

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ»
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

РАК ШИЙКИ МАТКИ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови:	3
Список скорочень.....	6
Передмова мультидисциплінарної робочої групи.	7
Анотація	9
Вступ.....	9
Мета	10
Методи.....	11
Настанови.....	13
Діагностика	16
Лікування	22
Якість життя та паліативна терапія	37
Рак ш/м під час вагітності	38
Рідкісні пухлини.....	40
Алгоритми лікування.....	42
Принципи променевої терапії.....	55
Принципи патогістологічного аналізу	60
Вимоги до зразка, що надсилають на патогістологічне дослідження	60
Забір зразків для дослідження	61
Патогістологічний аналіз сигнальних лімфатичних вузлів	62
Вимоги до патологоанатомічного заключення	63
Посилання	73

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови:

Свінціцький Валентин Станіславович	завідувач науково-клінічного відділу новоутворень жіночої репродуктивної системи клініки онкохірургії державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», заступник голови робочої групи;
Бурак Орися Євстахіївна	завідувачка радіологічного відділу № 2 комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр»;
Володько Наталія Антонівна	професор кафедри онкології і радіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
Вінницька Алла Борисівна	головний лікар лікарні ізраїльської онкології «Лісод» товариства з обмеженою відповідальністю «Медіксрей Інтернешнл Груп» (за згодою);
Єгоров Михайло Юрійович	лікар гінеколог-онколог науково-клінічного відділу новоутворень жіночої репродуктивної системи клініки онкохірургії державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Зуб Олександр Валерійович	лікар гінеколог-онколог відділення клінічної онкології комунального некомерційного підприємства «Чернігівський медичний центр сучасної онкології» (за згодою);
Красиленко Дмитро Миколайович	завідувач відділення онкогінекології комунального некомерційного підприємства Київської обласної ради «Київський обласний онкологічний диспансер» (за згодою);
Копецький В'ячеслав Ігорович	завідувач відділення хірургії печінки, підшлункової залози та перитонеального карциноматозу комунального некомерційного підприємства Київської обласної ради «Київський обласний онкологічний диспансер» (за згодою);
Крижанівська Анна Євстахіївна	завідувачка кафедри онкології Івано-Франківського національного медичного університету;
Лигирда Наталія Федорівна	директор Медичного центру кольпоскопії «LyNa» (за згодою);
Мазур Юлія Юріївна	асистент кафедри онкології і медичної радіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;

Отрощенко Ірина Петрівна	лікар з променевої терапії науково-дослідного відділення радіаційної онкології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Палійчук Ольга Володимирівна	професор кафедри фундаментальної медицини Черкаського національного університету імені Богдана Хмельницького, лікар гінеколог-онколог обласного центру онкогінекології та здоров'я жінки комунального некомерційного підприємства «Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради» (за згодою);
Ренкас Олена Павлівна	лікар гінеколог-онколог науково-клінічного відділу новоутворень жіночої репродуктивної системи клініки онкохірургії державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Реутова Людмила Анатоліївна	співзасновниця благодійного фонду «Інспірейшн Фемелі» (за згодою);
Сулаєва Оксана Миколаївна	медичний директор медичної лабораторії CSD товариства з обмеженою відповідальністю «Сі ЕС Ді Лаб» (за згодою);
Таран Леся Миколаївна	лікар патологоанатом науково-дослідного відділення патологічної анатомії та цитопатології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Ткаля Юлія Георгіївна	лікар гінеколог-онколог науково-клінічного відділу новоутворень жіночої репродуктивної системи клініки онкохірургії державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Хмель Анна Василівна	лікар хіміотерапевт товариства з обмеженою відповідальністю «Спеціалізований мамологічний центр» (за згодою);
Харченко Катерина Володимирівна	доцент кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, завідувача відділенням малоінвазивної хірургії комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою);
Ціп Наталія Павлівна	професор кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, лікар гінеколог-онколог науково-клінічного відділу новоутворень жіночої репродуктивної системи клініки онкохірургії державного некомерційного

підприємства «Національний інститут раку».

Методичний супровід та інформаційне забезпечення:

Гуленко Оксана Іванівна	заступник директора департаменту - начальник управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.
----------------------------	--

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України
є членом**

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Гордійчук Прокіп Іванович	завідувач кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика, д.мед.н., професор;
Чешук Валерій Євгенович	професор кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, д.мед.н., професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2030 рік

Список скорочень

EQD2	Equivalent dose in 2Gy fractions/доза, що доставляється у фракціях по 2 Гр, яка біологічно еквівалентна загальній дозі
ESGO	Європейське товариство гінекологічної онкології
ESTRO	Європейським товариством променевої терапії та онкології
ESP	Європейським товариством патології
IGABT	image-guided adaptive brachytherapy/адаптивна брахітерапія під візуальним контролем
IGBT	image-guided brachytherapy/брахітерапія під візуальним контролем
IMRT/ VMAT	intensity modulated radiation therapy/volumetric modulated arc therapy// променевої терапії з модуляцією інтенсивності/вольоетрично-модульованої дугової терапії
LVS	lymphovascular space/ лімфоваскулярний простір
LVSI	lymphovascular space invasion/лімфоваскулярна інвазія
TNM	пухлина, лімфатичні вузли, метастази
БДУ	без додаткових уточнень
БТ	брахітерапія
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПЛ	вірус папіломи людини
ДПТ	дистанційна променева терапія
КН	клінічна настанова
КТ	комп'ютерна томографія
ЛВ	лімфатичний вузол
MPT	магнітно-резонансна томографія
НАПХТ	неoad'ювантна поліхіміотерапія
ПАЛД	пара-аортальна лімфодисекція
ПГ	проста гістеректомія
ПГД	патогістологічне дослідження
ПТ	променева терапія
ПЕТ-КТ	позитронно-емісійна комп'ютерна томографія
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
РШМ	рак шийки матки
СЛВ	сигнальний лімфатичний вузол
ТЛД	тазова лімфодисекція
ш/м	шийка матки
ХПТ	хіміо-променева терапія
УЗД	ультразвукове дослідження
ТВ/ТР УЗД	Трансвагінальне/трансректальне УЗД

Передмова мультидисциплінарної робочої групи.

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України на основі клінічної настанови ***ESGO/ESTRO/ESP Guidelines on Cervical Cancer 2023***, що була обрана робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнткам з раком шийки матки (РШМ) та ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних заходів, фармакотерапії та організаційних принципів її надання.

Усі документи, які були розглянуті при створенні даної КН, були оцінені за допомогою міжнародного опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II з метою вибору прототипу найкращої методологічної якості.

Адаптація клінічної настанови передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної Настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги. Відповідно до 7 статті 44 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» нові методи профілактики, діагностики, лікування та лікарські засоби, які знаходяться на розгляді в установленому порядку, але ще не допущені до застосування, незареєстровані лікарські засоби можуть використовуватися в інтересах вилікування особи тільки за умови отримання письмової згоди та інформування хворого або його законного представника про цілі, методи, побічні ефекти, можливий ризик та очікувані результати лікування.

Запропонована КН не повинна розцінюватись, як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати, як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнтки та можливостей проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Лікар також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій

Основною метою клінічної настанови «Рак шийки матки» є допомога лікарю і пацієнтам у прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, а також є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних підходів, лікарських препаратів та організаційних ресурсів медичної

допомоги. Цей рекомендаційний документ першочергово призначений для практикуючих лікарів.

ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer

АНОТАЦІЯ

У 2018 році Європейське товариство гінекологічної онкології (ESGO) спільно з Європейським товариством променевої терапії та онкології (ESTRO), та Європейським товариством патології (ESP) опублікували науково-обґрунтовані рекомендації щодо ведення хворих на рак шийки матки (РШМ). Враховуючи велику кількість нових доказів щодо лікування РШМ, три товариства спільно вирішили оновити ці науково-обґрунтовані рекомендації. Оновлення включає нові теми, щоб надати вичерпні рекомендації з усіх актуальних питань діагностики та лікування раку шийки матки.

Для роботи в групі експертів (27 експертів з усієї Європи) ESGO/ESTRO/ESP призначив практикуючих клініцистів, які беруть участь у веденні пацієнтів з РШМ та продемонстрували лідерство завдяки своєму досвіду в клінічній допомозі та дослідженнях, національній та міжнародній участі, профілю та відданості темам, що розглядаються. Для переконання, що заяви базуються на доказах, нові дані, виявлені в результаті систематичного пошуку, були переглянуті та критично оцінені. За відсутності будь-яких чітких наукових доказів судження ґрунтувалося на професійному досвіді та консенсусі міжнародної групи розвитку. Перед публікацією рекомендації були розглянуті 155 незалежними міжнародними фахівцями з надання онкологічної допомоги та представниками пацієнтів.

Ці оновлені рекомендації є комплексними та охоплюють визначення стадії захворювання, проведення відповідного лікування, подальше спостереження і виживаність хворих, якість життя та паліативну допомогу. Менеджмент РШМ включає лікування, що зберігає фертильність молодих хворих; лікування раннього і місцево-поширеного РШМ; інвазивного РШМ, який діагностований на зразку простої гістеректомії (ПГ); лікування РШМ під час вагітності, а також – рідкісних форм, рецидивного і метастатичного РШМ. Крім того, визначено алгоритми і принципи проведення променевої терапії (ПТ) і патоморфологічного дослідження.

ВСТУП

Рак шийки матки посідає четверте місце в структурі захворюваності і смертності серед всіх нозологічних форм злоякісних новоутворень у жінок всього світу.

Коментар робочої групи: в Україні рак шийки матки посідає третє місце в структурі захворюваності серед новоутворень жіночої репродуктивної системи, поступаючись раку грудної залози й тіла матки відповідно до даних Бюлетеня Національного канцер-реєстру України № 25 «Рак в Україні, 2022–2023. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби».

Існують географічні варіації у випадках РШМ, що відображають відмінності у поширеності інфекції вірусу папіломи людини (ВПЛ) та можливості проведення адекватного скринінгу і лікування цієї хвороби [1]. РШМ є рідкісним захворюванням у Західній Європі, але все ще залишається найпоширенішою причиною смерті від онкопатології у жінок середнього віку в Східній Європі [2]. Іншими епідеміологічними факторами ризику, пов'язаними з РШМ, є ранній вік початку статевого життя, кількість статевих партнерів, наявність захворювань, що передаються статевим шляхом, куріння в анамнезі, використання оральних контрацептивів, певні аутоімунні захворювання та хронічна імуносупресія. Плоскоклітинний рак складає приблизно 80% всіх випадків РШМ, аденокарцинома – 20%. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) нещодавно виступила з глобальною ініціативою щодо розширення масштабів профілактичних, скринінгових та лікувальних заходів, заснованих на вакцинації проти ВПЛ, скринінгу та лікування виявлених преінвазивних та інвазивних уражень шийки матки, та пропозицією новітніх стратегій лікування жінок хворих на інвазивний РШМ [3].

У межах своєї місії щодо покращення якості надання медичної допомоги жінкам з гінекологічним раком у ESGO спільно з ESTRO, а також ESP опублікували у 2018 р. доказово обґрунтовані настанови, основною метою яких є покращення ведення хворих на РШМ у міждисциплінарних умовах [4–6]. Враховуючи велику кількість нових даних, що стосуються лікування РШМ, три споріднені товариства спільно вирішили оновити ці доказово обґрунтовані клінічні настанови та охопити нові теми, щоб надати вичерпні рекомендації з усіх актуальних питань діагностики та лікування РШМ. Ці клінічні настанови (КН) призначені для використання гінекологами-онкологами, гінекологами, хірургами, радіологами, патологоанатомами, медичними та клінічними онкологами, лікарями загальної практики, бригадами паліативної допомоги та суміжними медичними працівниками.

МЕТА

Незважаючи на те, що наша мета полягає в тому, щоб представити найвищі стандарти доказовості в оптимальному лікуванні хворих на РШМ, ESGO, ESTRO та ESP визнають, що між різними центрами всього світу будуть великі відмінності у практиці, інфраструктурі, доступі до медичних та хірургічних технологій, а також в аспектах навчання, судово-медичних, фінансових та культурних, що може вплинути на виконання КН. Ці рекомендації є викладенням доказів та консенсусом мультидисциплінарної групи розробників стосовно їх поглядів та актуальних прийнятних підходів щодо ведення пацієнок з РШМ. Очікується, що будь-який клініцист, який застосовує ці настанови, отримує незалежне медичне судження в контексті індивідуальних клінічних обставин для визначення лікування або спостереження будь-якої пацієнтки. Дані рекомендації не роблять жодних заяв чи гарантій щодо їх змісту, використання чи застосування, та відмовляються від будь-якої відповідальності щодо їх застосування чи використання будь-яким чином.

МЕТОДИ

Дана КН була розроблена за допомогою п'ятиетапного процесу, визначеного Комітетом з клінічних настанов ESGO (див. Рисунок 1). Сильні сторони цього процесу включають створення мультидисциплінарної робочої міжнародної групи, використання наукових даних та консенсусу міжнародних експертів для підтримки настанов, а також використання процесу міжнародної зовнішньої перевірки (лікарі та пацієнти). Цей процес розробки включав три зустрічі міжнародної робочої групи під головуванням професора Давіда Сібула (Перший медичний факультет, Карлів університет і загальна університетська лікарня, Прага, Чеська Республіка), професора Джейкоба Крістіана Ліндегаарда (Університетська лікарня Орхуса, Орхус, Данія) та професора Марії Розарії Располліні (Університет Флоренції, Флоренція, Італія).

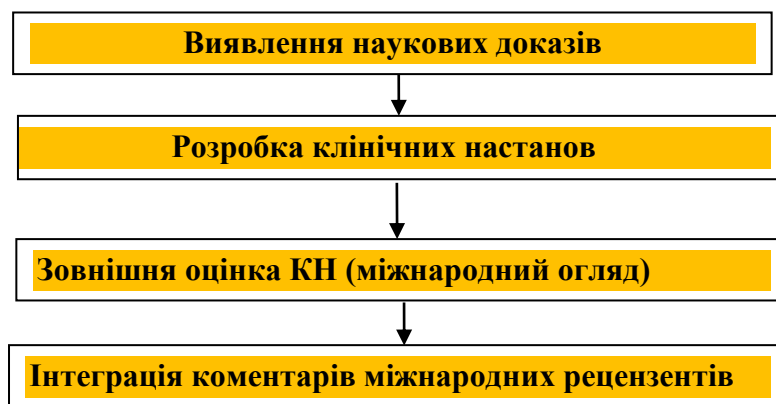


Рисунок 1 Процес розробки настанови

ESGO/ESTRO/ESP призначили практикуючих клініцистів, які беруть участь у веденні хворих на РШМ та продемонстрували лідерство завдяки своєму досвіду у клінічній допомозі та дослідженнях, національній і міжнародній взаємодії та профілю, а також відданості темам, над якими вони працюють у якості експертів. Мета полягала в тому, щоб зібрати мультидисциплінарну робочу групу, і тому було важливо включити фахівців з відповідних дисциплін (гінекологічна онкологія та гінекологія, медична, клінічна та радіаційна онкологія, патоморфологія), щоб сприяти створенню достовірних і прийнятних рекомендацій. Для забезпечення того, що твердження ґрунтувалися на фактичних даних, було проаналізовано та критично оцінено поточну літературу. Систематичний та неупереджений огляд літератури відповідних досліджень, опублікованих у період з січня 2017 р. до березня 2022 р., було проведено з використанням бази даних MEDLINE (див. Додаток 1 [\[ijgc-2023-004429supp002.pdf\]](#)). Пошук літератури був обмежений публікаціями англійською мовою. Пріоритет надавався високоякісним систематичним оглядам, метааналізам та рандомізованим контрольованим дослідженням (РКД), також оцінювалися дослідження з нижчим рівнем доказовості. Стратегія пошуку включала редакційні статті, листи та дослідження *in vitro*. Список літератури кожної виявленої статті проаналізовано на наявність інших потенційно релевантних статей. На основі зібраних даних та клінічного досвіду

міжнародна робоча група розробила настанови для усіх тем. Оновлені настанови зберігалися, якщо вони були підтверджені досить високим рівнем наукових даних та/або коли було досягнуто широкого консенсусу серед експертів. Для визначення рівня доказовості і ступеня рекомендації щодо кожної з настанов використовувалася адаптована версія «Системи оцінки Американського товариства інфекціоністів та служби суспільної охорони здоров'я США» [7] (див. Рисунок 2). Без будь-яких чітких наукових доказів рішення було засноване на професійному досвіді та консенсусі міжнародної робочої групи.

РІВНІ ДОКАЗОВОСТІ	
I	Докази принаймні одного великого РКД хорошої методологічної якості (низький потенціал упередженості) або мета-аналіз добре проведених РКД без неоднорідності
II	Малі РКД або великі РКД з підозрою на упередженість (нижча методологічна якість) або мета-аналіз таких досліджень або досліджень із продемонстрованою гетерогенністю
III	Проспективні когортні дослідження
IV	Ретроспективні когортні дослідження або дослідження типу «випадок-контроль»
V	Дослідження без контрольної групи, описи випадків, висновки експертів
СТУПЕНІ РЕКОМЕНДАЦІЙ	
A	Переконливі докази ефективності зі значною клінічною користю, настійно рекомендується
B	Переконливі або помірні докази ефективності, але з обмеженою клінічною користю, як правило, рекомендується
C	Недостатні докази ефективності чи користі не переважають ризик чи недоліки (побічні явища, витрати, ...), необов'язково
D	Помірні докази проти ефективності або несприятливого результату, як правило, не рекомендується
E	Переконливі докази проти ефективності або несприятливого результату, ніколи не рекомендується

Рисунок 2 Рівні доказів і класи рекомендацій

ESGO/ESTRO/ESP створили велику мультидисциплінарну групу практикуючих клініцистів, які надають допомогу пацієнткам з РШМ, щоб вони виступали як незалежні рецензенти оновлених настанов. Для забезпечення глобальної перспективи рецензентів було відібрано з різних європейських і неєвропейських країн відповідно до їх досвіду та участі у клінічній практиці та дослідженнях. До складу рецензентів були включені також пацієнтки з РШМ. Для всебічної кількісної та якісної оцінки оновлених настанов незалежних рецензентів просили оцінити кожну рекомендацію відповідно до її актуальності та здійсненності у клінічній практиці (тільки лікарі). Хворих просили якісно оцінити кожну рекомендацію (згідно з їх досвідом, особистим сприйняттям тощо). Оцінки зовнішніх рецензентів (N=155) були об'єднані та обговорені міжнародною групою розробників для завершення процесу оновлення настанов. Список 155 міжнародних рецензентів доступний у Додатку 2.

НАСТАНОВИ

Рекомендації, детально описані у цій Настанові стосуються визначення стадії захворювання, проведення відповідного лікування, подальшого спостереження, тривалості і якості життя пацієнток та паліативної допомоги. Ведення пацієнток з РШМ включає лікування, що зберігає фертильність у молодому віці; лікування раннього та місцевопоширеного РШМ; інвазивного РШМ, який діагностований на зразку ПГ; лікування РШМ під час вагітності, а також – рідкісних форм, рецидивного та метастатичного РШМ. Стислий виклад доказів, що підтверджують рекомендації, включено до доступного [онлайн-додаткового файлу 1](#).

Загальні рекомендації

- Заохочується централізація надання медичної допомоги у спеціалізованих центрах та референтній мережі [IV, B].
- Планування лікування повинно базуватися на міждисциплінарних підходах (як правило, на рішеннях мультидисциплінарної комісії, як це визначено в показниках якості ESGO) та визначенні прогностичних факторів онкологічного результату, побічних ефектів та якості життя [IV, A].
- Пацієнтки повинні бути поінформовані про запропонований план лікування та потенційні альтернативи, включаючи ризики та переваги усіх варіантів [V, A].
- Лікування повинно проводитися спеціальною командою фахівців з діагностики та лікування РШМ [IV, A].
- Підтримується включення пацієнток з РШМ до клінічних досліджень [V, B].

Визначення стадії РШМ

Класифікація TNM та стадіювання FIGO

- У хворих на РШМ необхідно визначити стадію відповідно до класифікації TNM та FIGO [IV, A].
- Рекомендовано систематичне документування та інтеграція результатів клінічного обстеження, патогістологічного дослідження (ПГД), результатів методів візуалізації, включаючи рішення проведеного мультидисциплінарного консилиуму [IV, A].
- Необхідно вказувати діагностичний метод, який використовується для визначення пухлини (T), лімфатичних вузлів (ЛВ) (N) та віддалених метастазів (M) (клінічний, візуалізуючий, патологічний) [IV, A].
- Метастази у ЛВ слід класифікувати відповідно до класифікації TNM [IV, A].

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне навести розширену класифікацію РШМ за дозволом Американського коледжу хірургів, Чикаго, Іллінойс.

