

В.С. Свінцицький, В.В. Приймак, О.П. Ренкас
Національний інститут раку, Київ

Сучасні підходи до діагностики та лікування раку шийки матки

Мета — визначення особливостей застосування нових підходів до ведення та лікування хворих на рак шийки матки (РШМ) з урахуванням стадії, основних прогностичних факторів та поширеності захворювання, а також ведення пацієнтів із рецидивами хвороби та особливості органозберігаючого лікування у жінок репродуктивного віку. **Об'єкт і методи дослідження.** Проаналізовано наукові публікації за період 2015–2020 рр. (із використанням пошукового ресурсу PubMed), дані хворих на РШМ, пролікованих у Національному інституті раку (Київ), клінічні рекомендації Європейської асоціації медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO) за 2016 р., клінічні настанови з ведення хворих на РШМ Європейського товариства гінекологічної онкології/Європейського товариства променевої терапії та онкології/Європейського товариства патології (European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology — ESGO/ESTRO/ESP) за 2018 р. **Результати та висновки.** На сьогодні сформовані основні прогностичні фактори РШМ, що дозволяє скласти план ведення хворих та підібрати адекватне лікування. Діагностичне обстеження лімфатичних вузлів та віддалених метастазів при РШМ є обов'язковим. Основними методами лікування хворих на РШМ є хірургічне лікування та променева терапія. Хірургічне лікування частіше застосовують на початкових стадіях РШМ, променеву терапію — при поширених формах захворювання. Сьогодні важливе місце посідають підходи до ведення та лікування пацієнток репродуктивного віку, що бажають зберегти фертильність, та вагітних жінок із РШМ.

Ключові слова: рак шийки матки, клінічні рекомендації, хірургічне лікування, радіотерапія.

Вступ

Рак шийки матки (РШМ) — найпоширеніша патологія у структурі онкогінекологічних захворювань, яка займає 3-тє місце серед онкологічної патології у жінок. Рівні захворюваності та смертності відрізняються у різних країнах. У світі щорічно реєструють понад 300 тис. випадків смерті внаслідок цієї патології та близько 500 тис. нових випадків. Приблизно 85% усіх нових випадків захворювання та 87% — смертності від РШМ визначають у країнах із низьким та середнім рівнем доходу, причиною чого є відсутність скринінгових програм та адекватного надання медичної допомоги хворим на РШМ. Згідно з даними світової статистики онкологічних захворювань, стандартизований показник смертності від РШМ на 100 тис. в 2,5 раза вищий у країнах, що розвиваються, порівняно з високорозвиненими країнами (8,3 та 3,3 відповідно). Захворюваність на РШМ у світі становить 15,2 на 100 тис. жіночого населення, летальність — 5,5 на 100 тис. населення. В Україні, згідно з даними Національного канцер-реєстру України за 2018 р., захворюваність РШМ становила 19,8 на 100 тис. жіночого населення, летальність — 7,5 на 100 тис. населення (Fedorenko Z. et al., 2018).

З метою скринінгу РШМ проводять цитологічне дослідження за Папаніколау, що на сьогодні широко використовують у класичних первинних скринінгових програмах розвинених країн та все частіше застосовують у країнах, що розвиваються. Також у розвинених країнах проходять програми щодо вакцинації жінок проти вірусу папіломи людини (ВПЛ), що є на сьогодні доступним та великомасштабним методом імунізації та профілактики РШМ. Отже, від одночасного застосування цитологічного скринінгу та вакцинації очікується різке зниження рівня РШМ протягом наступних двох десятиліть, але на сьогодні РШМ залишається великою проблемою жіночого здоров'я в усьому світі (El-Zein M. et al., 2017; Gianino M.M. et al., 2018; Isidean S.D. et al., 2019).

Об'єкт і методи дослідження

Представлені клінічні рекомендації базуються на даних клінічних рекомендацій з ведення пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями жіночої статеві системи Європейської асоціації медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO) за 2016 р., клінічних настанов з ведення хворих на РШМ Європейського товариства гінекологічної онкології/Європейського товариства променевої терапії та онкології/Європейського товариства патології (European Society of Gynaecological Oncology/

European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology — ESGO/ESTRO/ESP) за 2018 р., даних хворих на РШМ, пролікованих у Національному інституті раку (Київ), і оновлені на основі огляду літератури за останні 5 років з використанням пошукового ресурсу PubMed.

Результати та їх обговорення

Стадіювання РШМ проводять згідно з класифікацією Міжнародної організації акушерів та гінекологів (International Federation of Gynecology and Obstetrics — FIGO) 2009 р. та TNM (табл. 1). Класифікація TNM повинна базуватися на співвідношенні різних методів дослідження (інтеграції клінічного обстеження, інструментальних методів дослідження та гістологічного дослідження). Обов'язково зазначається метод, який застосовується для визначення поширеності первинної пухлини (Т), стану регіонарних лімфатичних вузлів (N), наявності чи відсутності віддалених метастазів (M), а саме клінічний (с), інструментальний (і) та /або патоморфологічний (р). Метастази в регіонарних лімфатичних вузлах необхідно класифікувати також відповідно до класифікації TNM (El-Zein M. et al., 2017; Cibula D. et al., 2018; Sawaya G.F. et al., 2019).

У цій роботі представлена класифікація РШМ FIGO 2018 р. (табл. 2). Згідно з новою класифікацією, при ІА стадії РШМ не враховується горизонтальне поширення пухлини, а лише глибина інвазії. Застосування додаткової різниці в 2,0 см при стадії ІВ побудоване на даних хірургічного лікування зі збереженням фертильності, оскільки конізацію шийки матки застосовують при стадії ІА, а радикальну трахелектомію — при початковій стадії ІВ. За результатами досліджень рівень виникнення рецидиву при проведенні лікування зі збереженням фертильності значно нижчий у групі пацієнток із початковою І стадією та розмірами пухлини <2,0 см порівняно із групою пацієнток з розмірами пухлини 2,0–4,0 см у найбільшому вимірі. У попередній класифікації наявність уражених лімфатичних вузлів не змінює стадії, а згідно із класифікацією FIGO 2018 р. при виявленні позитивних лімфатичних вузлів встановлюють ІІС стадію (Matsuo K. et al., 2018; Wright J.D. et al., 2018).

До основних прогностичних факторів РШМ належать:

1. TNM-FIGO стадія, що включає максимальний розмір пухлини, детальний опис поширення пухлини за межі шийки матки та ураження регіонарних лімфатичних вузлів (кількість, розміри, локалізація).
2. Гістологічний тип пухлини.
3. Глибина інвазії пухлини у строму і мінімальна товщина не-ураженої стромы шийки матки.

4. Наявність чи відсутність інвазії лімфоваскулярного простору (lymphovascular space involvement — LVSI).

5. Наявність чи відсутність віддалених метастазів (ESMO Guidelines Gynaecological Malignancies, 2016; Cibula D. et al., 2018; Wiperman J. et al., 2018; Wright J.D. et al., 2018).

Діагностика РШМ

Першочерговими методами діагностики РШМ є гінекологічний огляд, біопсія та кольпоскопія. Первинне обстеження та додаткове проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) органів малого таза дозволяє визначити розміри пухлини, ступінь стромальної інвазії, поширення пухлини на піхву і тіло матки. Трансвагінальне/трансrektальне ультразвукове дослідження (УЗД) застосовують у діагностиці РШМ при умові, якщо його виконує кваліфікований спеціаліст. При виявленні за результатами МРТ чи УЗД підозрілих ділянок у сечовому міхурі та прямій кишці виконують цистоскопію та ректороманоскопію з біопсією (ESMO Guidelines Gynaecological Malignancies, 2016; Gianino M.M. et al., 2018; Laifer-Narin S.L. et al., 2018).

