

ДОДАТОК
до наказу Міністерства охорони здоров'я України
02.04.2014 № 236

РАК ШИЙКИ МАТКИ

Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах

2014

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Воробйова Л.І.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Онкогінекологія», завідувач науково-дослідного відділення онкогінекології Національного інституту раку, професор, д.мед.н.
Сєдаков І.Є	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України, координатор груп спеціальності «Онкологія», головний лікар Донецького обласного протипухлинного центру, професор, д.мед.н.
Ліщишина О.М.	Директор Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр» МОЗ України, к.мед.н., ст.н.с
Авраменко Т.П.	Доцент кафедри управління охороною суспільного здоров'я НАДУ при Президентові України, асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги НМАПО імені П.Л. Шупика, к.держ.упр.
Білявська Г.А.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Акушерська справа»
Денисенко Т.В.	Головний спеціаліст відділу спеціалізованої медичної допомоги Департаменту лікувально-профілактичної допомоги МОЗ України
Дмуховська О.А.	Лікар-статистик організаційно-методичного відділу ККЛПЗ «Донецький обласний протипухлинний центр»
Іванкова В.С.	Завідувач науково-дослідного відділення променевої терапії Національного інституту раку, професор, д.мед.н.
Камінський В.В.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України, координатор груп спеціальності «Акушерство-гінекологія», завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, член-кор. НАМН, професор, д.мед.н.
Ковальчук І.В.	Головний лікар Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру
Лісаченко І.В.	Завідувач поліклінічного відділення ККЛПЗ «Донецький обласний протипухлинний центр»
Малюга В.Д.	Головний лікар Калинівської амбулаторії загальної практики – сімейної медицини Васильківського району Київської області
Матюха Л.Ф.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України - координатор груп спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина», доцент кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор
Нечипоренко Л.Ф.	Позаштатний спеціаліст ГУОЗ Сумської ОДА зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина»
Парамонов В.В.	Головний лікар Черкаського обласного онкологічного диспансеру
Савчук Н.Г.	Представник пацієнтів
Семикоз Н.Г.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Променева терапія», професор кафедри онкології, променевих методів діагностики і лікування Донецького НМУ ім. М. Горького, член-кореспондент НАМН України, професор, д.мед.н.
Свінцицький В.С.	Провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення онкогінекології Національного інституту раку, д.мед.н.
Ткаченко М.М.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України – координатор груп спеціальності «Радіологія Рентгенологія Ультразвукова діагностика», професор кафедри радіології та радіаційної медицини НМУ ім. О.О.Богомольця, професор, д.мед.н.
Тріль О.В.	Заступник головного лікаря з організаційно-методичної роботи Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру

Хруленко Т.В. Завідувач блоку брахітерапії відділення клінічної радіоонкології Національного інституту раку, к.мед.н.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Є.Л. Начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Шилкіна О.О. Начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій в сфері охорони здоров'я ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Рубцова Є.І. Провідний фахівець відділу методичного забезпечення новітніх технологій в сфері охорони здоров'я ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Рецензенти:

Вакуленко Г.А. Професор кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця., д.мед.н., професор.

Степаненко А.В. Радник Міністра охорони здоров'я України, д.мед.н., професор.

Фецич Т. Г. Завідувач кафедри онкології та радіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д. мед н., професор.

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



Перегляд адаптованої клінічної настанови: січень 2017 року

ШКАЛА ДОКАЗІВ І ГРАДАЦІЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ

РІВНІ ДОКАЗІВ

1 ⁺⁺	Високоякісний мета-аналіз, систематичний огляд рандомізованих контрольованих випробувань (РКВ) або РКВ з дуже низьким ризиком систематичної помилки
1 ⁺	Належним чином проведений мета-аналіз, систематичні огляди РКВ або РКВ з низьким ризиком систематичної помилки
1 ⁻	Мета-аналіз, систематичні огляди РКВ або РКВ з високим ризиком систематичної помилки
2 ⁺⁺	Високоякісний систематичний огляд досліджень «випадок-контроль» або когортних досліджень Високоякісні дослідження «випадок-контроль» або когортні дослідження з дуже низьким ризиком похибки, систематичних помилок або відхилень і високою вірогідністю причинного зв'язку
2 ⁺	Належним чином проведені дослідження «випадок-контроль» або когортні дослідження з низьким ризиком помилки, систематичних помилок або відхилень і допустимою вірогідністю причинного зв'язку
2 ⁻	Дослідження «випадок-контроль» або когортні дослідження з високим ризиком помилки, систематичних помилок або відхилень і значним ризиком того, що цей зв'язок не є причинним
3	Неаналітичні дослідження, наприклад, повідомлення про випадки, серії випадків
4	Думка експерта

ГРАДАЦІЇ РЕКОМЕНДАЦІЙ

A	Принаймні один мета-аналіз, систематичний огляд РКВ або РКВ, оцінені як 1 ⁺⁺ і безпосередньо застосовних до цільової популяції
B	Сукупність доказів, що складаються в основному з досліджень, оцінених як 1 ⁺ , безпосередньо застосовних до цільової популяції і які мають узгоджувані результати
C	Сукупність доказів, включаючи дослідження 2 ⁺⁺ , безпосередньо застосовних до цільової популяції, мають узгоджувані результати
D	Екстрапольовані докази з досліджень 1 ⁺⁺ або 1 ⁺
	Сукупність доказів включає дослідження, застосовні до цільової популяції, які мають узгоджувані результати; або
	Екстрапольовані докази з досліджень, які оцінюються як 2 ⁺⁺
	Докази рівня 3 або 4, або
	Екстрапольовані докази з досліджень 2 ⁺

Примітка. Рівні доказів рекомендацій пов'язані з силою доказів, на яких вони засновані. Вони не відображають клінічне значення рекомендацій.

ПОЛОЖЕННЯ НАЛЕЖНОЇ ПРАКТИКИ

☒	Рекомендована належна практика, заснована на клінічному досвіді групи з розробки настанов
-------------------------------------	---

Державна служба охорони здоров'я щодо поліпшення якості Шотландії (NHS QIS) прагне до рівності і різноманітності. Настанова SIGN Guideline 99: Management of cervical cancer, January 2008 була оцінена щодо її можливого впливу на шість рівних груп пацієнтів, визначених за віком, працездатністю, статтю, расою, релігією/переконаннями і сексуальною орієнтацією.

Для повної оцінки впливу рівності та різноманітності див. розділ «Опублікована настанова» на сайті SIGN www.sign.ac.uk/guidelines/published/numlist.html. Повна версія звіту в паперовому та/або альтернативному форматі наявна за запитом у співробітника NHS QIS Equality and Diversity.

Зміст

Синтез настанови

Перелік скорочень

1 Вступ

2 Робота мультидисциплінарної команди

3 Звернення до лікаря і направлення

4 Встановлення діагнозу і стадії

5 Хірургічне лікування

6 Нехірургічне лікування

7 Лікування під час вагітності

8 Ускладнення з боку статеві сфери

9 Лімфоедема (лімфостаз)

10 Спостереження

11 Лікування рецидиву

12 Лікування ускладнень при занедбаних станах

13 Психологічна допомога та підтримка пацієнток і тих, хто здійснює догляд

14 Впровадження й рекомендації щодо досліджень

15 Наслідки для ресурсів

16 Розробка настанови

Посилання

Додатки

СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

За прототип адаптованої клінічної настанови «Рак шийки матки» взято клінічну настанову SIGN Guideline 99: Management of cervical cancer, January 2008. Розділ, присвячений скринінгу на рак шийки матки, доповнено фрагментом Шотландських Клінічних стандартів «Скринінг на патологію шийки матки», 2002 та документом «Профілактика раку шийки матки в умовах обмежених ресурсів», J Obstet Gynaecol Can 2011; 33(3):272-279. Також включено мінімальні клінічні рекомендації щодо лікування раку шийки матки розроблені European Society for medical oncology (The ESMO Clinical Practice Guidelines 2012).

Настанови, засновані на доказах, використані при розробці медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги хворим на рак шийки матки, можуть бути застосовані в закладах первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги, а також при удосконаленні регіональних стандартів та інших нормативних документів.

Дану клінічну настанову пропонується розглядати як інформаційне джерело для вибору діагностичної та лікувальної тактики при лікуванні пацієток з раком шийки матки. Певні відхилення можливі, але вони мають бути обґрунтовані відповідним чином – консиліумом фахівців на чолі з керівником відділення.

Перелік скорочень

5FU	5-Fluorouracil, 5-фторурацил
ACCP	Alliance for Cervical Cancer Prevention, Альянс з профілактики раку шийки матки
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia, Інтраепітеліальна неоплазія шийки матки
DLT	Decongestive lymphatic therapy, Протизастійна терапія лімфедми
ESMO	European Society for medical oncology, Європейське товариство медичної онкології
FIGO	Federation of Gynecology and Obstetrics, Міжнародна федерація гінекології та акушерства
GP	General Physician, Лікар загальної практики
Gy	Gray, Грей
ISD	Information Services Division, Відділ інформаційних послуг NHS Шотландії
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunisation, Об'єднаний комітет з вакцинації і імунізації
LLETZ	Large loop excision of the transformation zone, Видалення великої петлі зони трансформації
LVRH	laparoscopico-vaginal radical hysterectomy, Лапароскопічна вагінальна радикальна гістеректомія
LVSI	Lymphovascular Space Involvement, Інвазія в лімфоваскулярний простір
MCN	Medical Consultants Network, Консультативна клінічна мережа
MLD	Manual lymphatic drainage, Ручний лімфодренаж
NCCN	National Comprehensive Cancer Network, Національна загальна мережа раку
NHS	Quality Improvement Scotland, Поліпшення якості в системі охорони
QIS	здоров'я Шотландії
NICE	National Institute for Health and Care Excellence, Національний інститут здоров'я та досконалості медичної допомоги, Великобританія
OR	Odds ratio, Відношення шансів
PTE	Pulmonary thromboembolism, Легенева тромбоемболія
SCCA	Squamous cell carcinoma antigen, Антиген плоскоклітинного раку
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Шотландська мережа коледжів з розробки настанов
SMC	Scottish Medicines Consortium, Консорціум лікарських засобів Шотландії
TCDO	Tetrachlorodecaoxide, Тетрахлордекаоксиген
VIA	Visual inspection with acetic acid, Візуальний огляд з оцтовою кислотою
BBU	Внутрішньовенна урографія
BOOZ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПЛ	Вірус папіломи людини
ВР	Відносний ризик
ДІ	Довірчий інтервал
ЗГТ	Замісна гормональна терапія
КТ	Комп'ютерна томографія
КМС	Клінічна медсестра спеціаліст
КПСА	Кровотеча після статевого акту
МДК	Мультидисциплінарна команда
ММК	Міжменструальні кровотечі

МОТ	Множинна оцінка технології
МРТ	Магнітно-резонансна томографія
НМГ	Низькомолекулярний гепарин
НПЗЗ	Нестероїдні протизапальні засоби
ООД	Обласний онкодиспансер
ПЕТ	Позитрон-емісійна томографія
ПЕТ-КТ	Позитрон-емісійна томографія-комп'ютерна томографія
ПМК	Постменопаузальна кровотеча
РГ	Радикальна гістеректомія
РКД	Рандомізовані контрольовані дослідження
РШМ	Рак шийки матки
ТГВ	Тромбоз глибоких вен
ТЛД	Тазова лімфодисекція
ТТЕ	Тотальна тазова екзентерація
ФДГ-ПЕТ	Позитрон-емісійна томографія з 18F- Фтордезоксиглюкозою
ЧШН	Черезшкірна нефротомія

1. Вступ

1.1. ПОТРЕБА В НАСТАНОВІ

Незважаючи на наявність добре організованої програми скринінгу у Великобританії, яка направлена на виявлення преінвазивного раку шийки матки (РШМ), щорічно діагностується близько 2800 випадків цього захворювання на рік, а 1000 жінок все ще вмирають від цього захворювання щороку¹. У 2004² році в Шотландії було діагностовано 282 нових випадки, а у 2005 році³ - 127 смертей від цієї хвороби. 5-ти річна виживаність у Шотландії з 1997 по 2001 роки склала 70,6%⁴.

Коментар робочої групи

РШМ залишається актуальною проблемою онкології в Україні, незважаючи на досягнення у діагностиці і удосконаленні методів лікування хворих. За даними Національного канцер-реєстру України у 2011 році виявлено 5344 первинних пацієнток з РШМ, захворюваність на РШМ в Україні становила 21,8 випадків на 100 тис. жіночого населення, смертність — 8,9 випадків на 100 тис. жіночого населення. По відношенню до всіх злоякісних новоутворень у жінок частка хворих на РШМ становить 6,0 %. Найбільш високий показник захворюваності зафіксовано в Одеській області (31,4 випадків на 100 тис. жіночого населення), та в Закарпатті (28,8 випадків на 100 тис. жіночого населення); найнижчий – в м. Севастополь, Чернівецькій обл. та в м. Київ (14,1, 16,9, та 18,1 випадків на 100 тис. жіночого населення відповідно). Показник відносної 5-річної виживаності для жінок, що захворіли протягом 2000-2005 років, складав 53,8% (1-2 стадія -64,6%; 3 стадія – 27,0%; 4 стадія – 6,0%).

Протягом останніх років захворюваність та смертність на РШМ серед жіночого населення України залишається відносно стабільною (рис. 1.) Пік захворюваності припадає на вікову групу 40-44 роки (рис.2).

