевтическое отделение № 3, [orcid.org/0000-0002-1641-9952](https://orcid.org/0000-0002-1641-9952)

**Сахаутдинова Индира Вернеровна** — д.м.н., кафедра акушерства и гинекологии № 1, [orcid.org/0000-0002-2908-8275](https://orcid.org/0000-0002-2908-8275)

**Гилязова Ирина Ришатовна** — к.б.н., доцент, кафедра медицинской генетики и фундаментальной медицины, лаборатория молекулярной генетики человека, [orcid.org/0000-0001-9499-5632](https://orcid.org/0000-0001-9499-5632)

*Р.К. Минязева<sup>1,\*</sup>, Г.Ю. Батталова<sup>1,3</sup>, И.В. Сахаутдинова<sup>1</sup>, И.Р. Гилязова<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

<sup>2</sup> Институт биохимии и генетики Уфимского федерального научного центра РАН, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

<sup>3</sup> Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

\* **Контакты:** Минязева Раушания Каримовна, e-mail: [Dr.gubaydullina@mail.ru](mailto:Dr.gubaydullina@mail.ru)

### Аннотация

Рак шейки матки представляет собой серьезную проблему для здоровья женщин всего мира. Несмотря на программы скрининга населения, внедрение вакцинации, прецизионное изучение процессов патогенеза, разработки диагностики и тактики лечения пациенток, количество случаев ежегодно растет. Мы все чаще наблюдаем прогрессирование заболевания, в частности метастатический рак шейки матки. Прогноз для пациенток данной группы оставляет желать лучшего. Мы рассмотрели соответствующую литературу, в которой описаны методы диагностики и лечения метастатического рака шейки матки. Описанные варианты лечения и показатели выживаемости зависят от локализации метастатических очагов и путей метастазирования. У пациенток с гематогенными метастазами более плохой прогноз в отличие от пациенток с лимфатическими метастазами. С диагностической точки зрения эффективными инструментами для выявления отдаленных метастазов по-прежнему являются фтор-2-дезоксид-Д-глюкозно-позитронно-эмиссионная томография (ФДГ-ПЭТ) и ПЭТ-компьютерная томография. При лимфогенных метастазах эффективна адъювантная химиотерапия и одномоментная химиолучевая терапия.

Резекция гематогенных метастатических очагов в легких и/или химиотерапия являются тактикой выбора для борьбы с рецидивирующим метастатическим раком шейки матки. Соответственно, для пациенток с раком шейки матки IVB стадии оптимальным выбором является химиолучевая терапия. Мультимодальная терапия показала лучшие прогнозы выживаемости. При олигометастатическом поражении головного мозга показана стереотаксическая радиохirurgия или краниотомия, при этом результаты лечения и показатели выживаемости были выше в случаях комбинации данных методов с лучевой терапией в объеме облучения всего головного мозга. Однако при наличии множественных метастазов в головной мозг или экстракраниальных очагов метастазирования тактикой выбора может быть только химиотерапия в сочетании с паллиативным облучением всего головного мозга.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, гематогенные метастазы, лимфогенные метастазы, позитронно-эмиссионная томография, компьютерная томография, лучевая терапия, химиотерапия, фтордезоксиглюкоза F18

**Для цитирования:** Минязева Р.К., Батталова Г.Ю., Сахаутдинова И.В., Гилязова И.Р. Современные тенденции диагностики и лечения отдаленных метастазов рака шейки матки. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(2):128–138. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-128-138>

# Modern diagnostics and treatment of distant metastasis of cervical cancer

Raushaniya K. Minyazeva<sup>1,\*</sup>, Gyuzel Y. Battalova<sup>1,3</sup>, Indira V. Sakhautdinova<sup>1</sup>, Irina R. Gilyazova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>2</sup>Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

<sup>3</sup>Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russian Federation

\*Correspondence to: Raushaniya K. Minyazeva, e-mail: Dr.gubaydullina@mail.ru

Raushaniya K. Minyazeva — Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, [orcid.org/0000-0001-5542-9531](https://orcid.org/0000-0001-5542-9531)

Gyuzel Y. Battalova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Radiotherapy Unit No. 3, [orcid.org/0000-0002-1641-9952](https://orcid.org/0000-0002-1641-9952)

Indira V. Sakhautdinova — Dr. Sci. (Med.), Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, [orcid.org/0000-0002-2908-8275](https://orcid.org/0000-0002-2908-8275)

Irina R. Gilyazova — Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Laboratory of Human Molecular Genetics, [orcid.org/0000-0001-9499-5632](https://orcid.org/0000-0001-9499-5632)

## Abstract

Cervical cancer comprises a major female health problem worldwide. Despite population screening programmes, broad vaccination, precision pathogenesis studies and emergent diagnostics and treatment strategies, its prevalence is rising by year. We increasingly report the spread of disease, particularly of metastatic cervical cancer. The such patients' prognosis is far from favourable. We review the literature relevant to diagnostic and treatment options in metastatic cervical cancer. The options and survival rates described vary by the locality of metastatic lesions and routes of metastasis. Patients with haematogenous metastases have a worse prognosis than patients with lymphogenous ones. From a diagnostic point of view, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography (FDG PET) and PET-computed tomography remain efficacious for detecting distant metastases. Adjuvant chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy are effective in lymphogenous metastases. Haematogenous lung metastases resection and/or chemotherapy are the tactics of choice to contain relapsed metastatic cervical cancer. Accordingly, chemoradiotherapy is the optimal choice in patients with stage IVB cervical cancer. Multimodal therapy has revealed better survival prognosis. Stereotactic radiosurgery or craniotomy is indicated in oligometastatic brain lesions, with treatment outcomes and survival rates improving for the techniques' combination with whole-brain radiation therapy. However, in multiple metastasis to brain or extracranial metastasis, chemotherapy combined with palliative whole-brain radiation are left as the only option.

**Keywords:** cervical cancer, haematogenous metastases, lymphogenous metastases, positron emission tomography, computed tomography, radiotherapy, chemotherapy, F18-fluorodeoxyglucose

**For citation:** Minyazeva R.K., Battalova G.Y., Sakhautdinova I.V., Gilyazova I.R. Modern diagnostics and treatment of distant metastasis of cervical cancer. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(2):128–138. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-128-138>

## ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) — одна из самых распространенных злокачественных опухолей среди женского населения. РШМ является четвертым наиболее часто диагностируемым раком и четвертой по значимости причиной смерти от онкопатологии у женщин: по оценкам, в 2018 году во всем мире было зарегистрировано 570 000 случаев и 311 000 смертей [1]. В то время как стандартное лечение, состоящее из комбинации хирургии, лучевой терапии и химиотерапии, было разработано для ранней стадии или местно-распространенного РШМ, тактика терапии отдаленных метастазов разработана не в полной мере [2]. Пациентки с раком шейки матки I–IV стадий (любое распространение опухоли [T], любое состояние регионарных лимфатических узлов [N] и M1 (отдаленные метастазы): метастазирование перитонеального распространения и поражение надключичных [SCLN], средостенных [MLN], или парааортальных лимфатических узлов [PALN]; легкое; печень; кости;

головной мозг) при первичном обращении или у которых имеется хроническое/рецидивирующее заболевание вне таза, классифицируются как пациентки с метастатическим раком шейки матки. У 13 % пациенток рак шейки матки диагностируется на поздних стадиях. Пятилетняя выживаемость при метастатическом раке шейки матки составляет 16,5 % по сравнению с 91,5 % при локализованном (местнораспространенном) раке шейки матки [3]. В отличие от пациенток с раком шейки матки на ранней стадии и местнораспространенным раком шейки матки, которым доступны традиционные радикальные методы лечения, включая хирургическое вмешательство, химиотерапию или лучевую терапию (ЛТ), не существует стандартного лечения для пациенток с метастатическим раком шейки матки из-за его гетерогенных проявлений. В настоящее время среднее время выживания составляет от 8 до 13 месяцев. В этой статье мы сосредоточимся на некоторых важных аспектах метастатического рака шейки матки.

