

РАК ШИЙКИ МАТКИ

1. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

За кількістю захворювань серед жіночого населення у світі рак шийки матки (РШМ) в 2018 р. зайняв четверте рангове місце (6,5%, 13.1 випадків на 100 000 жіночого населення), Пік захворюваності на рак шийки матки спостерігається в 50-60 років. Щорічно в Україні реєструється близько 4000 нових хворих і вмирає близько 1600 жінок. Найчастіше хвороба виникає у віці після 35 років, високий рівень захворюваності зберігається до 80-річного періоду. У жінок молодого віку захворювання протікає більш злоякісно.

Епідеміологія. Перші згадки про рак шийки матки знайдені в давньоєгипетських папірусах і датуються 1700 р. до н. е. На сьогодні це захворювання є третім за частотою в жінок, але поширеність його у світі різна.

Висока захворюваність на рак шийки матки у 2018 р. спостерігається в багатьох країнах Африки (Замбія 66.4, Танзанія 59.1, ПАР 43.5, Нігерія 27.2, у середньому 27.6), в Монголії 23.5, середня захворюваність у Бразилії (12.2), Індії (14.7). Значно нижча в Англії (8.4), США (6.5), причому серед білого населення, у азіатів та мешканців островів Тихого океану в цій країні найменший ризик раку шийки матки. У Сполучених Штатах іспаномовні жінки найбільше хворіють на рак шийки матки, за ними йдуть афро-американці, американські індіанці та уродженці Аляски, аж потім білі. Рак шийки матки найчастіше діагностується у віці від 35 до 44 років. Близько 20% раку шийки матки діагностується у жінок старше 65 років. 5-річна виживаність для всіх жінок з раком шийки матки становить 66%. Однак рівень виживання може змінюватись в залежності від таких факторів, як раса, етнічна приналежність та вік. Для білих жінок 5-річна виживаність становить 71%, а для чорношкірих – 5-річна виживаність – 58%. Для білих жінок до 50 років 5-річна виживаність становить 78%. Для чорношкірих жінок віком 50 років і старше 5-річна виживаність становить 46%. Низька захворюваність в Іраку 1.9, Єгипті 2.3, Туреччині 4.8, Ізраїлі (4.8 на 100 000 жіночого населення).

В Україні у 2018 р. захворюваність становила 11.4 випадків на 100 000 всього населення і 21.3 випадків на 100 000 жіночого населення (грубі показники) і 17.0 випадків на 100 000 жіночого населення (світовий стандарт (ASR)).

Серед численних епідеміологічних факторів ризику, пов'язаних з виникненням інвазивного раку шийки матки, найсуттєвішими виявилися: 1) кількість статевих партнерів у жінки протягом життя; 2) вік, в якому розпочато статеве життя; 3) сексуальна поведінка статевого партнера – кількість його додаткових зв'язків; 4) наявність імунодепресії; 5) куріння. Таким чином, є обґрунтовані підстави розглядати рак шийки матки як хворобу, що передається статевим шляхом.

Етіологія. Накопичено переконливі докази про зв'язок інвазивного раку шийки матки з вірусом папіломи людини (HPV) як етіологічним фактором цервікальної неоплазії.

Серед них виділяють такі:

понад 1000 тканинних зразків плоскоклітинного раку шийки матки, отриманих із різних країн світу, протестовані в одній лабораторії; майже всі вони містили HPV;

усі ракові лінії, що виведені з плоскоклітинного раку шийки матки і підтримуються в культурі, інфіковані HPV;

у 90 % випадків передракові вогнища – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія III ступеня – містять вірус HPV.

Припущення, що HPV може бути кандидатом на роль етіологічного фактора неоплазій зовнішніх статевих органів, піхви, шийки матки, висловлювалося ще в середині 70-х років ХХ ст. Нині ідентифіковано понад 70 різних типів HPV, які відрізняються за структурою та способом персистенції в клітинах господаря. HPV інфікують епітеліальні клітини шкіри та слизових оболонок, спричинюючи їхню проліферацію, утворення бородавок і папілом та порушення диференціації. Понад 20 типів персистує в аногенітальній зоні.

Різні класи HPV відрізняються не тільки біохімічно. Вони спричинюють клінічно різні патологічні процеси. Віруси 6-го й 11-го типів частіше зумовлюють появу гострокінцевих кондилом – *condioma acuminata*. Паразиткування HPV 16,18,31,35-го типів в епітелії слизових оболонок нижнього генітального тракту призводить до появи так званих плоских кондилом,

тобто ацетобілих плям, для візуалізації яких необхідне оброблення тканини 3 % оцтовою кислотою. Ацетобілі плями є проявом цервікальної інтраепітеліальної неоплазії. Такі утворення рідко регресують і безпосередньо пов'язані з виникненням інвазивного раку шийки матки.