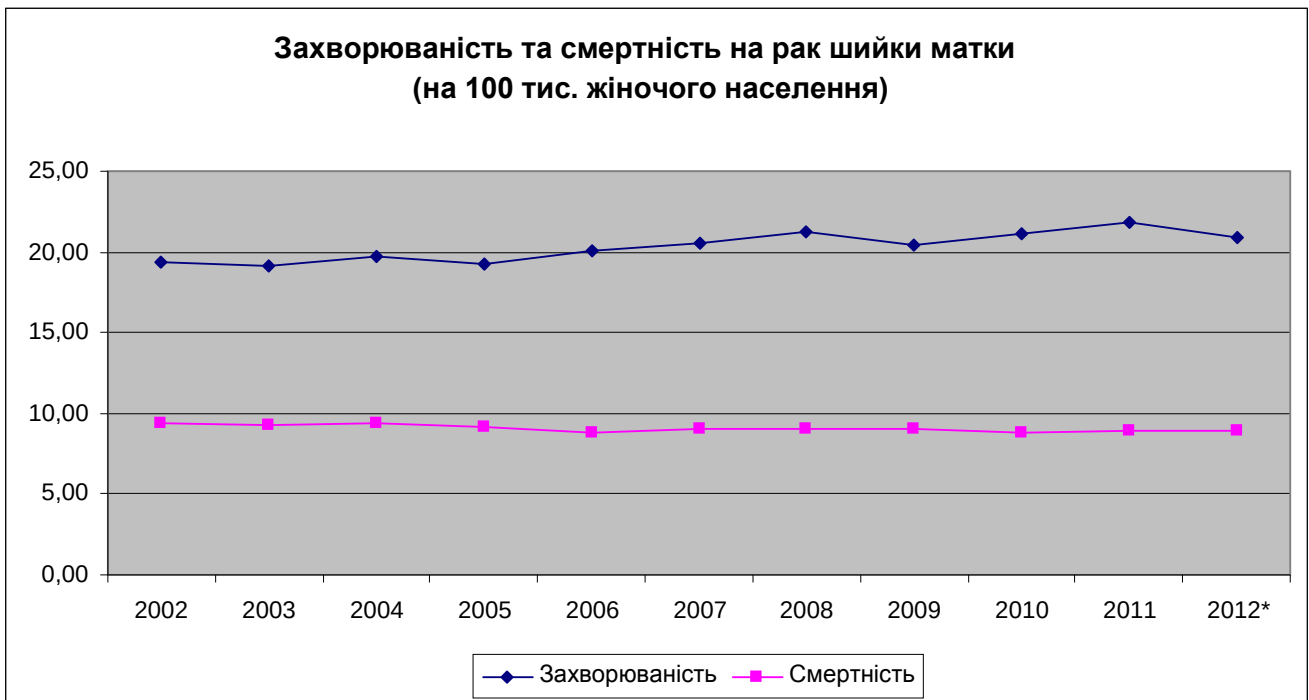


Рис.1. Захворюваність та смертність на рак шийки матки (* 2012 рік – оперативні дані першого року реєстрації).

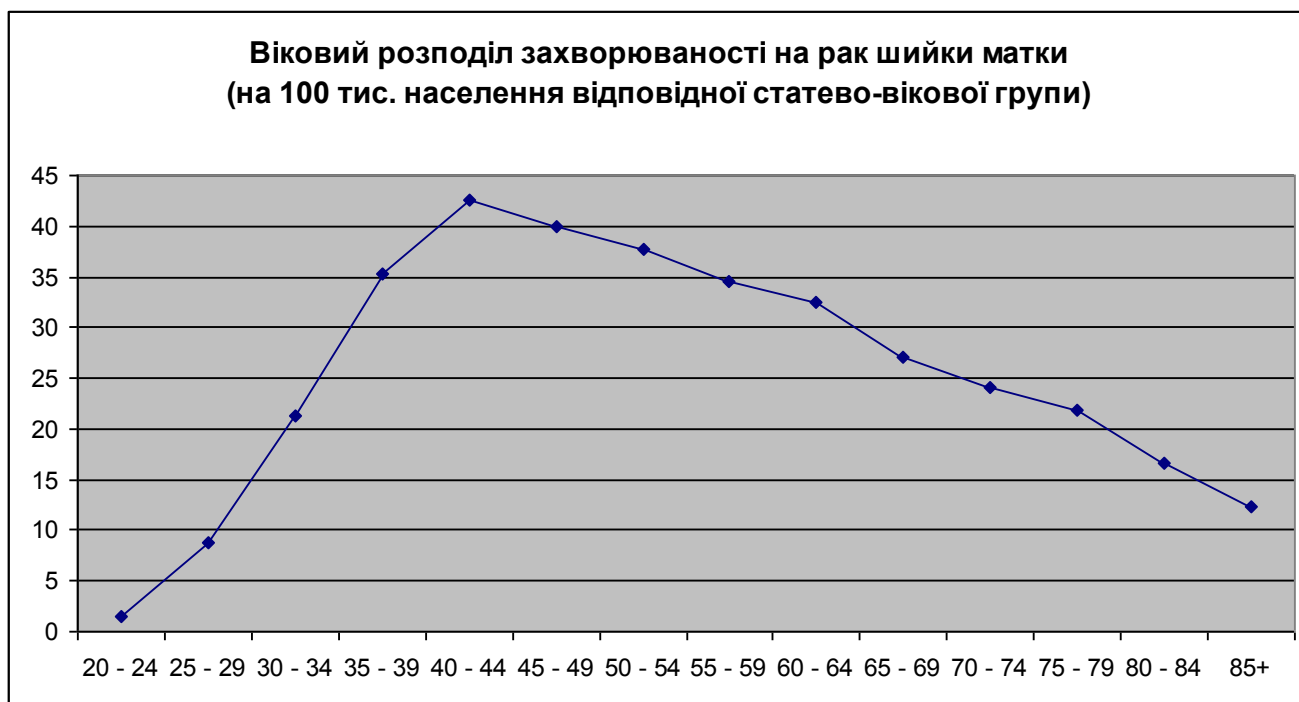


Рис.2. Віковий розподіл захворюваності на рак шийки матки.

Тільки близько 30% випадків РШМ виявлено за допомогою скринінгу². Більшість випадків первинно виявленого даного захворювання припадає на жінок, у яких ніколи не брали мазок, або які не були учасниками регулярних програм скринінгу.

Коментар робочої групи

В Україні наказом МОЗ від 31.12.2004 № 677 була затверджена галузева програма «Скринінг патології шийки матки» на 2005-2010 роки, метою якої було зменшення рівня захворюваності і смертності від РШМ шляхом реформування організації скринінгу на РШМ та передбачала створення кабінетів патології шийки матки, де працює підготовлений з питань онкогінекології фахівець. Такі кабінети створено практично в усіх регіонах країни. Цитологічний скринінг в Україні проводиться в жінок віком від 18 до 65 років з метою раннього виявлення і лікування патології шийки матки. Створено комп'ютерні програми, які дають можливість оперативним шляхом за розробленими індикаторами здійснювати облік цитологічного матеріалу, ефективності оздоровлення, періодичності оглядів, а також виключають дублювання цитологічного обстеження.

На жаль, до цього часу недостатньо застосовуються можливості цитологічного скринінгу, оскільки він надалі залишається опортуністичним, тобто обстеженням за зверненням, а не перевіркою цільових вікових груп населення (організований скринінг). Тим не менше, в регіонах, де впроваджено комп'ютерні програми реєстрації результатів цитологічного скринінгу (Черкаська, Чернігівська, Дніпропетровська, Харківська області та ін.), з'явилися можливості керування цим процесом, збільшилася кількість виявлених таким чином тяжких дисплазій і початкових форм раку.

Систематичний скринінг дозволяє попередити до 80% випадків раку шийки матки.

Оптимальне ведення РШМ включає мультидисциплінарну команду. Завданням команди є індивідуалізувати лікування. Оскільки РШМ зазвичай розвивається у віці від 30 до 45 років, лікування включає пропозицію жінкам з ранніми стадіями хвороби зберегти дітородну функцію, де це можливо. У тих, у кого захворювання середньої або пізньої стадії (інвазивні стадії >T1b2), метою є зведення до мінімуму побічних ефектів лікування без шкоди для результату.

Коментар робочої групи.

В Україні відповідно до наказу МОЗ від 30.12.92 р. № 208 “Про заходи подальшого покращання і розвитку онкологічної допомоги населенню” планування лікування онкологічних пацієнтів здійснюється за участю трьох спеціалістів: онколога (онколога-хірурга, онкогінеколога), хіміотерапевта та радіолога.

1.1.1. ПРОГРАМИ СКРИНІНГУ НА ПАТОЛОГІЮ ШИЙКИ МАТКИ

Цитологічне дослідження мазка шийки матки виявляє передракові зміни, такі як інтраепітеліальні новоутворення шийки матки (CIN). Аномальна цитологія – це можливий прояв раку шийки матки.

Було показано, що популяційний скринінг знижує захворюваність на РШМ та зменшує кількість жінок з поширеним захворюванням⁵. Було підраховано, що програма скринінгу у Великобританії рятує близько 5000 життів на рік⁶.

Шотландська програма скринінгу на патологію шийки матки була запроваджена в 1987 році. Більше 90 % тестів в програмі були негативними⁷. Лікування жінок з CIN знизило захворюваність і смертність від РШМ. На теперішній час ці показники знизилися більше ніж на 40 %⁸.

Коментар робочої групи:

Нижче в якості прикладу наведено фрагмент Клінічних стандартів «Скринінг на патологію шийки матки», прийнятих NHS Scotland у вересні 2002 року (Clinical Standards for Cervical Screening, Clinical Standards Board for Scotland, Sept.2002).

Clinical Standards for Cervical Screening, Clinical Standards Board for Scotland, Sept.2002

Загальні принципи – скринінг на патологію шийки матки

Як зазначено в розділі 3, CSBS встановила загальні рекомендації, які є стандартами надання медичної допомоги і лежать в основі всіх медичних послуг, що надаються NHS Шотландії. Загальні стандарти забезпечують широкий контекст для всіх стандартів CSBS з певних станів, і також можуть бути застосовані до маршруту пацієнта за програмою скринінгу на патологію шийки матки, процес, який включає в себе різні групи фахівців охорони здоров'я, для забезпечення безперервного процесу.

В основі *Клінічних стандартів зі скринінгу на патологію шийки матки* лежать наступні ключові поняття:

- Скринінг – це тест, який пропонується пройти жінці, яка вважається здоровою, для виявлення можливих серйозних захворювань, перш ніж з'являться будь-які симптоми. Програма скринінгу пропонує скринінгові тести для певної групи жінок з групи ризику цього захворювання через регулярні проміжки часу, частота яких залежить від природного розвитку хвороби. Мета полягає в проведенні лікування на ранній стадії, коли воно, ймовірно, буде більш ефективним і менш інвазивним. Проте, жоден скринінговий тест не є на 100% ефективним. Хоча жінки, які звертаються щодо скринінгу, здорові, обов'язком служби є проведення додаткового дослідження.
- Скринінг на патологію шийки матки за самою своєю природою циклічний, тому необхідно, щоб на всіх стадіях процесу дослідження система надання медичних послуг забезпечувала безперервну допомогу та зводила до мінімуму можливість виходу учасників з програми. Релевантна інформація і можливість взяти участь у скринінгу повинні надаватися зручним для користувача, дружнім способом так, щоб заохотити учасників взяти участь у скринінгу і визнати переваги, які він надає. Інформація повинна бути доступна на всіх етапах і має поширюватися всіма працівниками охорони здоров'я, які беруть участь у скринінгу за участю громадськості. Акцент повинен бути зроблений на високу ефективність мазків та висновків, як

ключових компонентів програми, таким чином потреба в повторних тестах буде зведена до мінімуму і учасники будуть впевнені в результатах.

- Медичні працівники на всіх етапах і рівнях програми повинні бути підготовлені не тільки на місцевому рівні, але повинні також мати уявлення про більш широкі аспекти програми.
- Мультидисциплінарна команда, яка працює в усіх компонентах програми, координується та контролюється Радою NHS, є основою безперервності маршруту пацієнтів в процесі скринінгу.

Хоча за останні роки багато було зроблено для розвитку і удосконалення служби скринінгу на захворювання шийки матки в Шотландії, слід визнати, що в даний час існує необхідність постійного сприяння і підвищення довіри до Програми. SCSP повинна охопити всіх жінок, які підходять для скринінгу, незалежно від їх статусу, раси тощо.

Ті, хто бере участь у забезпеченні цервікального скринінгу, прагнуть знайти шляхи підвищення поінформованості про особисту відповідальність пацієнта за участь у скринінгу, а також професійну відповідальність за надання послуг зі скринінгу. Важливо надавати інформацію пацієнтам таким способом, який дозволяє людям робити свідомий вибір, для цього необхідна підготовка та більше «інструментів» програми сприяння здоров'ю. Особливо важливо, щоб лікарі загальної практики не підлягали покаранню за поважне ставлення до вибору пацієнта.

Клінічні стандарти зі скринінгу на патологію шийки матки засновані на доказах, і розроблялися за участі багатьох людей по всій Шотландії. Вони відображають те, що вважається ключовими елементами медичної допомоги, яку отримує жінка під час маршруту в процесі скринінгу.

Введення до скринінгу на патологію шийки матки

Скринінг на патологію шийки матки було започатковано у Великобританії в 1960-х роках, коли було впроваджено низку локальних скринінгових програм. До 1980 року було розроблено багато програм для певних випадків, проте, було визнано неефективність такого способу проведення популяційних скринінгових програм. Також були побоювання, що жінки, які мають більший ризик розвитку раку шийки матки, не пройдуть скринінг, а ті, хто пройде, не будуть спостерігатися відповідним чином.

У 1987 році була створена програма зі скринінгу на патологію шийки матки у Шотландії, після того, як Шотландський Дім та Департамент охорони здоров'я видали розпорядження для всіх шотландських Рад NHS щодо введення комп'ютеризованих систем нагадування про візит, які б відповідали певним стандартам якості. Радам необхідно було заповнити системи нагадування про візит «першого раунду» жінкам до 1991 року, і з того часу програма продовжує розвиватися. Метою SCSP є зменшення кількості жінок, у яких розвивається інвазивний рак шийки матки (захворюваність) і кількості жінок, які помирають від цієї хвороби (смертність). Нинішня політика в Шотландії полягає в тому, що жінкам у віці 20-60 років пропонується брати мазок з шийки матки принаймні один раз на п'ять років. На практиці всі шотландські Ради NHS запрошують жінок кожні три роки. В даний час щороку близько 400 000 жінок з'являються до лікарні для того, щоб у них взяли мазок, і більш ніж 480 000 мазків досліджуються щорічно. З 1 178 395 жінок, які мають право на обстеження, понад 87% пройшли скринінг за останні п'ять років і, за оцінками, щороку попереджено до 250 випадків раку шийки матки. З 1986 року захворюваність на інвазивний рак шийки матки в Шотландії знизилася на 34%, а смертність від цієї хвороби також знизилася на 34%. Це значною мірою відбулося завдяки виявленню передракових змін шийки матки, які були попереджені, і ефективному лікуванню цих змін після скринінгу на захворювання шийки матки.