## ПАЦИЕНТКИ С ЛИМФАТИЧЕСКИМИ МЕТАСТАЗАМИ

Для пациенток с метастатическим раком шейки матки, если пораженные участки за пределами органов малого таза представляют собой только лимфатические узлы (ЛУ), тип метастаза определяется как лимфатический метастаз.

**Диагностика.** Исторически методы определения статуса ЛУ включают компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), лимфаденоэктомию и лимфангиограмму. КТ и МРТ считаются предпочтительными инструментами для клинической оценки инвазии (степени распространенности) рака шейки матки [4]. Диффузионно-взвешенная МРТ выступает как новый метод идентификации метастазов в регионарные ЛУ у пациенток с раком шейки матки. Однако крупномасштабные высококачественные исследования нуждаются в оценке его клинической ценности для верификации метастатических и неметастатических лимфатических узлов таза у пациенток с раком шейки матки [5].

В последнее время позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) становится рутинным методом для предоперационного обследования и диагностики метастатического рака шейки матки. ПЭТ-КТ, при которой ПЭТ сочетается с изображениями КТ для повышения анатомической точности, также стала распространенной. У пациенток в репродуктивном возрасте  $^{18}\text{F}$ -фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза ( $^{18}\text{F}$ -FDG) физиологически абсорбируется мочеточником.  $^{18}\text{F}$ -FDG-ПЭТ — эффективный инструмент для оценки экстраатазовых метастазов, включая ЛУ, с более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с КТ или МРТ, и он считается наиболее информативным среди неинвазивных методов диагностической визуализации [6, 7].

ФДГ-ПЭТ может также принести максимальную пользу при выборе подходящих пациенток с рецидивирующим раком шейки матки для паллиативной терапии с наиболее точной информацией о наличии отдаленных метастазов.

Кроме того, ПЭТ или ПЭТ-КТ улучшают планирование первичного лечения рака шейки матки с подозрением на отдаленные узловые метастазы, определенные с помощью МРТ. В одно исследование [8] были включены 47 пациенток с подозрением на метастазы в парааортальные лимфоузлы (PALN c) ( $n = 8$ ), подвздошные лимфоузлы ( $n = 6$ ), метастазы SCLN ( $n = 2$ ) и 31 пациентка без других удаленных узловых поражений. Дополнительная ПЭТ или ПЭТ-КТ дала положительный клинический эффект у 21 (44,7 %) из 47 пациенток. Положительные эффекты включали раскрытие дополнительных излечимых участков ( $n = 8$ ), снижение стадии ( $n = 6$ ) и предложение метаболической биопсии ( $n = 4$ ) или изменение паллиативной помощи ( $n = 3$ ). Постановка / повторная постановка ( $p = 0,006$ ) была связана с лучшим прогнозом. Обнаружены достоверные корреляции между метаболическим

объемом опухоли, общим гликолизом поражения и метастазами в ЛУ.

Помимо ПЭТ-КТ, в последние годы еще одним диагностическим инструментом стала ПЭТ-МРТ. Диагностическая достоверность была значительно выше для ПЭТ-МРТ при злокачественных и доброкачественных образованиях. Принимая во внимание уменьшенную дозу облучения и превосходное распознавание очагов поражения, ПЭТ-МРТ может служить мощной альтернативой ПЭТ-КТ в будущем. Более того, ПЭТ-МРТ также выявила значительную и сильную корреляцию между метаболизмом опухоли и более высокой клеточностью в очагах рака шейки матки [9]. Однако недавнее исследование продемонстрировало, что эффективность ПЭТ или ПЭТ-КТ в идентификации метастазов в ЛУ при раке шейки матки ограничена областью ЛУ, размером метастазов в ЛУ и гистологическим типом первичной опухоли. Из-за ограниченного пространственного разрешения ПЭТ или ПЭТ-КТ не подходят для выявления небольших поражений, скрининга на ранней стадии и диагностики первичных поражений. Дальнейшие улучшения в диагностической технологии, включая ПЭТ-МРТ, исследование новых индикаторов позитронов и анализ данных от различных комбинаций индикаторов, вероятно, сделают ПЭТ особенно информативным для диагностики и планирования терапевтической стратегии.

**Лечение.** Для метастазов ЛУ риск смерти чрезвычайно возрастает в зависимости от самого отдаленного уровня поражения ЛУ при постановке диагноза [10]. В исследовании пациентки с ПЭТ-положительными ЛУ имели значительно худшую выживаемость, чем пациентки с ПЭТ-отрицательными ЛУ. Кроме того, высокое потребление ФДГ первичной опухолью, которое измеряется стандартным значением поглощения (SUV), связано с плохой выживаемостью.

Одно исследование было направлено на определение того, эффективна ли одновременная химиолучевая терапия (ХЛТ) для улучшения прогноза по сравнению с химиотерапией у пациенток с раком шейки матки стадии IVB, у которых есть отдаленные лимфатические метастазы. В исследование были включены 24 пациентки, получавшие ХЛТ ( $n = 10$ ) или химиотерапию ( $n = 14$ ). Частота полного ответа составила 60 и 0 % после ХЛТ и химиотерапии соответственно. ХЛТ были благоприятными прогностическими факторами для улучшения выживаемости без прогрессирования (ВБП; 7,8 против 40,5 месяца), значимыми для улучшения общей выживаемости (ОВ; 18,4 против 63,7 месяца). Лейкопения 3-й или 4-й степени чаще встречалась у пациенток, получавших ХЛТ (24,4 против 9,1 %,  $p = 0,03$ ). Проктит 3-й степени проявился как поздняя токсичность, связанная с лучевой терапией, только у одной пациентки (10 %), который лечился с помощью ХЛТ. Однако не наблюдалось значимых различий в частоте и характере рецидивов заболевания между ХЛТ и химиотерапией [11].

При изолированном рецидиве ЛУ адъювантная лучевая терапия с одновременной химиотерапией после радикального хирургического вмешательства также рекомендуется при раке шейки матки. В одном исследовании 22 пациентки с раком шейки матки с рецидивом LN, которые ранее перенесли радикальную гистерэктомию с тазовой лимфаденэктомией, получали ЛТ с ( $n = 18$ ) или без ( $n = 4$ ) химиотерапии. Использовались различные схемы химиотерапии (5-фторурацил [5-FU] + цисплатин [FP],  $n = 11$ ; паклитаксел + карбоплатин,  $n = 7$ ). Суммарная очаговая доза (СОД) ЛТ составляла 60 Гр (диапазон от 40 до 70 Гр). Пациентки, получавшие ХЛТ, достигли более длительной 5-летней ВВП и ОВ (72,9 % и 60 %). Осложнения после адъювантной лучевой терапии выявились у 14 (63,6 %) из 22 пациенток. Острый эпидермит (лучевая реакция) 3-й степени ( $n = 2$ ) и гематологическая токсичность ( $n = 1$ ) развились у трех пациенток.

#### **Лечение пациенток с метастазами в PALN (параортальные лимфоузлы)**

Частота экстратазового поражения у пациенток, получавших лечение по поводу местнораспространенного рака шейки матки, высока и составляет от 10 до 30 %, особенно в группе PALN (21 %) [12]. Среди пациенток с метастазами PALN SUV опухоли выше у пациенток с ПЭТ-положительными ЛУ по сравнению с другими. SUV (ПЭТ с 18F-FDG) больше или равно 3,3 и поражение узлов больше 5 мм для PALN являются значительными неблагоприятными факторами прогноза [13]. При возникновении метастатического поражения параортальных лимфоузлов используются два типа терапии. Первый выбор — хирургическая резекция. Параортальная лимфодиссекция не только полезна для выявления потенциальных метастазов ЛУ у пациенток с раком шейки матки, но также обеспечивает терапевтический эффект [14]. Первоначально операция выполнялась путем лапаротомии, но от нее отказались из-за высокого уровня осложнений (от 10 до 16 %).