Гістологічно для неоплазій, індукованих 6-м і 11-м типами HPV, характерна поліплоїдія з нормальним мітозом, висока ступінь койлоцитів та поверхнєве дозрівання епітелію, характерна здатність до регресії. Навпаки, неоплазії, індуковані HPV 16,18,31,35-го типів надзвичайно рідко регресують спонтанно, мають високий рівень персистенції та прогресії. У них часто спостерігається патологічний мітоз з грубими, глибокими хромосомами. Вираженим є ядерний поліморфізм. При дослідженні життєвого циклу вірусів встановлено, що HPV 6-го й 11-го типів персистують у цитоплазмі клітини, тобто є епісомальними. Вони не інкорпуються в геном людини. HPV 16,18,31,35-го серотипів часто інтегровані в геном господаря. З'ясовано, що результатом такої інтеграції є блокада функції туморосупресорного гена P53, порушення диференціації та онкогенна трансформація епітеліальних клітин шийки матки, піхви, вульви.

Яке практичне значення мають ці дані? Ризик мати рак у жінки з дисплазією, зумовленою HPV 6-го й 11-го типів, є меншим, ніж з HPV 16,18,31-го типів. Остання група пацієнток має найбільший ризик розвитку раку шийки матки.

Передракові стани шийки матки, або цервікальна інтраепітеліальна неоплазія. Результати широкомасштабних досліджень механізмів розвитку інвазивного раку шийки матки свідчать про те, що цей процес відбувається дуже поступово і триває 10–12 років. Йому передують поступові порушення росту, диференціації епітелію шийки матки, що має назву дисплазії, або цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN).

Інтраепітеліальна неоплазія шийки матки поділяється на I, II та III ступені залежно від глибини порушення диференціації епітелію, яка проявляється в порушенні формування нормальної структури багатошарового плоского епітелію.

При нормальній диференціації сквамозного епітелію при переході від базального, парабазального до зернистого, поверхнєвого шарів відбувається зниження його проліферативного потенціалу, сплюснення клітини, зменшення розмірів ядра, збільшення об'єму цитоплазми, формування виражених клітинних шарів. При порушенні диференціації, тобто за наявності інтраепітеліальної неоплазії, ці зміни відсутні.

Інтраепітеліальною неоплазією I ступеня (CIN 1) вважається такий стан, коли патологічні зміни захоплюють лише третину (нижню третину, що прилягає до базального, парабазального шарів) усієї товщі епітеліального покриву вагінальної частини шийки матки (еквівалентний термін – легка дисплазія). CIN 1 у високому відсотку випадків регресує навіть при консервативному лікуванні.

CIN 2 – патологічні зміни, відсутність формування шарів захоплюють 2/3 епітелію (еквівалентний термін – помірна дисплазія, іноді тяжка).

CIN 3 – патологічні зміни захоплюють усю товщу епітелію, немає розподілу на шари, часті патологічні мітози, ядерний поліморфізм (еквівалентний термін – рак *in situ*).

У всіх випадках цервікальної інтраепітеліальної неоплазії базальна мембрана не пошкоджена, інвазія в підлеглу строму відсутня.

Серією досліджень встановлений час, необхідний для переходу нормального епітелію в інтраепітеліальний рак, – приблизно 4,5 року. Цей термін став обґрунтуванням інтервалу цитологічних скринінгових обстежень, який, згідно з рекомендаціями ВООЗ, становить 3 роки. Інтраепітеліальна неоплазія може зумовлюватися бактеріальними, вірусними факторами. Найчастішою причиною CIN III є папіломавірусна інфекція. Присутність вірусної ДНК у клітинах можна встановити за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Цитологічною ознакою вірусної контамінації в епітеліальних клітинах є койлоцитоз – незабарвлена зона навколо атипичного ядра. Докладніше методи діагностики CIN будуть розглянуті нижче.

Патологічна анатомія. Гістологічна класифікація пухлин шийки матки (ВООЗ, 1975):

I. Епітеліальні пухлини і пов'язані з ними пошкодження.

Доброякісні пухлини.

1. Плоскоклітинна (епідермоїдна) папілома.
 Дисплазії та cancer in situ.
 Дисплазія (легка, помірна, тяжка).
 Cancer in situ.
 Cancer in situ з підозрою на стромальну інвазію.
 Злоякісні пухлини.
 Плоскоклітинний (епідермоїдний) рак:
 рак з ороговінням;
 крупноклітинний рак без ороговіння;
 дрібноклітинний рак без ороговіння.
 Аденокарцинома ендоцервіксу.
 Ендоетріоїдна аденокарцинома.
 Світлоклітинна (мезонефроїдна) аденокарцинома.
 Аденоїдно-кістозний рак.
 Залозисто-плоскоклітинний рак (диморфний).
 Недиференційований рак.

II. Неепітеліальні пухлини.
 Лейоміома (фіброміома).

Ембріональна рабдоміосаркома (ботріоїдна саркома).

На мал. 47 схематично показано етапи розвитку раку шийки матки.

Із загального числа хворих на інвазивний рак шийки матки аденокарцинома трапляється в 11 %, низькодиференційований рак – у 10–12 %. Плоскоклітинний рак шийки матки, за даними різних авторів, спостерігається у 65–95 % хворих і ділиться умовно на дві форми: роговіючий і нероговіючий. Джерелом виникнення є сквамозний епітелій.