Основні факти про скринінг на патологію шийки матки

Скринінг на патологію шийки матки є способом запобігання раку шийки матки шляхом виявлення і лікування патологічних змін у шийці матки у жінок, які, якщо їх не лікувати, може розвинути в інвазивний рак шийки матки. Перший етап скринінгу на патологію шийки матки – це мазок, який є простою процедурою, яку часто виконує лікар загальної практики або, частіше, медсестра. Скринінг на патологію шийки матки не є тестом на рак. Він виявляє можливі порушення або зміни в клітинах, які можуть розвинути в рак, якщо їх не лікувати. Майже всі зміни, виявлені при скринінгу, успішно лікуються.

Що таке тест цервікального мазка

Клітини з поверхні шийки матки беруть і відправляють до спеціалізованої лабораторії. Потім клітини розглядаються під мікроскопом, щоб з'ясувати, чи є серед них будь-які аномальні. Дослідження мазків шийки матки потребує високої кваліфікації спеціаліста. Як і більшість медичних тестів, цей тест не є 100% точним. Проте, регулярне проходження цервікального тесту означає, що будь-які зміни, скоріше за все, будуть помічені.

Якщо мазок показує деякі незначні аномалії, це не означає, що у пацієнтки - рак. Часто клітини самостійно повертаються до нормального стану. Проте, якщо результат мазка показує трохи більше помітних змін, які не повертаються до норми, необхідно подальше дослідження. Це дослідження називається кольпоскопією.

Що таке кольпоскопія

Кольпоскопія дозволяє більш ретельно оглянути шийку матки. Кольпоскопом називається інструмент, який виглядає як бінокль на підставці і дозволяє лікарю розглянути більш уважно зміни на шийці матки. Кольпоскоп не вводиться в тіло.

SCSP є організаційно дуже складною і залучає багато працівників охорони здоров'я до надання даної послуги. Вона включає лікарів та медсестр, які беруть мазки в кабінетах лікарів загальної практики і громадських клініках, персонал лабораторії, який інтерпретує і робить висновки щодо мазків, лікарі, які лікують порушення, і персонал з обслуговування комп'ютерних систем. Кожна Рада NHS також має відповідальну особу, яка курує програми цервікального скринінгу (координатор скринінгу), а також CSBS призначила медичного консультанта, який відповідає за забезпечення якості SCSP.

SCSP – це усталені належні системи на місцях, покликані забезпечити високоякісне обслуговування по всій країні. Клінічні стандарти, викладені в цій роботі, охоплюють ключові аспекти скринінгу на патологію шийки матки і призначені для зміцнення довіри громадськості і професіоналів до цієї служби.

Доказова база клінічних стандартів зі скринінгу на патологію шийки матки

Вступ

Доказова база *Клінічних стандартів зі скринінгу на патологію шийки матки*, головним чином, взята з документів, виданих робочою групою програми Національної охорони здоров'я зі скринінгу на патологію шийки матки (NHSCSP) в Шотландії і Великобританії і Королівськими коледжами.

Ключові рекомендації

Маршрут пацієнток відповідає стандартам, а наступні рекомендації стосуються основних етапів процесу.

Загальні

Послуги зі скринінгу на патологію шийки матки надаються в усіх організаціях охорони здоров'я і їх ефективність залежить від спільної роботи цих організацій, скоординованої і контрольованої на рівні Рад NHS.

Нагадування про візит і надійність

Видача запрошень і нагадування жінкам про візит відмічаються в ході процесу скринінгу і мають важливе значення для програми. Це залежить від існування всеосяжної і точної бази даних населення і надійних критеріїв відбору.

Взяття мазка

Той, хто бере мазок, є головною контактною особою для жінок, які беруть участь в програмах, і повинен бути належним чином підготовленим та ефективно виконувати цю процедуру для заохочення жінок продовжувати брати участь в програмі. Сам тест мазка повинен бути високої якості.

Лабораторні висновки

Точність висновків мазків є важливим компонентом скринінгового тесту. Це вимагає відповідних технічних засобів і устаткування, підготовки персоналу, якості забезпечення та управління роботою й моніторингу.

Кольпоскопія

Коли скринінг виявляє, що у жінки є проблеми, вона повинна отримати належне ефективне та своєчасне лікування у кваліфікованого медичного працівника в належних умовах.

Бібліографія:

1. Scottish Executive Health Department (SEHD). Guidance on Scottish Breast and Cervical Screening Programmes. NHS MEL (1999)82. Edinburgh:SEHD.
2. Scottish Cervical Screening Programme (SCSP) [part of Common Services Agency]. Report on the Quality Improvement Review of Cervical Screening Call-Recall Arrangements in Scotland. Edinburgh: SCSP (March 2000). www.show.nhs.uk/nsd/ url cited 21/03/02.
3. Information Review Group of NHSScotland Cervical Screening Programme (SCSP). The Information Review Group operates within the National Services Division of the Common Services Agency. Unpublished Minutes. Edinburgh:(2000 onwards). www.show.scot.nhs.uk/nsd/ [organisation information] url cited 21/03/02.
4. Austoker J, Davey C, et al. Improving the Quality of the Written Information Sent to Women About Cervical Screening. Part 1: Evidence-Based Criteria for the Content of Letters and leaflets. Part II: Evaluation of the Content of Current Letters and Leaflets. NHSCSP Publication No 6. Sheffield: NHSCSP Publications and the NHS Cervical Screening Programme (April 1997). www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/in-02.html [summary] url cited 04/09/02.
5. Duncan ID, ed. Guidelines for Clinical Practice and Programme Management. NHSCSP Publication No 8. 2nd ed Sheffield: National Health Service Cervical Screening Programme (NHSCSP) (December 1997). www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/cc-04.html[publication and organisation information].
6. Information & Statistics Division (ISD) [part of Common Service Agency]. Cervical Cytology Data Annual and Quarterly Returns. [NB These statistics can be assessed via the web reference below: For Quarterly Returns select Cervical Cytology Workload Statistics. For Annual Returns select Cervical Screening (Scottish Health Statistics - Table L.5.1)]. ISD (Series – Quarterly and Annual Publication). www.show.scot.nhs.uk/isd/A-Z/index.htm url cited 21/03/02.
7. The Scottish Cervical Screening Programme (SCSP) [part of Common Services Agency]. Report of Working Group on Call-Recall Arrangements. Edinburgh: SCSP (December 2000). www.show.scot.nhs.uk/nsd/ [organisation information] url cited 21/03/02
8. Royal College of General Practitioners (RCGP) Scotland. GP Accreditation. Practice Accreditation. A College System of Quality Team Development. A Scottish Pilot. Edinburgh: RCGP (Scotland) (July 1999). Information available via: www.rcgp-scotland.org.uk/Quality_and_Standards/practice_acc.asp url cited 21/03/02.
9. Clinical Standards Board for Scotland (CSBS). Clinical Standards: Generic. Edinburgh: CSBS (2001). www.clinicalstandards.org url cited 23/03/02.
10. Johnson J, Patnick J, ed. Achievable Standards, Benchmarks for Reporting, and Criteria for Evaluating Cervical Cytopathology. Second Edition Including Revised Performance Indicators. NHSCSP Publication No 1. Sheffield: NHSCSP Publications and the NHS Cancer Screening Programmes (May 2000). www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/cc-02.html [summary] url cited 04/09/02.
11. Working Party on Internal Quality Control for Cervical Cytopathology Laboratories. Report of Working Party on Internal Quality Control for Cervical Cytopathology Laboratories. NHS MEL (1995)64. Edinburgh: The Scottish Office.
12. Working Party of the Royal College of Pathologists and the NHS Cervical Screening Programme. Histopathology Reporting in Cervical Screening. NHSCSP Publication No 10. Sheffield: NHSCSP Publications and NHS Cervical Screening Programme (April 1999). www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/cc-04.html [summary] url cited 04/09/02.
13. National Cervical Cytology Education and Training Committee (NCCETC) for NHS Cervical Screening Programme (NHSCSP). Qualifications and Training for Non-Medical Laboratory Staff in the UK Cervical Screening Programmes.

- NHSCSP Publication No 12. Sheffield: NHSCSP Publications and NHSCSP (January 2000). www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/pm-08.html [summary] url cited 30/07/02.
14. McGoogan E, Day NE, et al. Report of the Inquiry into Cervical Cytopathology at Inverclyde Royal Hospital, Greenock. Edinburgh: The Scottish Office. Her Majesty's Stationery Office (HMSO) (1993).
15. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) Working Party on Intimate Examinations (reconvened 2001): Gynaecological Examinations: Guidelines for Specialist Practice. London: RCOG (July 2002). www.rcog.org.uk/mainpages.asp?PageID=782 url cited 18/08/02.
16. General Medical Council (GMC). Standards. Intimate Examination. GMC (December 2001). www.gmc-uk.org/standards/intimate.htm url cited 21/03/02.
17. Luesley D, ed. Standards and Quality in Colposcopy. NHSCSP Publications No 2. Sheffield: NHSCSP Publications and NHS Cervical Screening Programme (January 1996). www.cancerscreening.nhs.uk url cited 23/03/02.
18. British Society of Colposcopy and Cervical Pathology (BSCCP) Training Committee. BSCCP Certification. BSCCP. <http://medweb.bham.ac.uk/bscpp/CertificationinColposcopy.pdf> url cited 21/03/02.
19. Marteau TM, Walker P, et al. Anxieties in Women Undergoing Colposcopy. British Journal of Obstetric Gynaecology (Sep 1990); 97 (9): 859-861.

Клінічні стандарти зі скринінгу на патологію шийки матки

СТАНДАРТ 1 – Загальний

СТАНДАРТ 2 – Нагадування про візит і надійність

Стандарт 3 – Взяття мазка

СТАНДАРТ 4 – Лабораторні висновки

СТАНДАРТ 5 – Кольпоскопія

СТАНДАРТ 1 – Загальний

Положення стандарту	Обґрунтування
1 (а) Ефективна служба скринінгу на патологію шийки матки доступна і пропонується усьому жіночому населенню.	Доведено, що ефективний популяційний скринінг зменшує частоту випадків раку шийки матки і підвищує участь/охоплення. Посилання: 5.
1 (б) На місцях існує специфікація послуг, яка розроблена і залучає всі служби, які беруть участь у проведенні та моніторингу скринінгу на патологію шийки матки в Радах NHS.	Чітко визначена специфікація послуг сприяє організованому популяційному скринінгу. Посилання: 1, 2
1 (в) Все спілкування з користувачами програми зрозуміле, інформативне, відповідне і своєчасне.	Належне інформування пацієнта до і після цервікального скринінгу скорочує непотрібну затримку, тривогу і заклопотаність. Інформування жінок про скринінг зменшує тривогу і покращує участь. Посилання: 3, 4, 9
1 (г) Огляд і аудит випадків проводиться для постійного вдосконалення.	Аудит є важливим процесом, який допомагає визначити відмінності в практиці, заохочує вивчати їх причини та допомагає визначати зміни, які потрібні для поліпшення. Посилання: 1

Критерії**Обов'язкові**

1(а)1 Кожна Рада NHS має мультидисциплінарну координаційну групу з представником від громадськості, яка проводить наради принаймні щорічно, і робить свій внесок у річний загальний звіт Рад NHS.

Ця група відповідає за забезпечення ефективного скринінгу на патологію шийки матки, який пропонується і доступний для жінок у їх місцевості, відповідно до чинної настанови NHSCSP/SEHD/CSBS.

1(а)2 Призначається консультант з громадського здоров'я відповідальний за нагляд та моніторинг проведення цервікального скринінгу у своїй місцевості, у відповідності до стандартів CSBS. (Відповідальність може бути покладена на ключових співробітників, в міру необхідності.)

Обов'язкові

1(б)1 Специфікація послуги включає наступне: аудит, навчання, контроль якості, інформацію для жінок, нагадування про візит, взяття мазка, результат дослідження, спостереження та лікування.

1(б)2 Ради NHS встановлюють процедури на місцях для забезпечення відповідності специфікації і регулярному моніторингу.

Обов'язкові

1(в)1 При розробці інформації для пацієнток зі скринінгу на рак шийки матки проводяться відповідні громадські консультації.

1(в)2 Інформаційні листівки та листи відповідають поточним національним настановам (стандартам).

1(в)3 Всі медичні працівники, які спілкуються безпосередньо з громадськістю, проходять підготовку з навичок спілкування.

Обов'язкові

1(г)1 Результати скринінгу жінок, у яких розвинувся інвазивний рак переглядаються, і визначаються всі області Програми, які потребують поліпшення та вивчення.

СТАНДАРТ 2 – Нагадування про візит і надійність

Положення стандарту	Обґрунтування
2 (а) У місцях проведення скринінгу є ефективні заходи щодо нагадування про візит для забезпечення того, щоб усі жінки, яким належить пройти скринінг, у віці 20-60 років проходили скринінг принаймні один раз на п'ять років.	Доведено, що ефективне нагадування про візит, яке дозволяє відстежувати жінок в межах області Ради NHS та за її межами, покращує застосування і охоплення. Посилання: 7
2 (б) Протокол спостереження, складений у відповідності до результату скринінгу є у місцях проведення скринінгу.	Протокол спостереження важливий для забезпечення того, щоб у всіх жінок з позитивними результатами мазка були взяті повторні мазки та/або проведено лікування відповідно до результату епізоду скринінгу. Довідка: 1, 7

Критерії**Обов'язкові**

2(а)1 Усі жінки відповідної категорії, зареєстровані у лікаря загальної практики і у Community Health Index (СНІ) отримують письмове нагадування про візит до лікарні щодо скринінгу принаймні один раз на п'ять років, якщо поточний результат мазка вже знаходиться у модулі нагадування.

2(а)2 Існують заходи на місцях, які пропонують скринінг відповідній категорії жінок, які не зареєстровані в СНІ чи не доступні через їх лікаря загальної практики (наприклад, довге перебування в установі).

2(а)3 Мінімум 80% жінок у віці 20-60 років, перевіряються не менше одного разу на п'ять років.

2(а)4 На місцях є національний протокол для ведення тих пацієнтів, які не проходять скринінг.

2(а)5 Всі співробітники, які беруть участь у нагадуванні про візит проходять навчання за ІТ-системою з нагадування про виклик, перш ніж починають самостійно працювати в ньому.

2(а)6 Участь у скринінгу на рівні загальної практики контролюється і вживаються підтримуючі заходи, де цілі не були досягнуті.