С развитием лапароскопии и низким уровнем развития осложнений при ней, коротким пребыванием в стационаре и сокращением промежутка до лучевой терапии концепция параортальной лимфаденэктомии возникла сначала с использованием трансперитонеального доступа. По сравнению с лапаротомией экстраперитонеальный лапароскопический доступ существенно снижает периоперационную заболеваемость, особенно частоту осложнений, вызванных лучевой терапией. Более того, экстраперитонеальная лапароскопическая параортальная лимфаденэктомия — процедура, которую следует рассматривать как инструмент для прецизионного стадирования рака шейки матки, и, в зависимости от гистологического подтверждения, выбора тактики и объема последующей терапии. Также было проведено исследование, в котором участвовали 44 женщины с гистологически подтвержденными метастазами PALN, лапароскопическая лимфаденэктомия была выполнена 40 пациенткам. Пациенткам было выполнено стандартное фракционирование 50,4 Гр на параортальную и тазовую

области. Кроме того, для шейки матки проводилась брахитерапия под контролем МРТ с 5–6 фракциями с РОД 5 Гр до СОД 25–30 Гр.

Все пациентки получали химиотерапию на основе цисплатина, за исключением пяти пациенток, получавших карбоплатин, и одной пациентки, получавшего только лучевую терапию. Цисплатин и карбоплатин вводили один раз в неделю. Острая лучевая токсичность 4-й или 5-й степени не отмечена. В целом 11 % пациенток имели позднюю желудочно-кишечную токсичность 3-й степени, а 19 % пациенток имели позднюю токсичность мочеполовой системы 3-й степени. Показатели ОВ через 2 и 5 лет составили 68,4 и 54,1 % соответственно. Из 44 пациенток у 43 рецидива в параортальной области не наблюдалось. Соответственно, превосходный тазовый и параортальный контроль может быть достигнут с помощью лимфаденэктомии с последующей химиолучевой терапией [15].

Альтернативный вид терапии — химиолучевая терапия. При сочетании с одновременной химиотерапией чувствительность ЛТ повышается. Сообщается, что пятилетняя общая выживаемость составила 40 % для пациенток, перенесших ХЛТ ( $n = 19$ ), по сравнению с 18 % для пациенток, которым была проведена только ЛТ ( $n = 13$ ), со средней выживаемостью 29 и 13 месяцев соответственно [35]. В другое исследование были включены 46 пациенток с раком шейки матки стадии IB–IVA (51,1 %), получавших одномоментную ХЛТ. У 70 пациенток (77,8 %) была полная ремиссия. Общая пятилетняя выживаемость и выживаемость без прогрессирования составили 62,6 и 43,9 % соответственно.

В другом исследовании были рассмотрены результаты 33 женщин с раком шейки матки стадии IB–IVB, которым проводилась лучевая терапия и сопутствующая химиотерапия на основе платины. Каждая пациентка получила СОД 59,4 Гр классическим фракционированием на область параортальных лимфоузлов и СОД 41,4–50,4 Гр на область первичной опухоли и зоны регионарного метастазирования. Пациентки также прошли шесть или семь сеансов брахитерапии с высокой мощностью дозы. Двенадцать женщин ежемесячно получали ФП (5-ФУ 1000 мг/м<sup>2</sup>/день и цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup>/день), 11 женщин получали еженедельно цисплатин (30 мг/м<sup>2</sup>), семь женщин получали паклитаксел (135 мг/м<sup>2</sup>/день) плюс цисплатин (75 мг/м<sup>2</sup>/день) с 3-недельными интервалами и три женщины получали паклитаксел (135 мг/м<sup>2</sup>/день) плюс карбоплатин (площадь под кривой [AUC] 5) с 3-недельными интервалами. У более чем 3–4 пациенток наблюдался полный ответ, а у 15 не было никаких признаков заболевания. Тяжелая острая и поздняя желудочно-кишечная токсичность наблюдались у трех и четырех пациенток соответственно. Эти результаты позволяют утверждать, что ХЛТ для женщин с карциномой шейки матки и положительными PALN является «золотым стандартом» лечения с высокой общей выживаемостью и ВВП, несмотря на ее значительную острую токсичность. Другое исследование ( $n = 13$ ) также подтвердило роль комбинированной ХЛТ [16].

Также сообщалось, о 46 пациентках с раком шейки матки стадии IB1–IVA с положительными PALN. Неoadъювантную, сопутствующую и адъювантную химиотерапию паклитакселом и карбоплатином назначали в течение одного цикла до ЛТ, двух циклов во время ЛТ или трех циклов после ЛТ. Все пациентки получали лучевую терапию с модуляцией интенсивности расширенного поля (EF-IMRT) (СОД 50,4 Гр, 1,8 Гр на фракцию) и внутрисполостную брахитерапию (доза в точке «А» от 20,0 до 30,0 Гр в 5,0 Гр на фракцию). Двадцать шесть пациенток получали повышенную дозу от 6,0 до 8,0 Гр в 2,0 Гр на фракцию для положительных PALN. 3-летняя ВВП и ОВ составили 46,2 и 61,2 %. Это исследование продемонстрировало, что EF-IMRT и внутрисполостная брахитерапия в сочетании с химиотерапией безопасны и эффективны при раке шейки матки стадии IB1–IVA с положительными результатами PALN [17].

В исследовании фазы I/II оценивалась роль еженедельной химиотерапии паклитакселом и цисплатином одновременно с облучением в расширенном поле у женщин с метастазами рака шейки матки в PALN. Всего в исследование были включены 29 пациенток. Установлено, что максимальная переносимая доза составляет 40 мг/м<sup>2</sup> для цисплатина и 40 мг/м<sup>2</sup> для паклитаксела, вводимых еженедельно в течение шести циклов одновременно с ЛТ. Парааортальная область получила 45 Гр за 30 фракций после 25 дней облучения таза, тогда как область таза получила 45 Гр за 25 фракций. Было также подведено буст на параметриальную область от 5,4 до 9,0 Гр во фракциях 1,8 Гр с использованием полей AP/PA в зависимости от степени параметриальной инфильтрации. Этот метод показал более высокую ВВП по сравнению с историческими данными с приблизительно выживаемостью 56 % на сегодня и расчетной 48-месячной выживаемостью 50 % [18].

Более того, химиотерапия была также связана с лучшей выживаемостью пациенток. В одном исследовании 40 пациенткам с раком шейки матки с изолированными метастазами PALN при первоначальном диагнозе проводилась лучевая терапия. Среди них 14 пациенток получали от двух до четырех циклов цисплатина в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> и 5-FU в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> (ФП), 16 пациенток получали одновременно цисплатин в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> еженедельно, всего от четырех до шести циклов, а остальные пациентки получали только лучевую терапию. Гематологическая токсичность наблюдалась у трех пациенток, получавших терапию ФП. Показатель 3-летней общей выживаемости составил 70,7, 31,3 и 37,5 % у пациенток, получавших только ФП, цисплатин еженедельно и ЛТ соответственно [16]. Кроме того, пациентки, получавшие высокие дозы при лучевой терапии, имели более длительную выживаемость. Стандартных 45 Гр недостаточно для пациенток с метастазами в ЛУ. Дозы, превышающие или равные 50,4 Гр для лечения PALN, могут привести к лучшему контролю заболевания. Другое исследование показало, что доза более 54 Гр для положительных метастазов в PALN при ЛТ безопасна. В некоторых исследованиях частота выживаемости в течение 5 лет составляла от 47 до 77 % для пациенток,

получивших дозу облучения от 50 до 60 Гр в парааортальной области [19].