Діагностичне обстеження лімфатичних вузлів та віддалених метастазів при РШМ є обов'язковим. При початкових стадіях РШМ (T1a, T1b1, T2a1) хірургічне/патоморфологічне стадіювання тазових лімфатичних вузлів вважається стандартом оцінки прогнозу для хворих та допомагає в адекватному виборі методу лікування (крім

стадії T1a1 і відсутності LVSI). З метою визначення поширення пухлини в лімфатичні вузли та визначення віддалених метастазів при місцево-поширеному РШМ (стадія T1b2 і вище, крім стадії T2a1) або при початкових стадіях захворювання з наявністю підозрілих лімфатичних вузлів, що виявлені за даними методів візуалізації, рекомендовано провести позитронно-емісійну томографію-комп'ютерну томографію (ПЕТ-КТ), або КТ органів грудної, черевної порожнини та малого таза (ESMO Guidelines Gynaecological Malignancies, 2016; Zigras T. et al., 2017; Cibula D. et al., 2018; Laifer-Narin S.L. et al., 2018).

Парааортальна лімфодисекція до рівня нижньої брижової артерії може проводитися з метою стадіювання при місцево-поширеному РШМ з негативними парааортальними лімфовузлами, що підтверджено результатами томографії (Cibula D. et al., 2018).

Для того щоб виключити віддалені метастази та уникнути неречного лікування, гістологічне дослідження сумнівних утворень поза межами матки краще проводити **tru-cut (core-cut) біопсією, ніж тонко-голковою аспіраційною біопсією** (ESMO Guidelines Gynaecological Malignancies, 2016; Zigras T. et al., 2017; Wiperman J. et al., 2018).

Згідно з даними рандомізованого дослідження порівняння ефективності застосування малоінвазивних методик та відкритого абдомінального доступу при виконанні радикальної гістеректомії при місцево-поширеному РШМ (дослідження **LACC**), **не рекомендовано** проводити радикальну гістеректомію із застосуванням мало-

Таблиця 1. FIGO-стадіювання та класифікація TNM 2009 р. (Pecorelli S., 2009a; b; Union for International Cancer Control (UICC), 2016)

Т-категорія	Стадія FIGO	Визначення
Tx		Первинну пухлину визначити неможливо
T0		Первинної пухлини немає
T1	I	Карцинома шийки матки, що обмежена маткою (поширення на тіло матки ігнорується)
T1a	IA	Інвазійна карцинома, що діагностується лише мікроскопічно. Інвазія стромы з максимальною глибиною 5,0 мм, що вимірюється від базального шару епітелію, та горизонтальне поширення $\leq 7,0$ мм; ураження судинного простору, венозного або лімфатичного не впливає на класифікацію
T1a1	IA1	Інвазія стромы глибиною $\leq 3,0$ мм та горизонтальне поширення $\leq 7,0$ мм
T1a2	IA2	Інвазія стромы глибиною $> 3,0$ мм та $\leq 5,0$ мм, горизонтальне поширення $\leq 7,0$ мм
T1b	IB	Візуальне ураження, що обмежене шийкою матки або мікроскопічне ураження більше ніж T1a2/IA2. Включені всі макроскопічні ураження, навіть ті, що мають поверхневу інвазію
T1b1	IB1	Візуальне ураження ≤ 4 см у найбільшому розмірі
T1b2	IB2	Візуальне ураження > 4 см у найбільшому розмірі
T2	II	Пухлина шийки матки з поширенням за межі матки, але без проростання у стінки таза чи нижню третину піхви
T2a	IIA	Без інвазії в параметрії
T2a1	IIA1	Візуальне ураження ≤ 4 см у найбільшому розмірі
T2a2	IIA2	Візуальне ураження > 4 см у найбільшому розмірі
T2b	IIB	З інвазією в параметрії
T3	III	Карцинома з поширенням на стінки таза та/чи з ураженням нижньої третини піхви та/чи спричиняє розвиток гідронефрозу чи не функціонуючої нирки
T3a	IIIA	Пухлина уражує нижню третину піхви, але не поширюється на стінки таза
T3b	IIIB	Пухлина поширюється на стінки таза та/чи призводить до гідронефрозу чи нефункционуючої нирки
T4	IVA	Пухлина поширюється на слизову оболонку сечового міхура чи прямої кишки (гістологічне підтвердження)
	IVB	Віддалені метастази

Таблиця 2. Класифікація раку шийки матки FIGO 2018: стадіювання та класифікація TNM

Т категорія	Стадія FIGO	Визначення
Tx		Первинну пухлину визначити неможливо
T0		Первинної пухлини немає
T1	I	Карцинома шийки матки, що обмежена маткою (поширення на тіло матки ігнорується)
T1a	IA	Інвазійна карцинома, що діагностується лише мікроскопічно. Інвазія стромы з максимальною глибиною 5,0 мм, що вимірюється від базального шару епітелію; горизонтальне поширення не враховується; ураження васкулярного чи лімфатичного простору не має значення у стадіюванні
T1a1	IA1	Інвазія стромы глибиною $< 3,0$ мм
T1a2	IA2	Інвазія стромы глибиною $\geq 3,0$ мм та $< 5,0$ мм
T1b	IB	Інвазійна пухлина з глибиною інвазії $\geq 5,0$ мм та обмежена шийкою матки
T1b1	IB1	Пухлина з глибиною інвазії $\geq 5,0$ мм та найбільшим розміром $< 2,0$ см
T1b2	IB2	Пухлина розміром $\geq 2,0$ см, але $< 4,0$ см
T1b3	IB3	Карцинома розміром $\geq 4,0$ см
T2	II	Пухлина шийки матки з поширенням за межі матки, але без проростання у стінки таза чи нижню третину піхви
T2a	IIA	Поширення пухлини обмежене верхніми $\frac{2}{3}$ частини піхви без інвазії в параметрії
T2a1	IIA1	Візуальне ураження ≤ 4 см у найбільшому розмірі
T2a2	IIA2	Візуальне ураження > 4 см у найбільшому розмірі
T2b	IIB	Пухлина з інвазією в параметрії, але без поширення на стінки таза
T3	III	Пухлина поширюється на стінки таза і/або уражує нижню третину піхви і/або призводить до гідронефрозу чи нефункционуючої нирки, і/або поширюється на тазові та парааортальні лімфатичні вузли
T3a	IIIA	Пухлина уражує нижню третину піхви, але не поширюється на стінки таза
T3b	IIIB	Пухлина поширюється на стінки таза і/або призводить до гідронефрозу чи нефункционуючої нирки
T3c	IIIC	Ураження тазових і/або парааортальних лімфатичних вузлів, незалежно від розмірів пухлини та поширення (з г- та р-позначеннями)
T3c1	IIIC1	Визначаються метастази лише в тазових лімфатичних вузлах
T3c2	IIIC2	Визначаються метастази в парааортальних лімфатичних вузлах
T4	IVA	Пухлина поширюється на слизову оболонку сечового міхура чи прямої кишки (гістологічне підтвердження)
	IVB	Віддалені метастази

інвазивних методик (лапароскопічна та робот-асистована радикальна гістеректомія), оскільки застосування радикальної гістеректомії за допомогою малоінвазивних технік пов'язане з частішим розвитком рецидивів захворювання та нижчою загальною виживаністю (Hillemanns P. et al., 2018; Vergote I. et al., 2020).