Бажані

2(а)7 Мінімум 80% жінок у віці 20-60 років проходять скринінг раз на три роки.

2(а)8 Стандартна ІТ-система нагадування про візит є на місцях в усіх Радах NHS (національний критерій не є питанням місцевого значення).

Обов'язковий

2(б)1 Існує протокол надійних процедур спостереження жінок з позитивними результатами мазків.

СТАНДАРТ 2 – Нагадування про візит і надійність (продовження)

Положення стандарту	Обґрунтування
2(в) Нагадування про скринінг включає основну інформацію, як це визначено в NHSCSP, <i>Покращення якості письмової інформації щодо цервікального скринінгу, яка надсилається жінкам.</i>	В даний час розроблено рекомендований формат за участю медичних працівників і користувачів послуг. Існує доказ того, що надання інформації в цьому форматі заохочує участь і знижує тривожність. Посилання : 4
2(г) Заходи, запроваджені на місцях, гарантують, що вжиті відповідні дії щодо всіх жінок з результатами мазка, які свідчать про патологію, незалежно від їх віку.	Спостереження і лікування, яке призначене жінкам з аномальними мазками, знижує захворюваність на рак шийки матки. Посилання: 5
2(д) Жінки, які ухиляються від програми скринінгу на патологію шийки матки, залишаються в системі нагадування про виклик, і мають можливість пройти дослідження пізніше.	Обставини життя змінюються і дуже важливо регулярно переглядати такі випадки. Посилання: 7

Критерії
Обов'язковий 2(в)1 Формат запрошення регулярно переглядається місцевою координаційною групою. Обов'язковий 2(г)1 На місцях існує протокол огляду жінок з аномальним результатом мазка і «невідомим результатом» через 12 місяців. Бажаний 2(ж)1 Не більше 5% жінок з раннім нагадуванням про візит мають «невідомий результат» через 12 місяців. Обов'язковий 2(з)1 На місцях існує протокол, за яким проходить спілкування з жінками, які відмовилися від скринінгу під час попереднього етапу.

СТАНДАРТ 3 – Взяття мазка

Положення стандарту	Обґрунтування
3 (а) До і під час візиту, усім жінкам даються пояснення, як і чому буде взято мазок.	Доведено, що забезпечення інформацією про тести і дослідження зменшує занепокоєння і заохочує прихильність до процедури. Посилання: 4
3 (б) Взяття мазка здійснюється в приміщенні, яке відповідає вимогам настанов NHSCSP/SCSP.	Доведено, що участь у програмі поліпшується, коли взяття мазка виконується в окремому зручному приміщенні. Посилання: 16
3(в) Всі медичні працівники, які беруть мазки, компетентні завдяки досвіду або навчанню за затвердженою навчальною програмою, яка охоплює всі аспекти скринінгу на патологію шийки матки.	Доведено, що підготовлені/досвідчені працівники отримують більш високі показники задовільних результатів мазків. (Це може частково контролюватися визначенням кількості мазків, які містять клітини з зони трансформації.) Посилання: 1, 8, 9, 16
3(г) Жінки молодше 20-ти років не повинні включатися в шотландську	Ризик серйозного захворювання мінімальний і не виправданий для популяційного

програму NHS зі скринінгу на патологію шийки матки. 3 (д) Всі жінки отримують результат мазка своєчасно у форматі, який відповідає їх культурним, освітнім та фізичним потребам.	скринінгу жінок у віці до 20-ти років. Посилання: 5 Доведено, що затримка видачі висновку збільшує занепокоєння. Для подальшого зменшення занепокоєння, важливо, щоб жінки отримували інформацію щодо їх результатів у форматі, який вони можуть легко зрозуміти. Посилання: 4
Критерії	
Обов'язковий 3(а)1 Актуальна інформація доступна для співробітників, жінок, у яких беруться мазки, громадськості у формі, затвердженій місцевим комітетом з посиланням на діючі Національні стандарти. Обов'язкові 3(б)1 Взяття мазка проводиться в окремому приміщенні, де жінки і той, хто бере мазок, відчували б себе зручно. 3(б)2 Мазок береться з використанням обладнання і методик, відповідно до чинної настанови BSCC. Обов'язкові 3(в)1 Навчання, затверджене місцевою мультидисциплінарною координативною групою, з посиланням на діючі Національні стандарти, можна пройти, наприклад, на курсах Марії Кюрі. 3(в)2 Підготовка з взяття мазків включає навички спілкування. 3(в)3 Всі нові співробітники повинні пройти повне навчання з взяття мазків перед початком роботи самостійно, а також усі співробітники повинні пройти навчання з нових технологій. 3(в)4 Усі співробітники, які беруть мазки, дотримуються сучасної практики. Обов'язковий 3(г)1 У жінок молодших за 20 років мазки не беруться в рамках програми скринінгу на патологію шийки матки. Якщо мазок береться, причини для цього чітко документуються у формі запиту. Обов'язковий 3(д)1 80% жінкам результати направляються впродовж чотирьох тижнів (20-ти робочих днів) з дня взяття мазка. Бажаний 3(д)2 100% жінок результати направляються впродовж шести тижнів (30 робочих днів) з дня взяття мазка.	

СТАНДАРТ 4 – Лабораторні висновки

Положення стандарту	Обґрунтування
4(а) Лабораторії, які забезпечують послуги зі скринінгу на патологію шийки матки (цитологію та гістологію) відповідають стандартам, визнаним професіоналами.	Доведено, що акредитовані лабораторії, які працюють за узгодженими стандартами, досягають високого рівня точності висновків. Робота за узгодженими національними стандартами забезпечує однорідність висновків для різних лабораторій. Посилання: 1, 10, 12
4(б) Лабораторії здійснюють моніторинг	Це дозволить постійно поліпшувати

профілів цитологічних висновків мазків шийки матки.	лабораторну практику. Межі стандартів дозволяють легше виявляти та перевіряти лабораторії, які працюють понад норму. Посилання: 6, 10
4(в) Всі співробітники, які проводять скринінг та/або роблять висновки мазків, проходять визнану навчальну програму або успішно її завершили.	Робити висновки щодо цервікальних мазків складно, і для цього необхідна кваліфікація. Досвід є основою підготовки, для підтвердження якого був розроблений Сертифікат з Цитології мазків шийки матки. Це дозволить гарантувати, що ті, хто робить висновки мазків мають необхідний досвід і підготовку. Посилання: 13, 14

Критерії	
Обов'язковий	
4(а)1 Свідоцтво про акредитацію з сучасної клінічної патології (CPA) (або еквівалент).	
Обов'язкові	
4(б)1 Профілі лабораторних висновків відповідають вимогам поточних настанов.	
4(б)2 Чутливість первинного скринінгу відповідає стандартам, рекомендованим в документі <i>Achievable Standards, Benchmarks for Reporting and Criteria for Evaluating Cervical Cytopatology</i> .	
4(б)3 Позитивний прогностичний показник відповідає стандартам, рекомендованим в документі <i>Achievable Standards, Benchmarks for Reporting and Criteria for Evaluating Cervical Cytopatology</i> .	
Обов'язкові	
4(в)1 Співробітники, які знаходяться на навчанні зі скринінгу, не підписують висновки.	
4(в)2 Усі вчені в області біомедицини, які працюють з 2000 року, і всі цитологи, які досліджують мазки, отримують Сертифікат з цитології мазків шийки матки (до 1997 року Свідоцтво про компетентність в цитології мазків шийки матки).	
4(в)3 Усі вчені в області біомедицини з розширеною роллю в цитології мазків шийки матки отримують Сертифікат з поглибленої практики в області цитології мазків шийки матки.	
4 (в) 4 Всі медичні працівники, які роблять цитологічні висновки мазків шийки матки мають доступ до кваліфікованого цитолога, тобто консультанта, члена Королівського коледжу патологоанатомів або мають диплом з цитології.	
Бажаний	
4(в)5 Всі медичні працівники, які роблять висновки цитології шийки матки є консультантами з членством в Королівському коледжі патологоанатомів або мають його диплом з цитології.	

СТАНДАРТ 4 – Лабораторні висновки (продовження)

Положення стандарту	Обґрунтування
4(г) Стандарти та навички зі скринінгу патології шийки матки підтримуються і удосконалюються.	Доведено, що взяття мінімальної кількості мазків має важливе значення для підтримання навичок в скринінгу. Регулярне застосування навчальних матеріалів або відвідування навчальних закладів (підвищення кваліфікації) допомагає розвивати знання та здібності в скринінгу. Посилання: 1, 13

4(д) Є докази внутрішнього контролю якості та забезпечення зовнішньої якості.	Доведено, що внутрішній контроль якості у вигляді швидкої перевірки зменшує кількість хибнонегативних висновків, виданих лабораторією. Участь у схемах зовнішнього забезпечення якості (EQA), таких як циркуляція скелець, професійне тестування та технічні схеми зовнішнього забезпечення якості, є корисними засобами незалежного контролю роботи окремих працівників і роботи лабораторії. Посилання: 1, 10.
---	--

Критерії	
Обов'язкові	
4(г)1 Лабораторія обробляє, як мінімум, 15 тисяч мазків за програмою скринінгу на рік.	
4(г)2 Усі люди, залучені до первинного скринінгу, переглядають щонайменше 3000, але не більше 7500 предметних скелець за програмою скринінгу на рік.	
4 (г)3 Кожен перевіряючий розглядає не менше 750 скелець за програмою скринінгу на рік.	
4(г)4 Всі вчені в області біомедицини з розширеною роллю в цитологічному дослідженні мазків шийки матки, а також медичний персонал проводять не менше 750 досліджень мазків шийки матки за програмою скринінгу на рік.	
4(г)5 Немедичний персонал проходить курси з підвищення кваліфікації кожні три роки.	
4(г)6 Медичний персонал навчається за схемою RCPATH CPD.	
Обов'язкові	
4(д)1 Проводиться швидка перевірка всіх аномальних і неадекватних мазків до видачі остаточного висновку.	
4(д)2 Усі співробітники, які роблять цитологічні висновки мазків шийки матки, беруть участь у національних схемах перевірки кваліфікації.	
4(д)3 Усі співробітники беруть участь у схемі циркуляції скелець.	
Бажаний	
4(д)4 Лабораторії беруть участь у схемі технічного зовнішнього забезпечення якості (EQA)	

СТАНДАРТ 4 – Лабораторні висновки (продовження)

Положення стандарту	Обґрунтування
4 (е) Результати лабораторних досліджень мазків видаються тим, хто їх брав, своєчасно.	Будь-яка затримка в отриманні результатів може викликати занепокоєння. Своєчасна видача результатів лабораторних досліджень може зменшити тривогу. Посилання: 1
4 (е) Є доказ сукупної кореляції кольпоскопічної біопсії і подальших гістологічних досліджень з мазками шийки матки.	Кореляція цитологічних результатів і гістологічного діагнозу дозволяє визначити точність цитологічного висновку. Посилання: 1, 11

Критерії	
Обов'язкові	
4(е)1 Висновки мінімум 80 % мазків повідомляються тим, хто їх брав, впродовж трьох тижнів (15 робочих днів).	
4(е)2 Висновки 100% мазків повідомляються тим, хто їх брав, впродовж п'яти тижнів (25 робочих днів).	

Обов'язкові

4(є)1 Цитологічні лабораторії на місцях мають системи відслідковування результатів всіх направлених на кольпоскопію пацієнтів з аномальними результатами мазка.

4(є)2 У всіх випадках, де є значна розбіжність між висновками мазка за направленням і кольпоскопічної біопсії (різниця більше, ніж на один ступінь), здійснюється перевірка мазків, взятих за 12 місяців до проведення біопсії.

Бажаний

4(є)3 Висновки кольпоскопічної біопсії повідомляються тій же лабораторії, що і мазки за направленням.

СТАНДАРТ 5 – Кольпоскопія

Положення стандарту	Обґрунтування
5 (а) До свого першого візиту, усі жінки, направлені на кольпоскопію, отримують письмову інформацію про кольпоскопію, у відповідності до місцевої практики. Інформація повинна враховувати культурні, освітні та фізичні потреби.	Для участі в прийнятті рішень жінки потребують адекватної інформації. Ця інформація повинна бути надана у форматі, який вони можуть легко зрозуміти. Посилання: 4, 15
5 (б) Існує рання оцінка кольпоскопії у всіх жінок, направлених на дослідження аномального мазка.	Направлення на кольпоскопію викликає значне занепокоєння. Тривале очікування робить свій внесок у неявку для подальшого етапу скринінгу. Посилання: 17, 19

Критерії**Обов'язковий**

5(а)1 Інформаційні листівки доступні для всіх жінок, направлених на кольпоскопію.

Бажані

5(а)2 Релевантні інформаційні листки видаються жінці разом з призначенням.

5(а)3 Інформація на гнучких мультимедійних носіях доступна за запитом.

Обов'язкові

5(б)1 Мінімум 90% усіх направлень з приводу дискаріотичних змін у мазку надаються на день, який випадає впродовж восьми тижнів (40 робочих днів) з отримання направлення.

5(б)2 Мінімум 90% жінок з помірними/сильними дискаріотичними змінами в мазку отримують направлення на кольпоскопічну оцінку на день, який припадає впродовж чотирьох тижнів (20 робочих днів).

Бажані

5(б)3 Жодна жінка, яка направлена на кольпоскопію, не чекає більше, ніж вісім тижнів (40 робочих днів).

5(б)4 Відділення кольпоскопії на місцях мають засоби для оптимізації використання призначень.

5(б)5 Відділення кольпоскопії мають протокол на місці, щоб мати справу з пацієнтками, які не з'явилися.