Таблиця 1. Класифікація раку шийки матки FIGO 2018 стадіювання та класифікація TNM

<i>T</i> категорія	Стадія FIGO	Визначення
<i>T_x</i>		Первинну пухлину визначити неможливо
<i>T₀</i>		Первинної пухлини немає
<i>T₁</i>	<i>I</i>	Карцинома шийки матки, що обмежена маткою (поширення на тіло матки ігнорується)
<i>T_{1a}</i>	<i>IA</i>	Інвазивна карцинома, що діагностується лише мікроскопічно. Інвазія строми з максимальною глибиною 5,0 мм, що вимірюється від базального шару епітелію; горизонтальне поширення не враховується; ураження васкулярного або лімфатичного простору не має значення в стадіюванні
<i>T_{1a1}</i>	<i>IA1</i>	Інвазія строми глибиною <3,0 мм
<i>T_{1a2}</i>	<i>IA2</i>	Інвазія строми глибиною ≥3,0 мм та <5,0 мм
<i>T_{1b}</i>	<i>IB</i>	Інвазивна пухлина з глибиною інвазії ≥5,0 мм та обмежена шийкою матки
<i>T_{1b1}</i>	<i>IB1</i>	Пухлина з глибиною інвазії ≥5,0 мм та найбільшим розміром <2,0 см
<i>T_{1b2}</i>	<i>IB2</i>	Пухлина розміром ≥2,0 см, але <4,0 см
<i>T_{1b3}</i>	<i>IB3</i>	Пухлина розміром ≥4,0 см
<i>T₂</i>	<i>II</i>	Пухлина шийки матки з поширенням за межі матки, але без проростання в стінки таза чи нижню третину піхви
<i>T_{2a}</i>	<i>IIA</i>	Поширення пухлини обмежене верхніми 2/3 частини піхви без інвазії в параметрії
<i>T_{2a1}</i>	<i>IIA1</i>	Візуальне ураження ≤ 4 см в найбільшому розмірі
<i>T_{2a2}</i>	<i>IIA2</i>	Візуальне ураження > 4 см в найбільшому розмірі
<i>T_{2b}</i>	<i>IIB</i>	Пухлина з інвазією в параметрії, але без поширення на стінки таза
<i>T₃</i>	<i>III</i>	Пухлина поширюється на стінки таза і/або уражає нижню третину піхви і/або призводить до гідронефрозу чи нефункціонуючої нирки, і/або поширюється на тазові та пара-аортальні ЛВ
<i>T_{3a}</i>	<i>IIIA</i>	Пухлина уражає нижню третину піхви, але не поширюється на стінки таза
<i>T_{3b}</i>	<i>IIIB</i>	Пухлина поширюється на стінки таза і/або призводить до гідронефрозу чи нефункціонуючої нирки.
	<i>IIIC</i>	Ураження тазових і/або пара-аортальних ЛВ, незалежно від розмірів пухлини та поширення (з r та p позначенням)
	<i>IIIC1</i>	Визначаються метастази лише в тазові ЛВ
	<i>IIIC2</i>	Визначаються метастази в пара-аортальні ЛВ, з/без ураженими тазовими лімфовузлами
<i>T₄</i>	<i>IVA</i> <i>IVB</i>	Пухлина поширюється на слизову оболонку сечового міхура чи прямої кишки (патогістологічне підтвердження) Віддалені метастази

Таблиця 2. Класифікація раку шийки матки FIGO 2018 стадіювання та класифікація TNM (лімфатичні вузли) – N категорія

N категорія	Стадія FIGO	N критерії
Nx		Регіонарні ЛВ не були досліджені
N0		Немає метастазів в регіонарних ЛВ
N0(i+)		Ізольовані пухлинні клітини в регіонарному ЛВ (вузлах) $\leq 0,2$ мм чи окремі клітини або кластери ≤ 200 клітин в одному зрізі ЛВ
N1	III C1	Визначаються метастази лише в тазові ЛВ
N1mi	III C1	Регіонарні метастази ($> 0,2$ мм але $\leq 2,0$ мм в найбільшому вимірі) в тазові ЛВ
N1a	III C1	Регіонарні метастази ($> 2,0$ мм в найбільшому вимірі) в тазові ЛВ
N2	III C2	Визначаються метастази в пара-аортальні ЛВ, з/без ураженими тазовими ЛВ
N2mi	III C2	Регіонарні метастази ($> 0,2$ мм але $\leq 2,0$ мм в найбільшому вимірі) в пара-аортальні ЛВ
N2a	III C2	Регіонарні метастази ($> 2,0$ мм в найбільшому вимірі) в пара-аортальні ЛВ

Таблиця 3. Класифікація раку шийки матки FIGO 2018 стадіювання та класифікація TNM (лімфатичні вузли) – M категорія

M категорія	Стадія FIGO	M критерії
M0		Відсутні віддалені метастази
cM1	IVB	Віддаленні метастази (включаючи метастази в пахвинні лімфовузли, карциноматоз, легені, печінка, чи кістки; крім метастазів в тазові чи пара-аортальні лімфовузли, вагіну)
pM1	IVB	Мікроскопічне підтвердження віддалених метастазів (включаючи метастази в пахвинні лімфовузли, карциноматоз, легені, печінка, чи кістки; крім метастазів в тазові чи пара-аортальні лімфовузли, вагіну)

Таблиця 4. American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Американський об'єднаний комітет з онкології)

T категорія	N категорія	M категорія	Стадія
T1	N0	M0	I
T1a	N0	M0	IA
T1a1	N0	M0	IA1
T1a2	N0	M0	IA2
T1b	N0	M0	IB
T1b1	N0	M0	IB1
T1b2	N0	M0	IB2
T1b3	N0	M0	IB3
T2	N0	M0	II
T2a	N0	M0	IIA
T2a1	N0	M0	IIA1
T2a2	N0	M0	IIA2
T2b	N0	M0	IIB

<i>T категорія</i>	<i>N категорія</i>	<i>M категорія</i>	<i>Стадія</i>
<i>T3</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	<i>III</i>
<i>T3a</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	<i>IIIA</i>
<i>T3b</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	<i>IIIB</i>
<i>Tx, T0, T1-T3</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>	<i>IIIC1</i>
<i>Tx, T0, T1-T3</i>	<i>N2</i>	<i>M0</i>	<i>IIIC2</i>
<i>T4</i>	<i>Будь-який N</i>	<i>M0</i>	<i>IVA</i>
<i>Будь-який T</i>	<i>Будь-який N</i>	<i>M1</i>	<i>IVB</i>

Прогностичні фактори

- Необхідно провести оцінку наступних основних прогностичних факторів РШМ [II, A]:
 - TNM-FIGO стадія, що включає максимальний розмір пухлини, детальний опис поширення пухлини за межі шийки матки (ш/м) та ураження регіонарних ЛВ (кількість, розміри, локалізація та метаболічна активність).
 - Гістологічний тип пухлини, включаючи ВПЛ-статус (див. принципи патологічної оцінки).
 - Глибина інвазії пухлини у строму і мінімальна товщина неуразеної строми ш/м.
 - Наявність чи відсутність інвазії лімфо-васкулярного простору (LVSI).
 - Стан країв (екзоцервікальний, ендоцервікальний, радіальний/глибокий стромальний та вагінальна манжетка).
 - Наявність чи відсутність віддалених метастазів.

Діагностика

Місцеве клінічне та радіологічне діагностичне обстеження

- Обов'язковими для діагностики РШМ є гінекологічний огляд та біопсія ± кольпоскопія [II, A].
- Магнітно-резонансна томографія (МРТ) малого таза дозволяє визначити розміри пухлини, ступінь стромальної інвазії, поширення пухлини на піхву, параметральний простір, суміжні органи малого тазу, вторинної лімфаденопатії. Проведення МРТ є необов'язковим для T1a стадії з чистими краями після конусоподібного висічення ш/м.
- Трансвагінальне/трансректальне ультразвукове дослідження (ТВ/ТР УЗД) застосовується в діагностиці РШМ, за умови, якщо воно виконується кваліфікованим спеціалістом [II, A].
- Цистоскопія чи ректороманоскопія зазвичай не рекомендуються [IV, D].

Коментар робочої групи: вважаємо за доцільне рекомендувати проведення цистоскопії з біопсією та ректороманоскопії з біопсією, у випадку виявлення за результатами МРТ чи УЗД підозрілих ділянок в сечовому міхурі та прямій кишці [15].

- **Діагностичне обстеження ЛВ та віддалених метастазів**

- На ранніх стадіях РШМ, що лікуються в основному хірургічним шляхом, хірургічне/патоморфологічне стадіювання тазових ЛВ є стандартним критерієм для оцінки прогнозу та призначення ад'ювантного лікування (за винятком T1a1 і T1a2 стадії та відсутності LVSI) [III, A].
- З метою визначення поширення пухлини в ЛВ та визначення віддалених метастазів при місцево-поширеному РШМ (T1b3 стадія і вище, крім T2a1 стадії) або на ранніх стадіях захворювання з наявністю підозрілих ЛВ, що виявлені за даними методів візуалізації, рекомендовано провести позитронно-емісійну томографію-комп'ютерну томографію (ПЕТ-КТ), або комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної, черевної порожнини та органів малого таза (ОГП, ОЧП, ОМТ) з контрастуванням [III, B].

Коментар робочої групи: рекомендовано додатково виконувати МРТ ОМТ для визначення пухлинного поширення на тканини парацервікального простору, а саме: склепіння піхви, параметральний простір, матково-везикальна складка і сечовий міхур, крижово-маткові зв'язки, мезоректальний простір та пряма кишка, тощо [15].

- Проведення ПЕТ-КТ/КТ рекомендовано перед хіміо-променевою терапією (ХПТ) для чіткішого визначення поширеності пухлинного процесу [III, B].
- Пара-аортальна лімфодисекція (ПАЛД) до рівня нижньої брижової артерії може проводитися з метою стадіювання при місцево-поширеному РШМ з негативними пара-аортальними ЛВ, що підтверджено за результатами радіологічних досліджень [IV, C].
- Для виключення віддалених метастазів та уникнення невідповідного лікування, необхідно провести біопсію сумнівних утворень поза межами матки з гістологічним дослідженням краще проводити tru-cut (core-cut) біопсією, ніж тонкоіголковою аспіраційною біопсією [IV, B].

Ведення хворих на РШМ T1a стадії

Діагностика T1a стадії

- Встановлення діагнозу РШМ T1a стадії повинно ґрунтуватися на результатах гістологічного дослідження операційного матеріалу ш/м після конусоподібного висічення ш/м (або ексцизії). А ведення хворих з такою стадією повинно бути засноване на результатах патогістологічного заключення з точним вимірюванням двох максимальних горизонтальних розмірів пухлини, глибини інвазії, стану країв зрізу, достовірної оцінки стану LVSI [IV, B].
- У жінок, які бажають зберегти фертильність, перевага надається петльовому або лазерному конусоподібному висіченню ш/м, на противагу конусоподібному висіченню ш/м холодним ножом. Необхідно подбати про те, щоб отримати інтактний (нефрагментований) зразок з мінімальним термічним впливом. Зразок конуса має бути досліджений патоморфологом [IV, B].

- Хірургічні краї зразка конуса мають бути вільними, як від інвазивного, так і від преінвазивного захворювання (за винятком інтраепітеліального ураження низького ступеня) [IV, B].

Лікування захворювання T1a1 стадії

- Лікування хворих на РШМ T1a1 стадії повинно бути індивідуальним залежно від віку, бажання збереження репродуктивної функції та гістологічного типу пухлини, а також наявності чи відсутності LVSI [III, B].
- У разі позитивних країв після конусоподібного висічення ш/м (за винятком інтраепітеліального ураження низького ступеня в екзоцервіксі) необхідно виконати повторне конусоподібне висічення ш/м, щоб виключити більшу глибину інвазії пухлини [IV, B].
- Стадіювання ЛВ у LVSI-негативних хворих на РШМ T1a1 стадії не проводиться, але у LVSI-позитивних пацієнток рекомендовано проведення стадіювання ЛВ. У даному випадку прийнятним методом стадіювання ЛВ є біопсія сигнального ЛВ (СЛВ) (без видалення інших груп ЛВ малого таза – тазової лімфодисекції (ТЛД)) [IV, B].
- Конусоподібне висічення ш/м можна вважати остаточним методом лікування, оскільки виконання гістеректомії не покращує результату [IV, C].
- Радикальні хірургічні підходи, такі як радикальна гістеректомія, трахелектомія або параметректomia не повинні виконуватися у пацієнток із захворюванням T1a1 стадії, оскільки такий обсяг лікування є надмірним [IV, D].
- Пацієнткам з аденокарциномою ш/м T1a1 стадії, які народили дітей, слід запропонувати хірургічне лікування в обсязі ПГ [IV, B].

Лікування захворювання T1a2 стадії

- Основними методами лікування хворих на РШМ T1a2 стадії є конусоподібне висічення ш/м (з чистими краями) та ПГ [IV, B].
- Виконання резекції параметрія не показано [IV, D].
- У LVSI-негативних хворих рекомендується проведення стадіювання ЛВ, але у LVSI-позитивних пацієнток проведення стадіювання ЛВ є обов'язковим. [IV, B].
- Пацієнткам з аденокарциномою ш/м T1a2 стадії, які народили дітей, слід запропонувати хірургічне лікування в обсязі ПГ [IV, B].

Лікування РШМ T1b1, T1b2 і T2a1 стадії

Загальні рекомендації

- Стратегія лікування повинна бути спрямована на уникнення поєднання радикальної хірургії та ПТ через високу захворюваність, спричинену комбінованим лікуванням [IV, A].

Негативні ЛВ при радіологічному стадіюванні – хірургічне лікування

- Стандартом лікування хворих на РШМ T1b1, T1b2 і T2a1 стадії та негативними (неураженими) ЛВ за даними методів візуалізації є радикальне хірургічне лікування, виконане гінекологом-онкологом. Лапаротомія – це основний доступ при хірургічному лікуванні РШМ. Обов'язковим є проведення радикальної параметректомії [I, A].
- Малоінвазивний доступ можна розглядати тільки при пухлинах низького ступеня ризику (розмір пухлини <2 см та чисті краї після конусоподібного висічення ш/м), у великих центрах, які мають досвід проведення радикальної гістеректомії малоінвазивним доступом та відповідають хірургічним критеріям якості ESGO, і за умови, якщо пацієнтка дає згоду після обговорення усіх стандартів лікування [IV, C].
- Першим кроком хірургічного лікування має бути визначення стану ЛВ. Малоінвазивна хірургія є прийнятним підходом до стадіювання ЛВ [IV, B].
- Перед ТЛД слід виконати біопсію СЛВ. Надається перевага використанню індоціаніну зеленого [III, A]. Комбінація синього барвника з радіоколоїдом є альтернативним методом картування СЛВ [IV, B].
- Рекомендовано проводити інтраопераційне гістологічне дослідження ЛВ (заморожених зрізів). Усі тазові СЛВ з двох боків та/або будь-які підозрілі ЛВ повинні бути відправлені на термінове гістологічне дослідження [III, A].
- Якщо інтраопераційно виявлено метастази в ЛВ, слід відмовитися від подальшої ТЛД та радикальної гістеректомії. Хворі мають бути направлені на дефінітивну ХПТ [III, A], а пара-аортальна лімфодисекція (ПАЛД), принаймні до рівня нижньої брижової артерії, може розглядатися з метою стадіювання [IV, C].

Коментар робочої групи: При виявленні метастазів у ЛВ та їх резектабельності, при лікуванні пацієнтки у спеціалізованому закладі і відповідній кваліфікації хірурга, необхідно виконати радикальну гістеректомію + дисекцію тазових ЛВ (категорія I) ± дисекцію пара-аортальних ЛВ (категорія II, B). [15].

- Якщо за результатами інтраопераційного гістологічного дослідження в СЛВ не виявлено метастазів, то потрібн овиконати системну ТЛД в якості стандартного стадіювання ЛВ [III, A].
- Якщо СЛВ негативні з обох боків у межах таза на рівні I (нижче біфуркації здухвинних судин), ТЛД може бути обмежена рівнем I [IV, B].
- Системна ТЛД включає видалення лімфатичної тканини в ділянках, у яких визначається найчастіше ураження ЛВ (СЛВ), а саме обтураторна ямка, ділянки зовнішніх та загальних клубових судин з двох боків, пресакральна ділянка [III, A].
- Після замороження усі зрізи СЛВ мають бути досліджені відповідно до патогістологічного протоколу ультрастадіювання (див. Принципи патогістологічної оцінки) [III, A].

- Тип радикальної гістеректомії (обсяг параметральної резекції, тип A-C2) має ґрунтуватися на наявності прогностичних факторів ризику, виявлених перед операцією, таких як розмір пухлини, максимальна інвазія стромы та LVSI, які використовуються для класифікації пацієнтів із високим, середнім і низьким ризиком невдачі лікування. Повний опис шаблону, який використовується для радикальної гістеректомії, повинен бути наявним у хірургічному звіті. Модифікація класифікації Querleu-Morrow 2017 року рекомендована як інструмент [IV, A].

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне навести класифікацію типів радикальної гістеректомії за Querleu-Morrow та рекомендовані типи радикальної гістеректомії відповідно до групи ризику згідно з прогностичними факторами [16].

Класифікація типів радикальної гістеректомії за Querleu-Morrow 2017

Типи радикальної гістеректомії	Парацервікальна тканина чи латеральний параметрій	Вентральний (передній) параметрій	Дорзальний (задній) параметрій
<i>Тип A</i>	Половина між шийкою матки та тілом матки (медіально від сечоводу, сечовід визначається, але не мобілізується)	Мінімальне видалення	Мінімальне видалення
<i>Тип B1</i>	На рівні сечоводу (на рівні ложа сечоводу, сечовід мобілізується від ш/м і латерального параметрія)	Часткове видалення сечоміхурово-маткової зв'язки	Часткове видалення прямокишково-маткової/прямокишково-піхвової зв'язки та матково-крижової складки
<i>Тип B2</i>	Ідентично до типу B1 плюс 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
<i>Тип C1</i>	Поперечно 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	На рівні прямої кишки (гіпогастральні нерви пересічені або збережені)

<i>Типи радикальної гістеректомії</i>	<i>Парацервікальна тканина чи латеральний параметрій</i>	<i>Вентральний (передній) параметрій</i>	<i>Дорзальний (задній) параметрій</i>
		<i>сечового міхура)</i>	
<i>Тип C2</i>	<i>Повне видалення на рівні медіального компонента (включаючи каудальну частину)</i>	<i>На рівні сечового міхура (нерви сечового міхура підлягають видаленню)</i>	<i>На рівні крижса (гіпогастральні нерви підлягають видаленню)</i>
<i>Тип D</i>	<i>На рівні стінок таза, включаючи резекцію внутрішніх клубових судин та/чи частин стінки таза</i>	<i>На рівні сечового міхура. Не застосовується як складова екзентерації</i>	<i>На рівні крижса. Не застосовується як складова екзентерації</i>

Групи ризику згідно з прогностичними факторами: рекомендований(і) тип(и) радикальної гістеректомії

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

- Збереження яєчників слід обговорити з жінками репродуктивного віку з плоскоклітинним раком, можна розглядати при ВПЛ-асоційованій аденокарциномі та не рекомендується для ВПЛ-незалежних аденокарцином. При збереженні яєчників необхідно виконати опортуністичну двосторонню сальпінгоектомію. Транспозицію яєчників варто заздалегідь обговорити із пацієнткою та індивідуалізувати відповідно до можливих ризиків [IV, A].
- Якщо на момент встановлення діагнозу відома комбінація факторів ризику, що потребуватиме ад'ювантного лікування, слід розглянути можливість проведення дефінітивної ХПТ, включаючи брахітерапію без попереднього хірургічного лікування [IV, A]

Негативні ЛВ при радіологічному стадіюванні – альтернативні методи лікування

- Дефінітивна ХПТ і брахітерапія (БТ) під візуальним контролем є альтернативним варіантом лікування [IV, B].
- Неоад'ювантна хіміотерапія (НАПХТ) або ХПТ з наступним хірургічним втручанням не рекомендується [IV, D].

Коментар робочої групи: робоча група вважає, що на сьогодні у світі є дискусійні питання з приводу застосування НАПХТ; члени робочої групи проаналізували літературні джерела і зазначили, що НАПХТ показана в наступних випадках: 1) за відсутності можливості виконання ПТ;

2) молодим жінкам, яким можливе проведення органозберігаючого хірургічного лікування з необхідним неоад'ювантним компонентом; 3) при непереносимості ПТ хворою [8-10].

Ад'ювантна терапія після радикального хірургічного лікування

- Ад'ювантну ПТ слід розглядати в групі проміжного ризику за наявності комбінації факторів ризику, що виявлені за результатами патоморфологічного дослідження, таких як розмір пухлини, LVSI та глибина інвазії строми [IV, A].
- Якщо виконано адекватне хірургічне лікування відповідно до факторів ризику, особливо командами фахівців, які мають досвід у таких підходах лікування, рекомендовано лише спостереження [IV, B].
- Ад'ювантна ХПТ показана у групі високого ризику (див. Принципи променевої терапії) [IV, A]:
 - метастатичне залучення тазових ЛВ (макрометастази pN1 або мікрометастази pN1(mi) при заключному патогістологічному дослідженні;
 - позитивні хірургічні краї (піхва/параметрій/парацервікс);
 - параметральне ураження.
- Застосування додаткової бустерної БТ як частини ад'ювантної ХПТ може бути розглянуто у разі виявлення ураження піхви та/або параметрія (див. Принципи променевої терапії) [IV, B].
- Ад'ювантне лікування може бути розглянуте також, якщо в СЛВ виявляються лише ізольовані пухлинні клітини, хоча його прогностичне значення залишається невизначеним [IV, C].

Лікування

Лікування зі збереженням фертильності

- Органозберігаюче лікування є онкологічно обґрунтованою альтернативою радикальній гістеректомії для молодих пацієнток з РШМ <2 см (плоскоклітинна карцинома і ВПЛ-асоційована аденокарцинома), які планують народжувати. Таким хворим перед початком лікування рекомендовано обов'язково провести консультацію в репродуктивному центрі. І такий випадок виноситься на обговорення на міждисциплінарному консиліумі [III, B].
- З пацієнткою обговорюються ризики, що можуть стати причиною відмови від хірургічного лікування зі збереженням фертильності, а саме, виявлення уражених країв ш/м чи уражених ЛВ, а також інші онкологічні та акушерські ризики, що можуть виникнути після даного виду хірургічного лікування [III, A].
- Органозберігаюче лікування повинне проводитися виключно в онкогінекологічних центрах, що мають великий досвід у виконанні таких оперативних втручань [IV, A].

- Хірургічне лікування зі збереженням репродуктивної функції не може бути рекомендоване для лікування рідкісних гістологічних типів раку ш/м, зокрема нейроендокринних пухлин, ВПЛ-неасоційованих аденокарцином та карциносаркоми [V, D].

Коментар робочої групи: вважаємо за доцільне навести останні рекомендації щодо лікування дрібноклітинної нейроендокринної карциноми шийки матки [15].

Лікування дрібноклітинної нейроендокринної карциноми шийки матки

ХПТ	Рецидиви/метастази	
	Перша лінія терапії	Друга лінія або наступна терапія
Основна схема Цисплатин+Етопозид	Основна схема Цисплатин+Етопозид Карбоплатин+Етопозид	Інші рекомендовані схеми Бевацизумаб Паклітаксел
Інші рекомендовані схеми Карбоплатин+Етопозид Якщо пацієнт не толерантний до Цисплатину.	Інші рекомендовані схеми Цисплатин+Етопозид+Атезолізумаб (Дурвалумаб) Карбоплатин+Етопозид+Атезолізумаб (Дурвалумаб) Топотекан+Паклітаксел±Бевацизумаб Цисплатин+Паклітаксел Карбоплатин+Паклітаксел (для пацієнтів, що отримували попередньо Цисплатин) Вінбластин+Дактиноміцин+Циклофосфамід Цисплатин+Топотекан	Доцетаксел Топотекан Іринотекан Цисплатин+Іринотекан Іфосфамід Пембролізумаб при PD-L1-позитивній пухлині

- Для пацієнток, яким планується проведення хірургічного лікування зі збереженням фертильності, прогностичні фактори, клінічна стадія та передопераційне обстеження не відрізняються від загальноприйнятих (див. вище). МРТ таза та/або експертне УЗД є обов'язковими методами візуалізації для вимірювання неураженої ділянки ш/м (верхній край, що неуражений пухлиною) і довжини ш/м, що залишилася (після конусоподібної біопсії) [III, A].
- Відсутність уражених тазових ЛВ є обов'язковою умовою для проведення хірургічного лікування зі збереженням репродуктивної функції. Отже, стадіювання тазових ЛВ завжди повинно бути першим кроком при проведенні хірургічного лікування зі збереженням фертильності. Настійно рекомендується визначання СЛВ та їх ультрастадіювання. А також, крім СЛВ, повинні бути [III, A].
- У разі виявлення метастазів в ЛВ при гістологічному дослідженні під час операції, слід відмовитися від подальшого хірургічного лікування зі збереженням фертильності. Пацієнтки мають бути спрямовані на ХПТ та БТ [IV, B]. ПАЛД, принаймні до рівня нижньої брижової артерії, може

розглядатися з метою стадіювання [IV, С]. Транспозиція яєчників не може бути рекомендована при статусі N1 [IV, D].

- Основною метою хірургічного лікування зі збереженням фертильності є виконання резекції ураженої частини ш/м з чистими від пухлини краями, та збереження верхньої частини ш/м [IV, А]. Інтраопераційне виконання гістологічного дослідження замороженого зразка ш/м є надійним способом оцінки верхньої межі резекції при проведенні трахелектомії [IV, С].
- Стадіювання ЛВ проводиться відповідно до принципів ведення пацієток з ранніми стадіями РШМ [III, В].
- Органозберігаюче лікування включає конусоподібне висічення ш/м (див. Рисунок 3), просту трахелектомію (див. Рисунок 4), радикальну вагінальну трахелектомію (див. Рисунок 5), радикальну абдомінальну трахелектомію (див. Рисунок 6) [III, В].