Ведення хворих на РШМ стадії T1a

Встановлення діагнозу РШМ стадії T1a повинно ґрунтуватися на результатах гістологічного дослідження зразка шийки матки після конізації (або ексцизії). Ведення хворих із такою стадією повинно бути засноване на результатах патоморфологічного висновку з точним вимірюванням двох максимальних горизонтальних розмірів пухлини, глибини інвазії, стану країв, достовірної оцінки стану лімфоваскулярного простору. Проведення петлевої або лазерної конізації шийки матки у жінок, які бажають зберегти фертильність, є кращими методами лікування порівняно із холодно-ножовою конізацією, оскільки зразки шийки матки максимально зберігаються неушкодженими (нефрагментованими) від негативного впливу теплової енергії, що дозволяє якісно провести гістологічне дослідження. Хірургічні краї зразка шийки матки після конізації повинні бути без ознак інвазійного та преінвазійного захворювання (за винятком передракових захворювань ектоцервікса).

Ведення пацієнток зі стадією РШМ T1a1 повинно бути індивідуальним залежно від віку, бажання збереження репродуктивної функції, а також наявності чи відсутності LVSI. У разі наявності ураження пухлиною країв після конізації (за винятком передракових захворювань ектоцервіксу) необхідно виконати повторну конізацію, щоб виключити більшу глибину інвазії пухлини. Стадіювання лімфатичних вузлів у LVSI-негативних пацієнток із РШМ стадії T1a1 не проводиться, у той час у LVSI-позитивних пацієнток можливе проведення стадіювання лімфатичних вузлів. У цьому разі прийнятним методом стадіювання лімфатичних вузлів є біопсія сторожових лімфовузлів (без видалення інших груп лімфатичних вузлів малого таза). Виконання конізації шийки матки можна вважати остаточним лікуванням, якщо проведення гістеректомії не призводить до покращення результату лікування.

Основними методами лікування хворих на РШМ стадії T1a2 є конізація шийки матки та проста гістеректомія. У LVSI-негативних пацієнток рекомендується проведення стадіювання лімфатичних вузлів, у той час як у LVSI-позитивних проведення стадіювання є обов'язковим.

Не рекомендується рутинне виконання простої гістеректомії після застосування консервативних хірургічних методик при РШМ стадії T1a (ESMO Guidelines Gynaecological Malignancies, 2016; Kim M. et al., 2016; Cibula D. et al., 2018; Kim J.H. et al., 2018; Wiperman J. et al., 2018).

Ведення хворих на РШМ стадії T1b1/T2a1

Принципи лікування хворих на РШМ стадії T1b1/T2a1 спрямовані на уникнення застосування комбінованого лікування (хірургічного та променевого), що дозволяє знизити захворюваність.

Стандартом лікування пацієнток із РШМ стадії T1b1/T2a1 та негативними (неураженими) лімфатичними вузлами за даними методів візуалізації є радикальне хірургічне лікування, виконане онкогінекологом. Стандартною операцією стадіювання лімфатичних вузлів є системна тазова лімфодисекція. Виконання біопсії сторожових лімфовузлів перед тазовою лімфодисекцією є обов'язковою процедурою. При проведенні процедури виявлення сторожових лімфовузлів використовують блакитний барвник із радіоколоїдами або/та індоціанін зелений. Рекомендовано проводити інтраопераційне гістологічне дослідження лімфатичних вузлів (заморожених зрізів). Усі тазові сторожові лімфатичні вузли з двох боків та/або будь-які підозрілі лімфовузли повинні бути відправлені на термінове гістологічне дослідження. Якщо неможливо визначити сторожові лімфатичні вузли, необхідно дослідити всі тазові лімфатичні вузли. За відсутності умов проведення інтраопераційного гістологічного дослідження чи при отриманні негативних результатів дослідження проводять системну тазову лімфодисекцію. Системна тазова лімфодисекція включає видалення лімфатичної тканини в ділянках, в яких визначається найчастіше ураження лімфатичних вузлів (сторожових лімфовузлів), а саме обтураторна ямка, ділянки зовнішніх та загальних клубових судин із двох боків, пресакральна ділянка. Водночас рекомендовано зберігати дистальні зовнішньоклубові лімфатичні вузли (так звані огинаючі клубові лімфатичні вузли), за умови якщо вони макроскопічно не змінені. На сьогодні лише виконання біопсії сторожового лімфатичного вузла не може бути рекомендоване за межами проспективних клінічних випробувань.

Вибір типу виконання радикальної гістеректомії, згідно із класифікацією типів радикальної гістеректомії 2017 р., модифікація Querleu — Morrow (табл. 3), повинен базуватися на наявності прогностичних факторів, визначених до операції (табл. 4).

Найважливішими прогностичними факторами онкологічного результату є розмір пухлини, максимальна інвазія строми та лімфоваскулярного простору. Збереження яєчників при хірургічному лікуванні рекомендоване для пацієнток у пременопаузальний період із плоскоклітинним раком та звичайним типом аденокарциноми, виникнення якої асоційоване із ВПЛ. Обов'язково виконують двобічну сальпінгектомію. Якщо під час операції визначається ураження лімфатичних вузлів у вигляді мікрометастазів чи макрометастазів, від подальшої лімфодисекції та радикальної гістеректомії рекомендовано відмовитися. Цих хворих необхідно направити

Таблиця 3. Класифікація Querleu — Morrow (Querleu D. et al., 2017)

Типи радикальної гістеректомії	Парацервікальна тканина чи латеральний параметрій	Вентральний (передній) параметрій	Дорзальний (задній) параметрій
A	Половина між шийкою матки і тілом матки (медіально від сечоводу, сечовід визначається, але не мобілізується)	Мінімальне видалення	Мінімальне видалення
B1	На рівні сечоводу (на рівні ложа сечоводу, сечовід мобілізується від шийки матки і латерального параметрію)	Часткове видалення сечоміхурово-маткової зв'язки	Часткове видалення прямокишково-маткової/прямокишково-піхвової зв'язки та матково-крижової складки
B2	Ідентично до типу B1 + парацервікальна лімфаденектомія без резекції судинних/нервових структур	Часткове видалення сечоміхурово-маткової зв'язки	Часткове видалення прямокишково-маткової/прямокишково-піхвової зв'язки та матково-крижової складки
C1	Попереочно на рівні клубових судин зі збереженням каудальної частини	Видалення сечоміхурово-маткової зв'язки (краніально від сечоводів) до сечового міхура. Видалення проксимальної частини сечоміхурово-піхвової зв'язки (з пересіченням чи збереженням нервів сечового міхура)	На рівні прямої кишки (гіпогастральні нерви пересічені або збережені)
C2	Повне видалення на рівні медіального компонента (включаючи каудальну частину)	На рівні сечового міхура (нерви сечового міхура підлягають видаленню)	На рівні крижа (гіпогастральні нерви підлягають видаленню)
D	На рівні стінок таза, включаючи резекцію внутрішніх клубових судин та/чи частин стінки таза	На рівні сечового міхура. Не застосовується як складова екзентерації	На рівні крижа. Не застосовується як складова екзентерації

Таблиця 4. Групи ризику згідно із прогностичними факторами: рекомендований(-и) тип(-и) радикальної гістеректомії*

Групи ризику	Розмір пухлини, см	LVSI	Стромальна інвазія	Тип радикальної гістеректомії*
Низький	<2	Негативний	До 1/3	B1 (A)
Проміжний	≥2	Негативний	Будь-яка	B2 (C1)
	<2	Позитивний	Будь-яка	
Високий	≥2	Позитивний	Будь-яка	C1 (C2)

*Згідно із класифікацією Querleu — Morrow (див. табл. 3).