Аденокарциноми трапляються рідше (20 %), локалізуються переважно в цервікальному каналі і диференціюються за трьома ступенями зрілості. Клінічний перебіг менш сприятливий, особливо при низькодиференційованій пухлині. Джерелом виникнення аденокарциноми є циліндричний епітелій. Рідше спостерігаються змішані форми, в яких поєднуються структури залозистого і плоскоклітинного раку, диморфного і мукоепідермоїдного.

Казуїстичним різновидом аденокарциноми є аденокістозний рак шийки матки з несприятливим прогнозом.

Світлоклітинні аденокарциноми збудовані з атипичних залоз, клітини яких видовжені, зі світлою цитоплазмою, овальними ядрами. Вони називаються мезонефромами; трапляються значно рідше.

Рідко спостерігаються злоякісні меланоми, хоріоепітеліоми, саркоми різної будови (лейоміосаркома, фібросаркома, саркома судинного походження, ботріоїдна саркома).

КЛАСИФІКАЦІЯ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ (код МКХ-10 C53) за системою TNM-7 (2009) та FIGO

T – Первинна пухлина

TNM категорії	FIGO стадії	
TX		Не досить даних для оцінки первинної пухлини
T0		Первинна пухлина не визначається
Tis	0	Рак in situ (преінвазивна карцинома)
T1	I	Пухлина обмежена шийкою матки (поширення на тіло матки не враховується)
T1a**	IA	Інвазивна карцинома, яка діагностується тільки мікроскопічно. Інвазія строми не більше 5,0 мм у глибину (замірюється від основи епітелію) та 7,0 мм по горизонталі***
T1a1	IA1	Інвазія строми не більше, ніж на 3 мм у глибину і горизонтальне поширення не більше, ніж на 7 мм

T1a2	IA2	Інвазія строми понад 3 мм, але не більше, ніж на 5 мм у глибину і горизонтальне поширення не більше, ніж на 7 мм
T1b	IB	Клінічно видиме ураження обмежене шийкою матки або IB мікроскопово ураження більше ніж при T1a/IA2 T1b1 Клінічно видиме ураження 4,0 см або менше у діаметрі у IB1
T1b1	IB1	Клінічно видиме ураження розміром не більше, ніж 4 см у найбільшому вимірі
T1b2	IB2	Клінічно видиме ураження розміром понад 4 см у найбільшому вимірі
T2	II	Пухлина поширюється за межі матки, але без проростання стінки таза або нижньої третини піхви
T2a	IIA	Без інвазії параметрія
T2b	IIB	З інвазією параметрія
T3	III	Пухлина поширюється на стінку таза і/або на нижню третину піхви і/або призводить до гідронефрозу, або нефункціонуючої нирки
T3a	IIIA	Пухлина уражає нижню третину піхви, але не поширюється на стінку таза
T3b	IIIB	Пухлина поширюється на стінку таза і/або призводить до гідронефрозу, або нефункціонуючої нирки
T4	IVA	Пухлина проростає в слизовий шар сечового міхура чи прямої кишки і/або поширюється поза межі малого таза*****

Примітки: Глибина інвазії вимірюється від основи епітелію, або поверхні чи залози, з якої походить пухлина. Глибина інвазії визначається як поширення пухлини від епітеліально-стромального з'єднання суміжних найбільш поверхневих сосочків до найглибшої точки інвазії. Ураження судинного простору, вен чи лімфатичних судин не враховується при класифікації.

* Класифікація FIGO більше не включає стадію 0 (Tis)

**Всі макроскопово видимі ураження, навіть при поверхневій інвазії, класифікуються як T1b/IB.

***Ураження судинного простору, вен чи лімфатичних судин не враховується при класифікації.

****Наявність бульозного набряку недостатньо для класифікації пухлини як T4.

*****Згідно класифікації FIGO ураження слизової оболонки сечового міхура або прямої кишки повинно бути доведено за допомогою біопсії.

N – Регіонарні лімфатичні вузли*

NX	Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів
N0	Немає ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів
N1	Наявні метастази в регіонарних лімфатичних вузлах

Примітка: *регіонарними лімфатичними вузлами є парацервікальні, параметріальні, гіпогастральні (внутрішні клубові, затульні), загальні та зовнішні клубові, прекрижові, латеральні крижові. Парааортальні лімфатичні вузли не є регіонарними.

M – Віддалені метастази

MX	Не досить даних для визначення віддалених метастазів
M0	Віддалені метастази не визначаються
M1	Наявні віддалені метастази (включаючи метастази у IVB тазові лімфатичні вузли)

pTNM Патоморфологічна класифікація

Категорії pT, pN та pM відповідають категоріям T, N та M.

pN0 Патогістологічна категорія pN0 виставляється при відсутності метастазів у 6 і більше

лімфатичних вузлах після тазової лімфаденектомії, при умові що матеріал для гістологічного дослідження після тазової лімфаденектомії повинен включати не менше 10 лімфатичних вузлів. – Коли всі лімфатичні вузли при дослідженні є негативними, однак їх кількість недостатня – класифікувати як pN0 (згідно FIGO кодується як pNx).