#### Лечение пациенток с метастазами SCLN

Общая частота метастазов в левый SCLN у пациенток с метастатическим раком шейки матки составляет примерно 8,6 % с метастазами в PALN или без них [20]. Частота метастазов намного выше в подгруппе пациенток с положительными PALN. Частота 5-летней выживаемости пациенток с метастазами SCLN составила 16,5 %. Для пациенток с метастазами SCLN разные SUV представляют разные исходы. Пациентки с высоким SUV (>8) или низким SUV (<4,3) имеют более низкий трехлетний показатель ОВ по сравнению с пациентками с промежуточным SUV (от 4,3 до 8). Более того, латентный период менее 2 лет, уровни антигена плоскоклеточной карциномы (SCC-Ag)  $\geq 4$  нг/мл и рецидив, выходящий за пределы SCLN, были значительными неблагоприятными прогностическими факторами [21]. Для пациенток с метастазами как PALN, так и SCLN возможны ЛТ и последующая химиотерапия с приемлемой поздней токсичностью, несмотря на высокий уровень острой гематологической токсичности. В одном исследовании 25 пациенток с метастазами как в PALN, так и в SCLN получали в среднем 59,4 Гр на переднелатеральную надключичную область слева и 50,4 Гр на область малого таза, после чего проводилась брахитерапия с высокой мощностью 30 Гр за 6 фракций. Все пациентки одновременно получали химиотерапию на основе платины. Медиана выживаемости пациенток с метастазами SCLN и PALN составила 32 месяца, что намного выше по сравнению с 7,5 месяца до отчета (максимальная выживаемость составила 16 месяцев) [22].

В другом исследовании также оценивались исходы пациенток с раком шейки матки ( $n = 7$ ) с поражением SCLN, получавших лучевую терапию с химиотерапией. У всех пациенток также были положительные PALN. Поле ЛТ включало область таза, вовлеченных PALN и области SCLN. Средняя доза лучевой терапии SCLN составила 66,6 Гр (диапазон от 60 до 75,6 Гр). Режимы ХТ включали от 40 до 60 мг/м<sup>2</sup> цисплатина путем внутривенной инфузии в 1-й день и 5-ФУ в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup>/день, вводимый в виде непрерывной инфузии с 1 по 5 день. Химиотерапию повторяли каждые 3 недели. Показатели 5-летней выживаемости и безрецидивного течения составили 55,6 и 44,4 % соответственно. Острая гематологическая токсичность была следующей: лейкопения G3/4 у шести пациенток (66,7 %), анемия G3 у одной пациентки (11,1 %) и тромбоцитопения G3/4 у двух пациенток (22,2 %). Эти данные позволяют предположить, что лучевая терапия с химиотерапией в качестве активной терапии может дать благоприятные результаты, хотя существует повышенный риск гематологической токсичности G3/4 [23].

#### ПАЦИЕНТКИ С ГЕМАТОГЕННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

Гематогенное распространение является относительно редким и чаще всего поражает легкие (36,3 %), кости

(16,3 %), печень и головной мозг. Половина пациенток с гематогенными метастазами умерла в течение 6 месяцев с момента их выявления. 69,2 % пациенток с единственным метастазом и 82,7 % пациенток с множественными метастазами умерли в течение 1 года. Недавнее исследование с участием 30 пациенток ( $n = 30$ ) с диссеминированным раком шейки матки различных типов метастазов показали, что у пациенток с гематогенными метастазами риск смерти в 5,3 раза выше, чем у пациенток с лимфатическими метастазами. Химиотерапия используется при рецидиве или метастатическом прогрессировании, но имеет ограниченное влияние на выживаемость. Очевидно, что нам нужны более эффективные варианты лечения больных раком шейки матки с гематогенными метастазами. Хорошим выбором являются лучевая терапия и полихимиотерапия [24].

#### **Метастатический рак шейки матки в легкое**

Что касается пациенток с раком шейки матки, у 4,16–7,7 % пациенток развиваются метастазы в легкие. Количество метастатических узлов, легочная метастазэктомия, безрецидивный интервал и послеоперационная химиотерапия на основе платины могут влиять на клинические исходы [25]. Пациентки с одним или двумя легочными метастазами имели преимущество в 5-летней ВВП по сравнению с пациентками с тремя или четырьмя метастазами. Легочные метастазы были обнаружены у 83,9 % пациенток в течение 2 лет после первичного лечения рака шейки матки. Медиана ВВП составила 13 месяцев. Средняя выживаемость после выявления метастазов в легкие составила 18 месяцев для 2- и 5-летней выживаемости 37,7 и 7,5 % соответственно. Метастазы в основном локализовались в нижней доле правого легкого. Пациенткам с раком шейки матки IA–IIB стадии в период последующего наблюдения рекомендуется регулярное обследование КТ легких [26].

#### **1) Хирургическое лечение.**

Когда злокачественная опухоль шейки матки метастазирует в легкие, оптимальным выбором является хирургическое вмешательство, т.к. это дает преимущество в выживаемости. Предпочтительные условия для удаления метастатических очагов в легких следующие: отсутствие внутригрудных и MLN метастазов по данным рентгенографии; менее четырех поражений легких; безрецидивный интервал более 24 месяцев; метастатические очаги до 3 см в диаметре; отсутствие повышения сывороточных онкомаркеров [27]. Для хирургического доступа клиновидная резекция с отрицательным краем 2 см или более от края опухоли подходила для поражения диаметром менее 3 см, а лобэктомия с лимфодиссекцией была необходима для поражений диаметром 3 см и более.

В одном исследовании оценивались результаты шести пациенток с раком шейки матки ( $n = 6$ ), перенесших резекцию по поводу метастазов в легкие, средняя выживаемость у этих пациенток с раком шейки матки составила 36 месяцев. Авторы пришли к выводу, что резекция легкого может обеспечить

преимущество в выживаемости для отдельных пациенток, у которых есть злокачественные новообразования шейки матки с изолированными метастазами в легкие. Кроме того, резекция показана при подозрительных метастазах в грудную клетку у пациенток с раком шейки матки [28].

Также сообщалось об исследовании, в котором приняли участие 519 пациенток с инвазивной карциномой шейки матки (стадии IB–IIB). Частота метастазов в легкие составила 6,4 % (24/377) и 11,3 % (16/142) у пациенток с отрицательными и положительными ЛУ таза соответственно. Среди 24 пациенток с отрицательными ЛУ у 15 были легочные метастазы. Общая 5-летняя выживаемость этих 15 пациенток после рецидива составила 36 %. Прогноз у 12 пациенток (46 %) с одним-тремя легочными метастазами был лучше после хирургической резекции и/или химиотерапии.

Прежде всего для улучшения прогноза рекомендуется активная хирургическая резекция поражения легкого и дальнейшая химиотерапия [29].

#### **2) Безоперационная терапия.**

Те, кто ответил на химиотерапию, жили дольше, чем те, кто не ответил. Следовательно, соответствующая химиотерапия может продлить выживаемость пациенток с легочными метастазами РШМ.