ти на проведення радикальної хіміорадіотерапії (Zigras T. et al., 2017; Kim J.H. et al., 2018; Wiperman J. et al., 2018).

Парааортальну лімфодисекцію до рівня нижньої брижової артерії можна проводити з метою стадіювання.

Альтернативними методами лікування пацієнок із РШМ стадії T1b1/T2a1 та негативними лімфатичними вузлами за даними методів візуалізації є радикальна променева терапія, включаючи брахітерапію. Цей метод лікування рекомендований за наявності у хворих несприятливих прогностичних факторів, що впливають на онкологічні результати та захворюваність (ESMO Guidelines Gynaecological Malignancies, 2016; Cibula D. et al., 2018).

Хворим на РШМ стадії T1b1/T2a1 та ураженими (позитивними) лімфатичними вузлами за результатами методів візуалізації рекомендовано застосувати радикальну хіміорадіотерапію, хоча і можна виконувати циторедукцію підозрілих лімфатичних вузлів.

Ад'ювантне лікування пацієнок із РШМ стадії T1b1/T2a1 проводять за наявності комбінації факторів ризику, що виявлені за результатами патоморфологічного дослідження, такими як розмір пухлини, LVSI та глибина інвазії строми. Якщо виконано адекватне хірургічне лікування (табл. 4) відповідно до факторів ризику, особливо командами фахівців, що мають досвід у таких підходах лікування, рекомендовано лише спостереження.

Ад'ювантна хіміорадіотерапія після попереднього хірургічного лікування показана таким групам пацієнок:

- наявність метастазів у тазових лімфатичних вузлах, включаючи макрметастази pN1 чи мікрметастази pN1 (min) у будь-якому сторожовому лімфатичному вузлі чи будь-якому іншому тазовому лімфовузлі, що виявлено інтраопераційно або після проведення остаточного патоморфологічного дослідження → хіміорадіотерапія;
- наявність уражених хірургічних країв (піхви/параметрію) → хіміорадіотерапія, імпульсна брахітерапія;
- наявність ураження параметрію → хіміорадіотерапія (Kim S.W. et al., 2017; Aghili M. et al., 2018; Yu H. et al., 2019; Kim H. et al., 2020).

Лікування хворих на РШМ зі збереженням фертильності

У групі пацієнок, яким планується проведення лікування РШМ зі збереженням фертильності, прогностичні фактори, клінічне стадіювання і передопераційні обстеження не відрізняються від загальної групи пацієнок. Кожна пацієнтка, яка бажає зберегти репродуктивну функцію, з гістологічно підтвердженим плоскоклітинним раком або аденокарциномою звичайного типу (ВПЛ-асоційованою) та розміром пухлини <2 см у найбільшому вимірі повинна бути поінформована про можливість проведення хірургічного лікування зі збереженням фертильності. Також із пацієнткою обговорюються ризики, що можуть стати причиною відмови від хірургічного лікування зі збереженням фертильності, а саме — виявлення уражених країв шийки матки чи уражених лімфовузлів, а також інші онкологічні та акушерські ризики, що можуть виникнути після цього виду хірургічного лікування. Хірургічне лікування зі збереженням репродуктивної функції не може бути рекомендоване для лікування у разі рідкісних гістологічних підтипів РШМ, зокрема нейроендокринних пухлин та ВПЛ-неасоційованих аденокарцином (крім залозисто-базальної карциноми).

З метою вимірювання довжини залишеної частини шийки матки (після конізації) та неуразеної частини шийки матки застосовують УЗД та МРТ органів малого таза. Однак жодний метод візуалізації не дозволяє точно визначити необхідний розмір резекції, щоб досягнути видалення пухлини у межах здорових тканин. Відсутність уражених тазових лімфатичних вузлів є обов'язковою умовою для проведення хірургічного лікування зі збереженням репродуктивної функції. Отже, стадіювання тазових лімфатичних вузлів (сторожового лімфатичного вузла) завжди повинно бути першим кроком при проведенні хірургічного лікування зі збереженням фертильності, а ураження пухлинним процесом підозрілих лімфатичних вузлів повинно бути підтверджено гістологічним методом дослідження. Гістологічне дослідження лімфатичних вузлів рекомендовано проводити інтраопераційно. У разі виявлення метастазів у лімфатичних вузлах при гістологічному дослідженні під час операції від подальшого хірургічного лікування зі збереженням фертильності слід відмовитися. Цим хворим рекомендовано проведення радикальної хіміорадіотерапії.

Основною метою хірургічного лікування зі збереженням фертильності є виконання резекції ураженої частини шийки матки з чистими від пухлини краями та збереження верхньої частини шийки матки. Інтраопераційне виконання гістологічного дослідження замороженого зразка шийки матки є надійним способом оцінки верхньої межі резекції при проведенні трахелектомії.

Методами хірургічного лікування зі збереженням репродуктивної функції хворих із стадіями T1a1 та T1a2, негативними лімфатичними вузлами, неуразеним лімфоваскулярним простором є конізація та проста трахелектомія. Радикальну трахелектомію (тип А) проводять пацієнткам із РШМ стадії T1a1 та T1a2, неуразеними лімфатичними вузлами, позитивним лімфоваскулярним простором.

Пацієнткам із РШМ стадії T1b1, розміром пухлини <2 см у найбільшому вимірі, неуразеними лімфовузлами, LVSI ± виконують радикальну трахелектомію (тип В). Під час виконання простої чи радикальної трахелектомії встановлюють постійний шийковий серкляж. За наявності пухлини розміром ≥ 2 см у найбільшому вимірі виконання хірургічного лікування зі збереженням фертильності не рекомендовано і проводиться лише як експериментальний підхід. Рутинне виконання гістеректомії після закінчення репродуктивних планів не є обов'язковим (Kim M. et al., 2016; Zhang Q. et al., 2017; Cibula D. et al., 2018; Wang A. et al., 2019).

Ведення пацієнтів із місцево-поширеними формами РШМ

Ведення хворих на РШМ стадії T1b2/T2a2 з негативними лімфатичними вузлами за результатами методів візуалізації

Тактика лікування хворих на РШМ стадії T1b2/T2a2 спрямована на відмову від застосування комбінованого лікування (хірургічного та ад'ювантного зовнішнього променевого лікування), оскільки комбіноване лікування не має вираженого впливу на рівень виживаності та підвищує захворюваність. Основними методами лікування при місцево-поширеному РШМ є радикальна хіміорадіотерапія на основі препаратів платини та брахітерапія. Але можна виконувати парааортальну лімфодисекцію до рівня нижньої брижової артерії з метою стадіювання перед проведенням хіміорадіотерапії та брахітерапії, водночас необхідності у проведенні тазової лімфодисекції немає.