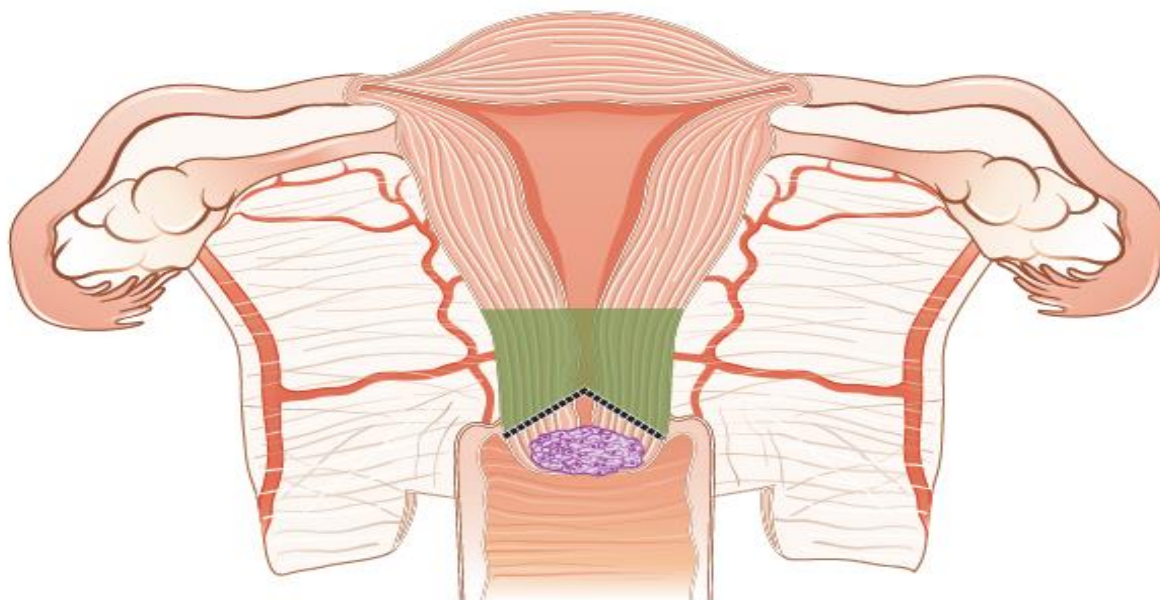


Рисунок 3. Конусоподібне висічення

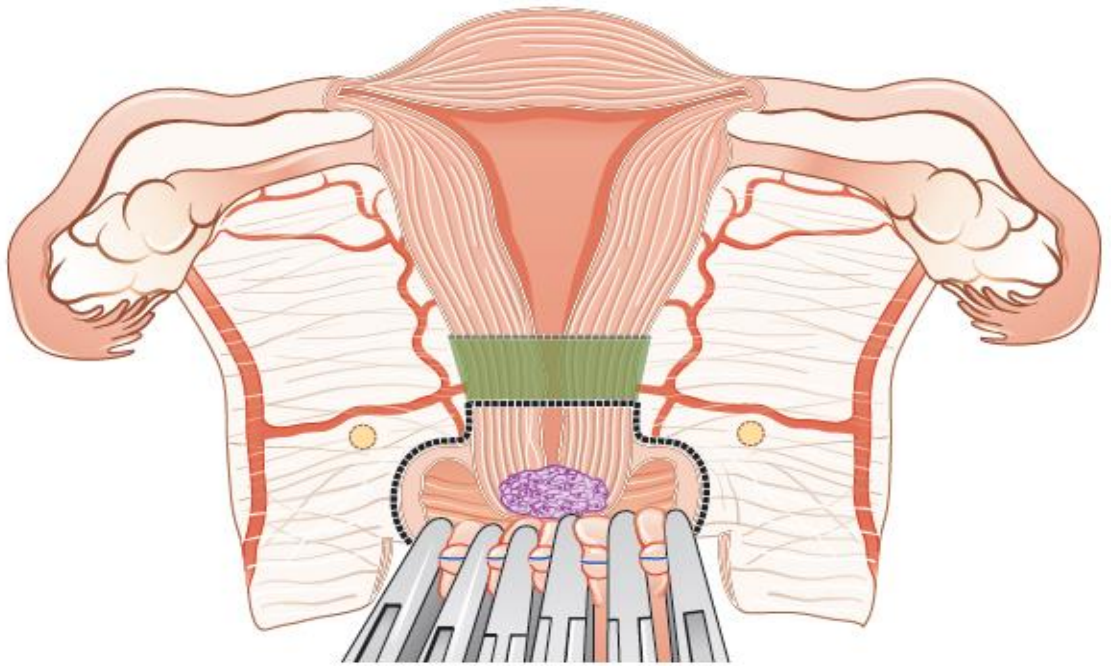


Рисунок 4. Проста трахелектомія

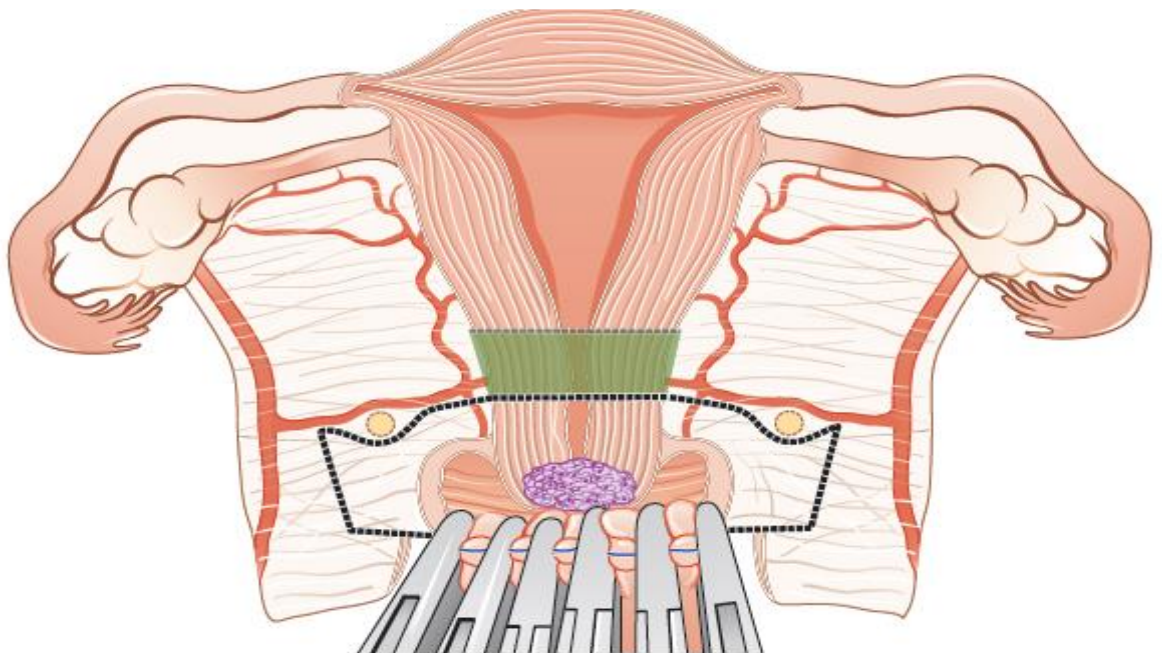


Рисунок 5. Радикальна (вагінальна) трахелектомія

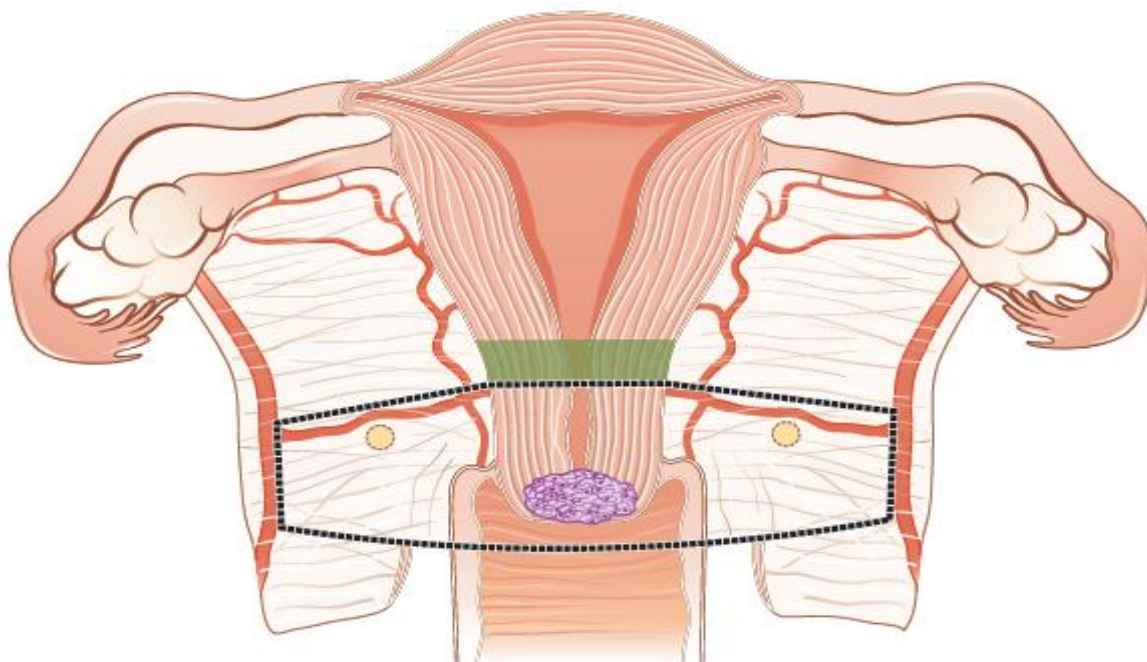


Рисунок 6. Абдомінальна радикальна трахелектомія

- Конусоподібне висічення ш/м та проста трахелектомія є адекватними хірургічними методами для збереження фертильності у хворих на РШМ T1a1 та T1a2 стадії, незалежно від статусу LVSI [IV, B].
- Конусоподібне висічення ш/м або проста трахелектомія є адекватними методами органозберігаючого лікування для T1b1 стадії та негативним LVSI. Проведення радикальної трахелектомії також є можливим варіантом лікування [IV, B].
- Радикальну трахелектомію (тип B) слід виконувати хворим на РШМ T1b1 стадії та позитивним LVSI. У пацієток без глибокого стромального ураження пухлиною ш/м та з високою ймовірністю отримання адекватних чистих країв при ендоцервікальній формі пухлини може бути розглянута проста трахелектомія [III, B].
- Інтраопераційне накладення постійного серкляжу слід проводити під час простої чи радикальної трахелектомії [IV, B].
- Виконання хірургічного лікування зі збереженням фертильності у пацієток з пухлинами >2 см пов'язане з вищим ризиком рецидиву і не може розглядатися як стандартне лікування. Ризик рецидиву необхідно всебічно обговорити з пацієнткою. Описані випадки виконання органозберігаючого лікування у хворих на РШМ розмірами пухлини >2 см, а саме проведення НАПХТ з наступною радикальною вагінальною трахелектомією, радикальною абдомінальною трахелектомією або конусоподібним висіченням ш/м. Стадіювання тазових ЛВ має бути виконане до початку НАПХТ, щоб підтвердити відсутність пухлини у ЛВ. Оптимальна кількість циклів хіміотерапії, режим хіміотерапії, а також обсяг резекції ш/м після НАПХТ досі є предметом дискусій [IV, B].

- У більш занедбаних випадках з пацієнткою слід обговорити різні варіанти збереження фертильності, такі як транспозиція яєчників (див. Рисунок 7), кріоконсервація власних яйцеклітин, ембріонів, тканини яєчників та донорство яйцеклітини. Мета збереження фертильності повинна полягати в тому, щоб запропонувати найефективніший підхід відповідно до правових норм конкретної країни, не збільшуючи при цьому онкологічного ризику [IV, B].

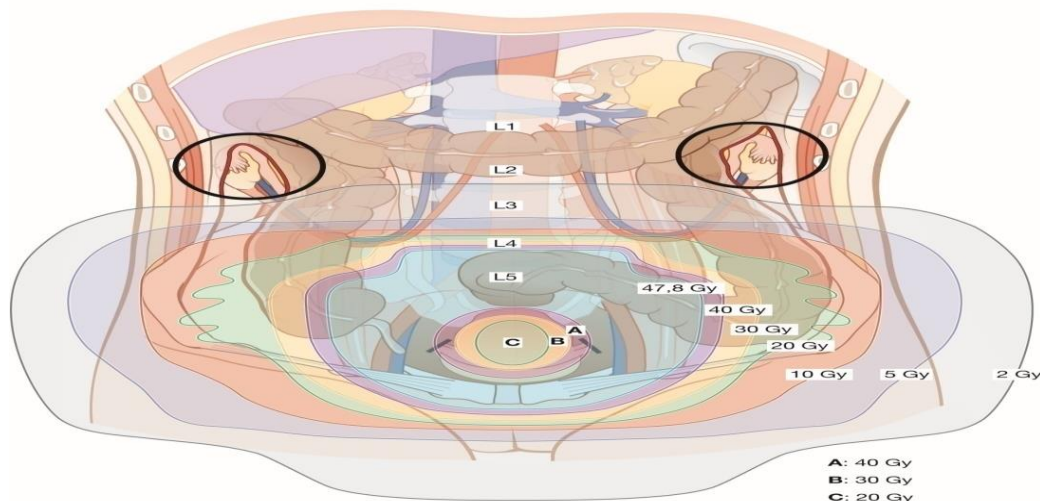


Рисунок 7. Транспозиція яєчників

- Будь-яка вагітність після органозберігаючого лікування має розглядатися як вагітність з високим ризиком. Після простої та радикальної трахелектомії з накладенням постійного серкляжу розродження можливе лише методом кесаревого розтину [IV, B].
- Хоча докази обмежені, можна розглянути варіанти антенатального ведення після органозберігаючого лікування, включаючи скринінг та лікування безсимптомної бактеріурії, скринінг на неспроможність ш/м та прогресуюче вкорочення ш/м за допомогою трансвагінального УЗД, визначення фетального фібронектину, скринінг (і лікування) безсимптомної вагінальної інфекції, вагінальне застосування прогестерону, повне закриття ш/м за Сейлінгом та накладання серкляжу на ш/м під час вагітності, якщо він не був накладений під час виконання трахелектомії [IV, C].
- Рутинне виконання гістеректомії після закінчення репродуктивних планів не є обов'язковим [V, D].

Інвазивний рак ш/м, діагностований у зразку простої гістеректомії

Загальні рекомендації

- Ведення хворих на РШМ, що діагностований після ПГ, має ґрунтуватися на експертному заключенні патоморфолога та обговорюватися на міждисциплінарній комісії. В цілому, ведення прихованого захворювання проводиться згідно з принципами стандартного ведення і засноване на

патоморфологічних даних та клінічній стадії. Принципи лікування мають бути спрямовані на уникнення застосування хірургічного та променевого лікування, що дозволяє знизити рівень ускладнень від поєднання цих методів лікування [III, B].

- Перш ніж приймати подальші рішення щодо лікування, необхідна оптимальна візуалізація для оцінки локального та регіонального (вузлового) статусу захворювання. Оптимальна візуалізація проводиться згідно з тими самими рекомендаціями, що і при стандартному веденні хворих на РШМ [III, B].
- Якщо показано хірургічне стадіювання ЛВ (докладніше див. нижче), то його можна розглядати як ізольовану (переважно лапароскопічну) процедуру, або як перший етап хірургічного лікування у пацієнток з негативними ЛВ за даними методів візуалізації. Хірургічне стадіювання ЛВ можна розглядати для оцінки невизначених вузлів за даними методів візуалізації. Біопсія СЛВ не може бути виконана при відсутності матки. Будь-який підозрілий ЛВ слід надіслати на термінове гістологічне дослідження (заморожений зріз) [III, B].
- Дисекція пара-аортальних ЛВ (ПАЛД), принаймні, до нижньої брижової артерії може бути проведена з метою стадіювання у пацієнток з позитивними тазовими ЛВ за даними методів візуалізації або при гістологічному дослідженні заморожених зразків [IV, C].

Ведення пацієнток з РШМ T1a1 і T1a2 стадії

- Хворим на РШМ T1a1 стадії незалежно від статусу LVS і T1a2 стадії з негативною LVSI, з чистими краями у матеріалі після простої гістеректомії, додаткове лікування не рекомендується [III, B].
- Хірургічна оцінка ЛВ може бути розглянута при РШМ T1a1 стадії з позитивною LVSI. Однак хірургічну оцінку ЛВ необхідно виконувати у хворих на РШМ T1a2 стадії та позитивною LVSI [III, B].

Ведення хворих на РШМ T1b1 стадії, з чистими краями та без залишкової пухлини

- У пацієнток з РШМ T1b1 стадії з чистими краями та відсутністю залишкової пухлини за даними методів візуалізації (включаючи неуразені ЛВ) рекомендується хірургічне стадіювання ЛВ. У разі гістологічного підтвердження наявності уражених тазових ЛВ рекомендується дефінітивна ХПТ та ПАЛД з метою стадіювання, принаймні до нижньої брижової артерії [III, B].
- У пацієнток із позитивними ЛВ T1b1 стадії слід звернути увагу на потенційне ураження параметрія. У таких випадках можна розглянути проведення параметректомії та верхньої вагінектомії [III, B].
- Альтернативним методом хірургічному лікуванню можна розглядати ПТ, враховуючи співвідношення ризику та користі повторної операції [IV, C].

Ведення пацієнток з РШМ $\geq T1b2$ стадії, позитивними хірургічними краями та/або залишковою пухлиною (включаючи ЛВ)

- Для пацієнток з чистими хірургічними краями та за відсутності залишкової пухлини за даними методів візуалізації (включаючи неуразнені ЛВ) рекомендується проведення ХПТ, як метод лікування, що дозволяє уникнути подальшого хірургічного лікування [IV, B].
- Радикальне хірургічне лікування (ТЛД, параметректомія та резекція верхньої частини піхви) є варіантом лікування хворих, у яких немає очікуваних показань до ад'ювантної ХПТ. Якщо хірургічне втручання було виконано, то показання до ад'ювантної ХПТ відповідають загальним рекомендаціям [IV, B].
- Дефінітивна ХПТ з/без БТ є методом вибору лікування хворих з наявністю залишкової пухлини за результатами методів візуалізації (включаючи уражені ЛВ) або позитивних хірургічних країв (див. принципи променевої терапії) [III, B]. ПАЛД, принаймні, до нижньої брижової артерії, може бути розглянута з метою стадіювання у пацієнток з позитивними тазовими ЛВ та негативними пара-аортальними ЛВ за даними методів візуалізації [IV, C].

Ведення хворих з місцевопоширеними формами РШМ (T1b3–T4a стадії)

- Дефінітивна ПТ повинна за можливості включати супутню хіміотерапію [I, A].
- БТ є важливим компонентом дефінітивної ПТ і її не можна замінювати зовнішнім опроміненням (фотонним або протонним). Якщо БТ недоступна, пацієнтки мають бути направлені до центру, де можна її провести [III, B].
- Загальні рекомендації щодо призначення ХПТ та БТ такі (подробиці наведено у розділі про принципи променевої терапії) [III, B]:
 - Для формування оконтурювання лікувальних мішеней використовують тривимірне КТ-зображення з внутрішньовенним контрастуванням. Для точного оконтурювання залучають МРТ та ПЕТ-КТ, що створюють поєднання зображень – Fusion.
 - Рекомендується проводити дистанційну ПТ (ДПТ) у дозі 45 Гр/25 фракцій або 46 Гр/23 фракції з використанням методу модуляції інтенсивності (IMRT) або об'ємної дуги (VMAT).
 - При позитивних ЛВ, що діагностовано методами візуалізації, необхідно застосовувати додаткову дозу опромінення з використанням одночасного інтегрованого підсилення (дозою 60 Гр, що доставляється у фракціях по 2 Гр (EQD2 – Equivalent dose in 2Gy fractions) – поєднана ДПТ з розрахунковою дозою від БТ).

Коментар робочої групи: вважаємо за доцільне додати більш детальні рекомендації щодо принципів променевої терапії РШМ за протоколами NCCN [15].

MPT є найкращим методом візуалізації для визначення ураження м'яких тканин та параметрію U пацієнтів, яким не проводили хірургічне стадіювання, FDG-ПЕТ візуалізація корисна для визначення обсягу покриття лімфатичних вузлів, особливо у випадках без хірургічного стадіювання.

*Рекомендується проводити дистанційну ПТ (ДПТ) на таз у дозі 45 Гр/25 фракцій (разова доза 1,8 Гр) або 46 Гр/23 фракції (разова доза 2,0 Гр) з використанням методу модуляції інтенсивності (IMRT) або об'ємної дуги (VMAT), з можливим застосуванням **SIB (одночасний інтегрований буст)** при використанні IMRT. Додаткові високо-конформні бустові дози 10–20 Гр можуть бути розглянуті для обмежених обсягів крупних невидалених аденопатій, з урахуванням дози, яку забезпечує брахітерапія.*

***IMRT (інтенсивно-модульована променева терапія)** може бути спланована для доставки вищої дози до видимого ураження в лімфатичних вузлах, одночасно надаючи нижчу дозу для контролю мікроскопічного ураження в інших мішенях, що називається **одночасним інтегрованим бустом (SIB)**. Використання комбінації IMRT з SIB дозволяє доставити вищі дози до великих уражень лімфатичних вузлів за короткий період часу, зберігаючи при цьому здорові тканини.*

Загалом мішень для SIB може бути підсилена до приблизно 2,10–2,3 Гр за фракцію, залежно від обсягу мішеней та критичних органів (OAR). Іноді можуть знадобитися додаткові зовнішні бусты.

Сумарні дози для уражених лімфатичних вузлів можуть варіювати від 54 до 63 Гр (при SIB) або 60–66 Гр при послідовному бусті (в дозі 10–20 Гр).

При цьому важливо враховувати внесок від брахітерапії та суворо дотримуватися лімітів дози для здорових тканин.

- Стандартом супутньої щотижневої хіміотерапії є застосування цисплатину. Щотижневе застосування карбоплатину або гіпертермії можна розглядати, як альтернативний варіант для пацієнток, які не переносять цисплатин.
 - Адаптивна БТ під візуальним контролем (переважно МРТ), включаючи доступ до внутрішньопорожнинних/інтерстиціальних методів, необхідна для отримання достатньо високої дози, щоб забезпечити високий рівень місцевого контролю у занедбаних випадках з поганою відповіддю на початкову ХПТ. Це особливо важливо для неплоскоклітинних гістологічних типів РШМ.
 - Слід уникати підсилення опромінення первинної пухлини та/або параметрія за допомогою ДПТ.
 - Загальна тривалість лікування, включаючи ХПТ з БТ, не повинна перевищувати 7 тижнів.
- ПАЛД (принаймні до нижньої брижової артерії) може використовуватися для оцінки необхідності застосування запланованої ПТ в межах розташування пара-аортальних ЛВ у пацієнток з неураженими пара-

аортальними ЛВ та ураженими тазовими ЛВ, що встановлено за даними методів візуалізації [IV, C].