G – Гістопатологічна градація

Групування за стадіями

Стадія	T	N	M
0*	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IA1	T1a1	N0	M0
IA2	T1a2	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IB1	T1b1	N0	M0
IB2	T1b2	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIA1	T2a1	N0	M0
IIA2	T2a2	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
III	T3	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	Будь-яке N	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
IVA	T4	Будь-яке N	M0
IVB	Будь-яке T	Будь-яке N	M1
Примітка: *FIGO більше не включає стадію 0 (Tis)			

Порівняння класифікації TNM та FIGO

TNM	Шийка матки	FIGO
Tis	In situ	
T1	Обмежена шийкою матки	I
T1a	Діагностується тільки мікроскопово	IA
T1a1	Глибина < 3 мм, горизонтальне поширення < 7 мм	IA1
T1a2	Глибина > 3-5 мм, горизонтальне поширення < 7 мм	IA2
T1b	Клінічно видиме ураження або більше, ніж мікроскопічне ураження для T1a2	IB
T1b1	<4 см	IB1
T1b2	>4 см	IB2
T2	Поширюється за межі матки, але не уражає стінку таза чи нижню третину піхви	II
T2a	Параметрій не уражений	IIA
T2a1	< 4 см	IIA1
T2a2	> 4 см	IIA2

T2b	Параметрій уражений	ІІВ
T3	Ураження нижньої третини піхви/стінки таза/гідронефроз	ІІІ
T3a	Ураження нижньої третини піхви	ІІІА
T3b	Ураження стінки таза/гідронефроз	ІІІВ
T4	Поширюється на слизову сечового міхура/прямої кишки, за межі таза	ІVА
N1	Регіонарні метастази	
M1	Віддалені метастази	ІVВ

Регіонарні лімфатичні вузли. Для шийки матки регіонарними вважають лімфатичні вузли, розміщені навколо шийки матки – параметріальні, затульні, загальні, внутрішні, зовнішні, загальні клубові, пресакральні і сакральні.

Клініка. Перебіг початкового преінвазивного та мікроінвазивного раку шийки матки безсимптомний. Під час огляду можуть бути виявлені зміни, характерні для атипичної зони трансформації. В інших випадках слизова оболонка шийки матки візуально може бути незміненою. Ось чому вчасна діагностика CIN неможлива без активного пошуку патологічних змін епітелію за допомогою цитологічного дослідження, прямого візуального огляду шийки матки після оброблення її 3 % оцтовою кислотою та кольпоскопії.

Для поширеного інвазивного раку шийки матки характерними є скарги на кровотечі, лейкоорею (білі), біль. Кровотечі можуть бути різної інтенсивності. Характерні для початкового раку шийки матки так звані контактні кровотечі, які з'являються після статевих актів. При розпаді пухлини можуть бути профузні кровотечі.

Виділення при лейкореї бувають водянистими, сукровичними, нагадують м'ясні помії, мають неприємний запах (канцероматозний іхор). Гнійні виділення не характерні для раку шийки матки.

Біль у попереку, крижах, внизу живота, стегні (частіше лівому) свідчить про поширення процесу на лімфатичні вузли і клітковину таза з утворенням інфільтратів, які стискають магістральні нерви і сплетення таза, призводять до виникнення гідро- та піонефрозу, атонії кишок, закрепку. Загальний стан хворих з I, II, а часто і III стадією раку шийки матки не зазнає суттєвих змін. Загальна інтоксикація виявляється лише в пізніх стадіях процесу.

Поширення ракового процесу відбувається переважно лімфогенно і клітковиною малого таза, значно рідше – гематогенно.

Клінічно розрізняють екзофітну, ендофітну і змішані форми росту раку шийки матки.

При екзофітній формі раку шийки матки пухлина у вигляді цвітної капусти, з широкою основою, як правило, виходить з гіпертрофованої шийки матки, де надмірно розвинена сполучнотканинна основа, тому над процесами розпаду домінують процеси проліферації.

При ендофітній формі раку пухлина проростає в товщу шийки матки; інфільтрує її, домінують процеси розпаду. Надзвичайно складним для діагностики є рак цервікального каналу. Навіть на стадії інвазивного росту спочатку піхвова частина шийки матки залишається незміненою. З ростом пухлини шийка матки збільшується, стає діжкоподібною, з'являються кратероподібна виразка, ациклічні кровотечі.

Діагностика. У зв'язку з безсимптомністю перебігу CIN та початкового інвазивного раку для вчасної діагностики необхідне виконання такого діагностичного алгоритму: цитологічне обстеження, пряме візуальне обстеження з використанням 3 % оцтової кислоти, кольпоскопія, при потребі – прицільна біопсія, кюретаж цервікального каналу.

Усім без винятку жінкам має виконуватися скринінгове цитологічне дослідження мазків цервікального епітелію, починаючи від початку статевого життя щороку. При отриманні повторних негативних результатів – один раз на 3 роки.