Комбинация карбоплатина (300 мг/м<sup>2</sup>, каждые 4 недели) и 5'-DFUR (доксифлуридин) (1200 мг/день, 4 дня в неделю) или пепломицина, адриамина и цисплатина (пепломицин в дозе 5 мг/день, непрерывное внутривенное капельное введение в дни с 1 по 7, адриамин в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в день 1 и цисплатина в дозе 40 мг/м<sup>2</sup>, непрерывное внутривенное капельное введение в день 1, повторение в 5 дней с интервалом в 6 недель) являются полезными схемами лечения рака шейки матки с легочными метастазами. Также оценивалась схема FP (цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> и 5-FU 800 мг/м<sup>2</sup> каждые 4 недели).

50 пациенток с рентгенологически подтвержденными метастазами в легких прошли курс химиотерапии. Показатели общей выживаемости в течение 1 и 3 лет после химиотерапии FP составили 62 и 17,6 % соответственно. Показатели ВВП в течение 1 и 3 лет составили 36,7 и 14,3 % соответственно. Режим FP безопасен и достаточно эффективен для лечения пациенток с легочными метастазами после первичного лечения инвазивной карциномы шейки матки, которым невозможно провести хирургическое вмешательство. Помимо внутривенного введения химиотерапии, эффективными методами лечения метастазов рака шейки матки в легкие являются химиотерапия инфузией бронхимальной артерии и подкожной инфузией (блеомицином). При карциноме шейки матки стадии IIVB с метастазами в легкие не было рецидивов после химиотерапии (паклитаксел, карбоплатин 1 курс) с последующей ХЛТ с еженедельной дозой цисплатина 20 мг/м<sup>2</sup> и продолжением химиотерапии паклитаксолом и карбоплатином [30].

При больших солитарных метастатических очагах в легких хирургическое вмешательство в сочетании

с химиотерапией (плюс ЛТ для стадии IVB) может обеспечить лучший прогноз. Для пациенток, которые не являются кандидатами на операцию, химиолучевая терапия может быть оптимальным выбором при первичном метастатическом раке шейки матки (стадия IVB). Химиотерапия показана при резистентном рецидивирующем метастатическом раке шейки матки.

#### **Метастатический рак шейки матки в кости**

Костные метастазы от рака шейки матки наблюдались от 0,8 до 23 % всех случаев [31]. Сообщалось о следующих показателях метастазирования на каждой из четырех клинических стадий: 4,0 % на стадии I, 6,6 % на стадии II, 8,0 % на стадии III и 22,9 % на стадии IV. Наиболее частым местом метастазирования был позвоночный столб, особенно поясничный отдел (48 %). В 67 % случаев поражения костей были выявлены в течение 1 года после завершения первичного лечения, 75 % пациенток из них умерли в течение 1 года после обнаружения метастазов. Пациентки моложе 45 лет с метастазами в кости на момент постановки диагноза рака шейки матки имеют худший прогноз, чем пациентки пожилого возраста [32]. Метастазы в кости ухудшают качество жизни (боль, патологические переломы, инвалидность). Диагностика метастазов в кости подтверждается биопсией кости или положительными результатами более чем двух методов, включая сканирование костей, ФДГ-ПЭТ, рентген и МРТ. Обычная рентгенограмма и КТ костей являются полезными методами для оценки метастатического поражения костей. МРТ лучше визуализирует расширение мягких тканей. Кроме того, сканирование костей является полезным диагностическим инструментом для обнаружения отдаленных метастазов и дифференциации изолированных отдаленных метастазов от диффузных метастазов [33]. В настоящее время не существует конкретных общепринятых рекомендаций по лечению пациенток с поражением костей. ОВ для пациенток, которые не получают терапию по поводу метастазов в кости, составляет менее 6 месяцев [34].

При резектабельных метастазах в кости следует рассмотреть возможность хирургического вмешательства. В литературе описаны клинические случаи: у 36-летней женщины с раком шейки матки после хирургического иссечения метастазов в кости ВВП составила 39 месяцев; у 38-летней женщины, которой была проведена своевременная гемипельвэктомия по поводу рецидивирующего рака шейки матки, уменьшилась боль и увеличилась выживаемость, тогда как другие неинвазивные методы лечения были неэффективными. Однако поскольку большинство пациенток с метастазами в кости умирают в течение 1 года, лечение должно быть направлено не только на продление их жизни, но и на улучшение качества жизни пациенток и облегчение их боли [35].

Лучевая терапия обеспечивает хорошее паллиативное воздействие для поддающихся лечению пациенток, но она не влияет на прогноз и достигнутая ремиссия непродолжительна. После проведения лучевой

терапии может быть рассмотрена химиотерапия на основе цисплатина у пациенток с хорошим общим состоянием [36].

В одном исследовании среди 105 пациенток с метастазами в кости средний показатель общей выживаемости составил 27 месяцев. Большинство пациенток получили радиотерапевтическую дозу 30 Гр на метастазы в кости, и примерно у 60 % пациенток наблюдалось уменьшение боли. Средняя выживаемость после обнаружения метастазов в кости составляла 10 месяцев, и она была больше у пациенток, получавших ЛТ с химиотерапией или без нее, чем у пациенток, получавших только химиотерапию в качестве паллиативной терапии (12 и 7 месяцев). Если целью лечения является облегчение боли, то в качестве стандартного фракционирования дозы для симптоматических и неосложненных метастазов в кости рекомендуется однократная доза в 8 Гр, назначенная до соответствующего целевого объема. Однако общая доза 30 Гр за 10 фракций также считается стандартным методом с более низкой частотой патологических переломов и компрессии спинного мозга [37]. Относительно химиотерапии, за исключением внутривенного введения, паллиативная транскатетерная артериальная химиоэмболизация/эмболизация может быть подходящим методом симптоматического лечения метастазов в кости, поскольку он является минимально инвазивным, повторяемым, эффективным и быстродействующим [38]. Более того, внутриопухольная инъекция сизофирана и ОК-432 с ЛТ оказалась эффективной при остеолитических метастазах в кости. В сочетании с приемом бисфосфонатов химиотерапия показала многообещающие эффекты. Однако ни бисфосфонаты, ни деносумаб не оказывают положительного влияния на выживаемость пациенток с метастазами в кости [39].

#### **Метастатический рак шейки матки в головной мозг**

Метастазы в мозг при раке шейки матки встречаются редко (от 0,5 до 1,2 %) [40] и обычно считаются неизлечимыми. Считается, что у пациенток с внутричерепным давлением и мозжечковым синдромом, таким как головная боль, тошнота, рвота, судороги и слабость в конечностях, имеются метастазы в головной мозг. У пациенток с метастазами в головной мозг от рака шейки матки плохой прогноз. Средняя выживаемость от постановки диагноза метастазов в мозг до смерти составила 2,3 месяца. Лечение зависит от количества и расположения метастазов, наличия метастазов в других органах и клинического статуса. Факторами, связанными с хорошими прогнозами, являются: возраст моложе 50 лет, хороший статус работоспособности, единичный метастаз в головной мозг и отсутствие экстракраниальных метастазов [41]. Метастазы в легкие связаны с метастазами в головной мозг и могут рассматриваться как фактор риска. Метастазы рака шейки матки в ГМ могут быть единичными (один метастаз; 50,6 %) или множественными ( $\geq 2$  метастазов; 49,4 %) [40]. Большинство метастазов в головной мозг

локализуются в супратенториальной области головного мозга, что может быть связано с васкуляризацией и пространственными характеристиками этой области. В настоящее время не найдено удовлетворительных терапевтических и стандартных эффективных методов лечения.

1) Краниотомия в сочетании с химиотерапией и/или облучением головного мозга.