- Якщо ПАЛД не виконується, оцінка ризику мікроскопічного залучення пара-аортальних ЛВ та показання для їх планового опромінення можуть ґрунтуватися на кількості позитивних лімфовузлів 1 рівня (зовнішніх клубових, біфукарційних, внутрішніх клубових) за даними методів візуалізації (наприклад, >2 позитивних вузлів). Опромінення пара-аортальних ЛВ завжди слід застосовувати у хворих, у яких визначається, за результатами методів візуалізації, хоча б один позитивний ЛВ на 2 рівні (загальні клубові) і вище. Опромінення пахових ділянок також необхідно проводити у хворих з пухлинним ураженням нижньої третини піхви [IV, B].
- Не рекомендовано хірургічне видалення великих уражених тазових та/або пара-аортальних лімфовузлів перед дефінітивною ХПТ [IV, D].
- Проведення НАПХТ у пацієток, яким планується проводити дефінітивну ХПТ та БТ, не рекомендовано поза клінічними дослідженнями [II, D].
- Ад'ювантна хіміотерапія після дефінітивної ХПТ з БТ не покращує виживаність хворих, посилює токсичність і не повинна застосовуватися поза клінічними дослідженнями [IV, D].
- Ад'ювантна/завершальна гістеректомія після дефінітивної ХПТ і БТ не проводиться, оскільки її застосування не покращує виживаність хворих та пов'язана з високим рівнем періопераційних та пізніх післяопераційних ускладнень [II, E].
- Пацієнтки з персистуючою формою РШМ через 3–6 міс. після дефінітивної ХПТ та БТ, та без ознак регіонарного або метастатичного ураження, повинні бути направлені до спеціалізованих центрів для оцінки необхідності та можливості виконання хірургічного втручання [IV, B].

Ведення хворих на РШМ T1b3 та T2a2 стадії з негативними ЛВ

- Є обмежені дані для визначення вибору між хірургічним лікуванням та ХПТ з БТ у хворих на РШМ T1b3 та T2a2 стадії з негативними ЛВ. Слід враховувати такі фактори: гістологічний тип пухлини, її розмір, об'єм ураження ш/м, ступінь вагінальної інвазії, вік, супутні захворювання, менопаузальний статус, індекс маси тіла (ІМТ), рівень гемоглобіну та досвід виконання радикальної гістеректомії типу С [IV, B].
- Для уникнення поєднання радикальної операції та післяопераційної ДПТ, необхідно враховувати традиційні критерії (розмір пухлини, ступінь інвазії, LVSI) для вибору ад'ювантного лікування. [IV, B].
- Подібні випадки слід обговорювати на мультидисциплінарному консилиумі та повідомити пацієнтку щодо усіх переваг та недоліків обох варіантів лікування (хірургічне лікування чи ПТ), враховуючи наявність прогностичних факторів [IV, A].

- Враховуючи обмежену кількість хворих на РШМ T1b3 та T2a2 стадії (<10%), рекомендується направляти пацієнток на лікування до вузькоспеціалізованих центрів [IV, A].
- Рекомендується радикальна гістеректомія типу С та проведення стадіювання ЛВ згідно з тими самими принципами, що і при T1b1–2 стадії [IV, A].
- НАПХТ з наступною радикальною операцією не рекомендовано застосовувати поза межами клінічних досліджень [I, E].

Коментар робочої групи: НАПХТ з наступною радикальною операцією можливо розглянути у наступних випадках: 1) за відсутності можливості проведення ПТ; 2) при непереносимості хворою ПТ [8–10]).

Ведення хворих з рецидивним та метастатичним РШМ

Загальні рекомендації

- Лікування рецидивів захворювання вимагає централізації та залучення мультидисциплінарних команд, включаючи гінекологів-онкологів, променевих терапевтів, радіологів-онкологів, патоморфологів, медичних онкологів, урологів та пластичних хірургів. В медичних центрах має бути структурована програма міждисциплінарного діагностичного обстеження, лікування та подальшого спостереження [IV, A].
- Участь у клінічних дослідженнях заохочується [V, B].
- Заохочується раннє залучення фахівця з паліативної допомоги [V, B].
- Пацієнтка повинна бути проконсультована щодо варіантів лікування, ризиків та наслідків [V, A].

Діагностичне обстеження

- Метою діагностичного обстеження є визначення поширеності місцево-регіонарного та/або метастатичного захворювання [V, B].
- Якщо можливо, то рецидив має бути підтверджений гістологічним дослідженням [IV, B].
- Пацієнтки з множинними ураженими ЛВ/віддаленими метастазами (тобто без олігометастатичного захворювання) чи мультифокальними місцевими проявами захворювання з поширенням на стінки таза, не повинні розглядатися, як кандидати для проведення радикального лікування [IV, D].
- Пацієнток з олігометастазами або олігорецидивами РШМ необхідно розглядати, як кандидатів для радикальних та потенційно позитивних варіантів лікування [IV, B].
- Необхідно провести ретельну оцінку прогностичних факторів щодо основних ускладнень, спричинених лікуванням [IV, A].

Місцевопоширені рецидиви – центральний тазовий рецидив після первинного хірургічного лікування

- Методом лікування центрального тазового рецидиву після первинного хірургічного лікування є дефінітивна ХПТ, що комбінується з адаптованою БТ під візуальним контролем (image-guided adaptive brachytherapy (IGABT)). Цей метод є лікуванням вибору для хворих, які раніше не отримували ПТ. [IV, A]. Водночас, використання підсилення зовнішньої ПТ з метою заміни БТ не рекомендовано [IV, D].
- Невеликі поверхневі метастази в піхві (тобто, товщина <5 мм) можна лікувати, застосовуючи вагінальний циліндр, овоїд чи матрицю, тоді як лікування інших уражень, зазвичай, потрібно комбінувати із застосуванням внутрішньопорожнинних інтерстиціальних технік [IV, C].

Місцевопоширені рецидиви – рецидив у бокову стінку таза після первинного хірургічного лікування

- Дефінітивна ХПТ є кращим варіантом у хворих, які раніше не отримували ПТ [IV, A].
- Якщо проведення дефінітивної ПТ є неможливим, то можна розглянути розширене хірургічне втручання на органах малого таза. Хірургічне лікування повинно бути спрямоване на повне видалення пухлини (R=0). Також при хірургічному лікуванні можна застосовувати спеціальні методики (бічна розширена ендотазова резекція, нестандартні процедури) за потреби [IV, B].
- Якщо неможливо досягти чистих хірургічних країв, тоді застосовується комбіноване лікування (хірургічне та променеве) з використанням інтраопераційної ПТ чи БТ [IV, B].

Місцевопоширені рецидиви – рецидив у центральній частині таза або боковій стінці таза після променевої терапії

- Проведення тазової екзентерації при центральному тазовому рецидиві є можливим за умови, якщо немає ураження бокових стінок таза, ЛВ за межами таза та ураження очеревини [IV, B].
- Повторне опромінення за допомогою адаптованої брахітерапії під візуальним контролем при центральних рецидивах може бути розглянуте у відібраних групах хворих з урахуванням поширеності рецидиву, пройденого часу від первинної ПТ та загальної дози первинного опромінення. Проводити повторне опромінення необхідно лише у спеціалізованих центрах [IV, C].
- У пацієнток з ураженням бокових стінок таза у спеціалізованих центрах можна розглядати питання проведення розширеного хірургічного втручання на органах малого таза. Хірургічне лікування повинно бути спрямоване на повне видалення пухлини (R=0). Також при хірургічному лікуванні, за необхідності, можна застосовувати спеціальні методики (бічна розширена ендотазова резекція, нестандартні процедури) [IV, B].

- Хворим, які не є кандидатами на розширене хірургічне втручання, слід проводити системну хіміотерапію. Додаткове лікування може бути розглянуте залежно від відповіді на останню [IV, B].

Олігометастатичні рецидиви РШМ

- Локалізовані пара-аортальні, медіастинальні та/або навколоключичні рецидиви за межами раніше опромінених полів можна лікувати за допомогою радикальної ДПТ з хіміотерапією або без неї [IV, C].
- Терапевтичний ефект видалення вузлів/зменшення об'єму невідомий і повинен, за можливості, супроводжуватись ПТ [IV, C].
- Лікування олігометастазів в органах (легені, печінка тощо) слід обговорювати на мультидисциплінарному консилиумі, включаючи групу, що займається лікуванням метастазів в уражені органи. Залежно від розміру та локалізації варіантами лікування можуть бути локальна резекція, термоабляція, інтервенційна БТ або стереотаксична абляційна ПТ [IV, B].

Віддалені рецидиви та метастази РШМ

- Пацієнтки з рецидивами/метастазами повинні пройти повне клініко-діагностичне обстеження для оцінки ступеня поширеності захворювання та вибору найбільш правильного методу лікування, включаючи адекватну підтримуючу терапію [V, A].
- Хіміотерапія на основі препаратів платини ± бевацизумаб рекомендована для тих пацієнток з рецидивами/метастазами РШМ, які не отримували хіміотерапію, але за загальним станом можуть її адекватно перенести. Надається перевага таким схемам хіміотерапії – карбоплатин/паклітаксел та цисплатин/паклітаксел [I, A].
- Рекомендовано додавати бевацизумаб до хіміотерапії на основі препаратів платини після ретельної оцінки та обговорення з пацієнткою ризиків високої гастроінтестинальної/сечостатевої токсичності [I, A].
- Додавання пембролізумабу до хіміотерапії на основі препаратів платини рекомендовано пацієнткам з *PD-L1*-позитивними пухлинами, що оцінюється як комбінований позитивний бал 1 або більше [I, A].
- Пацієнткам із прогресуванням захворювання після першої лінії хіміотерапії на основі препаратів платини слід запропонувати лікування препаратом анти-*PD-L1* – атезолізумабом, за умови, що вони раніше не отримували імунотерапію [I, A].
- Пацієнток з віддаленими метастазами на момент встановлення діагнозу, які відповіли на системну хіміотерапію, можна розглядати для проведення додаткової дефінітивної ПТ органів малого тазу (включаючи адаптивну БТ під візуальним контролем в окремих випадках).
- Пацієнтам із залишковою олігометастатичною хворобою після системного лікування також можна розглянути додаткове регіональне лікування уражених ділянок (хірургічне втручання, термічна абляція, ПТ) [IV, C].

- Наполегливо рекомендується включати пацієнток з рецидивним/метастатичним захворюванням до участі у клінічних дослідженнях [V, A].

Подальше спостереження під час та після лікування/віддалені результати
Загальні рекомендації

- Пацієнтки повинні бути проінформовані та навчені на момент встановлення діагнозу та протягом усього наступного періоду спостереження щодо ознак/симптомів рецидиву та можливих побічних ефектів (лікарі, медсестри, брошури, відео тощо) [V, A].
- Мережа усіх постачальників медичних послуг має бути залучена до надання медичної допомоги хворим (наприклад, лікарі первинної допомоги, гінекологи, психологи, сексологи, фізіотерапевти, дієтологи, соціальні працівники) для подальшого спостереження [V, A].
- Стратегія подальшого спостереження має бути індивідуалізованою щодо інтенсивності, тривалості та видів процедур з урахуванням індивідуальної оцінки ризиків [V, A]. Доступні прогностичні моделі, такі як калькулятор річного ризику рецидиву, доступний на веб-сайті ESGO, можна використовувати для адаптації стратегії спостереження до конкретної пацієнтки [IV, B].
- Подальше спостереження має бути централізованим/координованим у центрі, що спеціалізується на лікуванні та спостереженні за онкогінекологічними хворими [IV, A].
- Це спостереження призначене для моніторингу відповіді захворювання, на лікування, виявлення рецидивів та скринінгу наступних первинних пухлин [V, B].
- Для покращення якості лікування слід проводити регулярний та систематичний моніторинг побічних ефектів та якості життя [V, A].
- Профілактика та раннє виявлення миттєвих і постійних симптомів, побічних ефектів різних методів лікування раку, а також індивідуальні потреби хворої у додатковій допомозі повинні бути визначені при встановленні діагнозу та контролюватись протягом усього подальшого спостереження [V, A].
- Слід виявляти і за можливості лікувати усі побічні ефекти, а саме фізичні та психосоціальні [V, A].
- Рекомендується розробка індивідуального плану моніторингу виживаності і догляду [V, B].
- Рекомендації щодо здорового способу життя повинні включати відмову від куріння, регулярні фізичні вправи, здорове харчування та контроль ваги [V, B].
- Клінічні дослідження повинні бути націлені на тривалу виживаність онкологічних хворих та повинні включати результати, пов'язані з пацієнткою [V, B].
- Повинен бути встановлений контроль якості медичної допомоги [V, B].

- Кожен візит має складатися з наступного: [V, A]:
 - Анамнез захворювання (включаючи виявлення відповідних симптомів та побічних ефектів)
 - Фізикальне обстеження (включаючи огляд у дзеркалах та бімануальне дослідження тазу).
 - Радіологічні та лабораторні обстеження слід проводити лише з урахуванням ризиків рецидиву, симптомів або результатів обстежень, що свідчать про рецидив та/або побічну дію.
 - Регулярний перегляд даних по виживаності хворих спільно з іншими постачальниками медичних послуг.
- Онкологічне спостереження:
 - Пацієнтки повинні бути проінформовані про симптоми та ознаки потенційного рецидиву [V, A].
 - Жінкам із симптомами слід застосовувати відповідні візуалізаційні дослідження (МРТ, УЗД для оцінки органів малого тазу, КТ або ПЕТ-КТ для системної оцінки) [IV, A].
 - У разі підозри на персистенцію пухлини, рецидив чи інший первинний рак настійно рекомендується гістологічна верифікація [V, A].
 - Цитологічне дослідження культі піхви не рекомендується [IV, D].
 - Після органозберігаючого лікування, наступне спостереження має включати ВПЛ-тестування (через 6–12 та 24 міс.) [V, A].
- Моніторинг якості життя та побічних ефектів
 - Якість життя та побічні ефекти повинні регулярно оцінюватися лікарями/медсестрами та, за можливості, пацієнтками (використовуючи результати, пов'язані з пацієнтками). Слід заохочувати самозвіт пацієнток про побічні ефекти під час та після лікування з такою самою частотою, що й візити до лікаря [IV, B].
 - Контрольний перелік потенційних основних побічних ефектів повинен бути включений до моніторингу виживаності хворих та плану догляду (наприклад, сексуальна дисфункція, лімфедема, симптоми менопаузи та остеопороз, сечостатеві та шлунково-кишкові розлади, хронічний біль, стомлюваність) [IV, A].
 - Після ХПТ та БТ хворих слід проконсультувати щодо заходів сексуальної реабілітації, включаючи використання вагінальних розширювачів. Показано призначення препаратів естрогену для зовнішнього застосування [IV, B].
 - Замісна гормональна терапія показана пацієнткам з передчасною менопаузою після лікування РШМ, вона повинна відповідати стандартним рекомендаціям ведення жінок при менопаузі [IV, B].

Коментар робочої групи: лікування менопаузальних порушень, передчасної менопаузи у жінок в Україні проводиться відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної

(високоспеціалізованої) медичної допомоги «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді» затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 17 червня 2022р. № 1039.

Зміни способу життя та зміни фізичних навантажень також можуть допомогти [V, C].

- У пацієнок з ранньою менопаузою слід регулярно оцінювати стан кісток [V, B].

Подальше спостереження після дефінітивної ХПТ та БТ

- Подальше спостереження повинно проводитися/координуватися лікарем, який має досвід спостереження після ПТ та БТ, включаючи моніторинг ранніх та пізніх побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням [V, A].
- Для оцінки відповіді захворювання на лікування необхідно використовувати той самий метод візуалізації, який застосовувався на початку лікування [V, B].
- Не слід проводити рутинну біопсію для оцінки повної ремісії [IV, D].
- Цитологічне дослідження не рекомендується для виявлення рецидиву захворювання після ПТ [IV, D].
- Візуалізацію (МРТ органів малого таза ± КТ або ПЕТ-КТ) необхідно проводити не раніше як через 3 місяці після завершення лікування [IV, B].
- У пацієнок з невизначеною повною ремісією - через 3 місяці після ПТ та оцінку відповіді слід повторити через додаткові 2–3 місяці з біопсії, якщо є показання [IV, B].

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА ПАЛІАТИВНА ТЕРАПІЯ

Загальні рекомендації

- Рання паліативна допомога, інтегрована з онкологічним лікуванням, повинна пропонуватися клінічною командою усім пацієнткам з діагностованим РШМ на пізніх стадіях з метою усунення симптомів та покращення якості життя. До ведення таких хворих має бути залучений мультидисциплінарний підхід з обговоренням та плануванням індивідуального лікування певних симптомів [IV, A].

Хронічний больовий синдром

- Опіоїди є основними анальгетиками для лікування помірного та сильного болю, що пов'язаний з онкозахворюванням; перший варіант – пероральний морфін [I, A]; але й інші опіоїди та альтернативні шляхи введення (трансдермальне, підшкірне) можуть знадобитися в певних ситуаціях (наприклад, кишкова непрохідність, проблеми з ковтанням, ниркова недостатність) [III, B].
- Невропатичний біль, що пов'язаний з онкозахворюванням, повинен лікуватися комбінацією опіоїдів та ретельно дозованих ад'ювантів

(габапентин, прегабалін, дулоксетин та трициклічні антидепресанти), за умови недостатнього знеболення при застосуванні опіоїдів [III, B].

- У випадку сильного тазового болю, що не піддається лікуванню опіоїдами, можуть допомогти інші процедури, такі як блокада сплетення або методи спінальної аналгезії [III, B].
- Застосування паліативної ДПТ (якщо це можливо) ефективне у випадку прогресування хвороби в тазу та за наявності метастазів у кістках. [IV, B].

Ниркова недостатність

- Відведення сечі за допомогою сечовідного стенту або черезшкірної нефростоми можна розглядати для лікування ниркової недостатності, що спричинена пухлинною обструкцією. Немає чітких рекомендацій, щоб передбачити, які пацієнтки отримають користь від цих процедур з точки зору виживаності та якості життя, і покази до цих процедур повинні бути ретельно обговорені [IV, C].

Злоякісна кишкова непрохідність

- Медикаментозне лікування кишкової непрохідності складається з антисекреторних, глюкокортикостероїдних та протиблювотних препаратів. Встановлення назогастрального зонда рекомендується, якщо блювання та дискомфорт зберігаються, незважаючи на медикаментозне лікування. Хірургічні процедури можна розглянути в окремих хворих [IV, B].

Вагінальні кровотечі та кров'янисті виділення

- У разі вагінальної кровотечі рекомендується вагінальна тампонада, інтервенційна радіологія (селективна емболізація) або паліативна ПТ (якщо це можливо). Немає достатньо доказів, що ці методи лікування мають перевагу один над одним. У разі значної рефрактерної кровотечі можна розглянути можливість проведення паліативної седації. Виділення з піхви з неприємним запахом можна зменшити за допомогою промивання піхви та застосування вагінальних таблеток з метронідазолом [IV, B].

Психосоціальні страждання

- Хворим на поширений РШМ необхідний мультидисциплінарний підхід лікарів, медсестер, психологів, соціальних працівників та працівників громадської охорони здоров'я, щоб впоратися з психосоціальними та духовними стражданнями, пов'язаними із соціальною стигмою через захворювання статевих органів, вагінальні виділення з неприємним запахом тощо [IV, A].

РАК Ш/М ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Загальні рекомендації

- Кожна пацієнтка, у якої діагностовано РШМ під час вагітності, має бути проконсультована мультидисциплінарною командою. Ця команда має

складатися з експертів у галузі онкогінекології, неонатології, акушерства, патоморфології, анестезіології, радіаційної онкології, медичної онкології, психоонкології та духовно-етичного консультування. Можна розглянути можливість консультування національного або міжнародного комітету з питань онкології [V, A].

- Враховуючи широкий спектр терапевтичних можливостей, мультидисциплінарна команда повинна рекомендувати план лікування відповідно до наміру пацієнтки, стадії пухлини та гестаційного терміну вагітності на момент встановлення діагнозу РШМ. Основною метою лікування, що рекомендується, є онкологічна безпека вагітної жінки, а також виживання плода без додаткових ускладнень [V, A].
- Лікування хворих на РШМ при вагітності повинно проводитися виключно в онкогінекологічних центрах, що мають зв'язок з перинатальним центром вищого рівня, який має досвід в усіх аспектах онкологічної терапії вагітних та інтенсивної терапії недоношених новонароджених [V, A].

Клінічна та радіологічна діагностика

- Клінічне обстеження та гістологічна верифікація РШМ є обов'язковими [IV, A].
- Гістологічне підтвердження діагнозу може бути одержано за допомогою біопсії під контролем кольпоскопії або малого конусоподібного висічення ш/м (доречно тільки протягом першого триместру вагітності, ендocerвікальне вишкрібання протипоказано) [IV, C].
- Переважними методами візуалізації для клінічного стадіювання у пацієнток з РШМ під час вагітності є МРТ органів малого таза або експертне УЗД під час первинного обстеження. Слід уникати контрастних речовин на основі гадолінію [III, A].
- Виконання під час вагітності дифузійно-зваженої МРТ всього тіла для діагностики ураження ЛВ та віддалених метастазів дозволяє уникнути необхідності застосування гадолінієвого контрасту та опромінення. Якщо немає можливості виконати дифузійно-зважену МРТ всього тіла, то альтернативним методом обстеження є КТ грудної клітки з екрануванням черевної порожнини. Слід уникати застосування ПЕТ-КТ під час вагітності [IV, B].

Онкологічний ведення

- Пухлинне ураження підозрілих ЛВ має бути підтверджене гістологічно через його прогностичну значущість та вплив на тактику ведення хворих з вагітністю до 24 тижнів гестації (життєздатність плода) [IV, A].
- Малоінвазивний підхід можна розглянути до 14–16 тижнів гестації; проте концепція біопсії СЛВ з використанням індоціаніну зеленого все ще знаходиться на експериментальному етапі [IV, C].
- Доступні кілька методів лікування, які слід обговорити з хворою, беручи до уваги стадію пухлини, термін вагітності та бажання пацієнтки [IV, B]:

- Відтермінувати онкологічне лікування до дозрівання плода (за можливості >34 тижнів гестації) та розпочати спеціальне лікування відразу після пологів шляхом кесаревого розтину. Цей варіант можна розглянути, якщо наближається термін пологів чи зрілості плода.
- Конусоподібне висічення або проста трахелектомія за умови повного видалення пухлини, отримання чистих країв резекції і виконання стадіювання ЛВ, якщо необхідно, при бажанні пацієнтки зберегти вагітність.
- Радикальне хірургічне лікування чи дефінітивна ХПТ відповідно до стадії захворювання рекомендовано проводити після переривання вагітності, якщо жінка вирішує не зберігати її. Переривання вагітності рекомендується перед будь-яким онкологічним лікуванням після першого триместру, а також евакуація плода перед ХПТ.
- Проведення хіміотерапії до терміну вагітності 37 тижнів гестації і початок спеціального лікування відразу після пологів шляхом кесаревого розтину. Рекомендується, як мінімум, 2-тижневий інтервал між хіміотерапією та хірургічним втручанням. У пацієток з місцево-поширеними формами РШМ або залишковою пухлиною після хірургічного втручання, яку неможливо повністю видалити (ризик передчасного розриву амніотичних оболонок та/або цервікальної недостатності), хіміотерапію на основі цисплатину або карбоплатину можна розпочинати після 14 тижнів вагітності. Можливе поєднання з таксанами. Бевацизумаб та таргетні препарати протипоказані.
- Перед початком кожного циклу хіміотерапії слід проводити оцінку відповіді на лікування шляхом клінічного обстеження та трансвагінального або трансректального УЗД. Якщо після 2 циклів хіміотерапії під час вагітності не отримано позитивної відповіді захворювання на лікування, то необхідно переглянути тактику лікування.