СТАНДАРТ 5 – Кольпоскопія (продовження)

Положення стандарту	Обґрунтування
5(в) Послуга кольпоскопії надається на високому професійному рівні.	Медичні працівники повинні проходити безперервну освіту та підготовку, необхідну для підтримання високих стандартів надання послуг Сертифікація BS CCP стандартів і якості

5(г) Стандарти якості повинні бути підтверджені поточним аудитом. Це є невід'ємною частиною програми скринінгу.	кольпоскопії <i>NHSCSP Publication No 2, January 1996.</i> Посилання: 17, 18 Клінічний аудит є безперервним процесом, який допомагає виявляти важливі відмінності в практиці і сприяє вивченню їх причин. Посилання: 17.
--	--

Критерії	
Обов'язкові 5(в)1 Кольпоскопіст, який надає клінічні послуги, повинен мати акредитацію BSCCP. 5(в)2 У кожному відділенні повинно бути дві медсестри. Одна з медичних сестер повинна пройти навчання в області консультування. 5(в)3 Клініка повинна мати роздягальні і туалет, а також повинні бути окремі кімнати для очікування і відпочинку. 5(в)4 У відділеннях, які пропонують лікування, має бути одна ефективна форма амбулаторного лікування, з якою знайомі співробітники, які беруть участь у лікуванні. 5(в)5 Мінімум у 90% жінок, які отримували лікування з приводу CIN2 або CIN3, дискаріоз відсутній при цитологічному дослідженні протягом 6-12 місяців спостереження. 5(в)6 Мінімум 90% жінок, які отримували лікування при першому відвідуванні, мають підтвердження CIN на гістології. Обов'язковий 5(г)1 На місцевому рівні проводяться наради мультидисциплінарної команди для перевірки випадків. Бажаний 5(г)2 Річні дані повертаються і вводяться в стандарт ISD, покликаний полегшити аудит.	

СТАНДАРТ 5 – Кольпоскопія (продовження)

Положення стандарту	Обґрунтування
5(в) Послуги професійної й ефективної кольпоскопії потребують належної комунікації.	Належна комунікація зменшує тривогу пацієнток і покращує самопочуття жінки. Чітка комунікація між первинним і вторинним рівнем медичної допомоги важлива для забезпечення безперервності і підтримки довіри жінки до процесу скринінгу. Посилання: 4, 19.

Критерії	
Обов'язкові 5(д)1 Копія направлення мазка є у кольпоскопіста при першому візиті на кольпоскопію. 5(д)2 Усім жінкам і закладам, які дають направлення, результати видаються своєчасно. Бажаний 5(д)3 Усім жінкам і закладам, які дають направлення, видаються результати/план лікування впродовж чотирьох тижнів (20 робочих днів) з дня їх візиту до клініки.	

Коментар робочої групи:

Результати цитологічного дослідження та їх коротка характеристика за системою Бетезда*:

Абревіатура	Розшифровка абревіатури	Клінічне трактування
NILM	<i>Negative for intraepithelial lesion or malignancy</i> Негативний у відношенні інтраепітеліального ураження або малігнізація	Норма
ASCUS	<i>Atypical squamous cell undetermined significance</i> Атипові сквамозні клітини невизначеного значення	Клітинні елементи, які складно класифікувати, визначаються як атипові клітини плоского епітелію невизначеного значення. Найбільш частою причиною є запальні процеси шийки матки, після проведення санації у більшості випадків спостерігається спонтанна регресія даних змін. ВПЛ-негативні пацієнтки з ASCUS підлягають подальшому спостереженню без використання інвазивних методів, оскільки ризик розвитку ЦІН ІІІ складає менше 2%
ASC-H	<i>Atypical squamous cell cannot exclude HSIL</i> Атипові клітини плоского епітелію, при яких цитолог не може виключити HSIL	Необхідно провести кольпоскопію та біопсію зміненого осередку. Якщо кольпоскопія негативна, рекомендується виконати ВПЛ-тест та кольпоскопію двічі з інтервалом 6 місяців.
LSIL	<i>Low-grade squamous intraepithelial lesions</i> Плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня вираженості	LSIL об'єднують цитологічні зміни, що вказують на слабку дисплазію та викликані ВПЛ морфологічні зміни (койлоцитотична атипія). LSIL часто регресують самостійно, навіть якщо вони були викликані високо онкогенними ВПЛ. Однак, у 25% ВПЛ-позитивних жінок з LSIL протягом 4 років спостерігається прогресія в HSIL
HSIL	<i>High-grade squamous intraepithelial lesions</i> Плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження високого ступеня вираженості	Плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження високого ступеня вираженості включають помірну дисплазію, тяжку дисплазію та карциному <i>in situ</i> , можуть спонтанно регресувати, але в більшості випадків спостерігається прогресування в рак <i>in situ</i> та плоскоклітинну карциному. Необхідно провести кольпоскопію та взяти біопсію зміненого осередку. Якщо кольпоскопія негативна, необхідний цервікальний кюретаж. Якщо у даної пацієнтки не візуалізується зона трансформації та біопсія негативна, вирішується питання про проведення діагностичної конусовидної біопсії.
AGC: AGC-N, AGC-NOS	<i>Atypical glandular cells</i> Атипові залозисті клітини	Атипові залозисті клітини (ендоцервікальні та ендометріальні клітини) можуть бути наявні у жінок під час менструації, але у жінок в постменопаузі їх бути не повинно. Усім пацієнткам даної групи

Абревіатура	Розшифровка абревіатури	Клінічне трактування
	AGC-favour neoplasia Атипові залозисті клітини, подібні з неоплазією AGC-not otherwise specified Атипові залозисті клітини, якщо інше не визначено	рекомендована кольпоскопія та цервікальний кюретаж або роздільне діагностичне вишкрібання порожнини матки.
AIS	Adenocarcinoma in situ Аденокарцинома <i>in situ</i>	Аденокарцинома <i>in situ</i>

* Запорожан В.Н., Татарчук Т.Ф., Дубініна В.Г., Володько Н.А., Сіліна Н.К. Передопухолева патологія шийки матки: об'єм компетенції врача-гінеколога // Репродуктивна ендокринологія. - №4 (12), вересень 2013. – С. 7-17.

Коментар робочої групи.

Робоча група вважає за доцільне включити в настанову політичну заяву, підготовлену товариством акушерів і гінекологів Канади, Товариством гінекологічної онкології Канади і Товариством канадських кольпооскопістів і затверджена Виконавчою радою і Радою товариства акушерів і гінекологів Канади.

J. Obstet Gynecol Can 2011; 33(3): 272-279

Профілактика раку шийки матки в умовах обмежених ресурсів

Ця політична заява була підготовлена товариством акушерів і гінекологів Канади, Товариством гінекологічної онкології Канади і Товариством канадських кольпооскопістів і затверджена Виконавчою радою і Радою товариства акушерів і гінекологів Канади.

Основні автори

Laurie Elit, MD, Hamilton ON

Waldo Jimenez, MD, Toronto ON

essica McAlpine, MD, Vancouver BC

Prafull Ghatage, MD, Calgary AB

Dianne Miller, MD, Vancouver BC

Marie Plante, MD, Quebec QC

Заяви про розкриття інформації були отримані від усіх авторів.

Цей документ відображає нові клінічні та наукові досягнення на день випуску і може змінюватися. Інформація не повинна тлумачитися як така, що диктує єдиний курс лікування або процедури, яких необхідно дотримуватися. Місцеві установи можуть вносити поправки до цих тверджень. Всі зміни на місцевому рівні повинні бути добре задокументовані. Жодна з цих змін не може бути відтворена в будь-якій формі без попереднього письмового дозволу SOGC.

Анотація

Цілі: допомогти надавачам медичних послуг зрозуміти поточний стан з раку шийки матки в країнах з обмеженими ресурсами.

Варіанти: Оцінюються найефективніші практичні варіанти скринінгу на патологію шийки матки в країнах з обмеженими ресурсами.

Результати: Підвищення показників профілактики і раннього виявлення раку шийки матки в країнах з обмеженими ресурсами.

Докази: Було проведено пошук в базах даних PubMed або Medline, CINAHL і Кокранівської бібліотеки в дослідженнях, опублікованих англійською мовою в період з січня 2006 року до грудня 2009 року. Результати обмежувалися систематичними оглядами, РКВ/контрольованими клінічними випробуваннями і обсерваційними дослідженнями. «Сіра» (не опублікована) література була визначена через пошук веб-сайтів з оцінки технологій в охороні здоров'я та агенцій, пов'язаних з оцінками технологій в охороні здоров'я, колекцій клінічних настанов клінічної практики, реєстрів клінічних випробувань, а також національних і міжнародних медичних товариств різних спеціальностей.

Цінність: Якість доказів була оцінена з використанням критеріїв, описаних у Доповіді канадської оперативної групи з профілактичного лікування. Рекомендації для практичної медицини були розподілені відповідно до методу, описаному у цій доповіді (Таблиця 1).

Таблиця 1. Опис рівнів доказовості та градації рекомендацій, з використанням рейтингу канадської робочої групи з профілактичного лікування			
Якість оцінки доказів *		Класифікація рекомендації †	
I	Докази, отримані принаймні з одного належним чином рандомізованого контрольованого випробування.	A.	Існують переконливі докази, щоб рекомендувати клінічні профілактичні заходи
II-1:	Результати з добре спланованих контрольованих випробувань без рандомізації.	B.	Існують суттєві докази, щоб рекомендувати клінічні профілактичні заходи
II-2:	Докази з добре спланованого когортного (проспективного або ретроспективного) дослідження або дослідження «випадок-контроль», бажано більше, ніж з одного дослідницького центру або групи.	C.	Наявні докази суперечливі і не дозволяють зробити рекомендації за чи проти використання клінічних профілактичних заходів; проте, інші фактори можуть впливати на прийняття рішень
II-3:	Докази, отримані з порівняння випадків з або без втручання. Вражаючі результати в неконтрольованих експериментах (наприклад, результати лікування пеніциліном в 1940-і роки) також можуть бути включені в цю категорію.	D. E.	Існують правдиві докази, щоб зробити рекомендації проти клінічних профілактичних заходів Існують переконливі докази, щоб зробити рекомендації проти клінічних профілактичних дій
III:	Думки поважних авторитетних осіб, засновані на клінічному досвіді, описові дослідження або доповіді комітетів експертів	L	Існує недостатньо доказів (за кількістю або якістю), щоб надати рекомендації, проте, інші фактори можуть впливати на прийняття рішення
* Якість доказів в цій настанові була адаптована з "The evaluation of Evidence criteria described in the Canadian Task Force on Preventive Health Care" ⁴²			
† Рекомендації, включені в цю настанову адаптовані з "Classification of Recommendations criteria" описаних в "The Canadian Task Force on Preventive Health Care". ⁴²			

Рекомендації

1. Всі дівчатка 9-ти років і старше повинні мати доступ до вакцинації проти пухлин шийки матки, перш ніж вони стануть сексуально активними. (I-A)

2. Скринінг на рак шийки матки шляхом візуального огляду з оцтовою кислотою, який пропонується в умовах обмежених ресурсів, вважається прийнятним. Також можуть бути використані цитологія з шийки матки або тест на папіломавірус людини. (II-2B)
3. Кріотерапія є безпечною, ефективною і недорогою терапією, яка повинна бути включена в лікування преінвазивного раку шийки матки. (III-B)
4. Всі країни повинні мати документальну стратегію з профілактики раку шийки матки, яка включає освітні заходи населення, включені в існуючі інформаційні програми, які охоплюють широке коло населення.
5. Країни повинні визначити центр або центри з належної практики лікування раку шийки матки. (III-C). Оскільки ці заклади повинні обслуговувати велику кількість населення, вони можуть визначити лідерів та розвивати свої навички, і можуть мати можливість інвестувати в дороге радіаційне обладнання.
6. Всі жінки з раком шийки матки повинні мати доступ до знеболювання. (III-C)

ВСТУП

Рак шийки матки є третьою найбільш поширеною формою раку в світі з 2,3 млн випадків і 510 000 випадків щороку¹. Щорічно 288 000 жінок помирають від раку шийки матки, а 80 % з цих випадків смерті мають місце у країнах з обмеженими ресурсами². Багато було написано про материнську смертність, але мало говориться про смертність від раку шийки матки, хоча ці показники дуже близькі. Майже дві третини років здорового життя втрачається жінками в країнах, що розвиваються, через рак шийки матки, а не через репродуктивне здоров'я³. Це викликає особливе занепокоєння, тому що раку шийки матки можна запобігти. Папіломавірус людини (ВПЛ) є збудником раку шийки матки. Жінки вступають в контакт з вірусом зазвичай через сексуальні контакти. Типи низького ризику як 6 і 11 викликають гострі кондиломи. Онкогенні або високого ризику типи ВПЛ, такі як 16 і 18 призводять до клітинних змін (дисплазії), які якщо не визначені в ході обстеження та лікування, можуть призвести до раку шийки матки. Вплив може бути зведений до мінімуму шляхом вакцинації молодих жінок. Вакцинація найбільш ефективна, якщо її проводити у молодих жінок, перш ніж вони стали сексуально активними (первинна профілактика). Передракові клітинні зміни можуть бути визначені в ході скринінгу, а також оцінки позитивних результатів тестів та лікування (вторинна профілактика). Метою вторинного скринінгу є профілактика раку, але скринінг може також визначити рак шийки матки на ранній стадії, що збільшує ймовірність того, що лікування буде успішним. Багато жінок в країнах з обмеженими ресурсами помирають від раку шийки матки, тому що він не був виявлений до появи симптомів. Вони можуть включати вагінальні кровотечі, неприємний запах, біль в області таза і в ногах або ниркову недостатність. Ймовірність того, що рак шийки матки буде вилікуваний при наявності симптомів набагато нижча, ніж коли хвороба виявлена на ранній стадії. Ця політична заява розглядає спектр захворювання шийки матки від первинної профілактики до паліативного лікування.

Коментар робочої групи:

У 1996 році ВООЗ сумісно з Європейською організацією досліджень з генітальної інфекції та неоплазії, а також Національним інститутом здоров'я США визначили ВПЛ як основну причину раку шийки матки, оскільки ВПЛ був виявлений у 99,7% випадків біоптатів плоскоклітинного РШМ (по всьому світу).

ВАКЦИНАЦІЯ

Розвиток раку шийки матки асоціюється зі стійкістю одного з онкогенних типів ВПЛ.⁴ Вакцинація проти підтипів 16 і 18 має потенціал запобігти до 70% інвазивного раку шийки матки у світі.⁵ В даний час у продажу є як двовалентна вакцина (16, 18), так і чотиривалентна вакцина (6, 11, 16, 18).

Ефективність вакцинації найкраща, коли вакцину вводять до початку статевого життя і впливу ВПЛ. Вакцини не впливають на уже існуючі інфекції.⁶ Була виявлена перехресна реактивність вакцини в запобіганні хронічної інфекції з менш поширеними, але тісно

пов'язаними онкогенними штамами вакцини, що може забезпечувати підвищення очікуваної ефективності.⁷

Основним бар'єром для реалізації вакцинації у країнах, що розвиваються, є кошти. Навіть якщо вартість вакцинації знижена, ціна виходить за рамки бюджету охорони здоров'я у багатьох країнах, що розвиваються. Багато неурядових організацій працюють в напрямку забезпечення доступності вакцини у країнах, що розвиваються.