Одно исследование включало 12 пациенток с метастазами в мозг от рака шейки матки. Восемь пациенток получили облучение всего мозга и стероиды, трое получали только стероиды и одна перенесла операцию с последующей ЛТ. Средняя доза составила 37,6 Гр (диапазон 30–40 Гр) в среднем 11 фракций (диапазон 10–20 фракций). Двое из четырех пациенток с одиночными поражениями получили курс SRS (стереотаксическая радиохирургия). У всех пациенток, получивших облучение всего головного мозга, улучшились симптомы. У пяти пациенток, получавших химиотерапию после облучения головного мозга, средняя выживаемость составила 4,4 месяца по сравнению с 0,9 месяца для тех, кто не получал дополнительного лечения после облучения головного мозга. Режимы химиотерапии включали топотекан, эпопозирид, доцетаксел, цисплатин и цисплатин плюс ифосфамид. Пациентки, получившие облучение головного мозга ( $n = 9$ ), имели медианную выживаемость 3,0 месяца по сравнению с 0,5 месяца для тех, кто лечился только стероидами ( $n = 3$ ). Средняя выживаемость после диагностики метастазов в мозг для пациенток, перенесших трепанацию черепа, была 6,2 месяца по сравнению с 1,3 месяца для шести пациенток, которых лечили ОВГМ. Это клиническое испытание показало, что химиотерапия после облучения мозга улучшила выживаемость. Более того, операция в сочетании с послеоперационным облучением также показала преимущества в отношении выживаемости по сравнению с лучевой терапией [42].

2) Стереотаксическая радиохирургия в сочетании с химиотерапией и/или облучением всего головного мозга. За исключением традиционной хирургии, стереотаксическая радиохирургия (SRS) имеет преимущества для контроля локальных метастазов в головной мозг, а также может использоваться при недоступных поражениях. В исследовании оценивали выживаемость после SRS [43]. 77 пациенток из 90 с интракраниальными метастазами лечились с помощью SRS. Среди этих пациенток у 10 из 17 были контролируемые первичные опухоли и отсутствовали экстракраниальные метастазы. Средняя предписанная доза изоцентра составляла 30 Гр (диапазон от 30 до 45 Гр), а средняя предписанная периферическая доза составляла 25 Гр (диапазон от 12 до 30 Гр). Частота 3-летнего местного контроля и частота ОВ составили 90,0 и 51,9 % соответственно. На основе очень небольшого числа пациенток лучшая выживаемость была отмечена у пациенток, получавших SRS либо отдельно, либо в сочетании с другими методами лечения [44].

В другом исследовании также сообщалось об использовании SRS для лечения метастазов в мозг от рака

шейки матки. Тринадцать пациенток с метастазами в мозг от рака шейки матки прошли лечение с помощью радиохирургии с гамма-ножом (GKRS). GKRS был выбран в качестве единственного метода лечения у четырех пациенток и проводился в сочетании с лучевой терапией всего головного мозга (WBRT) у девяти пациенток. GKRS проводилась одновременно с WBRT с интервалом в 1 месяц у шести пациенток и был выбран в качестве паллиативного лечения после WBRT у трех пациенток. Среднее количество метастатических поражений головного мозга на пациентку составляло 5,7 (диапазон от 1 до 16). Средний кумулятивный объем опухоли составлял 23,7 см<sup>3</sup> (диапазон от 2,7 до 40,2 см<sup>3</sup>), а средняя предельная доза, покрывающая опухоли, составляла 14 Гр для линии 50 % изодозы (диапазон от 8 до 25 Гр).

У девяти пациенток после GKRS наблюдалось облегчение основных неврологических симптомов. Средняя продолжительность времени, в течение которого пациентки находились в улучшенном неврологическом состоянии, составляла 11,1 недели (диапазон от 2 до 39,6 недели). Частота местного и отдаленного контроля составила 66,7 и 77,8 % соответственно. Средняя выживаемость от даты GKRS до смерти составила 4,6 месяца (диапазон от 1,0 до 15,9 месяцев). 6- и 12-месячная выживаемость после GKRS составила 38 и 15 % соответственно. Парное сравнение среднего времени выживания между только GKRS и GKRS с WBRT продемонстрировало статистически значимое различие (1,2 месяца против 4,6 месяца). GKRS с WBRT, по-видимому, увеличивает продолжительность выживания по сравнению с одним GKRS при метастазах рака шейки матки. Пациентки с относительно худшим прогнозом чаще получали лечение только GKRS, а не комбинированным методом. Другое исследование также продемонстрировало, что увеличение выживаемости может быть достигнуто с помощью более агрессивного лечения, такого как хирургическое вмешательство или SRS [45].

Таким образом, как показали исследования, лечение метастазов в головной мозг эволюционировало на протяжении многих лет от только WBRT до мультимодальной терапии, включая хирургическую резекцию (трепанацию черепа) или SRS с последующей WBRT и/или химиотерапией. Лучшая выживаемость достигается при мультимодальной терапии (краниотомия с последующей WBRT) по сравнению с одной краниотомией или только WBRT. Наихудшая выживаемость наблюдается у пациенток, не получавших лечения. SRS, как отдельно, так и в сочетании с другим методом лечения, также показывает большую пользу [45]. Выбор между традиционной трепанацией черепа плюс адьювантной лучевой терапией и радиохирургией должен быть персонализированным и прецизионным, учитывая размер, количество и расположение поражений, клинические условия и доступные технологии. Краниотомия обычно выполняется при более крупных симптоматических поражениях или если требуется гистологический диагноз. SRS менее инвазивен и больше

подходит для недоступных поражений или когда пациентки не подходят для операции. Мы также можем сделать вывод, что оптимальная доза ЛТ составляет 30 Гр для всего мозга, а повышение дозы до очага составляет приблизительно от 10 до 15 Гр.

Первоначально только химиотерапия может рассматриваться у пациенток с множественными метастазами в головной мозг и при наличии экстракраниальных метастазов, поскольку она может контролировать как интра- так и экстракраниальные метастазы [46]. Цисплатин — наиболее часто применяемый препарат. Однако топотекан может быть разумным вариантом исходя из его активности против рака шейки матки и его способности преодолевать гематоэнцефалический барьер. Специальных исследований относительно оптимальной дозы и режима лечения для пациенток с метастазами в головной мозг не проводилось. Между тем при метастазах в мозг с мультифокальными метастазами паллиативное облучение мозга является более подходящей терапией. При одиночных метастазах в мозг при отсутствии системного заболевания использование краниотомии является оптимальным выбором в сочетании с лучевой терапией. Несмотря на то что все эти методы лечения доступны, средняя выживаемость от постановки диагноза метастаза в мозг до смерти невелика.

### ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

До сих пор большинство исследований терапевтических методов для пациенток с метастатическим раком шейки матки включало пациенток как с первичными, так и с метастатическими или рецидивирующими заболеваниями из-за отсутствия зарегистрированных пациенток с впервые диагностированным метастатическим раком шейки матки. Пациентки с более чем двумя очагами метастазирования, которые ранее получали более одной системной терапии, имели плачевные результаты. У пациенток с рецидивирующим раком шейки матки, если пациентка прошла предшествующую химиотерапию, химиорезистентность может возникать из-за нескольких изменений в транспорте лекарств, что приводит к снижению внутриклеточного накопления и активации детоксикации лекарств за счет повышенных уровней внутриклеточных поглотителей, включая глутатион, путь апоптотической гибели клеток и др. [47]. Более того, предварительное ионизирующее излучение может вызвать лучевую резистентность опухолевых тканей [48]. Из-за различия биологических характеристик пациенток с первичным раком IVB стадии по сравнению с пациентками с метастатическим или рецидивирующим раком шейки матки необходимы дальнейшие исследования.