Ведення вагітності

- Спонтанні пологи мають негативний прогностичний вплив для хворих на РШМ під час вагітності. Таким чином, рекомендованим способом розродження є кесарів розтин [IV, B].
- Під час кесаревого розтину має бути проведено остаточне спеціальне лікування, яке відповідає лікуванню невагітних жінок, обов'язково враховуючи терапію, яка вже проводилася під час вагітності [IV, A].

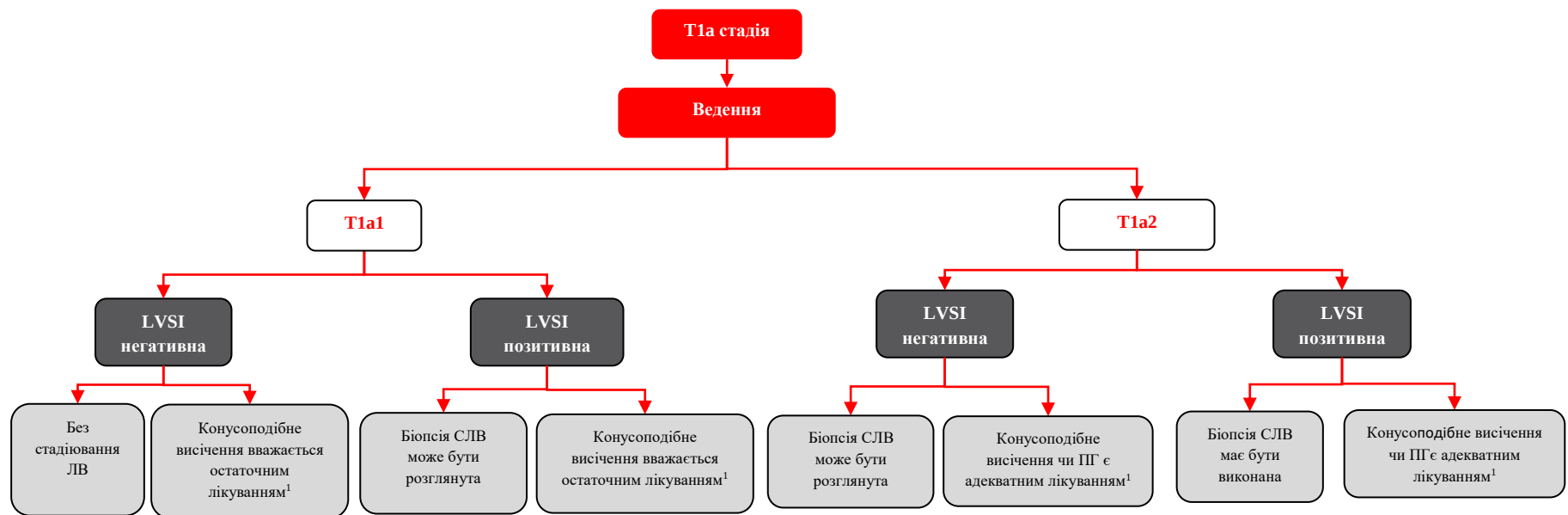
РІДКІСНІ ПУХЛИНИ

- Патогістологічний діагноз рідкісних пухлин ш/м потребує підтвердження експерта патоморфолога (друга думка) [IV, A].
- Лікування та ведення хворих з рідкісними пухлинами ш/м повинно бути централізованим, та виконуватися у спеціалізованих центрах з обговоренням на мультидисциплінарних консилиумах [IV, A].

Коментар робочої групи: вважаємо за доцільне додати рекомендації щодо принципів діагностики, лікування та ведення РШМ T1a стадії за протоколами NCCN [15].

АЛГОРИТМИ ЛІКУВАННЯ

Ведення при T1a стадії



¹Пацієнткам з аденокарциномою, які завершили репродуктивні плани, слід запропонувати ПГ

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ВЕДЕННЯ РШМ Т1а стадії (алгоритм 1а, 1б)

Алгоритм №1а

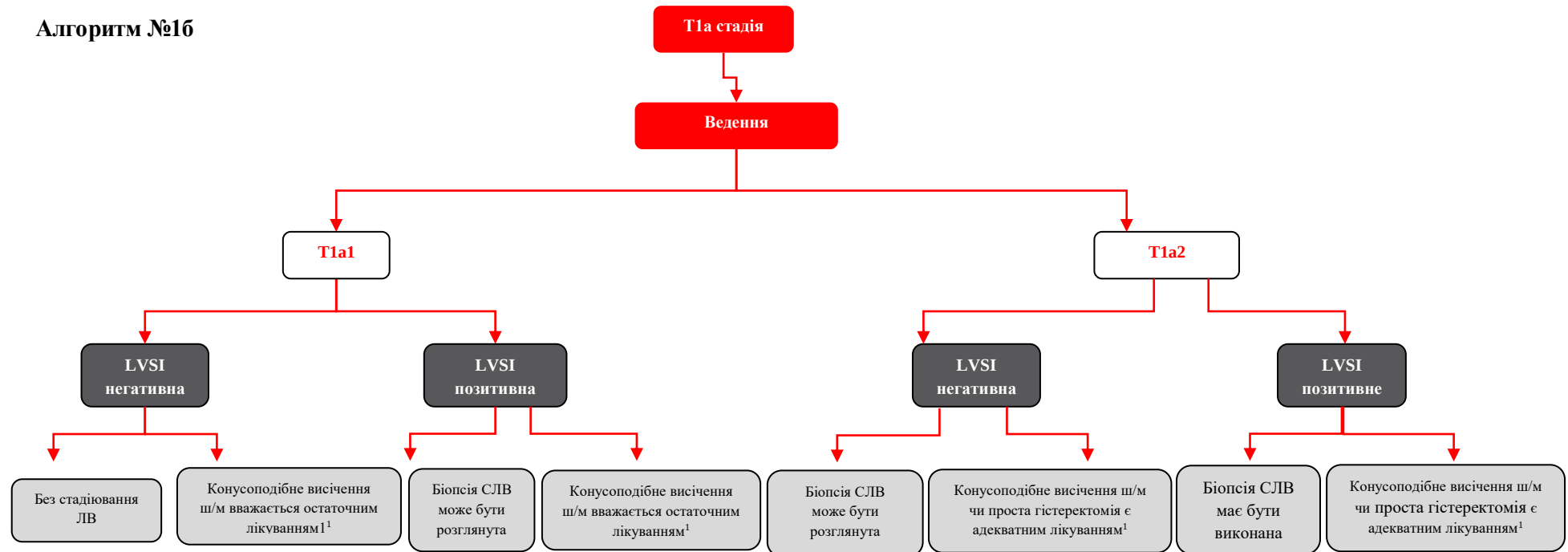


¹Діагноз РШМ Т1а стадії має базуватися на результатах ПГД конізації (або ексцизії), який досліджений експертним патологом із точним вимірюванням глибини інвазії, стану краю зрізу, супутньої патології та надійної оцінки LVSI.

²На хірургічних краях зразка конуса не повинно бути інвазивних і передінвазивних уражень (за винятком уражень низького ступеня LSIL).

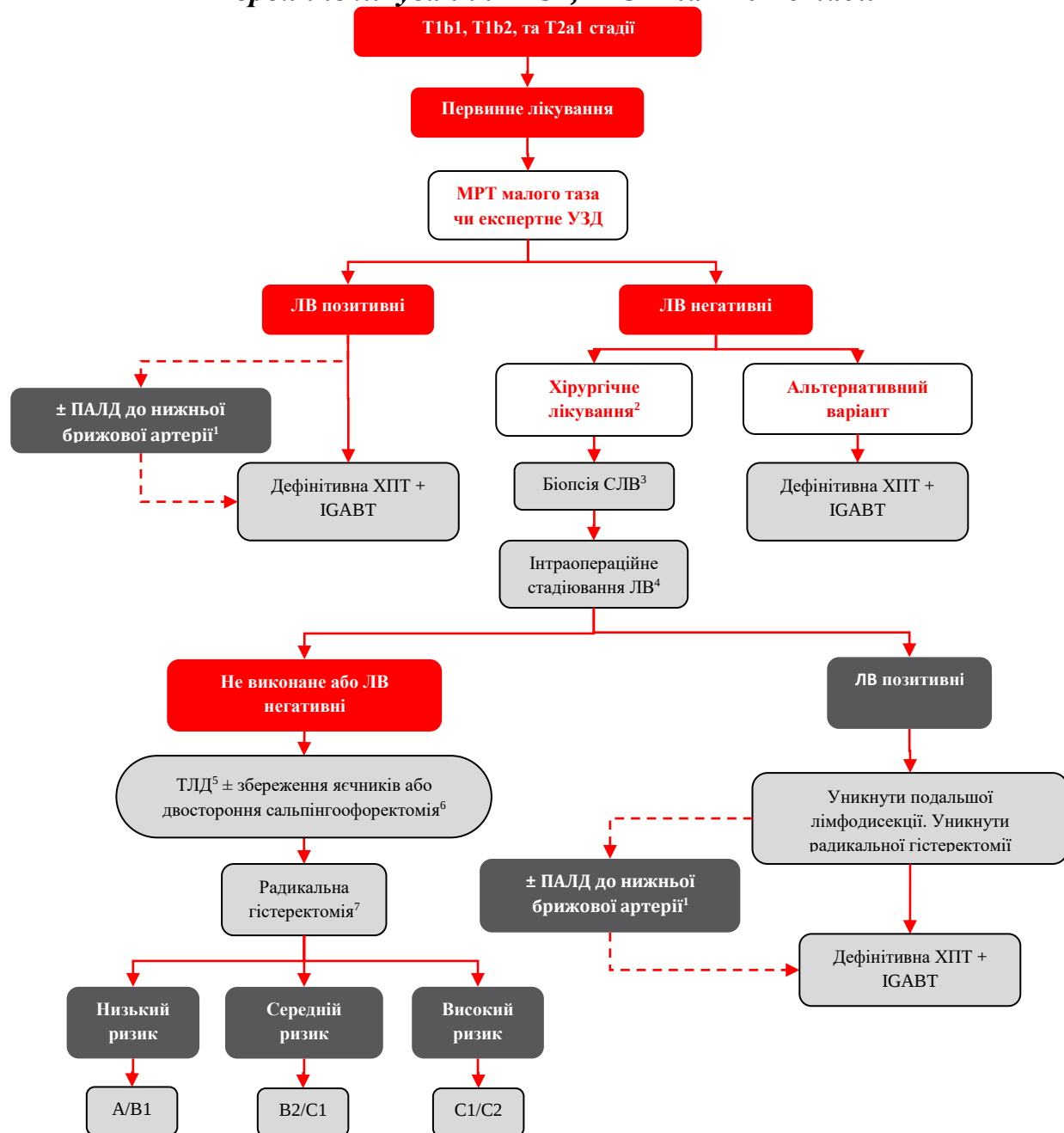
³У разі позитивних країв (за винятком уражень низького ступеня в ектоцервіксі LSIL) слід виконати повторну конізацію щоб виключити більш поширене інвазивне захворювання.

Алгоритм №16



¹Пацієнткам з аденокарциномою, які завершили репродуктивні плани, слід запропонувати просту гістеректомія

Первинне лікування T1b1, T1b2 та T2a1 стадії



¹ ПАЛД, принаймні, до нижньої брижової артерії, може розглядатися з метою стадіювання;

² Лапаротомія є стандартним підходом для всіх процедур, що включають радикальну параметректомію. Малоінвазивні хірургічні втручання є прийнятним підходом для стадіювання ЛВ;

³ Перед ТЛД слід виконати біопсію СЛВ. Якщо у СЛВ не виявлено метастази з двох боків, ТЛД повинна включати видалення лімфатичної тканини з усіх традиційних ділянок, включаючи затульну ямку, зовнішні клубові ділянки, загальні клубові ділянки і пресакральну ділянку;

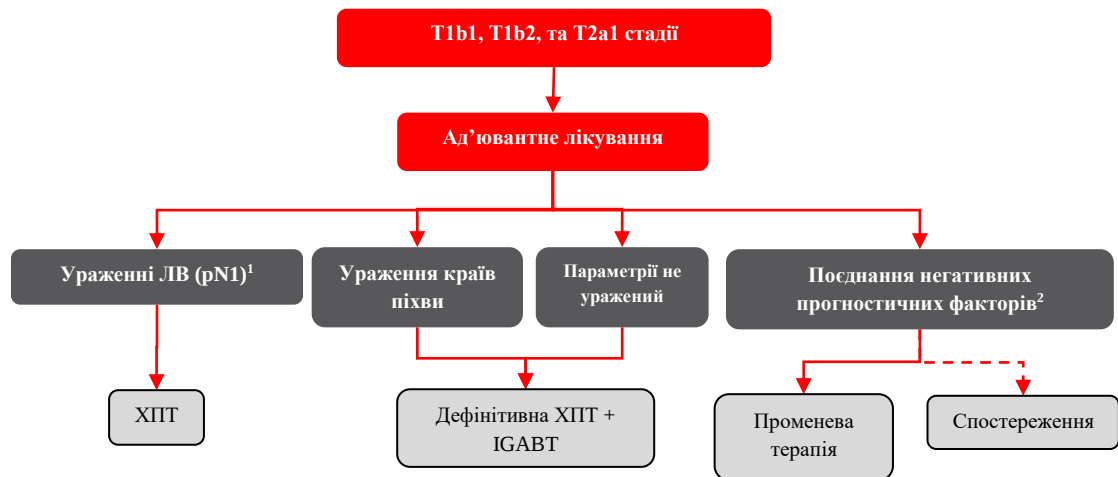
⁴ Рекомендується інтраопераційна оцінка стану ЛВ (оцінка заморожених зразків). СЛВ з обох боків таза та/або будь-які підозрілі ЛВ повинні бути відправлені на термінове гістологічне дослідження;

⁵ Якщо СЛВ негативні за даними гістологічного дослідження заморожених зразків, слід виконати системну ТЛД як стандартне стадіювання ЛВ. Якщо СЛВ негативні з обох боків у ділянці таза на рівні I (нижче клубової біфуркації), лімфодисекція може бути обмежена рівнем I;

⁶ Збереження яєчників слід обговорювати з жінками репродуктивного віку з плоскоклітинним раком, можна розглядати при ВПЛ-асоційованій аденокарциномі та не рекомендується при ВПЛ-неасоційованих аденокарциномах. При збереженні яєчників слід виконати двобічну сальпінгектомію;

⁷ Тип радикальної гістеректомії (обсяг параметральної резекції, тип A-C2) повинен ґрунтуватися на наявності прогностичних факторів ризику, виявлених до операції, таких як розмір пухлини, максимальна стромальна інвазія та стан LVSI. Повний опис операції, який використовується для радикальної гістеректомії, має бути представлений у хірургічному звіті. Рекомендується використовувати модифіковану класифікацію Querleu-Morrow 2017 року.

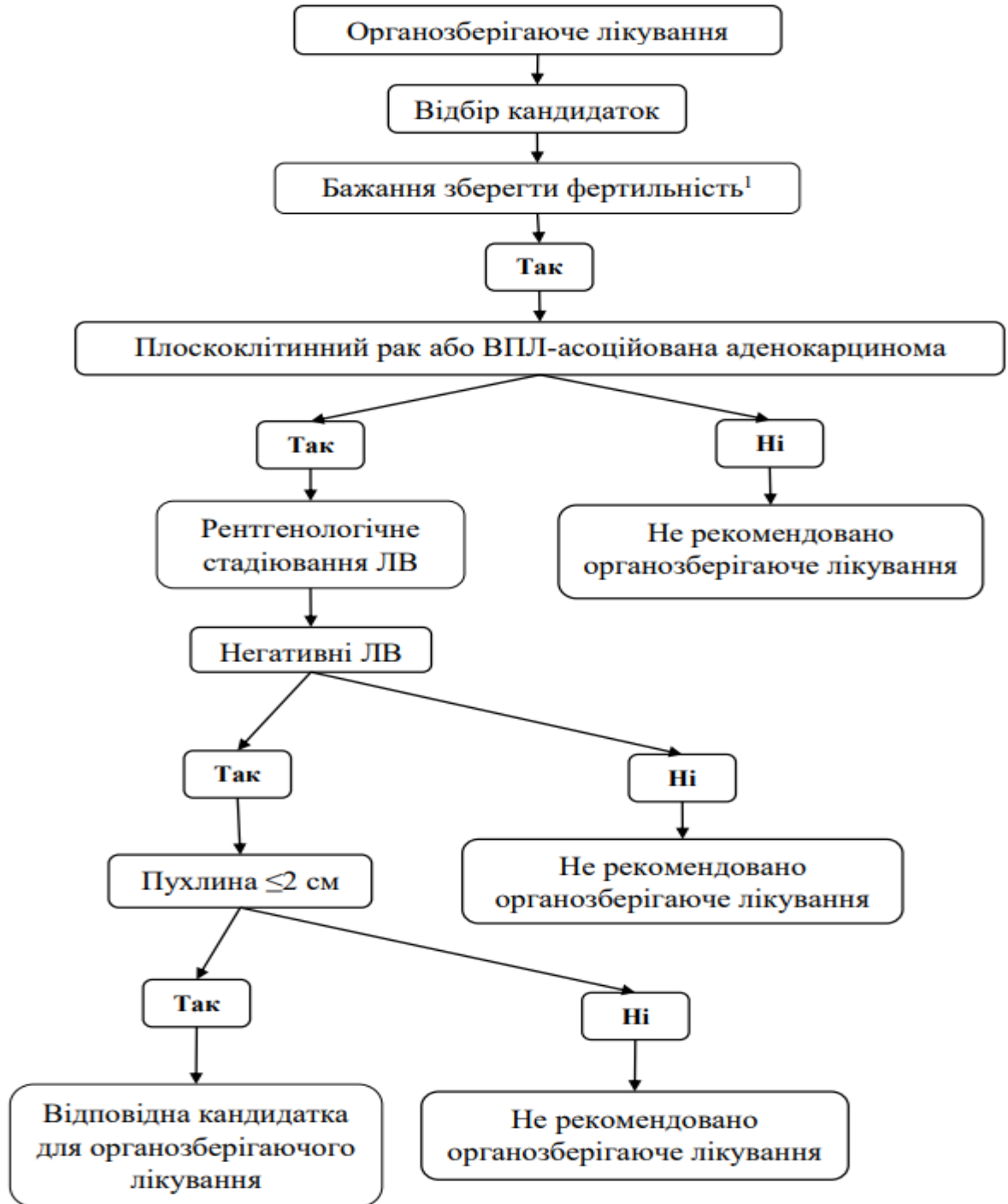
Ад'ювантне лікування T1b1, T1b2 та T2a1 стадії



¹ Ад'ювантна ХПТ показана пацієнткам з метастатичним ураженням тазових ЛВ (макрометастази pN1 або мікрометастази pN1(mi) при заключній патологічній оцінці. А також за умови виявлення в СЛВ лише ізольованих пухлинних клітин, хоча їхнє прогностичне значення залишається невизначеним;

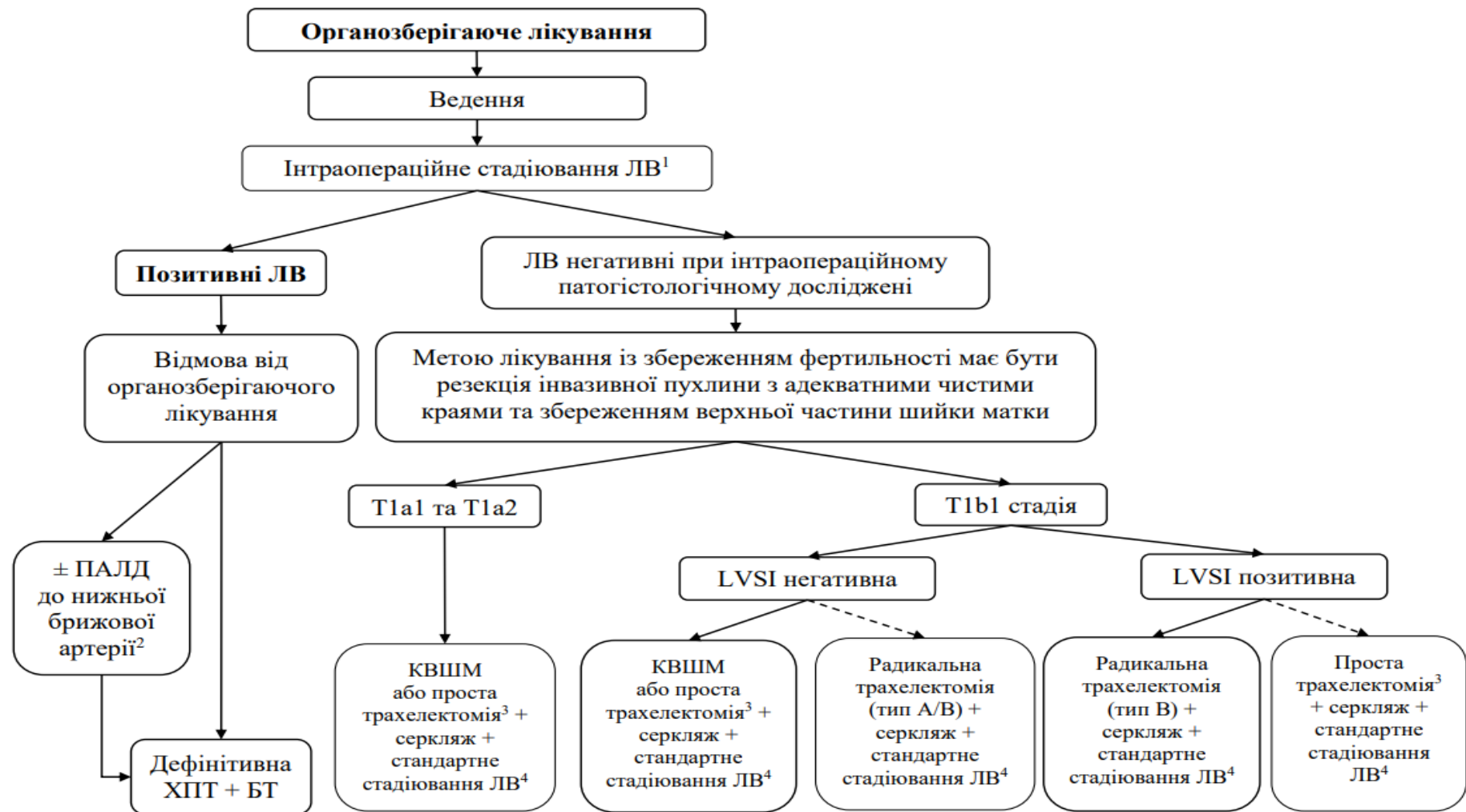
² Ад'ювантну ПТ слід розглядати у групі проміжного ризику (поєднання факторів ризику у заключному патогістологічному дослідженні, таких як розмір пухлини, LVSI та глибина стромальної інвазії). Якщо при таких ситуаціях було виконано адекватний тип радикальної гістеректомії, спостереження є альтернативним варіантом, особливо у закладах, які мають досвід у такому підході.