Радикальне хірургічне лікування в обсязі радикальної гістеректомії (тип С) і тазової лімфодисекції — альтернативний варіант лікування для хворих, у яких не виявлені негативні прогностичні фактори ризику (комбінація розміру пухлини, LVSI та/або глибини інвазії строми). Однак якість виконання хірургічного лікування, а саме параметректомії та лімфодисекції, має ключове значення в лікуванні пухлин великих розмірів. Першим етапом хірургічного лікування рекомендовано виконувати інтраопераційне гістологічне дослідження лімфатичних вузлів (заморожених зразків). Якщо під час операції виявлені макро- чи мікрметастази в лімфатичні вузли, рекомендовано відмовитися від подальшої тазової лімфодисекції та радикальної гістеректомії та направити пацієнтку на проведення радикальної хіміорадіотерапії та брахітерапії.

Ведення хворих на РШМ стадії T1b2/T2a2 з позитивними лімфатичними вузлами за результатами методів візуалізації

Групі пацієнок із РШМ стадії T1b2/T2a2 та ураженими лімфатичними вузлами за даними діагностичних методів візуалізації рекомендовано застосування радикальної хіміорадіотерапії та брахітерапії. З метою стадіювання перед проведенням радикального хіміопроменевого лікування та брахітерапії можна виконувати парааортальну лімфодисекцію до рівня нижньої брижової артерії хворим із негативними парааортальними лімфовузлами за результатами методів візуалізації. Також можна проводити циторедукцію підозрілих тазових лімфатичних вузлів (ESMO Guidelines Gynaecological Malignancies, 2016; Datta N.R. et al., 2017; Aghili M. et al., 2018; Mittal P. et al., 2018).

Ведення хворих на РШМ стадії T2b, T3a/b, T4a

Терапія хворих на РШМ стадії T2b, T3a/b, T4a включає проведення радикального хіміопроменевого лікування на основі препаратів платини та брахітерапії зі застосуванням додаткового опромінення при наявності уражених лімфатичних вузлів. Парааортальну лімфодисекцію до рівня нижньої брижової артерії можна виконувати з метою стадіювання перед лікуванням у групі пацієнок із неуразеними лімфатичними вузлами за даними діагностичних методів візуалізації.

Дозволяється виконувати циторедукцію підозрілих лімфатичних вузлів, а проведення тазової екзентерації показано в окремих пацієнтів зі стадією захворювання T4N0M0 (ESMO Guidelines Gynaecological Malignancies, 2016; Mabuchi S. et al., 2017; Aghili M. et al., 2018; Cibula D. et al., 2018; Espenel S. et al., 2019).

Ведення хворих із віддаленими метастазами, виявленими при первинному обстеженні

З метою оцінки поширення захворювання, можливості проведення адекватного лікування та застосування найкращих методів підтримувального лікування пацієнткам із віддаленими метастазами необхідно виконати повний обсяг діагностичних обстежень. У разі підтвердження поширених віддалених метастазів (вісцеральних $\pm$ вузлових), що виявлені при первинному обстеженні, показано комбінована хіміотерапія. Найкращими схемами хіміотерапії 1-ї лінії є карбоплатин/паклітаксел та цисплатин/паклітаксел. Рекомендовано додаткове застосування бевацизумабу до хіміотерапії.

Пацієнтки з РШМ, у яких підтверджені віддалені метастази лише у надключичних лімфовузлах, можуть бути проліковані застосуванням хіміотерапії. До алгоритму лікування цієї групи хворих можна включати додаткове застосування хіміотерапії.

З метою зменшення вираженості симптомів, таких як кровотеча та біль, необхідно застосовувати променеву терапію, особливо пацієнткам, яким попередньо не проводили радіотерапії (Boussios S. et al., 2016; ESMO Guidelines Gynaecological Malignancies, 2016; Godoy-Ortiz A. et al., 2018; Mittal P. et al., 2018; Ning M.S. et al., 2018).

Ведення хворих із рецидивами РШМ

Лікування рецидивів захворювання методом радикального хірургічного лікування вимагає централізації та залучення мультидисциплінарних команд, включаючи онкогінекологів, променевих терапевтів, радіонкологів, патоморфологів, медичних онкологів, урологів та пластичних хірургів.

Мета діагностичного обстеження пацієнток із рецидивами РШМ — виключення віддалених метастазів та місцево-регіонального пухлинного поширення, що дозволяє провести радикальне лікування. Обов'язковою умовою є підтвердження рецидиву гістологічним методом дослідження. Пацієнтки із множинними ураженими лімфатичними вузлами/віддаленими метастазами чи мультифокальними місцевими проявами захворювання з поширенням на стінки таза не є кандидатами для проведення радикального лікування.

Методом лікування пацієнток із центральним тазовим рецидивом після первинного хірургічного лікування є радикальна хіміорадіотерапія, поєднана з адаптованою брахітерапією під візуальним контролем (image-guided adaptive brachytherapy — IGABT). Водночас використання підсилення зовнішньої променевої терапії з метою заміни брахітерапії не рекомендоване. Невеликі поверхневі метастази в піхві (тобто товщина <5 мм) можна лікувати, застосовуючи піхвовий циліндр, овоїд чи матрицю, тоді як лікування при інших ураженнях зазвичай потрібно комбінувати із застосуванням внутрішньопорожнинно-інтерстиціальних технік.

Найкращим методом лікування у разі рецидиву бокових стінок таза після первинного хірургічного лікування є радикальна хіміорадіотерапія. Розширене хірургічне лікування можна застосовувати у відібраній групі пацієнток та при неглибокому проростанні пухлини в бокові стінки таза. Якщо неможливо досягнути чистих хірургічних країв, застосовують комбіноване лікування (хірургічне та променеве) з використанням інтраопераційної радіо- чи брахітерапії.

Лікування пацієнток із центральним рецидивом після променевої терапії чи хіміорадіотерапії полягає у проведенні тазової екзентерації за відсутності ураження бокових стінок таза та лімфатичних вузлів за межами таза. Також можна виконувати латеральну розширену внутрішньотазову резекцію рецидивів, що щільно прилягають чи уражують бокові стінки таза.

Повторне опромінення із застосуванням IGABT при центральних рецидивах є альтернативним методом лікування, особливо для пацієнток, яким неможливо провести хірургічне лікування за станом здоров'я чи вони відмовляються від проведення екзентерації таза.

Якщо є умови для виконання хірургічного чи променевого лікування, можна провести не більше 2–4 курсів комбінованої хіміотерапії з метою зменшення періоду перед радикальним лікуванням. Місцево-регіональні рецидиви, що за даними обстеження є невиліковними, при отриманні відповіді від застосування хіміотерапії необхідно переоцінити для проведення радикального лікування.

Хіміотерапія показана хворим, які добре відновилися через 2 міс після первинного лікування рецидиву.

Локальні парааортальні, медіастинальні та/чи надключичні рецидиви, що раніше не опромінювалися, можна лікувати застосуванням радикальної дистанційної променевої терапії, а за можливості — з поєднанням хіміотерапії. Рекомендовано вибірково опромінювати найближчі регіональні лімфатичні вузли вище та нижче рівня уражених лімфовузлів. Лікування локалізованих метастазів в органах (легенях, печінці тощо) повинно бути обговорене мультидисциплінарною командою залежно від лікування конкретного органа, ураженого метастазами. Вибір методу лікування, а саме: локальна резекція, радіочастотна абляція, інтервенційна брахітерапія чи стереотаксична абляційна променева терапія, повинен відповідати локалізації, розмірам, анатомічному розміщенню метастазу в органі (Boussios S. et al., 2016; ESMO Guidelines Gynaecological Malignancies, 2016; Han Y. et al., 2017; Rema P. et al., 2017; Godoy-Ortiz A. et al., 2018; Ning M.S. et al., 2018).