Некоторые исследования показали, что ЛТ и полихимиотерапия у пациенток с карциномой шейки матки стадии IVB и хорошим показателем работоспособности хорошо переносятся и приводят к более высокому уровню выживаемости. Кроме того, эффективность химиолучевой терапии лимфатических метастазов

была подтверждена согласно приведенным выше данным. Однако пока остается неясным, насколько химиолучевая терапия улучшит качество жизни, показатели общей и безрецидивной выживаемости для пациенток с раком шейки матки стадии IVB с гематогенными метастазами. Следовательно, для получения дополнительной подтверждающей информации необходимы будущие крупномасштабные и проспективные исследования.

### ВЫВОДЫ

У пациенток с раком шейки матки существует два типа метастазов: гематогенные и лимфатические. Пациентки с гематогенными метастазами имеют более высокий риск смерти, чем пациентки с метастазами лимфогенного распространения. С точки зрения диагностики ПЭТ или ПЭТ-КТ являются эффективным инструментом для оценки отдаленных метастазов, включая гематогенные и метастазы в ЛУ. Лучевая терапия и последующая химиотерапия хорошо переносятся и эффективны при лимфатических метастазах. Более того, при гематогенных метастазах в разные органы более целесообразно хирургическое вмешательство. Относительно метастатической карциномы шейки матки в легкие, при больших солитарных метастатических очагах операция в сочетании с химиотерапией (плюс ЛТ для стадии IVB) может обеспечить лучший прогноз. Для тех, кто не является кандидатом на оперативное вмешательство, химиолучевая терапия может быть оптимальным выбором при первичном метастатическом раке шейки матки (стадия IVB). При резистентном рецидивирующем метастатическом раке шейки матки показана химиотерапия. При метастазе рака шейки матки в кости перспективна одновременная химиотерапия и введение бисфосфонатов. При метастазах рака шейки матки в головной мозг паллиативное облучение головного мозга является более подходящей терапией при метастазах в головной мозг с мультифокальными метастазами. Трепанация черепа в сочетании с лучевой терапией — оптимальный выбор при одиночных метастазах в головной мозг. Химиотерапия на первом этапе должна быть рассмотрена пациенткам с множественными метастазами в головной мозг и экстракраниальными метастазами.

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Оптимизация прогнозирования и коррекция осложнений при раке шейки матки», утвержденной ученым советом лечебного факультета ФБГОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ 27.02.2020 г.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

**Conflict of Interest.** The author declares no conflict of interest.

**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

**Sponsorship Data.** This work is not funded.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- 2 Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. World Health Organization; 2020. Available to: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
- 3 Bi Y, Li L. Pathologically confirmed brain metastases from primary uterine cervical tumors: two cases and a literature review. *World J Surg Oncol.* 2019;17(1):174. DOI: 10.1186/s12957-019-1720-7
- 4 Dappa E., Elger T., Hasenburg A., Düber C., Battista M.J., Hötker A.M. The value of advanced MRI techniques in the assessment of cervical cancer: a review. *Insights Imaging.* 2017;8(5):471–81. DOI: 10.1007/s13244-017-0567-0
- 5 Song J., Hu Q., Huang J., Ma Z., Chen T. Combining tumor size and diffusion-weighted imaging to diagnose normal-sized metastatic pelvic lymph nodes in cervical cancers. *Acta Radiol.* 2019; 60(3):388–95. DOI: 10.1177/0284185118780903
- 6 Maffei M.E. Magnetic fields and cancer: epidemiology, cellular biology, and theranostics. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1339. DOI: 10.3390/ijms23031339
- 7 Elit L.M., Fyles A.W., Gu C., Pond G.R., D'Souza D., Samant R., et al. Effect of positron emission tomography imaging in women with locally advanced cervical cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2018;1(5): e182081. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.2081
- 8 Kim J., Kim D., Suh D., Kim J., Kim Y., Kim Y., et al. The efficacy of sentinel lymph node mapping with indocyanine green in cervical cancer. *World J Surg Oncol.* 2018;16(1):52. DOI: 10.1186/s12957-018-1341-6
- 9 Hundshammer C., Braeuer M., Müller C.A., Hansen A.E., Schillmaier M., Düwel S., et al. Simultaneous characterization of tumor cellularity and the Warburg effect with PET, MRI and hyperpolarized <sup>13</sup>C-MRSI. *Theranostics.* 2018;8(17):4765–80. DOI: 10.7150/thno.25162
- 10 Abstracts from the 2017 Society of General Internal Medicine Annual Meeting. *J Gen Intern Med.* 2017;32(Suppl 2):83–808. DOI: 10.1007/s11606-017-4028-8
- 11 Matsuzaki S., Klar M., Mikami M., Shimada M., Grubbs B.H., Fujiwara K., et al. Management of stage IIB cervical cancer: an overview of the current evidence. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(3):28. DOI: 10.1007/s11912-020-0888-x
- 12 Sun R., Koubaa I., Limkin E.J., Dumas I., Bentivegna E., Castanon E., et al. Locally advanced cervical cancer with bladder invasion: clinical outcomes and predictive factors for vesicovaginal fistulae. *Oncotarget.* 2018;9(10):9299–310. DOI: 10.18632/oncotarget.24271
- 13 Mabuchi S., Komura N., Sasano T., Shimura K., Yokoi E., Kozasa K., et al. Pretreatment tumor-related leukocytosis misleads positron emission tomography-computed tomography during lymph node staging in gynecological malignancies. *Nat Commun.* 2020;11:1364. DOI: 10.1038/s41467-020-15186-z
- 14 Li W., Xiong L., Zhu Q., Lu H., Zhong M., Liang M., et al. Assessment of retroperitoneal lymph node status in locally advanced cervical cancer. *BMC Cancer.* 2021;21(1):484. DOI: 10.1186/s12885-021-08208-6
- 15 Wang W., Zhou Y., Wang D., Hu K., Zhang F. Prophylactic extended-field irradiation in patients with cervical cancer: a literature review. *Front Oncol.* 2020;10:579410. DOI: 10.3389/fonc.2020.579410
- 16 Kubota H., Tsujino K., Sulaiman N.S., Sekii S., Matsumoto Y., Ota Y., et al. Comparison of salvage therapies for isolated para-aortic lymph node recurrence in patients with uterine cervical cancer after definitive treatment. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):236. DOI: 10.1186/s13014-019-1442-6
- 17 Gupta M., Chopra S., Kunder S., Dheera A., Sampathirao D., Engineer R., et al. Early toxicity and treatment outcomes of extended field-intensity modulated radiotherapy for cervical cancer patients with para-aortic nodal metastasis. *Ecancermedicalscience.* 2019;13:957. DOI: 10.3332/ecancer.2019.957
- 18 Boardman C.H., Brady W.E., Dizon D.S., Kunos C.A., Moore K.N., Zanotti K.M., et al. A phase I evaluation of extended field radiation therapy with concomitant cisplatin chemotherapy followed by paclitaxel and carboplatin chemotherapy in women with cervical carcinoma metastatic to the para-aortic lymph nodes: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2018;151(2):202–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.08.006
- 19 Winkel D., Werensteijn-Honingh A.M., Eppinga W.S.C., Intven M.P.W., Hes J., Snoeren L.M.W., et al. Dosimetric feasibility of hypofractionation for SBRT treatment of lymph node oligometastases on the 1.5T MR-linac. *Radiother Oncol.* 2021;154:243–8. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.09.020
- 20 Liu H., Ye X., Li D., Yao Q., Li Y. Incidence, clinical risk and prognostic factors for liver metastasis in patients with cervical cancer: a population-based retrospective study. *BMC Cancer.* 2021;21:421. DOI: 10.1186/s12885-021-08127-6
- 21 Wang Y., Zhang T., Peng S., Zhou R., Li L., Kou L., et al. Patterns of treatment failure after concurrent chemoradiotherapy or adjuvant radiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Oncol Res Treat.* 2021;44(3):76–85. DOI: 10.1159/000513170
- 22 Chen C., Ou Y., Lin H., Wang C., Chen H., Fang F., et al. Analysis of prognostic factors and clinical outcomes in uterine cervical carcinoma with isolated para-aortic lymph node recurrence. *Am J Transl Res.* 2019;11(12):7492–502. PMID: 31934296
- 23 Gorecki L., Andrs M., Korabecny J. Clinical candidates targeting the ATR–CHK1–WEE1 axis in cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(4):795. DOI: 10.3390/cancers13040795
- 24 Paik S., Cheol Lim M., Kim M., Kim Y., Song E., Ju Seong S., et al. Prognostic model for survival and recurrence in patients with early-stage cervical cancer: a Korean Gynecologic Oncology Group Study (KGOG 1028). *Cancer Res Treat.* 2020;52(1):320–33. DOI: 10.4143/crt.2019.124
- 25 Sturdza A., Hofmann S., Kranawetter M., Polterauer S., Grimm C., Krainer M., et al. Increased genitourinary fistula rate after bevacizumab in recurrent cervical cancer patients initially treated with definitive radiochemotherapy and image-guided adaptive brachytherapy. *Strahlenther Onkol.* 2017;193(12):1056–65. DOI: 10.1007/s00066-017-1178-x
- 26 Guo C., Tang X., Meng Y., Zhang Y., Zhang X., Guo J., et al. Effect of the surgical approach on survival outcomes in patients undergoing radical hysterectomy for cervical cancer: A real-world multicenter study of a large Chinese cohort from 2006 to 2017. *Cancer Med.* 2020;9(16):5908–21. DOI: 10.1002/cam4.3287
- 27 Páez-Carpio A., Gómez F.M., Isus Olivé G., Paredes P., Baetens T., Carrero E., et al. Image-guided percutaneous ablation for the treatment of lung malignancies: current state of the art. *Insights Imaging.* 2021;12(1):57. DOI: 10.1186/s13244-021-00997-5
- 28 Petrella F., Diotti F., Rimessi A., Spaggiari L. Pulmonary metastasectomy: an overview. *J Thorac Dis.* 2017;9(Suppl 12):S1291–8. DOI: 10.21037/jtd.2017.03.175
- 29 Scientific Session of the 16th World Congress of Endoscopic Surgery, Jointly Hosted by Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) & Canadian Association of General Surgeons (CAGS), Seattle, Washington, USA, 11–14 April 2018: Poster Abstracts. *Surg Endosc.* 2018;32(Suppl 1):130–359. DOI: 10.1007/s00464-018-6121-4
- 30 Anderson R.L., Balasas T., Callaghan J., Coombes R.C., Evans J., Hall J.A., et al. A framework for the development of effective anti-metastatic agents. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(3):185–204. DOI: 10.1038/s41571-018-0134-8
- 31 Pang L., Yang H., Ning Y., Zheng C. Retrospective analysis of clinicopathological features and prognosis of gynecological small-cell carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2021;13:4529–40. DOI: 10.2147/CMAR.S314686
- 32 Šarenac T., Mikov M. Cervical cancer, different treatments and importance of bile acids as therapeutic agents in this disease. *Front Pharmacol.* 2019;10:484. DOI: 10.3389/fphar.2019.00484
- 33 Milagros Otero-García M., Mesa-Álvarez A., Nikolic O., Blanco-Lobato P., Basta-Nikolic M., Menéndez de Llano-Ortega R., et al. Role of MRI in staging and follow-up of endometrial and cervical cancer: pitfalls and mimickers. *Insights Imaging.* 2019;10(1):19. DOI: 10.1186/s13244-019-0696-8
- 34 Gal R., Oostinga D., Wessels H., Verlaan J.J., Charest-Morin R., Fisher C.G., et al. Pre-treatment expectations of patients with spinal metastases: what do we know and what can we learn from other disciplines? A systematic review of qualitative studies. *BMC Cancer.* 2020;20:1212. DOI: 10.1186/s12885-020-07683-7
- 35 Zhang Y., Guo X., Wang G., Ma W., Liu R., Han X., et al. Real-world study of the incidence, risk factors, and prognostic factors associated with bone metastases in women with uterine cervical cancer using Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Data Analysis. *Med Sci Monit.* 2018;24:6387–97. DOI: 10.12659/MSM.912071
- 36 Huang Z., Zhang Q., Wang Y., Chen R., Wang Y., Huang Z., et al. Inhibition of caspase-3-mediated GSDME-derived pyroptosis aids in noncancerous tissue protection of squamous cell carcinoma patients during cisplatin-based chemotherapy. *Am J Cancer Res.* 2020;10(12):4287–307. PMID: 33415000