У грудні 2006 року Всесвітня організація охорони здоров'я випустила низку настанов, які допоможуть працівникам охорони здоров'я по всьому світу підготуватися до запровадження вакцинації, визнаючи, що мобілізація «ресурсів для зміцнення систем охорони здоров'я та придбання вакцин проти ВПЛ, як на національному, так і на міжнародному рівнях, має стати пріоритетом і необхідна розробка інноваційних шляхів фінансування запровадження вакцинації проти ВПЛ»⁸.

Рекомендація

1. Всі дівчатка 9-ти років і старші повинні мати доступ до вакцини проти раку шийки матки перш, ніж вони стануть сексуально активними. (I-A)

СКРИНІНГ НА ПАТОЛОГІЮ ШИЙКИ МАТКИ

Вторинна профілактика раку шийки матки включає виявлення жінок з інтраепітеліальною неоплазією шийки матки 2/3 та її лікування, для запобігання виникненню раку. В даний час доступні тести включають цитологічну оцінку, візуальні тести і тести на інфекції ВПЛ. ВООЗ і Альянсом з профілактики раку шийки матки визнається, що в умовах обмежених ресурсів кращі стратегії громадської охорони здоров'я повинні включати (1) скринінг, специфічний для певного віку, принаймні один раз в житті жінки⁹ і (2) спостереження та лікування жінок з позитивним результатом скринінгу.

Є кілька визнаних перешкод для заснованого на цитології скринінгу, які включають потребу в необхідній лабораторній інфраструктурі, кваліфікованих спеціалістах з обробки та висновків, контролю якості та системи комунікації з жінками, які пройшли скринінг, щоб вони могли отримати відповідне лікування. Необхідність кількох візитів з результатами цитологічного скринінгу призводить до значної втрати пацієнток для подальшого спостереження¹⁰⁻¹².

Поліпшення економічної ефективності спостерігалось при прямому візуальному огляді.¹⁰

¹¹ Візуальний огляд шийки матки із застосуванням 3% - 5% розчину оцтової кислоти не вимагає наявності лабораторії у структурі закладу охорони здоров'я. Чутливість цього методу рівноцінна або краща, ніж звичайне цитологічне дослідження. Проте, специфічність нижча, і є ризик надмірного лікування¹³⁻¹⁵. Візуальному огляду з оцтовою кислотою (VIA) легко навчитися, і працівники охорони здоров'я можуть бути навчені за 5-10 днів.¹⁶ В країнах з обмеженими ресурсами, VIA є кращим варіантом для тестування шийки матки.

Тест на ВПЛ в даний час має обмежене застосування в країнах з низьким доходом. Він вимагає лабораторної інфраструктури, навчання, техніки та складських приміщень. Проте, тест на ВПЛ пропонує відтворюваний профіль жінки, яка має високий ризик розвитку передракових і ракових уражень. Тест ДНК ВПЛ виявився багатообіцяючим при проведенні окремо або у поєднанні з тестами VIA¹⁷⁻¹⁹. Велике кластерне РКВ, проведене в Індії, вивчало роль скринінгу у жінок від 30 до 59 років. Випробування включало 4 групи: жінок, які пройшли цитологічний скринінг шийки матки, VIA, або тест на ВПЛ і контрольну групу. Виявилось, що тільки тест на ВПЛ значно скоротив кількість випадків раку шийки матки й кількість смертей (ВР 0,52; 95% ДІ від 0,33 до 0,83)²⁰. За 8-річний період не відмічено ніякого значного скорочення кількості поширеного раку шийки матки або смерті, якщо проводився лише цитологічний скринінг або VIA. (Ймовірно, що низька чутливість і специфічність цитологічного тесту або VIA потребують частіших перевірок, щоб виключити хибно-негативні результати). Докладаються зусилля, щоб розробити доступний швидкий біохімічний тест на ВПЛ (careHPVtest, Qiagen), з поліпшеною чутливістю і майже негайними результатами, які дозволять запобігти захворюванню лише за один візит.

Рекомендація

2. В умовах обмежених ресурсів пропонується скринінг на рак шийки матки шляхом візуального огляду з оцтовою кислотою. Цитологічний тест на патологію шийки матки та тест на вірус папіломи людини також можуть бути використані. (II-2B)

Коментар робочої групи:

У віці 21-29 років РАР-тест кожні 3 роки, ВПЛ-тест не рекомендується. У жінок віком від 30 до 64 років рекомендується РАР-тест + ВПЛ-тест (cotesting) 1 раз в 3-5 років, можливе також проведення РАР-тесту один раз на 3 роки.

Системи для оцінки РАР-тесту*

ОПИС (1968)	ЦІН (1978)	БЕТЕЗДА (1988)	КЛАСИ (1954)
Нормальна	Нормальна	NIL	Клас I
Запальна атипія або пухлинна	Запальна атипія або пухлинни	ASCUS	Клас II
HPV	HPV	LSIL	Клас II
Атипія з HPV	Кондиломатозна атипія та койлоцитотична атипія	LSIL	Клас II
Дисплазія легкого ступеня	CIN I	LSIL	Клас II
Дисплазія помірного ступеня	CIN II	HSIL	Клас III
Дисплазія важкого ступеня	CIN III	HSIL	Клас III
Рак in situ	Рак in situ	HSIL	Клас IV
Інвазивний рак	Інвазивний рак	Інвазивний рак	Клас V

* venuro.ru/diagnostika/PAP_test.php

ЛІКУВАННЯ ДИСПЛАЗІЇ

Скринінг не принесе ніякої користі, якщо він не буде супроводжуватися ефективним лікуванням жінок з хворобою. Умове лікування CIN складається з місцевого абляційного лікування, такого як кріотерапія, лазерна абляція, і ексцизійні методи, такі як петельне електрохірургічне висічення, лазерна конізація і холодно-ножова конізація з біопсією. Ці процедури виявилися однаково ефективними в лікуванні CIN. Вибір методу залежить від розміру і ступеня тяжкості ураження, вартості, простоти процедур, переваг пацієнта, і можливості проведення аналізу зразка тканини.²¹ В цілому, пацієнти, які отримували абляційну терапію, повинні мати докази відсутності інвазивних захворювань та підозри на захворювання залоз. Вони також повинні мати узгоджені результати цитології та гістології, а також повинна бути можливість оглянути всі зони трансформації.

Стандартні програми цервікального скринінгу в промислово розвинених країнах були дуже успішними в профілактиці раку шийки матки, проте ці програми непрактичні і недоступні в умовах обмежених ресурсів. Жінки в багатьох країнах, що розвиваються, мають обмежений доступ до медичних послуг, тому що вони живуть далеко від медичних центрів і не можуть залишити свої будинки або не можуть дозволити собі сплатити за проїзд. Кількість жінок, які пройшли обстеження, але не повернулися для лікування, досягає 80 %, це знижує ефективність скринінгових програм патології шийки матки²². Такі жінки потребують доступу до лікування, яке є безпечним, ефективним та доступним за ціною. Ці параметри лікування повинні бути практичними і стійкими, також необхідно враховувати місцеві ресурси, географію та поширеність захворювання. Один безпечний прийнятний і економічно ефективний підхід до

профілактики раку шийки матки в умовах обмежених ресурсів є "скринінг і лікування" або "підхід одного візиту"^{10,23-25}. Він використовує такий метод виявлення як візуальний огляд шийки матки з застосуванням оцтової кислоти і негайним лікуванням кріотерапією всіх жінок, яким необхідне проведення лікування. Такий підхід добре сприймається пацієнтками²⁶. Ефективність була продемонстрована як низькою частотою патологічних змін при контрольній VIA, так і зниженням ризику розвитку раку.

Кріотерапія є безпечним і ефективним методом лікування передракових станів і може виконуватися певними провайдерми медичних послуг, у тому числі не лікарями (наприклад, навченими медсестрами і акушерками).^{24,25} Вона, як правило, менш ефективна при серйозних ураженнях і ураженнях, які охоплюють $\geq 75\%$ шийки матки та/або поширені в канал шийки матки. Жінки з такими ураженнями повинні бути направлені на кольпоскопію для оцінки стану та вибору альтернативного лікування.

Таким чином, використання скринінгових тестів з подальшою кріотерапією має перевагу в тому, що передракові ураження можуть бути виліковані на рівні первинної медичної допомоги без необхідності застосування складного обладнання або залучення спеціалістів вузької спеціалізації. Це підхід також гарантує, що жінки отримують негайне лікування і знижує ймовірність того, що вони будуть втрачені для спостереження, що часто виникає в результаті багаторазових направлень, а також направлень в центри вторинного рівня.

Рекомендація

3. Кріотерапія є безпечною, ефективною і недорогою терапією, яка повинна бути включена у лікування преінвазивного раку шийки матки. (III-B)

ПРОГРАМИ СКРИНІНГУ

Для того, щоб організувати ефективну програму скринінгу, необхідно виконати кілька умов.²⁷ По-перше, підставою для проведення скринінгу може бути висока захворюваність на рак шийки матки серед популяції і зацікавленість у скринінгу. По-друге, скринінговий тест повинен бути точним, практичним, прийнятним, високо чутливим (ті, у кого є захворювання, найбільш ймовірно, будуть мати позитивний тест), і високо специфічним (негативний тест означає відсутність хвороби), і він повинен мати високу прогностичну цінність (ті, у кого позитивний тест, швидше за все, мають захворювання). Існує кілька скринінгових тестів, які відрізняються за чутливістю, специфічністю та вартістю. У великому РКД Sankaranarayanan et al²⁰ показали, що участь за життя хоча б в одному скринінговому тесті на ВПЛ з наступним втручанням у тест-позитивних випадках, може допомогти запобігти раку шийки матки. По-третє, ефективне лікування повинно запобігати виникненню раку та мати високу прихильність пацієнтів. Всі форми лікування CIN запобігають розвитку раку шийки матки. Кріотерапія є найбільш економічно ефективним методом лікування. По-четверте, програма повинна охопити велику частку жінок, для яких вона призначена. Нарешті, система охорони здоров'я повинна мати можливість впоратися зі скринінгом і лікуванням тест-позитивних випадків. В ході впровадження програми скринінгу на рак шийки матки, важливо, щоб були розроблені конкретні плани, відповідно до ресурсів, культури, вірувань та систем охорони здоров'я.

Рекомендація

4. Всі країни повинні мати задокументовану стратегію з профілактики раку шийки матки, яка включає популяційні освітні заходи, що базуються на існуючих інформаційно-освітніх програмах. (III-C)

РАК

Показник раку шийки матки в розвинених країнах складає 5 випадків на 100 000 жінок в порівнянні з 25 випадками на 100 000 у країнах з обмеженими ресурсами. Висока смертність має місце через пізні стадії раку при першому зверненні до лікаря, хворі жінки не в змозі завершити лікування, не отримують необхідного лікування або не можуть дозволити собі лікування²⁸.

ВООЗ сприяє розвитку центрів третинного рівня, де надаються хірургічна та променева терапії, в тому числі брахітерапія. Вважається, що лікування, яке надається центрами третинного рівня, повинно бути єдиним рекомендованим лікуванням раку шийки матки, шляхом проведення операції тільки на ранніх стадіях (стадія I) раку хірургом, що має підготовку (спеціалізацію) з онкогінекології²⁹. ВООЗ також рекомендує, використання променевої терапії, в тому числі брахітерапія, при всіх стадіях раку шийки матки. Гіпофракціонування при променевій терапії, коли загальна доза опромінення ділиться на великі дози і лікування проводиться менше, ніж один раз на день, може зупинити кровотечу і полегшити біль при пізніх стадіях раку, коли пероральний морфін технічно непрактичний і його неможливо прийняти.

Програма Дій Міжнародного агентства з атомної енергії (МАГАТЕ) з лікування раку в співпраці з ВООЗ та Міжнародним агентством з вивчення раку активно створювали технології променевої терапії та проводили експертизу в країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Ці ресурси мають важливе значення для впровадження програм боротьби з раком³⁰. МАГАТЕ недавно завершила проект в Танзанії, одній з 10 найбідніших країн світу, створивши центр підвищення кваліфікації з лікування хворих на рак³¹. Програма включала закупівлю однієї установки для променевої терапії для лікування 20 000 нових пацієнтів з раком на рік. Вартість кобальтової машини і навчання персоналу склали > \$ 1 млн.³²

Таким чином, важливо розробити стратегію боротьби з раком, яка включає скринінг на рак, діагностику та лікування преінвазивного та інвазивного раку. Також важливо включати програму з паліативного лікування для зменшення болю. Променева терапія відіграє важливу роль не тільки при лікуванні пізніх стадій раку, але й в закладах паліативної допомоги.³³

Рекомендація

5. Країни повинні визначити центр або центри навчання з лікування раку шийки матки. (III-C)
Оскільки ці підрозділи будуть обслуговувати більшу кількість населення, вони могли б визначити лідерів і розвивати їхні навички і мати змогу вкладати кошти в дороге радіаційне обладнання.

ПАЛІАТИВНА ДОПОМОГА

У країнах з обмеженими ресурсами жінки зазвичай звертаються до лікаря уже на пізніх стадіях. У цій ситуації виникають питання, які потребують допомоги мультидисциплінарної команди³⁴. Болі, пов'язані з ураженням нервів або з метастазами в кістки, можна лікувати протизапальними препаратами, а, якщо вони не ефективні, то опіоїдами тривалої дії. Зі значними вагінальними кровотечами можна впоратися завдяки паліативному опроміненню. Виділення з піхви, які мають неприємний запах, можуть бути мінімізовані при застосуванні метронідазолу перорально або у формі вагінальних супозиторіїв. Обструкції сечовивідних шляхів можна лікувати за допомогою сечових стентів, проте пацієнток необхідно попередити, що стійкого болю, кровотечі і виділень можна уникнути або звести їх до мінімуму, якщо не лікувати, а смерть настає від уремії.