Органозберігаюче лікування – відбір кандидаток



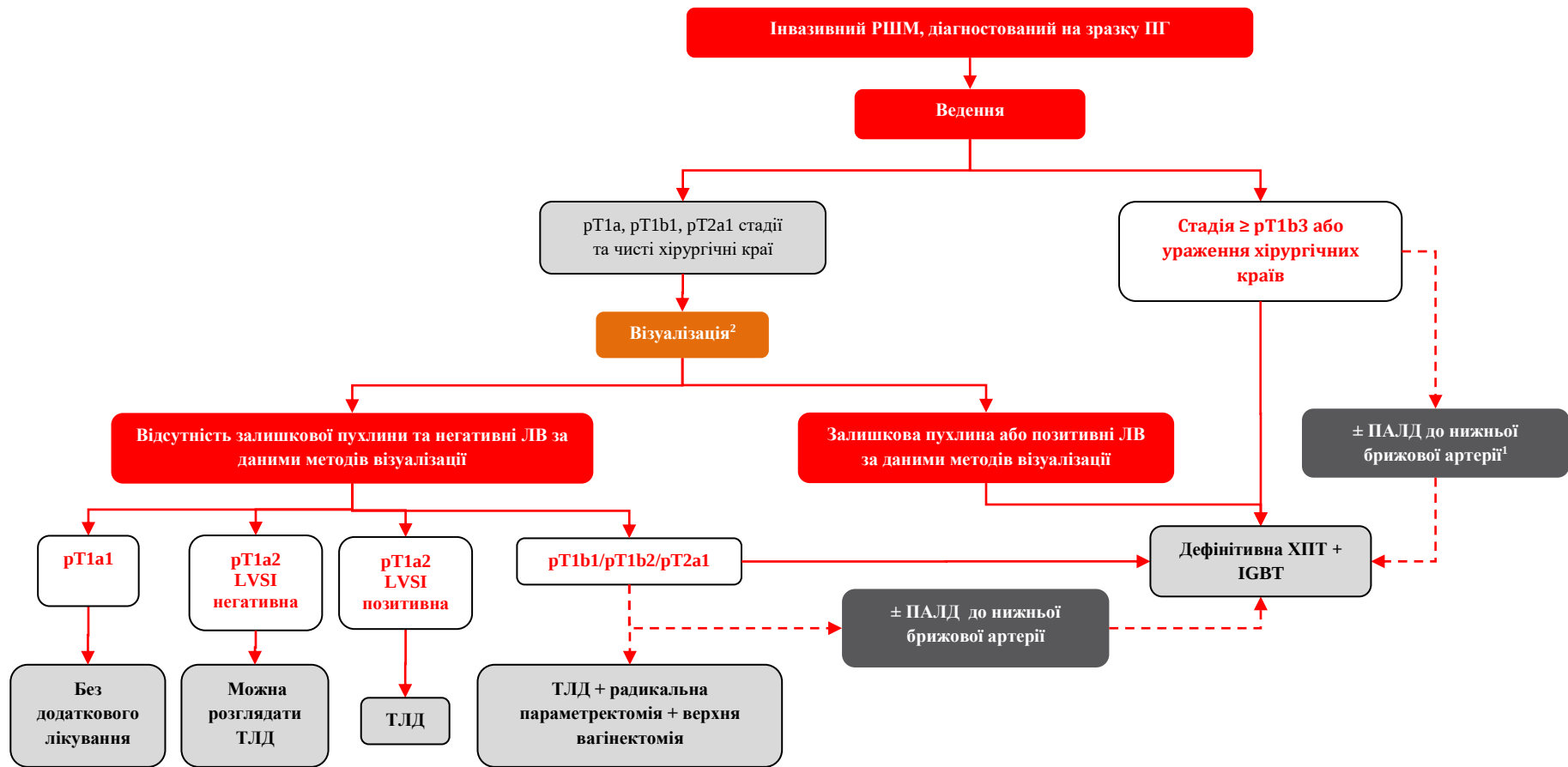
1. Стадіювання тазових ЛВ (СЛВ) завжди має бути першим кроком у кожній процедурі органозберігаючого лікування (за винятком T1a1 стадії, негативна LVSI). Усі СЛВ з обох боків таза та будь-які підозрілі ЛВ мають бути відправлені на термінове гістологічне дослідження методом заморожених зразків. Якщо СЛВ не вдається виявити на жодному з боків таза, слід виконати системну ТЛД на кожному боці. Настійно рекомендується інтраопераційна оцінка стану ЛВ.

Органозберігаюче лікування – ведення



1. Стадіювання тазових ЛВ (СЛВ) завжди має бути першим кроком у кожній процедурі органозберігаючого лікування (за винятком T1a1 стадії, негативна LVSI). Усі СЛВ з обох боків та будь-які підозрілі ЛВ мають бути відправлені на термінове ПГД методом заморожених зрізів. Якщо СЛВ не вдається виявити на жодному з боків, слід виконати системну ТЛД з двох боків. Настійно рекомендується інтраопераційне ПГД ЛВ;
2. ПАЛД, принаймні до нижньої брижової артерії, може розглядатися з метою стадіювання;
3. У хворих без глибокого стромального ураження та з високою ймовірністю отримання адекватних чистих країв ш/м може бути розглянута проста трахелектомія;
4. Стадіювання ЛВ проводиться згідно з принципами ведення ранніх стадій.

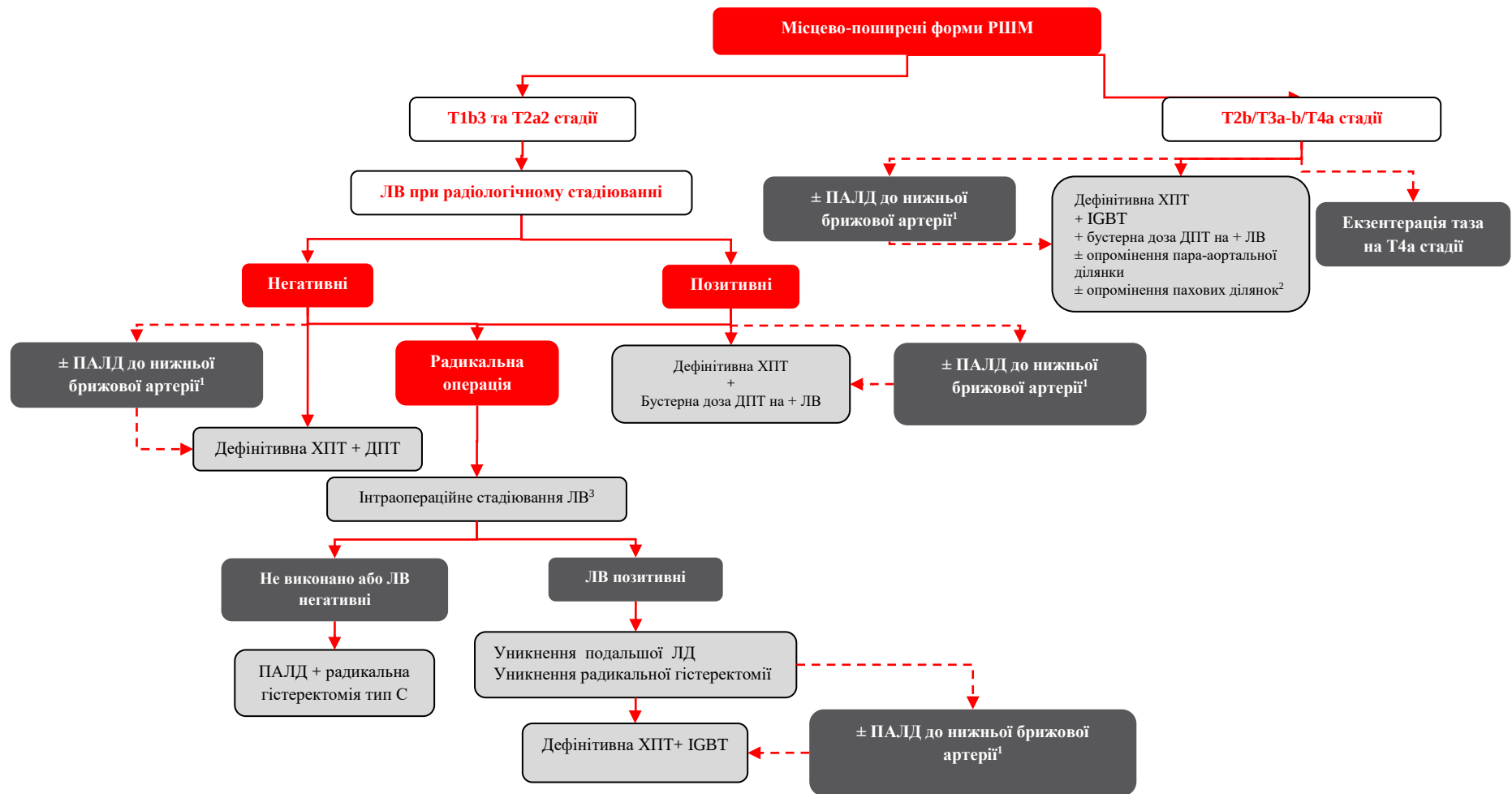
Інвазивний РШМ, діагностований на зразку простої гістеректомії



¹ПАЛД, принаймні до нижньої брижової артерії, можна виконувати з метою стадіювання;

²Оптимальне радіологічне обстеження виконується згідно з тими самими рекомендаціями, як і при стандартному веденні.

Ведення пацієнток з місцевопоширеними формами РШМ

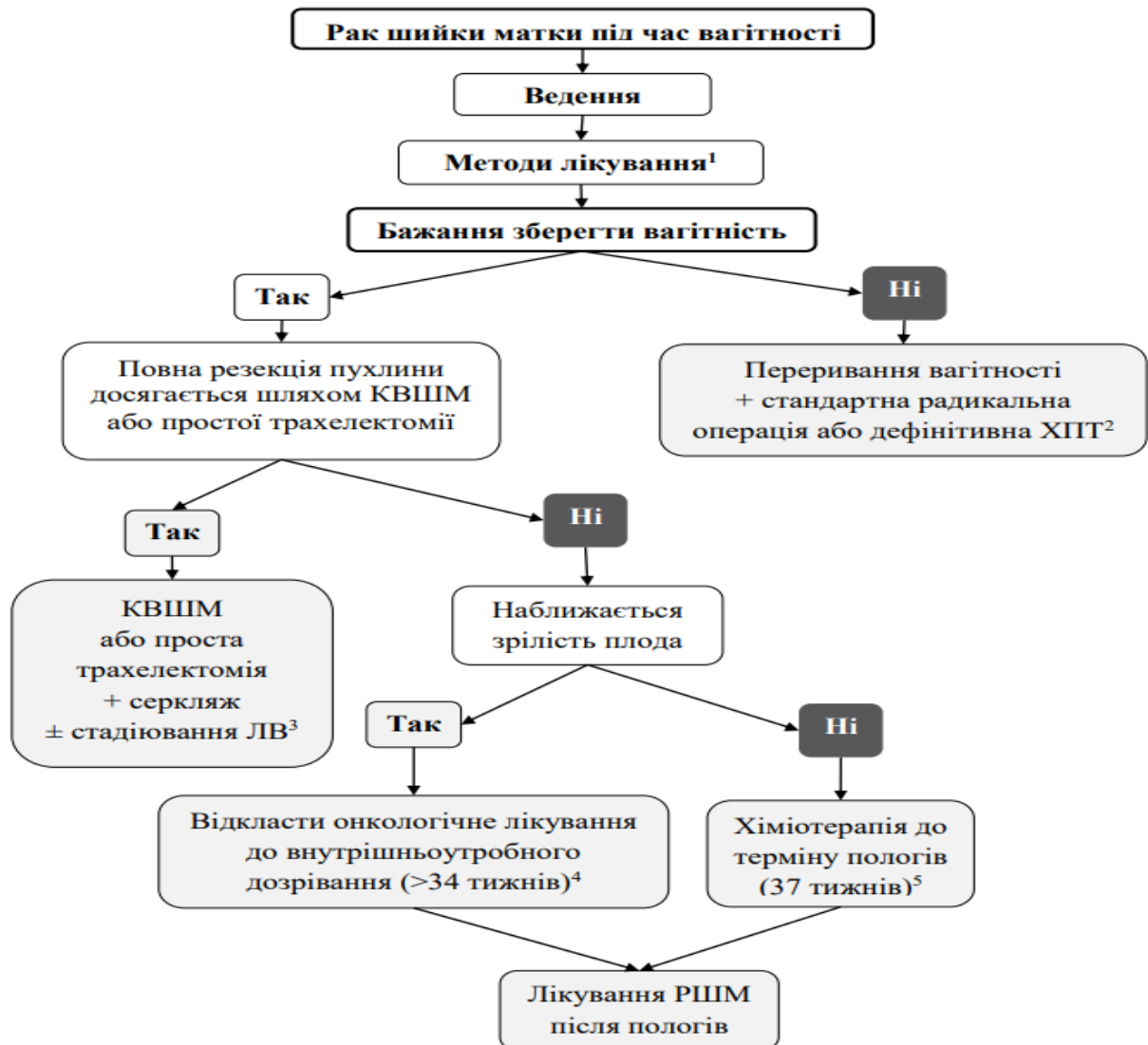


¹ПАЛД, принаймні до нижньої брижової артерії, можна виконувати з метою стадіювання;

²Показання до планового опромінення пара-аортальної ділянки можуть ґрунтуватися на кількості позитивних ЛВ 1-го рівня (зовнішні клубові, обтураторні, внутрішні клубові) за результатами візуалізації (наприклад, >2 позитивних ЛВ). А також завжди слід застосовувати у пацієнток, у яких за даними методів візуалізації є хоча б один позитивний ЛВ на рівні 2 (загальні клубові) та вище. Промежину також потрібно опромінювати у хворих з пухлинним ураженням нижньої третини піхви;

³Стадіювання ЛВ має відповідати тим самим принципам, як і при T1b1–2 стадії.

Рак шийки матки під час вагітності



¹. Доступні кілька методів лікування, які слід обговорити з пацієнткою, беручи до уваги стадію пухлини, гестаційний термін вагітності та побажання пацієнтки: відтермінування онкологічного лікування до дозрівання плода (по можливості >34 тижнів вагітності) і розпочати спеціальне лікування відразу після пологів шляхом кесаревого розтину;

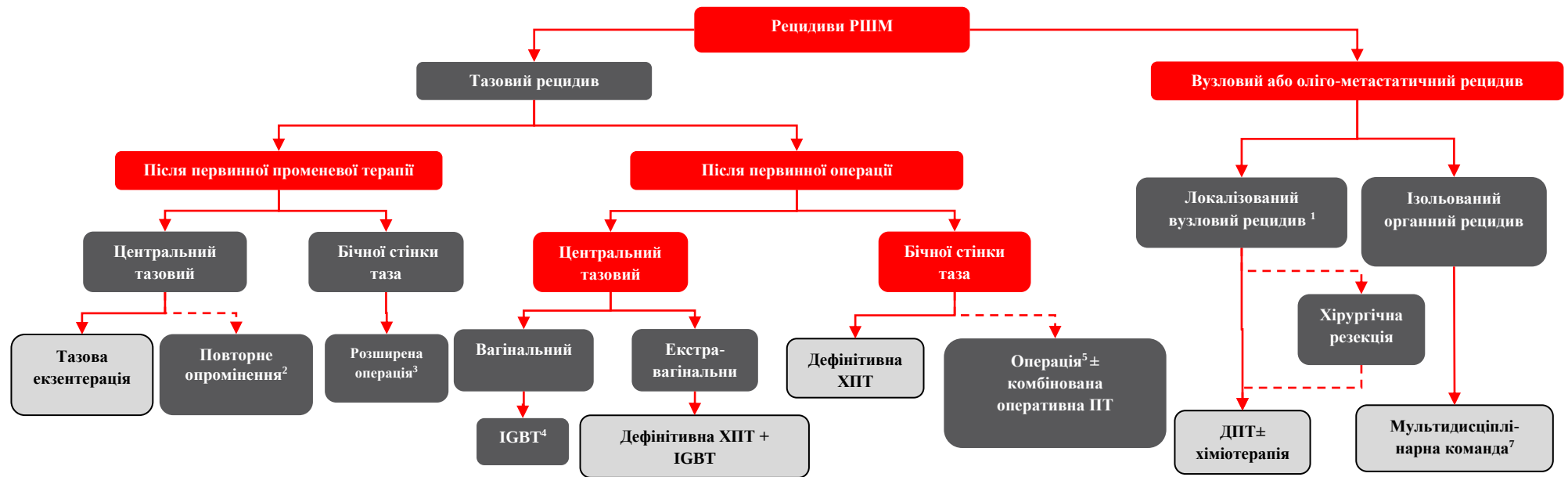
². Стандартне лікування відповідно до стадії захворювання, рекомендоване поза вагітністю, якщо жінка вирішує не зберігати вагітність. Переривання вагітності рекомендується перед будь-яким лікуванням після першого триместру та евакуація плода перед ХПТ;

³. Основна мета полягає в тому, щоб повністю видалити пухлину, отримати чисті краї і при необхідності виконати стадіювання лімфовузлів з наміром зберегти вагітність;

⁴. Цей варіант можна розглянути, якщо наближається зрілість плода;

⁵. У пацієнок з місцево-поширеними формами захворювання або залишковою пухлиною після хірургічного лікування, яку неможливо повністю видалити (ризик передчасного розриву амніотичних оболонок та/або недостатності ш/м), хіміотерапію на основі цисплатину або карбоплатину можна починати після 14 тижнів вагітності. Можливе поєднання ХТ з таксанами. Бевацизумаб та таргетні препарати протипоказані. Перед початком кожного циклу хіміотерапії слід проводити оцінку відповіді на лікування шляхом клінічного обстеження та трансвагінального або трансректального УЗД. Якщо після двох циклів хіміотерапії під час вагітності не отримано позитивної відповіді захворювання на лікування, то необхідно переглянути тактику лікування. Рекомендовано як мінімум двотижневий інтервал між хіміотерапією та хірургічним втручанням.

Рецидиви РШМ



¹Локалізовані пара-аортальні, медіастинальні та/або навколочлечичні рецидиви за межами раніше опромінених полів можна лікувати за допомогою дефінітивної ДПТ з хіміотерапією або без неї;

² Повторне опромінення з адаптивною БТ під візуальним контролем при центральних рецидивах може бути розглянуте в окремих пацієнтів з урахуванням поширеності захворювання або терміну після первинної ПТ та первинно введеної загальної дози;

³ У пацієнок з ураженням бокових стінок таза можна проводити розширену операцію на органах малого таза у спеціалізованих центрах. Хірургічне лікування повинно бути спрямоване на повне видалення пухлини (R=0). А також при хірургічному лікуванні за необхідності можна застосовувати спеціальні методики (бічна розширена ендотазова резекція, нестандартні процедури);

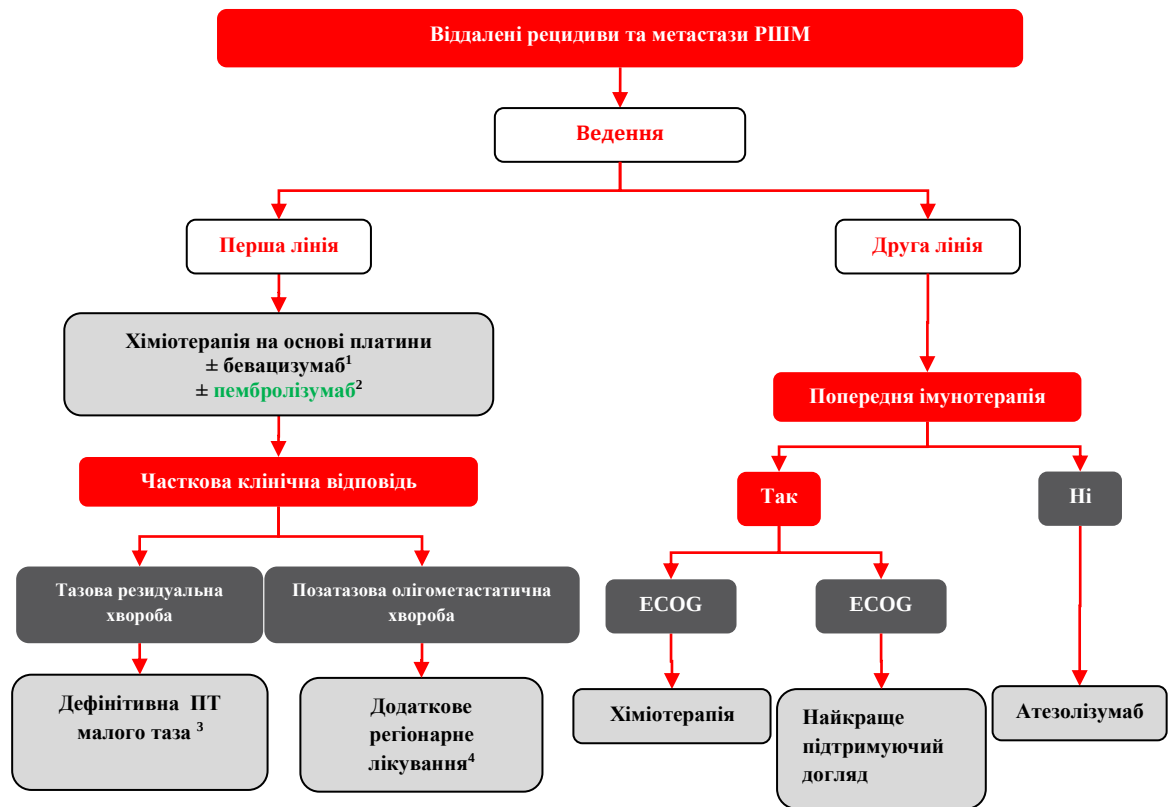
⁴ Невеликі поверхневі метастази (тобто товщиною <5 мм) у піхві можна лікувати за допомогою БТ під візуальним контролем (IGBT);

⁵ У разі відсутності умов для проведення самостійної ДПТ можна розглянути розширену операцію органів малого таза. Хірургічне лікування повинно бути спрямоване на повне видалення пухлини (R=0). А також при хірургічному лікуванні за необхідності можна застосовувати спеціальні методики (бічна розширена ендотазова резекція, нестандартні процедури);

⁶ Комбіновані оперативні та променеві процедури з використанням інтраопераційної ПТ або БТ є варіантом, якщо неможливо отримати чисті хірургічні краї;

⁷ Залежно від розміру та локалізації варіантами лікування можуть бути локальна резекція, термоабляція, інтервенційна БТ або стереотаксична абляційна ПТ.