Цитологічний метод відносно дешевий, технічно простий, ефективний для діагностики не тільки і не стільки інвазивного раку, як CIN. Мазок-ексфолюат береться окремо з екто- та ендцервіксу за допомогою спеціальних щіточок або шпатель. Раковий процес найчастіше виникає на місці стику багат шарового плоского епітелію з циліндричним, тобто в зоні переходу. Тому саме з цієї ділянки важливо отримати клітинний матеріал. Водночас треба

пам'ятати, що локалізація зони переходу протягом життя міняється. У репродуктивний період вона розташована на межі нижньої та середньої третин цервікального каналу. У вагітних вона локалізується на ектоцервіксі. У менопаузі може локалізуватися вище від середини цервікального каналу.

Мазки, отримані від жінок репродуктивного віку, що не мають циліндричного епітелію, вважаються неінформативними. Характеристика цитологічного висновку за Папаніколау передбачає розподіл мазків на 5 типів: I – нормальний цервікальний епітелій здорової жінки; II – елементи запалення, легка атипія; III – дисплазія; IV – підозра на рак; V – рак переконливо. Водночас слід наголосити, що цитологічне вивчення мазків за Папаніколау є скринінговим дослідженням і на підставі його результатів не можна встановити остаточний діагноз. Кількість псевдонегативних результатів у різних лабораторіях коливається від 10 до 25 %.

Жінки, у мазках яких виявлено III–V класи, вимагають подальшого комплексного дообстеження, яке включає кольпоскопію, прицільну біопсію, кюретаж цервікального каналу.

Кольпоскопія. Метод полягає в огляді шийки матки при 8–32разовому збільшенні за наявності направленою джерела світла. Огляд шийки, попередньо необробленої хімічними засобами, називається простою кольпоскопією. Інформативність методу зростає після оброблення шийки матки 3 % оцтовою кислотою, розчином Люголя. Оцтова кислота сприяє коагуляції слизу, що секретує призматичний і метаплазований епітелій, дає змогу краще його візуалізувати, виявити реакцію вазомоторів (при злоякісних процесах судини не скорочуються), виявити наявність ацетобілих плям на поверхні сквамозного епітелію. Розчин Люголя забарвлює незмінений багатошаровий плоский епітелій, призматичний епітелій, метаплазований, реагуючи з внутрішньоклітинним глікогеном. Клітини у вогнищах дисплазії і раку, в яких порушено синтез глікогену внаслідок дедиференціації, не забарвлюються. Для опису кольпоскопічної картини може бути використана будь-яка з існуючих у світі класифікацій. Усі вони так чи інакше описують: 1) незмінену слизову оболонку шийки матки; 2) доброякісні ураження; 3) простий, початково-атиповий епітелій; 4) підвищено-атиповий епітелій; 5) рак шийки матки. У нашій країні набула поширення класифікація, згідно з якою кольпоскопічними ознаками дисплазії шийки матки вважають: просту лейкоплакію, поля дисплазії багатошарового плоского епітелію, папілярну основу дисплазії, передпухлинну зону трансформації.

Для преінвазивного і мікроінвазивного раку шийки матки характерні такі кольпоскопічні ознаки: груба проліферуюча лейкоплакія, атипові поля дисплазії епітелію, атипова папілярна зона дисплазії, атипова зона трансформації, атипова васкуляризація.

Доцільна обізнаність з міжнародною кольпоскопічною класифікацією, яка включає наступні характеристики.

Нормальні кольпоскопічні картини.

Незмінений плоский епітелій.

Циліндричний епітелій.

Типова зона трансформації.

Атипова зона трансформації.

Ацетобілий епітелій (після нанесення оцтової кислоти).

Мозаїцизм.

Крапчастість.

Атипові судини.

Гіперкератоз.

Підозра на інвазивний рак.

Інвазивний рак.

Незадовільні кольпоскопічні картини (не видно місця стику плоского і залозистого епітелію).

Інші кольпоскопічні знахідки.

Запальні зміни.

Атрофічні зміни.

Справжня ерозія.

Кондиломи та папіломи.

Кольпоскопія дає змогу уточнити локалізацію процесу, точно вибрати місце забору матеріалу для гістологічного дослідження.

Найінформативнішим, а часом остаточним, діагностичним заходом є конічна біопсія (конізація). Показання до конічної біопсії такі:

невідповідність візуальної кольпоскопічної картини та даних цитології чи гістології (якщо останні свідчать про CIN);

невідповідність даних цитологічного та гістологічного досліджень;

підозра на мікроінвазію (інвазію) у біопсійному матеріалі – для визначення глибини стромальної інвазії та залучення в процес лімфатичних судин;

CIN у матеріалі з цервікального каналу;

аденокарцинома шийки матки в біопсійному матеріалі.

Конусоподібна біопсія може бути використана не тільки з діагностичною, а й з лікувальною метою, якщо вона виконана в межах здорових тканин, за наявності чистого краю резекції конуса при CIN та мікроінвазивному раку.