Рекомендація

6. Всі жінки з раком шийки матки повинні мати доступ до лікування від болю. (III-C)

ПРОБЛЕМИ У ПОЛІПШЕННІ ІСНУЮЧИХ ПРОГРАМ І ПОЧАТОК НОВИХ

Промислово розвиненим країнам необхідні значні ресурси і високий рівень координації для реалізації програми скринінгу на патологію шийки матки, яка має такі очікувані компоненти: тестування, лікування, гарантія якості, спостереження і поширення інформації. Ці програми є непрактичними і недоступними в країнах з обмеженими ресурсами, але жінки в цих країнах заслуговують на доступ до безпечних, ефективних і доступних за вартістю послуг з профілактики раку шийки матки. Якщо ці послуги надаються, важливо зрозуміти сильні і слабкі сторони існуючих програм з профілактики раку шийки матки та оцінити можливості системи

охорони здоров'я в цілому перед плануванням заходів та визначенням критеріїв, за якими слід оцінювати зміни. У зв'язку з цим необхідно прийняти до уваги наступні питання.

1. Конкуруючі потреби в галузі охорони здоров'я

Країни, що розвиваються, мають значний тягар багатьох захворювань, які повинні вирішуватися в рамках обмеженого державного бюджету охорони здоров'я. Наприклад, в 2002 році, головною причиною смерті в країнах Африки на південь від Сахари були інфекційні захворювання (наприклад, СНІД і малярія), потім ускладнення у матерів або перинатальні ускладнення. Разом вони були причиною близько 70% всіх смертей серед жінок³⁵. На жаль, у країнах цього регіону також високий рівень смертності від раку шийки матки, наприклад, 67 випадків на 100 000 в Хараре, Зімбабве і 40,8 - на 100 000 в Кампалі, Уганда³⁶. Інші регіони з високою смертністю від раку шийки матки – це країни Центральної та Латинської Америки, де пропорційна смертність від раку шийки матки сягає 53,5 випадків на 100 000 на Гаїті³⁷.

2. Обмеженість людських і фінансових ресурсів

Слабко розвинені структури первинного рівня охорони здоров'я та обмежені фінансові ресурси, обладнання та людські ресурси є серйозними проблемами в більшості країн Східної та Південної Африки та Центральної Америки, які є регіонами з високою захворюваністю на рак шийки матки.

Послуги з профілактики раку шийки матки включають консультування, скринінгові тести, а також лікування передраку у жінок з позитивними результатами тестів, що має виконуватися підготовленим і компетентним медичним персоналом. Якщо програма повинна забезпечувати постійність та надійність обслуговування і безперервність надання медичної допомоги з плином часу, то у неї повинні бути закладені значні ресурси.

3. Відсутність розуміння і обмежена зацікавленість

У багатьох країнах тягар захворюваності на рак шийки матки недооцінюється через ненадійний/ неповний облік. Крім того, велика користь ефективної профілактики за рахунок програм скринінг-і-лікування, отримала недостатньо розуміння. Для того щоб змінити таку ситуацію, необхідна підтримка удосконалення національних програм з боку національних політичних сил (міністерств охорони здоров'я і політиків). Інтеграція послуг з профілактики раку шийки матки з існуючими послугами перешкоджатиме створенню програм, які важко реалізувати без істотного зовнішнього фінансування. Залучення місцевих зацікавлених сторін має життєво важливе значення для того, щоб програма відповідала потребам осіб і громад. Впровадження програми спочатку в невеликому регіоні є більш практичним і має більше шансів на успіх, ніж впровадження відразу на загальнонаціональному рівні. Підхід запровадження змін у невеликому об'ємі дозволяє краще контролювати якість медичної допомоги та адаптувати й вдосконалювати системи на місцях.

4. Політична нестабільність

Перехід від уряду до уряду в країнах з обмеженими ресурсами часто передбачає суттєві зміни в національній політиці. Такі зміни (особливо після виборів) можуть призвести до скасування або зміни політичних рішень та дестабілізувати реалізацію програми скринінгу на патологію шийки матки.

5. Відданий своїй справі персонал

На початку запуску проекту місцевий персонал часто дуже вмотивований до залучення до програми та скринінгу великої кількості жінок. Коли програма скринінгу інтегрується в повсякденну роботу, більша кількість співробітників стає відповідальними за проведення скринінгу. На цьому етапі якість обслуговування може стати непостійною, особливо якщо немає лідера програми. Необхідне фінансування програми у встановленому обсязі для підтримки відданих своїй справі працівників, які надають послуги і сприяють послідовності. Це забезпечує високу якість обстеження та підтримання навичок скринінгу.

6. Географія

Найбільша складність на початку програми полягає у досягненні високого рівня охоплення на великій території. Успіх програми більш імовірний, якщо вона починається з зосередження уваги на невеликому географічному районі, на якому можливе краще охоплення, та проведення оцінки здійсненості та ефективності програми перш, ніж її розширювати.

7. Недостатність ресурсів для забезпечення лікування додаткових діагностованих випадків

Реалізація успішної програми профілактики раку шийки матки, орієнтованої на популяцію, яка не проходила скринінг, істотно збільшить кількість відомих випадків раку. У більшості бідних країн недостатньо ресурсів, для подолання такого збільшення кількості випадків раку. Навіть якщо спочатку лікування раку недоступне, все ж існує достовірна користь від реалізації програми скринінгу та лікування передракових захворювань.

8. Соціально-культурні питання

Рак шийки матки викликається вірусом, який передається статевим шляхом. Діагноз може супроводжуватися стигмою, тому що можна припустити, що люди, які мають інфекції, що передаються статевим шляхом, ведуть безладне статеве життя. Інше соціальне питання – це нерішучість жінок пройти гінекологічний огляд з дзеркалом, особливо, якщо огляд проводить чоловік. У підвищенні значущості скринінгу на рак шийки матки і розвіюванні міфів повинні брати участь як населення, так і медичні працівники.

УСПИХИ

Користь від вторинної профілактики раку шийки матки завдяки скринінгу на патологію шийки матки відома впродовж декількох десятиліть. Незважаючи на це, рак шийки матки посідає друге місце серед причин смерті, причому 80% випадків припадає на країни з обмеженими ресурсами. Прорив в стратегії профілактики раку шийки матки в цьому середовищі прийшов у 1999 році, коли було створено Альянс з профілактики раку шийки матки (АССР). П'ять організацій увійшли до цього альянсу: EngenderHealth (Спонування до здоров'я), The International Agency for Research on Cancer (Міжнародне агентство з дослідження раку), JHPIEGO (Міжнародна некомерційна організація охорони здоров'я університету Джона Хопкінса), The PanAmerican Health Organization (Панамериканська Організація охорони здоров'я) і Program in Advanced Technology in Health (Програма в області передових технологій в охороні здоров'я)^{38,39}. Вони визначили ключові питання досліджень і почали виступати за більш глобальні і національні інтереси. Прогрес відбувся в наступних 4-х областях:

1. Скринінг

АССР підкреслив важливість тесту на онкогенний ВПЛ як найбільш чутливий і специфічний тест, але відзначив, що технічні та інфраструктурні вимоги уповільнять його реалізацію. Продовжувалась робота з розробки недорогих швидких скринінгових тестів на ВПЛ. Однією зі знакових частин роботи в цей час було дослідження ефективності витрат Goldie et al.¹⁰, яке вивчало стратегії скринінгу на рак шийки матки в Індії, Кенії, Перу, Південній Африці та Таїланді. Найбільш економічно ефективними стратегіями були ті, які потребують менше відвідувань, скринінг один раз в житті у віці 35 років, використовуючи VIA або ДНК-тест. Це призвело до 25%-36% зниження ризику раку шийки матки за роки життя при вартості < 500\$ на збережений рік життя⁴⁰. Тим часом, великі дослідження в Індії та Африці, показали, що VIA має еквівалентну чутливість але нижчу специфічність, ніж цитологія¹⁵. Sankaranarayanan et al.⁴⁰ визнали важливість роботи над певним проектом у визначеній галузі.

2. Лікування

Підхід одного візиту – скринінг і лікування кріотерапією кращий, ніж підхід декількох візитів.

3. Соціально орієнтована програма

Програми скринінгу на патологію шийки матки повинні бути побудовані на основі існуючих соціально орієнтованих програм та громадських освітніх програмах, які забезпечують повідомленнями про здоров'я та профілактику і повинні включати лідерів громад та залучати громаду.

4. Пропаганда

Розпізнання проблеми допоможе вирішити її. АССР показав, що творчий підхід і гнучкість разом з цілеспрямованим використанням ресурсів може зменшити тягар раку шийки матки в країнах з обмеженими ресурсами⁴¹.

Цей документ призначений, щоб допомогти медичним працівникам зрозуміти поточний стан справ щодо раку шийки матки в країнах з обмеженими ресурсами, від профілактики до скринінгу, лікування преінвазивних і інвазивних хвороб, а також щодо паліативної допомоги. Партнерські відносини між канадськими провайдерами медичної допомоги і їх співвітчизниками в інших країнах можуть покращити допомогу хворим жінкам та тим, які мають ризик ураження онкогенним ВПЛ.

Бібліографія:

1. World Health Organization. Human papillomavirus infection and cervical cancer. Geneva: WHO; 2003:1–74. Available at: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/hpv/en. Accessed on January 13, 2011.
2. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993;54:594–606.
3. Kim JJ, Salomon JA, Weinstein MC, Goldie SJ. Packaging health services when resources are limited: the example of a cervical cancer screening visit. *PLoS Med* 2006;3:2031.
4. Wallin KL, Wiklund F, Angström T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G, et al. Type specific persistence of human papillomavirus before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1633–8.
5. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types should we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278–85.
6. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356(19):1915–27.
7. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al.; HPV Vaccine Study Group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367(9518):1247–55.
8. Krisberg K. Health advocates working to bring HPV vaccine to the developing world: addressing the global toll of cancer. *The Nations Health*; 2007, February 28.
9. Miller AB. Cervical cancer screening programs: managerial guidelines. Geneva: World Health Organization;1992.
10. Goldie SJ, Kuhn L, Denny L, Pollack A, Wright TC. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings: clinical benefits and cost-effectiveness. *JAMA* 2001;285(24):3107–15. Erratum: *JAMA* 2001;286(9):1026.
11. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Gaffikin L, Limpahayom KK, Lumbiganon P, Warakamin S, et al. Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1469–83.
12. EngenderHealth. Cervical Health Implementation Project, South Africa. Technical Report. Cape Town: University of Witwatersrand, University of Cape Town and Enger-Health; 2003.
13. Denny L, Kuhn L, Pollack A, Wright TC Jr. Direct visual inspection for cervical cancer screening: an analysis of factors influencing test performance. *Cancer* 2002;94(6):1699–707.
14. Gaffikin L, Lauterbach M, Blumenthal PD. Performance of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: a qualitative summary of evidence to date. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:543–50.
15. Sankaranarayanan R, Basu P, Wesley RS, Mahe C, Keita N, Mbalawa CC, et al.; IARC Multicentre Study Group on Cervical Cancer Early Detection. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Results from an IARC multicentre study in India and Africa. *Int J Cancer* 2004;110:907–13.
16. Blumenthal PD, Lauterbach M, Sellors JW, Sankaranarayanan R. Training for cervical cancer prevention programs in low-resource settings: focus on visual inspection with acetic acid and cryotherapy. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;89(Suppl 2):S30–7.
17. Sarian LO, Derchain SF, Naud P, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S, et al. Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as

- cervical screening tools in Latin America. This report refers to partial results from the LAMS (Latin American Screening) study. *J Med Screen* 2005;12:142–9.
18. Kuhn L, Denny L, Pollack A, Lorincz A, Richart RM, Wright TC. Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:818–25.
 19. Wright TC Jr, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000;283:81–6.
 20. Sankaranarayanan R, Nene B, Shastri S, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009;360(14):1385–94.
 21. Martin-Hirsch P, Paraskeva E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 1999;(3):Art. No.: CD001318. DOI: 10.1002/14651858.CD001318.
 22. Gage JC, Ferreccio C, Gonzales M, Arroyo R, Huivín M, Robles SC. Follow-up care of women with an abnormal cytology in a low-resource setting. *Cancer Detect Prev* 2003;27(6):466–71.
 23. Wright TC Jr, Chapter 10: Cervical cancer screening using visualization techniques. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;(31):66–71.
 24. Denny L, Kuhn L, De Souza M, Pollack AE, Dupree W, Wright TC Jr. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(17):2173–81.
 25. Gaffikin L, Blumenthal PD, Emerson M, Limpaphayom K; Royal Thai College of Obstetricians and Gynaecologists (RTCOC)/JHPIEGO Corporation Cervical Cancer Prevention Group. Safety, acceptability, and feasibility of a single-visit approach to cervical-cancer prevention in rural Thailand: a demonstration project. *Lancet* 2003;361(9360):814–20.
 26. Bradley J, Coffey P, Arrossi S, Agurto I, Bingham A, Dzuba I, et al. Women's perspectives on cervical screening and treatment in developing countries: experiences with new technologies and service delivery strategies. *Women Health* 2006;43(3):103–21.
 27. Cadman D, Chambers L, Feldman W, Sackett D. Assessing the effectiveness of community screening programs. *JAMA* 1984;251;12:1580–5.
 28. World Health Organization. Preventing chronic diseases, a vital investment 2005. ISBN 92 4 1563001. Geneva: WHO; 2005. Available at: http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/en/index.html. Accessed January 17, 2011.
 29. WHO Cancer Control Programmes. Geneva: World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/cancer>. Accessed January 13, 2011.
 30. IAEA, PACT. Website. Available at: <http://cancer.iaea.org>. Accessed February 17, 2009.
 31. Union for International Cancer Control-Ocean Road Cancer Institute. Website. Available at: <http://www.uicc.org/membership/ocean-roadcancer-institute>. Accessed February 17, 2009. MARCH JOGC MARS 2011 | 279 Cervical Cancer Prevention in Low-Resource Settings
 32. Programme of Action for Cancer Therapy. PACT in Africa [page on website]. Available at: <http://cancer.iaea.org/afro.asp>. Accessed February 17, 2009.
 33. Cancer prevention and control. Resolution 58.22 of the 58th World Health Assembly. Geneva: World Health Organization;2005. Available at: http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/WHA58_22-en.pdf. Accessed February 17, 2009.
 34. Ansink AC. Cervical cancer in developing countries: how can we reduce the burden? Awareness raising, screening, treatment and palliation. *Trop Doct* 2007;37:67–70.
 35. Adjuik M, Smith T, Clark S, Todd J, Garrib A, Kinfu Y, et al. Causespecific mortality rates in sub-Saharan Africa and Bangladesh. *Bull World Health Organ* 2006;84:181–8.
 36. Denny L, Quinn M, Sakaranarayanan R. Chapter 8. Screening for cervical cancer in developing countries. *Vaccine* 2006;24(Supp 3):S3/71–7.
 37. Lewis M. A situational analysis of cervical cancer Latin America and the Caribbean. Pan American Health Organization; 2004. Available at: <http://www.paho.org/english/ad/dpc/nc/pcc-cc-sit-lac.pdf>. Accessed January 17, 2011.
 38. Tsu VD, Pollack AE. Preventing cervical cancer in low-resource settings: how far have we come and what does the future hold? *Int J Gynecol Obstet* 2005;89S2:S55–9.