Віддалені рецидиви та метастази РШМ



ECOG: Східна кооперативна онкологічна група

¹. Додавання бевацизумабу до хіміотерапії на основі платини рекомендується, коли ризик значної гастроінтестинальної/сечостатевої токсичності був ретельно оцінений та обговорений з пацієнткою;

². Додавання пембролізумабу до хіміотерапії на основі препаратів платини рекомендується пацієнткам з PD-L1-позитивними пухлинами, які оцінюються як комбінований позитивний бал 1 або більше;

³. Пацієнтки з віддаленими метастазами на момент встановлення діагнозу, які відповіли на системну хіміотерапію, можуть бути розглянуті для додаткової радикальної ПТ таза (включаючи БТ в окремих випадках);

⁴. Особи з залишковим олігометастатичним захворюванням після системного лікування можуть бути розглянуті для додаткового регіонарного лікування (хірургія, термоабляція, ПТ) уражених ділянок;

⁵. Пацієнткам із прогресуванням після першої лінії хіміотерапії на основі платини слід запропонувати анти PD-L1 атезолізумаб, якщо вони раніше не отримували імунотерапію.

ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Дефінітивна ХПТ та БТ

Загальні аспекти

Дефінітивне лікування (тобто без хірургічного лікування) складається з променевої терапії (ДПТ) із супутньою хіміотерапією на основі препаратів платини та брахітерапії (БТ). Уникнення перерв і затримок у лікуванні є важливим для запобігання прогресування та прискореної репопуляції пухлинних клітин. Тому, загальний період лікування, включаючи БТ, не повинен перевищувати 7 тижнів.

Коментар робочої групи: вважаємо за доцільне надати рекомендації щодо принципів променевої терапії РШМ за протоколами NCCN [15].

Уся програма лікування має бути завершена протягом 8 тижнів. Допускається збільшення тривалості курсу лікування за наявності факторів ризику: виражені променеві реакції (цистит, ентерит, суттєві гематологічні порушення, зокрема, панцитопенія).

Брахітерапія є критично важливим компонентом дефінітивної ПТ при лікуванні РШМ. Вона не може бути замінена зовнішнім опроміненням, таким як фотонне або протонне опромінення, через відмінності в механізмах дії та способах доставки дози. Якщо БТ недоступна, пацієнтки мають бути направлені до спеціалізованих центрів.

Планування ПТ

- Оконтурування мішеней для ДПТ має ґрунтуватися на тривимірному КТ-зображеннях з контрастуванням. Для більш точного оконтурювання використовують МРТ та ПЕТ-КТ і створюють поєднання зображень (Fusion). Методики виконуються в положенні лежачи на спині.
- Контуринг мішеней має враховувати рух органів (особливо сечового міхура та кишечника), тому рекомендується контроль наповнення цих органів згідно протоколів. Шаблоном може служити протокол EMBRACE II.
- Для мінімізації впливу на здорові органи і тканини використовується адаптивна стратегія контурингу, яка дозволяє коригувати мішені під час лікування.
- Основний цільовий об'єм для ДПТ охоплює первинну пухлину ш/м, тіло матки, параметрії та верхню частину піхви (мінімальний край від видимої пухлини на 2 см нижче будь-якої вагінальної інфільтрації відповідно), та оптимально визначається за допомогою клінічних даних і МРТ.

Коментар робочої групи: вважаємо за доцільне надати рекомендації щодо принципів променевої терапії РШМ за протоколами NCCN [15].

Основний цільовий об'єм для ПТ охоплює пухлину ш/м, параметрії та верхню частину піхви, а саме: мінімальний край від видимої пухлини орієнтовно на 3 см нижче будь-якої вагінальної інфільтрації; і визначається за допомогою клінічних даних та МРТ.

- До основного цільового об'єму слід включити зони тазового регіонального лімфовідтоку: загальні, зовнішні, внутрішні клубові, затульні та пресакральні лімфатичні вузли.
- У хворих T1b1 стадії з неуразженими ЛВ та при наявності факторів ризику – критерії Седліса (розмір пухлини, стромальна інвазія та/або наявність LVSI) за результатами хірургічного втручання, а також у пацієнток з негативними ЛВ за результатами радіологічної візуалізації, обсяг опромінення повинен включати всі зовнішні клубові, внутрішні клубові, затульні та пресакральні лімфатичні басейни, без загальних клубових вузлів.
- У хворих з ураженими тазовими ЛВ, що вказує на підвищений ризик поширення на пара-аортальні ЛВ (тобто >2 патологічних ЛВ або ураження загальної здухвинної ділянки) та відсутності хірургічного стадіювання пара-аортальних ЛВ, елективна ціль ДПТ повинна включати також покриття загальних клубових вузлів і пара-аортальну ділянку до ниркових судин.
- У хворих з ураженими пара-аортальними ЛВ цільовий об'єм ДПТ охоплює таз, а також пара-аортальний колектор щонайменше до рівня ниркових судин, або навіть вище, залежно від розташування уражених вузлів.
- Пахові ЛВ повинні бути опромінені, якщо первинна пухлина уражає дистальну третину піхви.
- Патологічні макроскопічні ЛВ оптимально візуалізуються за допомогою ПЕТ-КТ та оконтурюються за допомогою МРТ.

Коментар робочої групи: вважаємо за доцільне додати рекомендації щодо принципів променевої терапії РШМ за протоколами NCCN [15].

У хворих з ураженими тазовими ЛВ за результатами хірургічного втручання та при відсутності ураження загальних і пара-аортальних ЛВ при проведенні хірургічного стадіювання пара-аортальних ЛВ, обсяг опромінення повинен включати всі зовнішні клубові, внутрішні клубові, затульні та пресакральні лімфатичні басейни, а також загальні клубові вузли.

- Стандартна доза ДПТ є 45 Гр/25 фракцій або 46 Гр/23 фракції.
- ДПТ має виконуватися з використанням сучасних технологій модуляції інтенсивності/волюметрично-модульованої дугової терапії (IMRT/VMAT).
- Однорідна доза ДПТ необхідна у центральній частині таза, щоб забезпечити безпечну платформу для планування БТ.
- Не рекомендується використання бустерної дози ДПТ на первинну пухлину та/або параметрії для повної або часткової заміни БТ.
- Патологічні макроскопічні ЛВ (GTV-N – Clinical Target Volume-N) мають бути опромінені бустерною дозою ДПТ. Рекомендується одночасне комплексне підсилення з використанням планування ймовірності охоплення. Залежно від розміру вузла та очікуваного дозового навантаження від БТ, загальна доза повинна становити приблизно 60 Гр EQD2. Альтернативним варіантом лікування є хірургічне видалення збільшених ЛВ.

Коментар робочої групи: вважаємо за доцільне додати рекомендації щодо принципів променевої терапії РШМ за протоколами NCCN [15].

Додаткові висококонформні бусту (додаткова доза) можуть бути розглянуті для усіх зон високого ризику (параметрії, для великих аденопатій, зокрема не видалених). Можливо використання SIB (одночасного інтегрованого бусту з опроміненням тазу до сумарної дози на зони високого ризику 63 Гр) або послідовного бусту в дозі 10–20 Гр (сумарна доза може становити 60–66 Гр на зони високого ризику після опромінення тазу).

- Для IMRT/VMAT рекомендується ПТ під візуальним контролем із щоденним вбудованим 3D-зображенням, щоб забезпечити безпечне застосування дози з обмеженими межами PTV (Planning Target Volume).
- Супутня хіміотерапія повинна ґрунтуватися на однокомпонентній радіосенсибілізуючій хіміотерапії. Використовують переважно цисплатин у щотижневій дозі 40 мг/м². Якщо цисплатин не застосовується, альтернативними варіантами лікування є карбоплатин щотижня (AUC=2) або гіпертермія (за наявності). ДПТ також може застосовуватися без супутньої хіміотерапії або гіпертермії якщо хворій протипоказана будь-яка хіміотерапія.

Брахітерапія

- Рекомендується адаптивна БТ під візуальним контролем КТ або МРТ (оптимально), з точним введенням аплікаторів для забезпечення максимальної ефективності.

Коментар робочої групи: вважаємо за доцільне додати рекомендації щодо принципів променевої терапії РШМ за протоколами NCCN [15].

Брахітерапія може бути внутрішньопорожнинною – для залишкових пухлин до 4 см, поєднаною (порожнинно-інтерстиційною) – пухлина 4–5 см та/або з параметральним компонентом, та інтерстиційною – пухлина більше 5 см та/або значний параметральний компонент.

- Повторне гінекологічне обстеження є обов'язковим (також можна використовувати альтернативні методи візуалізації, такі як КТ та УЗД).
- Цільовий об'єм БТ включає: 1) залишковий загальний обсяг пухлини (GTV-Tres – Gross Tumor Volume-Tres – візуально та клінічно визначений макроскопічний об'єм пухлини) після ХПТ; 2) клінічний цільовий обсяг високого ризику (CTV-T_{HR} – Clinical Target Volume – первинне вогнище та шляхи лімфатичного відтоку), що включає всю шийку матки та залишкові прилеглі уражені навколишні тканини, зокрема параметрії; 3) субклінічний цільовий об'єм середнього ризику (CTV-T_{IR}), що враховує початковий розмір пухлини.
- Аплікатор БТ повинен включати матковий тандем та вагінальний компонент (овоїди/кільця/форми/комбіновані кільця/ободи). Комбінований внутрішньопорожнинний/інтерстиціальний імплантат рекомендується застосовувати у занедбаних випадках для отримання достатньо високої

дозі, щоб забезпечити високий рівень місцевого контролю (див. нижче) у разі залишкової пухлини в параметрії.

- УЗД (трансабдомінальне або трансректальне) можна використовувати для інтраопераційного контролю введення аплікатора (запобігання перфорації матки тандемом, визначення напрямку інтерстиційних голок).
- **Дози БТ.** Доза БТ з візуальним контролем повинна бути від 40 до 45 Гр EQD2 для досягнення загальної дози від двох компонентів (ДПТ + БТ) 85–95 Гр EQD2 (D90) (за умови, що 45 Гр через IGABT) до CTV-T_{HR}, що дорівнює або вище 60 Гр (D98) для CTV-T_{IR}, та дорівнює або перевищує 90 Гр (D98) для GTV-T_{res}.
- Рекомендуються тривимірні та двовимірні об'ємні та точкові обмеження дози для прямої кишки, сечового міхура, піхви, сигмоподібної кишки та тонкого кишечника, але вони повинні ґрунтуватися на опублікованих клінічних даних. Незважаючи на те, що волюметричний підхід перевершив звітність і призначення дози в точці А, стандартний план дози в точці А слід використовувати як відправну точку для покрокової оптимізації плану лікування, щоб зберегти грушоподібну схему ізодози з високою центральною дозою. Це особливо важливо для комбінованої внутрішньопорожнинної/інтерстиційної методики, щоб уникнути навантаження інтерстиційних голок.
- БТ слід проводити кількома фракціями з дозою високої потужності (зазвичай 3–4 фракції) з інтервалом щонайменше 6–8 годин або з дозою імпульсної потужності, що доставляє за 1 фракцію 50–60 імпульсів на годину, або 2–3 фракції з 15–24-годинними імпульсами. Такі режими БТ також мають значення щодо швидкості і потужності відновлення радіаційних пошкоджень.

Коментар робочої групи: вважаємо за доцільне додати рекомендації щодо принципів променевої терапії РШМ за протоколами NCCN [15].

Внутрішньопорожнинна БТ з дозою високої потужності проводиться в режимі 5–6 фракцій з разовою дозою 5–6 Гр до сумарної дози 30 Гр.

- При великих пухлинах БТ необхідно проводити протягом 1–2 тижнів ближче до кінця або після завершення ХПТ. При пухлинах обмеженого розміру БТ можна розпочати раніше, під час ХПТ.
- При БТ з цільовими об'ємами, пов'язаними з пухлинами GTV-T_{res}, CTV-T_{HR}, CTV-T_{IR}, не рекомендується використовувати ДПТ для введення додаткової дози опромінення, навіть при використанні передових технологій ДПТ, таких як стереотаксична ПТ або корпускулярна терапія. Використання серединної блокади для збільшення параметра не рекомендується при застосуванні вдосконаленої ПТ під візуальним контролем та IGABT. Слід подбати про те, щоб оптимізувати комфорт пацієнтки під час (фракційної) БТ. Переважно, це включає мультидисциплінарний підхід. Внутрішньопорожнинні та комбіновані внутрішньопорожнинні/інтерстиціальні імплантації при БТ повинні проводитися під анестезією.

Ад'ювантна променева терапія або хіміо-променева терапія після гістеректомії

Ад'ювантну ПТ або ХПТ має аналогічні принципи оконтурювання мішені, дози та фракціонування, як зазначено для дефінітивного променевого лікування.

Коментар робочої групи: вважаємо за доцільне додати рекомендації щодо принципів променевої терапії РШМ за протоколами NCCN [15].

Обсяг опромінення:

- Після гістеректомії, ад'ювантна ПТ включає верхні 3–4 см вагінальної кукси, параметрій і прилеглі лімфатичні басейни.
- У пацієнток з негативними ЛВ за результатами хірургічного втручання та при наявності факторі ризику (критерії Седліса), обсяг опромінення повинен включати всі зовнішні клубові, внутрішні клубові, обтураторні та пресакральні лімфатичні басейни.
- У хворих з ураженими тазовими ЛВ за результатами хірургічного втручання та при відсутності ураження загальних і пара-аортальних ЛВ при проведенні хірургічного стадіювання пара-аортальних ЛВ, обсяг опромінення повинен включати всі зовнішні клубові, внутрішні клубові, затульні та пресакральні лімфатичні басейни, а також загальні клубові вузли.
- У пацієнток із підтвердженим ураженням загальних клубових та/або пара-аортальних ЛВ рекомендується променева терапія з розширеним полем, що охоплює таз та парааортальні вузли, до рівня ниркових судин, або навіть вище, залежно від розташування уражених вузлів.
- У хворих з ураженими пара-аортальними ЛВ цільовий об'єм ДПТ охоплює таз, а також пара-аортальний колектор щонайменше до рівня ниркових судин, або навіть вище, залежно від розташування уражених вузлів.
- У разі ураження нижньої третини піхви необхідно також покривати обидві пахові ділянки.
- Для підтверджених метастазів у лімфатичних вузлах обсяг опромінення розширюється відповідно.

Доза ПТ:

- Рекомендується доза на таз 40–50 Гр (оптимально 44–50 Гр/25–28 фракцій) з використанням IMRT/VMAT для точного дозування і мінімізації впливу на здорові тканини. Додаткові високо-конформні бусту (додаткова доза) можуть бути розглянуті для усіх зон високого ризику (параметрії, для великих аденопатій, зокрема не видалених). Можливо використання SIB (одночасного інтегрованого бусту з опроміненням тазу до сумарної дози на зони високого ризику 63 Гр) або послідовного бусту в дозі 10–20 Гр (сумарна доза може становити 60–66 Гр на зони високого ризику після опромінення тазу).
- Високо-конформна EBRT може бути використана для підсилення дози у випадках ураження лімфатичних вузлів.

Брахітерапія:

- *Рекомендується для позитивних або близьких країв вагіни. Доза БТ може бути додана до загальної дози з використанням різних технік візуалізації.*

Використовують різні режими супутньої та/або послідовної хіміотерапії. Як правило, застосовують монотерапію цисплатином або комбінацію цисплатину з іншими препаратами, такими як 5-фторурацил або паклітаксел. Карбоплатин можна використовувати для хворих, яким протипоказаний цисплатин.

Повна 3D конформна ДПТ або ХПТ з брахітерапією на основі рентгенографії

Рекомендується тривимірна конформна ПТ окремо або як дефінітивна ХПТ (на основі платини) $\pm$ пара-аортальна ПТ та/або БТ на основі 2D-рентгенографії, якщо ПТ з модульованою інтенсивністю та/або IGABT недоступні. У разі застосування тривимірної конформної ПТ та/або ПТ на основі рентгенографії, рекомендації при ДПТ та IGABT, що викладені вище, повинні бути максимально дотримані (а саме, щодо цільового обсягу, дози, фракціонування та загального часу лікування). Цільовий об'єм брахітерапії повинен базуватися на точці А. Доза в точці А повинна дорівнювати або бути більше 75 Гр (EQD2) в адаптивному об'ємі мішені CTV-T_{HR} обмеженої ширини (≤ 3 см) і слід прагнути до вищих доз в адаптивному обсязі мішені CTV-T_{HR} великої ширини (>4 см). Рекомендуються обмеження за точковою дозою на основі рентгенографії, а також обмеження за обсягом дози в 3D конформній ПТ, якщо вони доступні, для прямої кишки, сечового міхура, піхви, сигмоподібної та тонкої кишки, що повинно ґрунтуватися на опублікованих клінічних даних.

ПРИНЦИПИ ПАТОГІСТОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ

Вимоги до зразка, що надсилають на патогістологічне дослідження (ПГД)

Направлення на ПГД повинне включати інформацію про пацієнтку, дані про попередні цитологічні та гістологічні дослідження, клінічні і рентгенологічні дані, результати кольпоскопії та інформацію про попереднє лікування (наприклад, хірургічне втручання, ПТ). В направлення на ПГД необхідно внести детальну інформацію про біопсію та операційний матеріал (препарат конуса/петльової ексцизії, трахелектомії, тип гістеректомії, наявність яєчників та фалопієвих труб, наявність ЛВ та локалізація видалених ЛВ, наявність частини піхви та параметрія). Біоптати та операційні препарати слід відправляти до патологоанатомічного відділення у контейнері з рідким фіксатором – розчином формаліну (можливе затискання операційного матеріалу пробкою). Якщо ситуація вимагає біобанкування нефіксованих тканин, операційні препарати слід відправляти в лабораторію відразу без фіксації з мінімальним часом ішемії. Цитологічні зразки слід направляти до цитологічної лабораторії переважно у вигляді рідинної цитології. Препарати-мазки не рекомендуються. Необхідне додаткове направлення, коли запитується тест на ВПЛ. Препарат конуса/петльової ексцизії в ідеалі має бути

відправлений в незміненому вигляді зі швом, щоб визначити положення на 12 годин.

Забір зразків для дослідження

Біопсія/конусоподібне висічення/петльова ексцизія. Невеликі зразки біопсії мають бути пронумеровані. Зразки конуса/петльової ексцизії слід вимірювати у трьох розмірах відповідно до останніх рекомендацій ESGO/ESP. Якщо є можливість правильно зорієнтувати конус, то передня та задня половини мають бути забарвлені різними кольорами. Крім того, слід відмічати, зразок є повним чи фрагментованим. Якщо отримано більше 1 шматочка тканини, кожен шматочок має бути виміряний у трьох вимірах. Усі зразки повинні бути взяті для мікроскопічного дослідження. Рекомендується забарвлення хірургічних країв конусоподібних/петльових зразків. Вирізка зразків конуса/петльової ексцизії має виконуватися за стандартною процедурою. Усі шматочки мають бути послідовно пронумеровані. Це важливо для визначення мультифокального росту пухлини. У кожен касету рекомендується поміщати лише один шматок тканини. Існують також методики, що дозволяють вбудовувати більше одного зразка тканини в касету, якщо вони досить малі. У випадках, коли немає інтактних зразків конуса/петльової ексцизії, слід виконувати серійні радіальні зрізи та поміщати кожен зріз тканини в одну касету.

Трахелектомія. Верхній (проксимальний) хірургічний край трахелектомічного зразка слід пофарбувати чорнилом. Верхній край трахелектомічного зразка повинен бути взятий цілком таким чином, щоб можна було виміряти відстань від пухлини до краю. Край піхви також слід обвести чорнилом і оглянути повністю у вигляді радіальних зрізів, якщо пухлина макроскопічно не визначається.

Гістеректомія. Опис препарату (гістеректомії, трахелектомії, наявність яєчників та фалопієвих труб, наявність лімфовузлів та локалізація видалених лімфовузлів, наявність частини піхви та параметрія) має бути записана та перевірена на відповідність опису, даному в направленні на ПГД. Необхідно задокументувати наявність будь-яких аномалій у будь-якому органі. Розміри матки в препараті гістеректомії та ш/м у препараті трахелектомії мають бути задокументовані. Мінімальна та максимальна довжина видаленої частини піхви мають бути задокументовані. Опис та розміри параметрія має бути задокументований у двох вимірах (вертикальний та горизонтальний розміри). Слід задокументувати масивне пухлинне ураження параметрія, піхви, тіла матки або інших органів. Необхідно виміряти відношення пухлини ш/м до країв піхви та параметрія (і до верхнього краю у разі трахелектомії) та зробити відповідні зрізи тканини, щоб продемонструвати це. Радіальні/окружні та вагінальні краї резекції мають бути марковані фарбою. Має бути задокументований загальний вигляд ш/м і виміряні орієнтовні макроскопічні межі пухлинної маси. Місце попередньої біопсії чи конусоподібне висічення ш/м має бути задокументованим, якщо його видно. Масштабні пухлини слід вимірювати за трьома вимірами, а саме горизонтальне поширення та глибину інвазії.

Локалізація пухлини у шийці матки має бути задокументована. Зразок пухлини ш/м потрібно брати для того, щоб продемонструвати максимальну глибину інвазії, зв'язок пухлини з хірургічними межами та поширення на інші органи. При невеликих розмірах пухлини (або при пухлинах, які не можуть бути ідентифіковані макроскопічно), шийку матки слід відокремити від тіла матки, розкрити та обробити так само, як і для препарату конуса/петльової ексцизії. У разі великої пухлини препарат гістеректомії або трахелектомії необхідно розкривати в сагітальній площині. При великих пухлинах для дослідження слід брати не менше одного блоку на сантиметр найбільшого розміру пухлини.

Потрібно взяти додаткові блоки, включаючи прилеглу до пухлини шийку матки, виявлення передракових змін. У разі невеликої пухлини або за відсутності макроскопічної пухлини слід брати для дослідження усю шийку матки. Препарати тіла матки, піхви та додатків необхідно досліджувати відповідно до стандартних протоколів, якщо вони не уражені пухлиною. Якщо тіло матки і/або додатки уражені, слід взяти додаткові блоки для дослідження. Весь край резекції піхви має бути в блоках. Параметрій також має бути повністю відправлений на гістологічне дослідження з метою оцінки пухлинної інвазії та чистоти хірургічних країв резекції. Використання великих зрізів є опціональним і надає точну інформацію щодо розміру пухлини та статусу країв.

Лімфатичні вузли. Усі ЛВ мають бути відправлені на гістологічне дослідження. Якщо ЛВ значно уражені, то репрезентативних зразків достатньо. Якщо значного ураження немає, кожен вузол слід розрізати з інтервалом в 2 мм (наприклад, перпендикулярно до його поздовжньої осі) і повністю взяти для дослідження. З кожного блоку мають бути виготовлені гематоксилін-еозинові зрізи. Лімфовузол має бути представлений в окремих касетах відповідно до зразка, зазначеного у направленні на ПГД.

Патогістологічний аналіз СЛВ

Інтраопераційна оцінка СЛВ є надійною процедурою, але можна пропустити мікрометастази та ізольовані пухлинні клітини. Інтраопераційна оцінка має бути виконана на підозрілому сторожовому вузлі або на «непідозрілому» СЛВ, оскільки підтвердження залучення пухлини призведе до відмови від гістеректомії або трахелектомії. Для інтраопераційної оцінки СЛВ лімфовузол необхідно відправити до патогістологічної лабораторії в контейнері без фіксації формаліном. Інтраопераційний аналіз вимагає грубого розсічення резектованої жирової тканини патологоанатомом та вилучення лімфовузла. Важливо залишити частину перинодулярної тканини, що дозволить правильно діагностувати перинодулярне поширення пухлини. Для ЛВ з явним макроскопічним ураженням достатньо взяти один зріз замороженого зразка.