Бімануальне вагінальне дослідження, неінформативне при преінвазивному та початковоінвазивному раку, є надзвичайно важливим при інвазивних стадіях раку шийки матки. Воно включає пальпацію піхви, визначення рухомості матки, стану придатків, яєчника, параметральної, паравезикальної та параректальної клітковини. Основна мета його – виявлення поширення раку на піхву та параметрій. Обов'язковим елементом огляду хворої з підозрою на рак шийки матки є дослідження через пряму кишку (ректовагінальне та ректочеревне). Воно дає змогу визначити стан крижово-маткових зв'язок, ступінь інфільтрації параметрія, стан прямої кишки (фіксація кишки до пухлини, інфільтрація стінок, рухомість слизової оболонки). У хворих з II та III стадіями процесу пальпуються відповідні інфільтрати в параметри.

Наявність метастазів у регіонарні лімфатичні вузли можна визначити за допомогою лімфографії.

Урологічне обстеження дає змогу уточнити стан сечового міхура, сечоводів та нирок, які можуть бути втягнені в процес раку шийки матки.

Ультразвукове дослідження визначає ступінь поширення раку шийки матки; при раку ендоцервіксу трансвагінальне ультразвукове сканування допомагає з'ясувати, чи не виходить процес із тіла матки. Ультразвукове дослідження визначає стан внутрішніх органів та регіонарних лімфатичних вузлів.

Комп'ютерна томографія має особливе значення для виявлення прогресії раку шийки матки. Необхідним є загальне обстеження (легенів, серцево-судинної системи, травного каналу) хворої.

Лікування. До ефективних методів лікування дисплазій шийки матки належать електроексцизія або конусоподібна діатермоексцизія, цілеспрямована лазерна і криогенна деструкція вогнища.

При преінвазивному раку шийки матки (Tis) з кольпоскопічною картиною проліферуючої лейкоплакії, полями дисплазії, папілярною зоною атипового епітелію (гістологічно – плоскоклітинний рак з ороговінням) доцільна діатермоконізація.

При тій самій стадії Tis з наявністю обмеженого залозистого раку з локалізацією в зоні цервікального каналу показана проста екстирпація матки.

При преклінічному інвазивному раку шийки матки T1a за наявності певних умов припустимі органозберігаючі операції: ножова або електрохірургічна конізація. До факторів, що зумовлюють органозберігаючий обсяг хірургічного втручання, належать такі: 1) стромальна інвазія до 3 мм – T1a1; 2) відсутність інвазії лімфатичних судин; 3) відсутність пухлини по лінії резекції конуса.

При інвазії глибиною до 5 мм (T1a2) у зв'язку з ризиком наявності регіонарних метастазів (у 10 % хворих) методом вибору сьогодні вважають розширену екстирпацію матки з верхньою третиною піхви за Вертгаймом (модифікована радикальна гістеректомія (тип II)). Двостороння тазова лімфаденектомія повинна проводитися разом нею. Якщо у майбутньому планується народження дитини, в окремих випадках з добре диференційованими пухлинами

може бути проведена радикальна трахелектомія з тазовою лімфаденектомією. Радикальна трахелектомія – це операція з видалення шийки матки, верхньої частини піхви та навколишніх опорних тканин. У рамках операції часто видаляють лімфатичні вузли в малому тазі, щоб перевірити, чи поширився рак за межі шийки матки.

При інвазії понад 5 мм (стадія ІВ та Іа) показана операція Вертгайма. гістеректомія типу ІІ або ІІІ з двосторонньою тазовою лімфаденектомією з оцінкою парааортальних лімфатичних вузлів.

Модифікована радикальна гістеректомія (типу ІІ) полягає у видаленні матки, шийки матки та верхівки піхви (від 1 см до 2 см). Радикальна гістеректомія (ІІІ типу) – це повне видалення матки з верхньою третиною піхви і параметриальних тканин.

Якщо ж вік і супровідні захворювання визначають протипоказання до операції, то можна застосувати поєднано променево терапію. Слід зазначити, що ефективність обох методів майже однакова. На користь хірургічного лікування свідчить наявність таких факторів: 1) молодий і середній вік хворих (до 50 років);

супровідні фіброміоми матки, пухлини придатків або запальні процеси в них;

резистентність пухлини до променевої терапії;

діжкоподібна шийка матки – аденокарцинома цервікального каналу;

при метастазах раку в регіонарні лімфатичні вузли;

поєднання раку з вагітністю. Основною перевагою хірургічного лікування є можливість зберегти яєчники.

При великих екзофітних пухлинах (Т1b) і всіх випадках Т2а доцільна доопераційна внутрішньопорожнинна променева терапія. Передопераційна внутрішньоартеріальна хіміотерапія може значно підвищити операбельність пухлинного процесу в ІІ стадії.

Післяопераційне дистанційне опромінення доцільне в усіх випадках з метастазами у віддалених лімфатичних вузлах, а також при інвазії пухлини понад 1 см.

У ІІВ і ІІІ стадіях методом вибору є поєднане променево лікування в повному обсязі, хіміопротонне лікування, яке може бути доповнене екстраперитонеальною клубовою лімфаденектомією при доведених метастазах у лімфатичних вузлах.

Поєднано променевий метод передбачає підведення променів до ракової пухлини шийки матки контактним способом (аплікації, внутрішньопорожнинні кольпостати) та дистанційним опроміненням, яке санує параметрій та регіонарні лімфатичні вузли. Для цього використовують γ -терапевтичні апарати, бетатрони і лінійні прискорювачі. Сумарна курсова доза становить 50– 60 Гр.