Паліативне лікування

Рекомендації щодо паліативного лікування РШМ повинні бути розроблені лише після рецензування випадку спеціалістами мультидисциплінарної команди з урахуванням загального стану пацієнтки, супутніх захворювань, симптомів та бажання хворої. Необхідно залучати спеціаліста з паліативного лікування. Застосування хіміотерапії в комбінації таксани + препарати платини з/без бевацизумабом є найкращим варіантом лікування. На сьогодні немає стандартної хіміотерапії 2-ї лінії, застосування якої підтверджене клінічними випробуваннями. У симптоматичних хворих паліативне лікування повинно бути призначене відповідно до клінічної ситуації. З метою паліативного лікування пацієнток із поширеним захворюванням, що встановлене при первинному обстеженні, показано проведення радіотерапії (зазвичай фракційний курс). Хірургічне втручання, включаючи накладання стоми та/чи стентування, є доречним за наявності симптомної обструктивної хвороби (Mabuchi S. et al., 2017; Aghili M. et al., 2018; Cibula D. et al., 2018; Wiperman J. et al., 2018; Espenel S. et al., 2019; Nakao Y. et al., 2020).

РШМ у період вагітності

Кожна пацієнтка з діагнозом РШМ у період вагітності повинна бути консультована мультидисциплінарною командою. Мультидисциплінарна команда рекомендує індивідуальний узгоджений план лікування згідно з вибором пацієнтки, стадії пухлини, терміну вагітності. Основними цілями рекомендованого плану лікування є онкологічна безпека для вагітних, а також виживаність без вторинної захворюваності плода. Лікування пацієнток із РШМ у період вагітності здійснюється виключно в онкогінекологічних центрах, що пов'язані з перинатальними центрами високого рівня, які мають досвід у лікуванні хворих з онкопатологією у період вагітності та в інтенсивній медичній допомозі передчасно народжених дітей.

З метою встановлення клінічної стадії інвазивного РШМ у вагітних пацієнток, крім клінічного обстеження та гістологічної верифікації, застосовують такі методи діагностичного дослідження з візуалізацією, як МРТ чи УЗД. Оскільки обмежений досвід та наявна радіоактивність ПЕТ-КТ (ПЕТ-МРТ), застосування цього методу дослідження показано лише у чітко визначених випадках. Застосовуючи переважно малоінвазивні методики, необхідно підтвердити ураження підозрілих лімфатичних вузлів гістологічним методом, оскільки залучення в пухлинний процес лімфатичних вузлів має прогностичне значення та впливає на вибір методу лікування пацієнток до 24-го тижня вагітності (термін життєздатності плода). Залежно від стадії РШМ і терміну вагітності необхідно обговорити з пацієнткою такі варіанти лікування, враховуючи всі ризики та переваги індивідуальних підходів:

- адаптована операція, що включає видалення пухлини: конізація, трахелектомія та хірургічне стадіювання лімфатичних вузлів відповідно до стадії захворювання та з метою збереження вагітності;
- радикальне хірургічне лікування чи радикальна хіміорадіотерапія рекомендовані хворим із поширеними формами РШМ без збереження вагітності, з/без попереднього переривання вагітності;
- відстрочення онкологічного лікування до зрілості плода (якщо можливо >32 тиж вагітності) та початок лікування РШМ відразу після пологів, проведених методом кесаревого розтину;

- хіміотерапія до зрілості плода та початок спеціального лікування РШМ відразу після пологів, проведених методом кесаревого розтину. Лікування після пологів повинно бути призначене з урахуванням застосування попередньої хіміотерапії. Хворим з місцево-поширеними формами РШМ або залишковою пухлиною після конізації, що не може бути повністю видалена (ризик передчасного розриву плідних оболонок і/або цервікальна недостатність), показано розпочати хіміотерапію на основі препаратів платини не раніше 14 тиж вагітності.

Спонтанні пологи негативно впливають на стан пацієнтки з РШМ у період вагітності, тому рекомендовано виконувати кесарев розтин після 32 тиж вагітності. Під час або після кесаревого розтину необхідно провести радикальне онкологічне лікування встановленої стадії РШМ відповідно до рекомендацій лікування невагітних жінок. Обов'язковим при цьому є врахування попередньої терапії в період вагітності (Čáplina M.E. et al., 2016; Amant F. et al., 2019; Beharee N. et al., 2019; Bourgioti C. et al., 2019; Ma J. et al., 2019; Perrone A.M. et al., 2019; Ramirez P.T. et al., 2019; Korenaga T.K., Tewari K.S., 2020).

Диспансеризація

Першочерговими цілями диспансеризації хворих на РШМ є:

- раннє виявлення рецидиву захворювання;
- навчання та підтримка пацієнтів;
- реабілітація, основною метою якої є запобігання та зменшення психосоціальних, фізичних наслідків РШМ та його лікування;
- проведення оцінки довготривалих результатів інноваційних стратегій лікування;
- виконання контролю якості лікування.

Алгоритм спостереження може бути індивідуалізований з урахуванням прогностичних факторів, методики лікування та оцінки ризиків та/чи виникнення побічних ефектів. Рекомендовані такі інтервали спостереження: 3–4 (6) міс протягом перших 2 років, потім — 6–12 міс до 5 років.

Рекомендується призначати хворим із передчасною менопаузою замісне гормональне лікування відповідно до рекомендацій лікування менопаузальних проявів. Комбіновану естроген-прогестеронову замісну терапію застосовують за наявності матки (навіть після проведення радикальної променевої терапії). Монотерапія препаратами естрогенів рекомендована після виконання гістеректомії.

При виявленні клінічних проявів захворювання та рецидивів необхідно проводити діагностичні дослідження з візуалізацією, лабораторні дослідження. У пацієнток із симптомами захворювання для оцінки можливих клінічних рецидивів проводять МРТ або КТ, при отриманні двозначних результатів — ПЕТ-КТ усього тіла.

Необхідно проводити патоморфологічне дослідження будь-якої персистуючої чи рецидивної пухлини. Якщо патологічні зміни локалізовані глибоко в ендочервіксі (після лікування зі збереженням фертильності чи радикальної хіміорадіотерапії) виконують Tru-Cut-біопсію під контролем УЗД. Якщо є підтвердження наявності захворювання за клінічними чи рентгенологічними даними, негативні результати біопсії не можуть бути переколивими.

Усі жінки, яким проведено лікування зі збереженням фертильності, належать до групи ризику виникнення рецидиву захворювання та потребують ретельного спостереження. Нагляд таких хворих повинен включати обстеження на ВПЛ та кольпоскопію, що виконується досвідченим спеціалістом. Проводять дослідження на виявлення високоонкогенних ВПЛ через 6; 12 та 24 міс після лікування. Якщо результати дослідження на ВПЛ є негативними, визначення ВПЛ проводять кожні 3–5 років.