Заморожений зріз можна поєднувати із цитологічними відбитками. Використання одноетапної ампліфікації нуклеїнових кислот не рекомендується. Будь-який непідозрілий СЛВ слід розділити навпіл (якщо він маленький) або нарізати товщиною приблизно по 2 мм і повністю заморозити. З кожного зразка необхідно зробити гістологічні зрізи та забарвити їх гематоксилін-еозином. Після аналізу заморожених зрізів тканину слід помістити в касету, зафіксувати

в рідкому фіксаторі (переважно 4 % забуференому формаліні), а потім провести через парафінову проводку. Якщо у першому зрізі немає метастазів, слід провести ультростадіювання СЛВ після парафінової проводки, включаючи імуногістохімічне дослідження. Мінімально повинно бути 5 серійних зрізів по 200 мкм. Принаймні, на другому рівні необхідно зробити додатковий зріз і забарвити панцитокератином (наприклад антитілом AE1/AE3). Якщо дозволяють ресурси патологоанатомічної лабораторії, рекомендується нарізати серійні зрізи через весь блок (наприклад, по 100–200 мкм) та провести додаткове імуногістохімічне дослідження з цитокератином. Цитокератин-позитивні клітини завжди мають корелювати з морфологією. Мюллерові вклучення (ендосальпінгіоз, ендометріоз) та мезотеліальні клітини можуть інколи бути присутніми в тазових та пара-аортальних ЛВ і також є цитокератин-позитивними.

Вимоги до патологоанатомічного заключення

- Попередні гістологічні дослідження цервікального ураження/раку, навіть якщо вони були діагностовані в іншій установі, повинні бути переконсультовані в даній лабораторії та вклучені до остаточного патогістологічного заключення (наприклад, конусна біопсія та зразок після гістеректомії).
- Опис зразка(ів), надісланого(их) на гістологічне дослідження.
- Макроскопічний опис зразка(ів) (біопсія, петльова ексцизія/конус, трахелектомія, гістеректомія), включаючи розміри зразка (3 виміри), кількість шматочків тканини для петльової ексцизії/конуса, а також максимальну та мінімальну довжину видаленої частини піхви та параметрів у 2 вимірах.
- Макроскопічний опис пухлини, якщо пухлина добре візуалізується, у зразках, отриманих після трахелектомії та гістеректомії.
- Розміри пухлини повинні ґрунтуватися на кореляції макроскопічних та мікроскопічних ознаках та вклучати глибину інвазії або товщину та горизонтальні розміри. Мультифокальні карциноми розділені інтактною тканиною ш/м, кожна з них повинна бути описана та виміряна окремо, а найбільша з них використовується для визначення стадіювання пухлини. У деяких дослідженнях для визначення мультифокальності довільно використовувалася відстань більше 2 мм. Мультифокальні карциноми не слід плутати з випадками, коли вогнища інвазивної карциноми походять з більш ніж одного місця в одній зоні трансформованого епітелію.
- Зразки від попередньої і наступного конусоподібного висічення ш/м, трахелектомії або гістеректомії повинні бути зіставлені для оцінки розміру пухлини. Це важливо, тому що різні зразки могли бути виготовлені у різних установах. Слід також визнати, що додавання максимального розміру пухлини в окремих зразках може помилково значно переоцінити максимальний розмір пухлини. Гістологічний тип пухлини оцінюють згідно з останньою класифікацією BOO3 (5-те видання, 2020, в оновленій версії).

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне навести класифікацію ВООЗ пухлин ш/м, 5-е видання, 2020 (WHO Classification of Tumours Editorial Board: Female Genital Tumours, 5th Edition, 2020); а також навести загальну класифікацію гістологічних типів пухлин ш/м від міжнародного агентства з дослідження раку (IARC, WHO, <https://screening.iarc.fr/atlasclassifwho.php>)[17].

Класифікація ВООЗ пухлин шийки матки 2020 року

Плоскоклітинні пухлини:

Плоскоклітинна метаплазія

Атрофія

Гострокінцева кондилома

Плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження шийки матки низького ступеню (LSIL):

- Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія grade 1 (CIN1)
- Плоскоклітинна інтраепітеліальні ураження шийки матки високого ступеню (HSIL):
- Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія grade 2 (CIN2)
- Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія grade 3 (CIN3)

Плоскоклітинні карциноми:

Плоскоклітинний рак шийки матки, асоційований з ВПЛ

Плоскоклітинний рак шийки матки, незалежний від ВПЛ,

Плоскоклітинний рак шийки матки, без додаткових уточнень (БДУ)

Залозисті пухлини та попередники

Ендоцервікальний поліп

Мюллерова папілома шийки матки

Наботова кіста

Тунельні кластери

Мікрогландилярна гіперплазія

Лобулярна ендоцервікальна залозиста гіперплазія

Дифузна ламінарна ендоцервікальна гіперплазія

Мезонефральні залишки та гіперплазія

Аріас Стелла реакція шийки матки

Ендоцервікоз шийки матки

Тубоендометріоїдна метаплазія

Ектопічна тканина простати

Аденокарциноми:

Аденокарцинома *in situ* шийки матки, асоційована з ВПЛ

Аденокарцинома *in situ* шийки матки, незалежна від ВПЛ

Аденокарцинома, БДУ

Аденокарцинома шийки матки асоційована з ВПЛ

Аденокарцинома шийки матки ВПЛ-незалежна шлункового типу

Аденокарцинома шийки матки ВПЛ-незалежна світлоклітинного типу

Аденокарцинома шийки матки ВПЛ-незалежна мезонефрального типу

Аденокарцинома шийки матки ВПЛ-незалежна, БДУ

Ендометріоїдна аденокарцинома шийки матки, БДУ

Інші епітеліальні пухлини

Карциносаркома шийки матки, БДУ

Аденосквамозна карцинома

Мукоепідермоїдна карцинома

Аденоїдна базальна карцинома шийки матки

Карцинома шийки матки некласифікована, БДУ

Змішані епітеліально-мезенхімальні пухлини

Аденоміома шийки матки

- *Аденоміома мезонефрального типу*
- *Аденоміома ендоцервікального типу*

Аденосаркома шийки матки

Герміногенні пухлини шийки матки

Герміногенна пухлина, БДУ

Зріла тератома, БДУ

Дермоїдна кіста, БДУ

Пухлина ендодермального синусу

Пухлина жовточного мішка, БДУ

Хоріонкарцинома, БДУ

Загальна класифікація гістологічних типів пухлин шийки матки від міжнародного агентства з дослідження раку (IARC, WHO)

Епітеліальні пухлини

Плоскоклітинні пухлини та їх попередники

Плоскоклітинна карцинома, БДУ

Зроговіла плоскоклітинна карцинома

Незроговіла плоскоклітинна карцинома

Базалоїдна плоскоклітинна карцинома

Верукозна карцинома

Бородавчаста карцинома

Папілярна карцинома

Лімфоепітеліоподібна карцинома

Плоскоклітинно-перехідноклітинна

Ранньо інвазивна (мікроінвазивна) плоскоклітинна карцинома

Плоскоклітинна інтраепітеліальна неоплазія (LSIL, HSIL)

Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN1, CIN2, CIN3)

Плоскоклітинна карцинома *in situ*

Доброякісні плоскоклітинні ураження

Гострокінцеві конділоми

Плоска папілома

Фіброепітеліальний поліп

Залозисті пухлини та попередники

Аденокарцинома

Муцинозна аденокарцинома (ендоцервікальна/кишкового

типу/каблучкоподібна/з мінімальними девіаціями/ворсинчасто-залозиста)

Ендометріоїдна аденокарцинома

Світлоклітинна аденокарцинома

Серозна аденокарцинома

Мезонефральна аденокарцинома

Ранньо інвазивна аденокарцинома

Аденокарцинома *in situ*

Залозиста дисплазія (цервікальна інтраепітеліальна залозиста неоплазія низького LG CIGN та високого ступеню HG CIGN)

Доброякісні ураження залоз

Папілома Мюллера

Ендоцервікальний поліп

Інші епітеліальні пухлини

Аденосквамозна карцинома

Скловидний варіант карциноми

Аденоїдно-кістозна карцинома

Аденоїдна базальна карцинома

Нейроендокринні пухлини

Карциноїд

Атиповий карциноїд

Дрібноклітинна карцинома

Великоклітинна нейроендокринна карцинома
 Недиференційована карцинома
Мезенхімальні пухлини та пухлиноподібні стани
 Лейоміосаркома
 Ендометріальна стромальна саркома низького ступеня злоякісності
 Недиференційована ендоцервікальна саркома
 Ботріоїдна саркома
 Альвеолярна м'якотканна саркома
 Ангіосаркома
 Злоякісна пухлина з оболонки периферичного нерва
 Лейоміома
 Генітальна рабдоміома
 Післяопераційний веретенноподібний вузлик
Змішані епітеліально-мезенхімальні пухлини
 Карциносаркома (злоякісна мюллерова змішана пухлина)
 Аденосаркома
 Пухлина Вільмса
 Аденофіброма
 Аденоміома
Меланоцитарні пухлини
 Злоякісна меланома слизових оболонок
 Блакитний невус
 Герміногенні пухлини зародково-клітинного типу
 Пухлина жовткового мішка
 Дермоїдна кіста
 Зріла кістозна тератома
Лімфоїдні і кровотворні неоплазії
 Злоякісна лімфома (вказати тип)
 Лейкемія (вказати тип)

Вторинні пухлини

- Визначають гістологічний ступінь диференціювання пухлини, якщо потрібно. Слід підкреслити, що в даний час класифікація залишається невизначеною для плоскоклітинного раку та більшості підтипів аденокарциноми. Для аденокарциноми рекомендується модель росту, що визначається за системою (класифікацією) Сільва.

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне навести класифікацію Сільва, оновлене видання, 2020 [17].: (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8494521/>)

Аденокарцинома шийки матки. Класифікація за системою Сільва

- Система Сільви класифікує аденокарциноми, пов'язані з ВПЛ, на основі моделі росту, а не розміру або ступеню інвазії [11, 12].
- Пухлини з недеструктивним патерном інвазії (тип А) пов'язані з 0 % частотою метастазів у ЛВ, тоді як фокально (В) і дифузно (С)

деструктивні патерни мають по 4 % і 23 % частоти ураження метастазами лімфовузлів відповідно.

- Подібним чином пухлини типу А мали 0 % рецидивів і 0 % смертності порівняно з пухлинами типу В (1,2 % і 0 % відповідно) і пухлини типу С (22,1 % і 8,8 % відповідно).
- Численні незалежні ретроспективні дослідження підтвердили зв'язок між характером інвазії та метастазами в ЛВ, частотою рецидивів, а також виживаністю.
- Однак, є повідомлення про ранню, добре диференційовану аденокарциному *in situ*, так звану AIS-подібну аденокарциному шийки матки з метастазами в яєчниках [13].

Класифікація пухлини на основі стромальної інвазії (класифікація на основі патернів інвазії, система Сільви)

Класифікує пухлини на 3 категорії наступним чином:

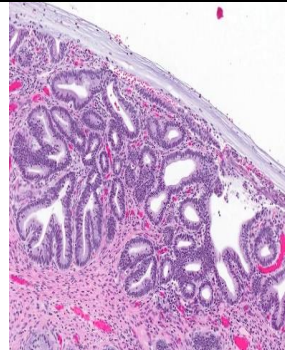
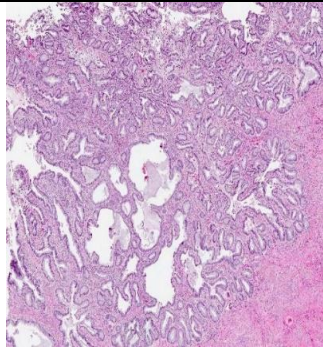
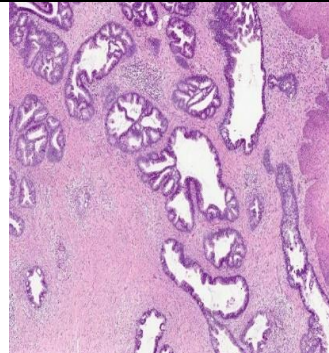
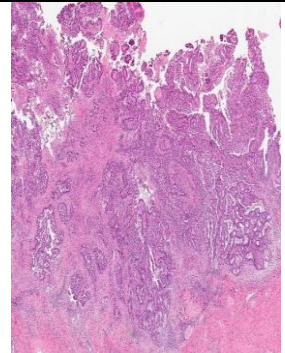
Паттерн А	– Добре обмежені залози з округлими контурами, часто утворюють групи. – Відсутність деструктивної стромальної інвазії. – Відсутність поодиноких клітин або відокремлених скупчень клітин. – Лімфосудинної інвазії немає. – Допустимий складний внутрішньозалозистий ріст (наприклад, крибриформна чи сосочкова будова). – Відсутність солідних ділянок росту (тобто архітектурно добре або помірно диференційованої аденокарциноми). – Глибина пухлини або зв'язок з великими цервікальними судинами не релевантні.
Паттерн В	– Локалізована (обмежена, рання) деструктивна стромальна інвазія, що виникає із залоз типу А (добре відмежовані залози). – Окремі клітини або невеликі групи пухлинних клітин, відокремлені від основної округлої пухлинної залози, часто оточені строною з десмопластичною або запальною реакцією. – Вогнища можуть бути одиничними, множинними або лінійними поблизу основної пухлини. – З лімфосудинною інвазією або без неї. – Відсутність солідного типу росту (тобто архітектура добре або помірно диференційованої аденокарциноми).
Паттерн С	– Дифузна деструктивна інвазія, що характеризується дифузно інфільтруючими залозами оточеними строною з вираженою десмопластичною реакцією. – Залози часто нерегулярно виражені або з каналікулярним патерном, з вкрапленими відкритих залоз. – Конфлюентний ріст, що заповнює поле зору збільшенням $\times 4$ (5 мм): залози, сосочки (строма лише всередині сосочків) або озера муцину. – Солідний (архітектурно низькодиференційований) тип росту; ступінь диференціювання ядер не враховується. – З лімфо-судинною інвазією або без неї

Ступінь диференціювання аденокарциноми шийки матки (Grade)

Для аденокарциноми звичайного типу, а не для варіантів; не є загальноновизнаним, не доведено, що він є прогностично значущим [14].

- Grade 1:
 - Добре диференційований (10% або менше солідного типу росту).
 - Пухлина містить добре сформовані правильні залози з сосочками.
 - Клітини подовжені, стовпчасті з однорідними овальними ядрами.
 - Мінімальна стратифікація (менше 3 клітинних шарів у товщину).
 - Нечасті мітотичні фігури.
- Grade 2:
 - Помірно диференційований (11 – 50% солідного типу росту).
 - Пухлина містить складні залози з частими перемичками та крибриформним типом росту.
 - Ядра більш округлі і неправильної форми.
 - Видні маленькі ядерця.
 - Частішають мітози.
- Grade 3:
 - Погано диференційований (понад 50% солідного типу росту).
 - Пласти злоякісних клітин.
 - Помітні лише поодинокі збережені залози.
 - Клітини великі неправильної форми з плеоморфними ядрами.
 - Зрідка присутні каблучкоподібні клітини.
 - Мітози рясніють аномальними формами.
 - Виражена десмоплазія.
 - Часто зустрічається некроз.

Мікроскопічні (гістологічні) зображення

Аденокарцинома in situ	Інвазивна аденокарцинома, патерн А	Інвазивна аденокарцинома, патерн В	Інвазивна аденокарцинома, патерн С
			

Зразок ПГЗ:

- Ендоцервікальна аденокарцинома, ВПЛ-асоційований тип (звичайна/муцинозна)
- Макроскопічний розмір пухлини: __ см
- Глибина інвазії: __ мм (з __ мм товщини стінки шийки матки)
- Патерн інвазії: А / В / С
- LVSI: є/відсутня

- Краї резекції (вказати які): позитивні / негативні; якщо негативний, відстань ____ мм
 - Стадія: стадія FIGO __, стадія TNM __
- Наявність або відсутність інвазії лімфатичних судин (LVI), що може бути підтверджено імуногістохімічним дослідженням. Кількісна оцінка лімфатичних судин, уражених пухлинними клітинами, не є обов'язковою, але рекомендується для майбутніх проспективних досліджень.
 - Наявність або відсутність венозної інвазії (V1) та перинеуральної інвазії (Pn1).
 - Наявність передракових уражень, таких як плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження/цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, аденокарцинома *in situ*, стратифіковане муцин-продукуюче інтраепітеліальне ураження та інші патологічні зміни шийки матки.
 - Вимірювання відстані пухлини до всіх хірургічних країв резекції (включаючи мінімальну відстань від неуразженої цервікальної стромы).
 - Опис країв (інвазивні та преінвазивні захворювання). Вказуються усі краї резекції.
 - Опис ЛВ, включаючи статус СЛВ, загальна кількість виявлених лімфовузлів, кількість уражених ЛВ, розмір найбільшого метастатичного вогнища та наявність перинодулярного поширення пухлини. У 8-му виданні UICC TNM наявність ізольованих пухлинних клітин не перевищує 0,2 мм (до 200 мкм) має бути вказана як pN0 (i+). Мікрометастази (діаметром від 200 мкм до 2 мм) позначаються як pN1 (mi).
 - Патогістологічно підтверджені (за необхідності, включаючи імуногістохімічно/ВПЛ-ДНК) віддалені метастази.
 - Попереднє патогістологічне стадіювання, результати консилиуму/зборів мультидисциплінарної групи (9 видання UICC TNM; Американський об'єднаний комітет з раку, 9-те видання).

**Пункти, які мають бути включені до патогістологічного заключення
щодо карциноми шийки матки**

КЛІНІЧНИЙ/ ХІРУРГІЧНИЙ	МАКРОСКОПІЧНИЙ	МІКРОСКОПІЧНИЙ
Представлені препарат(и)	Розміри препарату - Петльової ексцизії/конуса: - Кількість шматочків тканини. - Поперечний та передньозадній діаметри ектоцервіксу та його довжина. - Трахелектомія або радикальна гістеректомія: - Вага та розмір препарату. - Довжина ш/м. - Вагінальна манжетка: мінімальна та максимальна довжина. - Розмір параметральної клітковини (вертикальний та горизонтальний). - Розмір пухлини в 3 вимірах. - Макроскопічний опис пухлини. - Лімфовузли: кількість та розмір	Розміри пухлини*: - Горизонтальне поширення (два виміри). - Глибина інвазії чи товщина пухлини. Гістологічний тип пухлини LVSI Результати патологічного дослідження: - Плоскоклітинне внутрішньоепітеліальне ураження/цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (SIL/CIN). - Аденокарцинома <i>in situ</i> (AIS). Стратифіковане муцин-продукуюче інтраепітеліальне ураження (SMILE). Відстань від пухлини до всіх країв резекції: проксимальний (якщо є); радіальний; дистальний. Оцінка країв резекції (інвазивні та преінвазивні захворювання). Вкажіть краї. Статус лімфовузлів (кількість уражених/кількість видалених, наявність перинодулярного поширення). Патогістологічно підтверджені віддалені метастази. Патогістологічне стадіювання (TNM)

* Розмір пухлини має ґрунтуватися на співвідношенні макроскопічних та гістологічних ознак

Додаткові дослідження

Усі інвазивні карциноми та аденокарциноми *in situ* (у місці початкової локалізації) потребують додаткового дослідження, щоб показати зв'язок із ВПЛ. Найбільш широкодоступним методом є імуногістохімічне дослідження з маркером p16. Альтернативно, гени ДНК або мРНК ВПЛ Е6-Е7 можуть бути виявлені за допомогою гібридизації *in situ* (у ділянці початкової локалізації) або методи, засновані на ПЛР. Тестування цитологічних зразків на ВПЛ потребує рідинної цитології та використовує переважно молекулярні методи на основі

ДНК або, рідше, на основі РНК. Тестування PD-L1 для вибору імунотерапії проводиться на тканині пухлини в біоптатах або хірургічних зразках. Експресія PD-L1 часто виявляється у карциномах шийки матки, особливо при місцево-поширених формах та в ВПЛ-неасоційованих пухлинах. Стандартизоване тестування та оцінка, включаючи регулярну оцінку якості, необхідні для надійного відбору хворих для терапії. Проспективні клінічні дослідження в майбутньому нададуть додаткову інформацію щодо належного використання антитіл, аналізів та систем оцінки.

ПОСИЛАННЯ

1. Arbyn M., et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 8, e191-e203 (2020).
2. Dyba T., et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer*, 2021; 157: p 308–347.
3. Das M. WHO launches strategy to accelerate elimination of cervical cancer. *Lancet Oncol*, 2021; 22: p 20–21.
4. Cibula D., et al. 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. *Int J Gynecol Cancer*, 2018; 28: p 641–655.
5. Cibula D., et al. 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. *Radiother Oncol*, 2018; 127: p 404–416.
6. Cibula D., et al. 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*, 2018; 472: p 919–936.
7. Dykewicz C.A. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*, 2001; 33: 139–144.
8. Alejandro Soderini, Noel Baca, Florencia Agostina Arrudi, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the management of cervical cancer. A long and winding road. State of the art. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 2024; vol. 45 (6): p 1–4. doi: 10.22514/ejgo.2024.111.
9. Raviteja Miriyala, Umesh Mahantshetty, Amita Maheshwari, Sudeep Gupta. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in cervical cancer: past, present and future. *Int J Gynecol Cancer*, 2022; 32: p 260–265. doi:10.1136/ijgc-2021-002531.
10. Yue Wang, Guang Wang, Li-Hui Wei1, et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer reduces surgical risks and lymph-vascular space involvement. *Chin J Cancer*, 2011 Sep; 30 (9): p 645–654. doi:10.5732/cjc.011.10050.
11. Andrea Diaz De Vivar, Andres A Roma, Kay J Park et al. Invasive endocervical adenocarcinoma: proposal for a new pattern-based classification system with significant clinical implications: a multi-institutional study. *The American journal of surgical pathology*, 2013 Nov; 32 (6): p 592–601.
12. Andres A Roma, Andrea Diaz De Vivar, Kay J Park et al. Invasive endocervical adenocarcinoma: a new pattern-based classification system with important clinical significance. *The American journal of surgical pathology*, 2015 May; 39 (5): p 667–72.
13. Brigitte M Ronnett, Anna V Yemelyanova, Russell Vang et al. Endocervical adenocarcinomas with ovarian metastases: analysis of 29 cases with emphasis on minimally invasive cervical tumors and the ability of the metastases to simulate primary ovarian neoplasms. *The American journal of surgical pathology*, 2008 Dec; 32 (12): p 1835–53.
14. Karen L Talia, Esther Oliva, Joseph T Rabban et al. Grading of Endocervical Adenocarcinomas: Review of the Literature and Recommendations From the International Society of Gynecological Pathologists. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 2021 Mar 1; 40 (Suppl 1): p S66–S74.

Додаткові джерела

15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Cervical Cancer Version 3.2024 — May 6, 2024
16. Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 Update on the Querleu-Morrow classification of radical hysterectomy. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3406Y3412

17. Anne Kathrin Höhn, Christine E. Brambs, Grit Gesine Ruth Hiller et al. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2021 Oct; 81(10): 1145–1153