Лікування ІV стадії раку шийки матки має паліативний характер і проводиться за індивідуальним планом. При показаннях застосовують паліативний курс дистанційного опромінення.

Останніми роками при раку шийки матки ІІ–ІVа стадій застосовують неoad'ювантну хіміотерапію: комбінації цисплатину та іфосфаміду; цисплатину, вінкристину і блеоміцину тощо.

Прогноз. Основне значення для прогнозу раку шийки матки має стадія захворювання. П'ятирічне виживання хворих ІВ стадії – 80–85 %, ІІ стадії – 60 %, ІІІ стадії 30 %, ІVа стадії – 8–15 %, ІVВ – 0 %. На прогноз впливають також гістологічна структура пухлини та застосований метод лікування. Несприятливими прогностичними ознаками вважають емболізацію раковими клітинами лімфатичних і кровоносних судин строми, метастази в регіонарних лімфатичних вузлах, двобічне пошкодження параметріальної клітковини, наявність анемії та ін.

Відновне лікування. Хворим репродуктивного періоду після променевого лікування або хірургічного з видаленням яєчників рекомендовано призначення гормонозамісної терапії.

Рекомендована література

Основна

1. *Атлас онкологических операций* Под ред. В. И. Чиссова, А. Х. Трахтенберга, А. И. Пачеса. ГЭОТАР-Медиа, 2008 – 624 с. https://www.studmed.ru/chissov-vitrahtenberg-ah-paches-ai-red-atlas-onkologicheskikh-operaciy_e41164afda7.html

2. Білінський Б. Т. Медичні помилки в онкології. Львів: Афіша, 2013. –324 с. <https://www.twirpx.com/file/1832133/>
3. Бондар Г. В., Попович О. Ю., Думанський Ю. В., Яковець Ю. І. та ін. Лекції з клінічної онкології. Том 1; Том 2. – Донецьк, 2006-7. – 442 с.
4. Бохман Я. В. Лекції по онкогінекології. М.: Изд-тво: Мед. Инф. Агентство, 2007. – 304 с.
5. Онкогінекологія: Класифікація TNM. Клінічні рекомендації. Режими медикаментозної терапії / Упорядники: Я. В. Шпарик, О. О. Олексяк, М. І. Ломницька. Львів: Галицька видавнича спілка. – 2005. – 80 с.
6. Онкологія: Підручник – 3-тє видання, перероб. і доп. / Б. Т. Білінський, Н. А. Володько, А. І. Гнатишак, О. О. Галай та ін.; За ред. Б. Т. Білінського – К. Здоров'я, 2004, 2007 – 528 с. <http://booksshare.net/index.php?id1=4&category=med&author=bilinskiy-bt&book=2004>
7. Онкологія (За ред. І. Б. Щепотіна, В. Л. Ганула, І. О. Клименко. К.: Книга плюс, 2006. – 496 с.
8. Онкологія: підручник / Ю. В. Думанський, А. І. Шевченко, І. Й. Галайчук, ...та ін. ; за ред. Г. В. Бондаря, А. І. Шевченка, І. Й. Галайчука. — 2-е вид., переробл. та допов. — К. : ВСВ «Медицина», 2019. — 520 с. <http://kingmed.info/media/book/5/4093.pdf>
9. Онкологія: Вибрані лекції з клінічної онкології / За ред. Г. В. Бондаря, В. С. Антіпової. Луганськ, ВАТ „Луганська обласна друкарня”. 2009. – 589 с.
10. Онкологія. Вибрані лекції для студентів і лікарів / За ред. В. Ф. Чехуна. – К.: Здоров'я України, 2010. – 768 с.
11. Пилипенко М. І. Радіаційна онкологія : навчальний посібник для студентів-медиків, лікарів-інтернів, лікарів-онкологів усіх профілів / М. І. Пилипенко. – Харків : ХНМУ, 2018. – 538 с.
12. Радіологія (Променева діагностика та променева терапія.) / За заг. ред. М. М. Ткаченка. К.: Книга плюс, 2011. – 719 с.
13. Новикова Е. Г., Антіпов В. А. Рак шийки матки // Онкологія. Национальное руководство. – М.: Геотар-Медиа, 2008. – С. 827-837.
14. Шевченко А. І., Попович О. Ю., Колесник О. П. Онкологія. (Електронний підручник). – Запоріжжя: ЗДМУ, 2009. – 309 с.
15. Онкологія: підручник / Шевченко А. І., Колесник О. П., Шевченко Н. Ф. та ін./; за ред. проф. А. І. Шевченка. – Вінниця : Нова Книга, 2020. – 485 с.

Додаткова

1. Рак в Україні: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / За ред. С. О. Шалімова. Бюлетень національного канцер-ресстру України. (дивитися щорічні №№ 20-21 бюлетенів)
2. Бохман Я. В. Руководство по онкогінекології. – Л.: Медицина, 1989. – 463 с.
3. Бохман Я. В. Лекції по онкогінекології. – Медицинское информационное агентство, 2007. – 304 с.
4. Лекції по онкогінекології / Под ред. М. И. Давыдова, В. В. Кузнецова, В. М. Нечушкиной. – МЕДпресс-информ, 2009. – 432 с.