Для оцінки відповіді пухлини після радикальної хіміорадіотерапії до лікування застосовують такі самі методи діагностичного дослідження з візуалізацією, як і проведені на етапі обстеження. Діагностичне дослідження з візуалізацією виконують не раніше ніж через 3 міс після завершення лікування. При отриманні сумнівних даних повторне обстеження виконують не раніше ніж через 8 тиж. Для повторної оцінки захворювання оптимальним діагностичним методом дослідження локальних тазових рецидивів є МРТ, віддаленого поширення хвороби — КТ органів грудної клітки/черевної порожнини чи ПЕТ-КТ (найкраще проводити хворим після радикальної хіміорадіотерапії чи у групі пацієнток високого ризи-

ку) (ESMO Guidelines Gynaecological Malignancies, 2016; Zigras T. et al., 2017; Wipperfman J. et al., 2018).

Висновки

На сьогодні сформовані основні прогностичні фактори РШМ, що дозволяє скласти план ведення хворих та підібрати адекватне лікування. Діагностичне обстеження лімфатичних вузлів та віддалених метастазів при РШМ є обов'язковим. При початкових стадіях РШМ (T1a, T1b1, T2a1) хірургічне/патоморфологічне стадювання тазових лімфатичних вузлів вважається стандартом оцінки прогнозу для хворих та допомагає в адекватному виборі методу лікування (крім стадії T1a1 і відсутності LVS1). Згідно з отриманими результатами досліджень не рекомендовано проводити радикальну гістеректомію із застосуванням малоінвазивних методик (лапароскопічна та робот-асистована радикальна гістеректомія). Важливе місце посідають підходи до ведення та лікування пацієнток репродуктивного віку, які бажають зберегти фертильність, та вагітних із РШМ.

Список використаної літератури

- Aghili M., Andalib B., Karimi Moghaddam Z. et al. (2018) Concurrent Chemo-Radiobrachytherapy with Cisplatin and Medium Dose Rate Intra-Cavitary Brachytherapy for Locally Advanced Uterine Cervical Cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 19(10): 2745–2750. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.10.2745.
- Amant F., Berveiller P., Boere I.A. et al. (2019) Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann. Oncol.*, 30(10): 1601–1612. DOI: 10.1093/annonc/mdz228.
- Beharee N., Shi Z., Wu D. et al. (2019) Diagnosis and treatment of cervical cancer in pregnant women. *Cancer Med.*, 8(12): 5425–5430. DOI: 10.1002/cam4.2435.
- Bourgioti C., Konidari M., Mouloupoulos L.A. (2019) Imaging of Gynecologic Malignancy in a Reproductive Age Female: Cancer During Pregnancy. *Radiol. Clin. North Am.*, 58(2): 413–430. DOI: 10.1016/j.rcl.2019.10.008.
- Boussios S., Seraj E., Zarkavelis G. et al. (2016) Management of patients with recurrent/advanced cervical cancer beyond first line platinum regimens: Where do we stand? A literature review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 108: 164–174. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.11.006.
- Čáplina M.E., Szabo B., Becsi J., Ioanid N. et al. (2016) Radical Trachelectomy Performed During Pregnancy: A Review of the Literature. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 26(4): 758–762. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000655.
- Cibula D., Pötter R., Planchamp F. et al. (2018) The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. *Virchows Arch.*, 472(6): 919–936. DOI: 10.1007/s00428-018-2362-9.
- Datta N.R., Stutz E., Liu M. et al. (2017) Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol. Oncol.*, 145(2): 374–385. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.033.
- El-Zein M., Richardson L., Franco E.L. (2017) Cervical cancer screening of HPV vaccinated populations: Cytology, molecular testing, both or none. *J. Clin. Virol.*, 76 Suppl. 1: S62–S68. DOI: 10.1016/j.jcv.2015.11.020.
- ESMO Guidelines Gynaecological Malignancies (2016) Cervical cancer, 29–36 p.
- Espenel S., Garcia M.A., Langrand-Escure J. et al. (2019) Special Focus on Stage IV Cervical Cancer Patients: A Decade Experience. *Oncology*, 97(3): 125–134. DOI: 10.1159/000500025.
- Fedorenko Z., Michailovich Y., Goulak L. et al. (2018) Cancer in Ukraine, 2017–2018. *Bulletin National Cancer Registry of Ukraine*, 20: 44–45.
- Gianino M.M., Lenzi J., Bonaudo M., Fantini M.P. et al. (2018) Organized screening programmes for breast and cervical cancer in 17 EU countries: trajectories of attendance rates. *BMC Public Health*, 18(1): 1236. DOI: 10.1186/s12889-018-6155-5.
- Godoy-Ortiz A., Plata Y., Alcaide J. et al. (2018) Bevacizumab for recurrent, persistent or advanced cervical cancer: reproducibility of GOG 240 study results in «real world» patients. *Clin. Transl. Oncol.*, 20(7): 922–927. DOI: 10.1007/s12094-017-1808-x.
- Han Y., Wu L.Y., Li N. et al. (2017) Clinical Analysis of Surgery for Recurrent Cervical Cancer: A Review of 45 Cases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.*, 39(5): 369–373. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.05.010.
- Hillemanns P., Brucker S., Holthaus B. et al. (2018) Comment on the LACC Trial Investigating Early-stage Cervical Cancer by the Uterus Commission of the Study Group for Gynecologic Oncology (AGO) and the Study Group for Gynecologic Endoscopy (AGE) of the German Society for Gynecology and Obstetrics (DGGG). *Geburtshilfe Frauenheilkd.*, 78(8): 766–767. DOI: 10.1055/a-0655-8112.
- Isidren S.D., Wang Y., Mayrand M.H. et al. (2019) Assessing the time dependence of prognostic values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. *Int. J. Cancer*, 144(10): 2408–2418. DOI: 10.1002/ijc.31970.
- Kim H., Cho W.K., Kim Y.J. et al. (2020) Significance of the number of high-risk factors in patients with cervical cancer treated with radical hysterectomy and con-

rent chemoradiotherapy. *Gynecol. Oncol.*, pii: S0090-8258(20)30177-3. DOI: 10.1016/j.YGYNO.2020.02.031.

Kim J.H., Kim D.Y., Suh D.S. et al. (2018) The efficacy of sentinel lymph node mapping with indocyanine green in cervical cancer. *World J. Surg. Oncol.*, 16(1): 52. DOI: 10.1186/s12957-018-1341-6.

Kim M., Ishioka S., Endo T. et al. (2016) Possibility of less radical treatment for patients with early invasive uterine cervical cancer. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 42(7): 876–882. DOI: 10.1111/jog.12980.

Kim S.W., Chun M., Ryu H.S. et al. (2017) Long-term results of early adjuvant concurrent chemoradiotherapy for high-risk, early stage uterine cervical cancer patients after radical hysterectomy. *BMC Cancer*, 17(1): 297. DOI: 10.1186/s12885-017-3299-0.

Korenaga T.K., Tewari K.S. (2020) Gynecologic cancer in pregnancy. *Gynecol. Oncol.*, pii: S0090-8258(20)30231-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.03.015.

Laifer-Narin S.L., Genestine W.F., Okechukwu N.C. et al. (2018) The Role of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Gynecologic Oncology. *PET Clin.*, 13(2): 127–141. DOI: 10.1016/j.cpet.2017.11.002.

Ma J., Yu L., Xu F. et al. (2019) Treatment and clinical outcomes of cervical cancer during pregnancy. *Ann. Transl. Med.*, 7(11): 241. DOI: 10.21037/atm.2019.04.76.