- 37 Sierko E., Hempel D., Zuzda K., Z. Wojtukiewicz M.Z. Personalized radiation therapy in cancer pain management. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3):390. DOI: 10.3390/cancers11030390
- 38 Han Y., Wang B., Zhang J., Zhou S., Dai J., Wu M., et al. Risk assessment of bone metastasis for cervical cancer patients by multiple models: a large population based real-world study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:725298. DOI: 10.3389/fmed.2021.725298
- 39 Tanaka Y., Iwasaki M., Murata-Hirai K., Matsumoto K., Hayashi K., Okamura H., et al. Anti-tumor activity and immunotherapeutic potential of a bisphosphonate prodrug. *Sci Rep*. 2017;7:5987. DOI: 10.1038/s41598-017-05553-0
- 40 Kim H., Lee K., Heo M., Kim Y. The prognostic factors influencing overall survival in uterine cervical cancer with brain metastasis. *Korean J Intern Med*. 2019;34(6):1324–32. DOI: 10.3904/kjim.2018.051
- 41 Kato M.K., Tanase Y., Uno M., Ishikawa M., Kato T. Brain metastases from uterine cervical and endometrial cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):519. DOI: 10.3390/cancers13030519
- 42 Li H., Pang Y., Cheng X. Surgery of primary sites for stage IVB cervical cancer patients receiving chemoradiotherapy: a population-based study. *J Gynecol Oncol*. 2020;31(1):e8. DOI: 10.3802/jgo.2020.31.e8
- 43 Lehrer E.J., McGee H.M., Peterson J.L., Vallow L., Ruiz-Garcia H., Zaorsky N.G., et al. Stereotactic radiosurgery and immune checkpoint inhibitors in the management of brain metastases. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3054. DOI: 10.1038/s41598-017-05553-0
- 44 Remick R.S., Kowalski E., Khairnar R., Sun K., Morse E., Cherng H.R., et al. A multi-center analysis of single-fraction versus hypofractionated stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastasis. *Radiat Oncol*. 2020;15:128. DOI: 10.1186/s13014-020-01522-6
- 45 Tsao M.N., Xu W., Wong R.K.S., Lloyd N., Laperriere N., Sahgal A., et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(1):CD003869. DOI: 10.1002/14651858.CD003869.pub4
- 46 Kim M., Kizilbash S.H., Laramy J.K., Gampa G., Parrish K.E., Sarkaria J.N., et al. Barriers to effective drug treatment for brain metastases: a multifactorial problem in the delivery of precision medicine. *Pharm Res*. 2018;35(9):177. DOI: 10.1007/s11095-018-2455-9
- 47 Jing L., Bo W., Yourong F., Tian W., Shixuan W., Mingfu W. Sema4C mediates EMT inducing chemotherapeutic resistance of miR-31-3p in cervical cancer cells. *Sci Rep*. 2019;9:17727. DOI: 10.1038/s41598-019-54177-z
- 48 Obrador E., Salvador R., Villaescusa J.I., Soriano J.M., Estrela J.M., Montoro A. Radioprotection and radiomitigation: from the bench to clinical practice. *Biomedicines*. 2020;8(11):461. DOI: 10.3390/biomedicines8110461