Матеріали для самоконтролю

Теоретичні запитання до заняття

1. Епідеміологія та розповсюдженість РШМ.
2. Етіологія, передракові захворювання, фактори ризику виникнення РШМ.
3. Патоморфологія РШМ: гістологічні класифікації, макроскопічні форми, шляхи метастазування.
4. Класифікація за системою TNM РШМ.
5. Клінічні симптоми раку шийки матки.
6. Обов'язкові та спеціальні методи обстеження хворих на РШМ.
7. Диференціальна діагностика РШМ з іншими гінекологічними захворюваннями.

8. Принципи та види комбінованого лікування хворих на РШМ з різними стадіями захворювання.

9. Оперативні втручання, які виконуються при РШМ.

10. Методи первинної та вторинної профілактики РШМ. Сучасна вакцинопрофілактика.

11. Рання діагностика та моніторинг РШМ. Прогноз при цьому захворюванні.

Тестові завдання

Тест № 1 ($\alpha=1$). Який варіант променевої терапії при РШМ найбільш ефективний?

1) дистанційний; 2) поєднаний; 3) внутрішньоматковий; 4) зовнішній; 5) контактний.

Тест № 2 ($\alpha=1$). Вкажіть радикальну операцію при РШМ:

1) гістеректомія; 2) резекція шийки матки; 3) тотальна екстирпація матки; 4) оваріогістеректомія; 5) екстирпація матки.

Тест № 3 ($\alpha=1$). Вкажіть штамп високопатогеного вірусу, який викликає РШМ: 1) EBV; 2) CMV; 3) HBV; 4) HCV; 5) HPV.

Тест № 4 ($\alpha=1$). Яка комбінація методів лікування РШМ найбільш ефективна: 1) операція + хіміотерапія; 2) хіміотерапія + променева терапія; 3) операція + променева терапія; 4) імунотерапія + хіміотерапія; 5) імунотерапія + фітотерапія.

Тест № 5 ($\alpha=1$). Визначте характеристику пухлини T2 РШМ: 1) пухлина розповсюджується за межі матки, але без проростання стінки таза або н/з піхви; 2) пухлина поширюється на стінку таза; 3) пухлина обмежена шийкою матки; 4) пухлина поширюється на піхву; 5) пухлина проростає в оточуючі тканини.

Ситуаційні задачі

Задача № 1 ($\alpha=2$). Хвора К., 44 роки, звернулася в жіночу консультацію зі скаргами на кров'янисті виділення із піхви після статевих контактів. Вагінально: шийка матки гіпертрофована. В передній губі шийки – пухлина у вигляді кольорової капусти 2x2 см, яка кровоточить при контактній пальпації. Тіло матки звичайних розмірів, порожнина матки вільна. Ректально: надпіхвова частина шийки матки дещо ущільнена, але не збільшена.

Завдання: сформулюйте повний діагноз.

Задача № 2 ($\alpha=2$). Хворий 40 років, при профогляді на шийці матки виявили утворення 2x2 см блідо-жовтого кольору, контури нерівномірні, межі зі здоровою слизовою шийки матки чіткі. На поверхні – незначні папіломатозні розростання. Тіло матки без патологічних змін, параметрії вільні з обох боків. Зліва близько до стінок тазу – щільне нерухоме утворення 3x4 см.

Завдання: вкажіть найбільш доцільний метод обстеження для уточнення діагнозу.

Задача № 3 ($\alpha=2$). Жінка, 42 роки, звернулася до гінеколога зі скаргами на контактні кровотечі з зовнішніх статевих шляхів. При огляді виявлені гіпертрофія вагінальної частини шийки матки та ерозована поверхня. *Завдання:* призначте метод верифікації діагнозу?

Задача № 4 ($\alpha=2$). У 58-ми літньої жінки, з менопаузою 3 роки і відсутністю статевого життя за останні 5 років, спостерігається метрорагія помірної інтенсивності упродовж 8 днів. Тіло матки дещо збільшене, додатки без особливостей, шийка матки макро- та кольпоскопічно без змін. Цитологія цервікального каналу на атипію – IV ступінь.

Завдання: що необхідно зробити для встановлення діагнозу?

Задача № 5 ($\alpha=3$). Хвора 47 років звернулася із скаргами на кров'янисті виділення із статевих шляхів без місячних. При вагінальному дослідженні шийка матки з ознаками гіпертрофії. На передній губі шийки виявлено пухлину у вигляді кольорової капусти 1x 2,5 см, яка кровоточить при контактній пальпації. Тіло матки звичайних розмірів, порожнина матки вільна, додатки не пальпуються.

Завдання 1: визначте спеціальні дослідження, необхідні для уточнення діагнозу.

Завдання 2: вкажіть, з якими захворюваннями необхідно проводити диференціальну діагностику.

Завдання 3: визначте подальшу тактику лікування хворої.