Mabuchi S., Isohashi F., Okazawa M. et al. (2017) Chemoradiotherapy followed by consolidation chemotherapy involving paclitaxel and carboplatin and in FIGO stage IIIB/IVA cervical cancer patients. *J. Gynecol. Oncol.*, 28(1): e15. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e15.

Matsuo K., Machida H., Mandelbaum R.S. et al. (2018) Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. *Gynecol. Oncol.*, 152(1): 87–93. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.10.026.

Mittal P., Chopra S., Pant S. et al. (2018) Standard Chemoradiation and Conventional Brachytherapy for Locally Advanced Cervical Cancer: Is It Still Applicable in the Era of Magnetic Resonance-Based Brachytherapy? *J. Glob. Oncol.*, 4: 1–9. DOI: 10.1200/JGO.18.00028.

Nakao Y., Tamauchi S., Yoshikawa N. et al. (2020) Complete Response of Recurrent Small Cell Carcinoma of the Uterine Cervix to Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab Combination Therapy. *Case Rep. Oncol.*, 13(1): 373–378. DOI: 10.1159/000506446.

Ning M.S., Ahobila V., Jhingran A. et al. (2018) Outcomes and patterns of relapse after definitive radiation therapy for oligometastatic cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, 148(1): 132–138. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.10.017.

Pecorelli S. (2009a) Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 105: 103–104.

Pecorelli S., Zigliani L., Odicino F. (2009b) Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 105(2): 107–108. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.02.009.

Perrone A.M., Bovicelli A., D'Andrilli G. et al. (2019) Cervical cancer in pregnancy: Analysis of the literature and innovative approaches. *J. Cell Physiol.*, 234(9): 14975–14990. DOI: 10.1002/jcp.28340.

Querleu D., Cibula D., Abu-Rustum N.R. (2017) 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. *Ann. Surg. Oncol.*, 24(11): 3406–3412. doi: 10.1245/s10434-017-6031-z.

Ramirez P.T., Abu-Rustum N.R., Euscher E. et al. (2019) Conservative management of cervical cancer in pregnancy. *Int. J. Gynecol. Cancer*, pii: ijgc-2018-000187. DOI: 10.1136/ijgc-2018-000187.

Rema P., Mathew A.P., Suchetha S. et al. (2017) Salvage Surgery for Cervical Cancer Recurrences. *Indian J. Surg. Oncol.*, 8(2): 146–149. DOI: 10.1007/s13193-015-0472-2.

Sawaya G.F., Smith-McCune K., Kuppermann M. (2019) Cervical Cancer Screening: More Choices in 2019. *JAMA*, 321(20): 2018–2019. DOI: 10.1001/jama.2019.4595.

Union for International Cancer Control (UICC) (2016) Eighth edition of the UICC TNM Classification of Malignant Tumours.

Vergote I., Magrina J.F., Zanagnolo V. et al. (2020) The LACC Trial and Minimally Invasive Surgery in Cervical Cancer. *J. Minim. Invasive Gynecol.*, 27(2): 462–463. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.09.767.

Wang A., Cui G., Jin C. et al. (2019) Multicenter research on tumor and pregnancy outcomes in patients with early-stage cervical cancer after fertility-sparing surgery. *J. Int. Med. Res.*, 47(7): 2881–2889. DOI: 10.1177/0300060519845974.

Wiperman J., Neil T., Williams T. et al. (2018) Cervical Cancer: Evaluation and Management. *Am. Fam. Physician*, 97(7): 449–454.

Wright J.D., Matsuo K., Huang Y. et al. (2018) Prognostic Performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics Cervical Cancer Staging Guidelines. *Obstet. Gynecol.*, 134(1): 49–57. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003311.

Yu H., Zhang L., Li D. et al. (2019) Postoperative adjuvant chemotherapy combined with intracavitary brachytherapy achieved the equivalent survival compared with concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer patients with intermediate-risk. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 49(8): 714–718. DOI: 10.1093/jcco/hyz057.

Zhang Q., Li W., Kanis M.J. et al. (2017) Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 8(28): 46580–46592. DOI: 10.18632/oncotarget.16233.

Zigras T., Lennox G., Willows K. et al. (2017) Early Cervical Cancer: Current Dilemmas of Staging and Surgery. *Curr. Oncol. Rep.*, 19(8): 51. DOI: 10.1007/s11912-017-0614-5.

Современные подходы к диагностике и лечению рака шейки матки

В.С. Свиницкий, В.В. Приймак, Е.П. Ренкас

Резюме. *Цель* — определение особенностей применения новых подходов к ведению и лечению больных раком шейки матки (РШМ) с учетом стадии, основных прогностических факторов и распространенности заболевания, а также ведение пациенток с рецидивами болезни и особенностей органосохраняющего лечения у женщин репродуктивного возраста. *Объект и методы исследования.* Проанализированы научные публикации за период 2015–2020 гг. (с использованием поискового ресурса PubMed), данные больных с РШМ, пролеченных в Национальном институте рака (Киев), клинические рекомендации Европейской ассоциации медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology — ESMO) за 2016 г., клинические руководства по ведению больных РШМ Европейского общества гинекологической онкологии/Европейского общества лучевой терапии и онкологии/Европейского общества патологии (European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology — ESGO)/ESTRO/ESP за 2018 г. *Результаты и выводы.* На сегодня сформированы основные прогностические факторы РШМ, что позволяет составить план ведения больных и подобрать адекватное лечение. Диагностическое обследование лимфатических узлов и отдаленных метастазов при РШМ является обязательным. Основными методами лечения больных РШМ является хирургическое лечение и лучевая терапия. Хирургическое лечение чаще применяют при начальных стадиях РШМ, лучевую терапию — при распространенных формах заболевания. Сегодня важное место занимают подходы к ведению и лечению пациенток репродуктивного возраста, желающих сохранить фертильность, и беременных с РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, клинические рекомендации, хирургическое лечение, радиотерапия.

Modern approaches of the diagnostics and treatment of cervical cancer

V.S. Svintsitskyi, V.V. Pryimak, O.P. Renkas

Summary. *Objective* — to determine the features of the application of new approaches to the management and treatment of patients with cervical cancer (CC), taking into account the stage of the disease, the main prognostic factors and the spread of the disease, and to the management of patients with recurrent disease and the fertility-sparing treatment of reproductive age women. *Object and methods.* 2015–2020 scientific publications (PubMed Search), data of the patients with CC who treated at the National cancer institute (Kyiv), clinical guidelines for the management of patients with malignancies of the European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016, clinical guidelines for the management of patients with CC of the European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology (ESGO)/ESTRO/ESP) 2018 had been investigated. *Results and conclusions.* Today the main prognostic factors of CC have been formed, which allow to make a plan of management of patients and to choose an adequate treatment. Diagnostic examination of lymph nodes and distant metastases for CC is mandatory. The main methods of treatment for patients with CC are surgical treatment and radiation therapy. Surgical treatment is more commonly used to the initial stages of CC but radiation therapy is more commonly used to advanced cancer. At the present time, approaches of the management and treatment of women of reproductive age who wish to preserve fertility and pregnant women with CC have an important role.

Key words: cervical cancer, clinical recommendations, surgical treatment, radiotherapy.

Адреса для листування:

Ренкас Олена Павлівна
03022, Київ, вул. М. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: renkas.elen@gmail.com

Одержано 03.05.2020