39. Bradley J, Barone M, Mahe C, Lewis R, Luciani S. Delivering cervical cancer prevention services in low-resource settings. *Int J Gynecol Obstet* 2005;89S2:S21–9.
40. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull World Health Organ* 2001;79(10):954–62.
41. Kafiriri L, Martin DK. Priority setting in developing countries health care institutions: the case of a Ugandan hospital. *BMC Health Serv Res* 2006;6:127.
42. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2003;169:207–8.

Коментар робочої групи.

В Україні розроблена Державна програма «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року, затверджена постановою Кабінету Міністрів України від 27.12.2006 № 1849 Наказом МОЗ України «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» від 15.07.2011 № 417 затверджено положення про кабінет патології шийки матки жіночої консультації та функції лікаря кабінету патології шийки матки, який повинен забезпечувати повне і систематичне обстеження жінок з патологією шийки матки здійснювати контроль за своєчасністю проведення цитологічного скринінгу та достовірністю охопту цитологічним скринінгом жінок на дільницях.

SIGN Guideline 99: Management of cervical cancer

1.1.2. ВАКЦИНАЦІЯ

Будь-яка сексуально активна жінка має ризик зараження вірусом папіломи людини (ВПЛ). Було ідентифіковано більше 100 підтипів ВПЛ⁹. Значна кількість захворювань, пов'язаних з ВПЛ, підпадає під чотири підтипи: 6,11,16 і 18. Підтипи ВПЛ 16 і 18 викликають близько 70% випадків РШМ у всьому світі. Підтипи інфекцій ВПЛ 6 і 11 викликають розвиток папілом на статевих органах¹⁰. Ще один або кілька супутніх чинників підвищують імовірність збереження інфекції ВПЛ, що призводить до розвитку раку шийки матки. Були розроблені дві вакцини проти ВПЛ: Церварікс®, двовалентна вакцина проти ВПЛ (типи 16,18), Гардасил®, чотиривалентна вакцина проти ВПЛ (типи 6,11,16,18). Обидві є профілактичними вакцинами, які показали свою ефективність у молодих жінок до впливу ВПЛ. За рекомендаціями Об'єднаного комітету з вакцинації та імунізації (JCVI) уряд Шотландії і Міністерство охорони здоров'я повинні проводити вакцинацію проти ВПЛ дівчаток у віці від 12 до 13 років, починаючи з вересня 2008^{11,12}.

Коментар робочої групи:

Церварікс®, Гардасил® - торгові назви вакцин проти ВПЛ, які станом на 01.01.2014 зареєстровані в Україні.

Вакцинація проти ВПЛ в Україні відповідно до наказу МОЗ «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів» від 16.09.2011 № 595 віднесена до рекомендованих щеплень та здійснюється за бажанням і за кошти пацієнта. Державної програми вакцинації на даному етапі не існує.

1.2. КОМПЕТЕНЦІЯ НАСТАНОВИ

Ця настанова охоплює звернення до лікаря, направлення, встановлення діагнозу і стадії, а також лікування раку шийки матки.

Лікування дрібноклітинної і великоклітинної нейроендокринної карциноми не розглядається.

Метою цієї настанови є забезпечення раннього виявлення та оптимального лікування мультидисциплінарною командою, що мінімізує величезні соціальні, економічні та емоційні навантаження, які переживають жінки, хворі на РШМ та їх сім'ї.

1.3. ЗАЯВА ПРО НАМІРИ

Ця настанова не призначена для використання у якості стандарту лікування. Стандарти медичної допомоги визначаються на основі всіх наявних клінічних даних щодо певного випадку та можуть змінюватися з розширенням наукових знань, технологій і методів лікування. Дотримання рекомендацій настанови не гарантує успішного результату у всіх випадках, також настанова не повинна тлумачитися як така, що включає усі належні методи лікування або виключає інші прийнятні методи лікування, спрямовані на ті ж результати. Остаточне рішення повинно прийматися фаховим лікарем (лікарями), відповідальним за клінічні рішення, що стосуються конкретної клінічної процедури або лікування. Це рішення повинно прийматися тільки після обговорення варіантів надання медичної допомоги з пацієнткою, включаючи діагностику та лікування. Проте, рекомендується повністю задокументувати значні відхилення від національної або локальної настанови в історії хвороби пацієнта при прийнятті відповідного рішення.

1.3.1. ІНШІ РЕКОМЕНДАЦІЇ NHS ШОТЛАНДІЇ ВІД NHS QIS ТА ШОТЛАНДСЬКОГО КОНСОРЦІУМУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

NHS QIS опрацьовує множинні оцінки технологій (MOT) для NHS Scotland, які були проведені Національним інститутом здоров'я і клінічної досконалості (NICE) в Англії та Уельсі.

Шотландський консорціум лікарських засобів (SMC) консультує ради NHS та їх комітети з лікарських засобів і терапії про стан всіх нових зареєстрованих ліків і будь-яких нових серйозних показань цих продуктів.

Рекомендації SMC та ухвалені NHS QIS MOT NICE, що мають відношення до цієї настанови наведені в розділі про впровадження.

Коментар робочої групи.

В Україні реєстрація лікарських засобів здійснюється МОЗ на підставі експертних рішень Державного експертного центру.

1.4. ПЕРЕГЛЯД ТА ОНОВЛЕННЯ

Ця настанова була випущена в 2008 році і доцільність перегляду буде розглянуто через три роки. Будь-які оновлення в настанові в перехідний період будуть відзначені на сайті SIGN: www.sign.ac.uk.

2. Робота мультидисциплінарної команди

Хворі на РШМ часто мають значні проблеми, які не можуть бути вирішені спеціалістами однієї спеціальності або дисципліни. Мультидисциплінарна команда повинна забезпечити послідовний і ефективний підхід до планування та проведення лікування. Не було знайдено доказів, для того щоб визначити вплив роботи мультидисциплінарної робочої або керованої клінічної мережі (MCN) на ведення пацієток на РШМ.

РШМ – це патологія, яка зустрічається порівняно рідко, тому може бути недостатньо досвіду у вирішенні складних діагностичних, хірургічних, онкологічних і паліативних проблем пацієток у лікарнях загального профілю.

Існують докази, які свідчать, що ефективність діагностики із залученням інструментальних методів на етапі вторинної медичної допомоги/районній лікарні загального профілю може бути гіршою, ніж точність візуалізації у закладах третинної медичної допомоги/у спеціалізованих центрах¹³.

- ☒ Усіх пацієток з інвазивним РШМ слід направляти до мультидисциплінарної команди, щоб визначити оптимальне ведення пацієтки. Воно повинно включати перегляд радіологами всіх зображень.

Коментар робочої групи.

В Україні існує мережа високоспеціалізованих закладів – онкологічних диспансерів. В закладах вторинної медичної допомоги – кабінети патології шийки матки.

2.1. РОЛЬ КЛІНІЧНОЇ МЕДСЕСТРИ СПЕЦІАЛІСТА

Клінічна медсестра спеціаліст (КМС) є невід'ємною частиною керованої клінічної мережі (ККМ). Ключові компоненти ролі КМС полягають в координації медичної допомоги між установами і надання підтримки, порад та інформації пацієнткам та тим, хто здійснює за ними догляд під час хвороби.

- ☒ Всі пацієтки з вперше встановленим діагнозом РШМ повинні звернутися до клінічної медсестри спеціаліста щодо підтримки, консультації та інформації.

Коментар робочої групи.

В Україні медсестри – спеціаліста з раку шийки матки немає. Такі функції частково покладені на медсестру кабінету районного онколога.

2.2. КІЛЬКІСТЬ ВИПАДКІВ

Зі зниженням захворюваності на РШМ, завдяки добре організованим програмам скринінгу, у спеціалістів, які беруть участь у наданні медичної допомоги, з'явилися нові проблеми. Для патологоанатомів, радіологів і для хірургів найважливішим питанням є адекватна кількість випадків для підтримки необхідних професійних навичок.

У Великобританії на даний час прийнято вважати, що тільки гінекологи з належною підготовкою повинні виконувати радикальну гістеректомію і видалення тазових лімфовузлів. Зі зниженням захворюваності на РШМ є регіони у Великобританії, де хірурги-онкогінекологи будуть оперувати дуже малу кількість випадків¹⁴. Щоб гарантувати, що жінки отримають найкращий результат операцій з точки зору лікування, з низьким ризиком розвитку побічних ефектів, а також можливості застосування відповідних, більш нових, менш травматичних процедур, особливо, коли важливим є збереження дітородної функції, необхідно сконцентрувати хірургічну допомогу в міжрегіональних центрах.

Коментар робочої групи.

В Україні ця проблема вирішена завдяки концентрації пацієнтів в онкогінекологічних відділеннях обласних онкодиспансерів (ООД).

3. Звернення до лікаря і направлення

3.1. ОЗНАКИ ТА СИМПТОМИ

До введення національної програми скринінгу на РШМ лише наявність ознак і симптомів була важливим показанням для направлення жінок на дослідження щодо можливого РШМ. Шотландська програма скринінгу на патологію шийки матки була запроваджена у 1987 році і дані, які були наявними до початку проведення систематичного скринінгу, можуть вже не відображати поточну ситуацію⁸.

Симптоми, пов'язані з РШМ, є загальними і неспецифічними (див. Таблицю 1), але можуть свідчити про значну патологію і повинні бути досліджені належним чином. Симптоми асоціюються з більш пізньою стадією раку шийки матки¹⁵, хоча дослідження показали, що 15,7-32% жінок з ранньою стадією захворювання мали симптоми при зверненні до лікаря^{16,17}.

☒ Жінок слід заохочувати до участі в програмі скринінгу.

Таблиця 1: Ознаки та симптоми, які можуть свідчити про РШМ ¹⁵	
міжменструальна кровотеча (ММК)	
кровотеча після статевого акту (КПСА)	
постменопаузальна кровотеча (ПМК)	
аномальний вигляд шийки матки (підозра на злоякісний процес)	
виділення з піхви (плями крові)	
біль в області тазу	

Багато ознак і симптомів, які вказують на РШМ, є спільними з інфекцією *Chlamydia trachomatis*. Жінок із зазначеними симптомами або з запаленням чи припухлістю шийки матки, що можуть кровоточити при контакті, необхідно перевірити на *Chlamydia trachomatis* і, якщо необхідно, пролікувати¹⁸. 4

Постменопаузальна кровотеча може також бути симптомом раку ендометрію. Жінки, які звернулися до лікаря з ПМК, потребують гінекологічного огляду. Огляд лікарем загальної практики або медсестрою може змінити хід клінічного ведення, якщо вони прискорюють направлення на основі підозри на злоякісність процесу (у тому числі на РШМ)¹⁹. 4

Коментар робочої групи.

Згідно з наказом МОЗ України від 30.12.1992 №208 пацієнтів з підозрою щодо РШМ сімейний лікар повинен терміново направляти в онкологічний заклад.

Аномальні вагінальні кровотечі, наприклад, ММК і КПСА, зустрічаються часто. Поширеність КПСА у жінок громади складає 0,7-9%²⁰, але лише невелика кількість цих жінок проходять обстеження на вторинному рівні медичної допомоги. Ймовірність РШМ у жінки віком до 25 років з КПСА дуже низька (див. Додаток 1). Вища ймовірність РШМ у жінок старше 35 років, але також досить низька²⁰. 2% жінок, які обстежуються на вторинному рівні медичної допомоги з КПСА мають РШМ²⁰. Тривалість та поширеність симптомів, таких як КПСА, не пов'язані з ризиком РШМ²¹. Жінки, які зверталися з причини КПСА, у яких РШМ виключено, не мають підвищеного ризику розвитку РШМ в майбутньому²². 2++
2+

Систематичний огляд досліджень не виявив жодних доказів у підтримку взяття мазка у жінок, які звернулися з приводу КПСА, якщо мазок не показаний²⁰. 2+

У Додатку 2 наведено алгоритм дослідження КПСА.

Пацієнтка з наявністю симптомів та з негативним цитологічним висновком має значно

нижчий ризик РШМ в порівнянні з жінкою з позитивною цитологією, але ризик не повністю виключений^{20,23}. 2⁺⁺

D Жінки в пре менопаузі з аномальними вагінальними кровотечами повинні бути перевірені на інфекцію *Chlamydia trachomatis*.

D

- Жінки в пост менопаузі з аномальними вагінальними кровотечами повинні направлятися на гінекологічне дослідження.
- При необхідності має бути проведено тестування на *Chlamydia trachomatis*.

☒ Незапланований мазок поза програмою скринінгу не рекомендується.

3.2. ФАКТОРИ РИЗИКУ

Визнані фактори ризику розвитку РШМ – це ВПЛ-інфекція, паління та соціально-економічний статус^{24,25}. Немає доказів щодо стратифікації пацієнток для дослідження на основі цих факторів ризику.

Коментар робочої групи:

Окрім ВПЛ доведеними факторами ризику виникнення раку шийки матки є ранній початок статевого життя, кількість статевих партнерів, паління, імунodefіцит. При цьому наявність більше ніж 4 статевих партнерів протягом життя збільшує ризик РШМ у два рази, більше 6 партнерів – у 14 разів*.

* Запорожан В.Н., Татарчук Т.Ф., Дубініна В.Г., Володько Н.А., Сіліна Н.К. Передопухолева патологія шийки матки: об'єм компетентності врача-гінеколога // Репродуктивна ендокринологія. - №4 (12), вересень 2013. – С. 7-17.

3.3. НАПРАВЛЕННЯ

Немає належних доказів, які б визначали, до яких спеціалістів слід направляти жінок з КПСА для подальшого обстеження.

☒ Якщо при обстеженні є підозра на РШМ (CIN), у жінок, які беруть участь у скринінгу на патологію шийки матки, їх слід направити до гінеколога.

☒ Жінок з симптомами, які вказують на РШМ, слід направити до гінеколога, якщо є підозра на РШМ під час обстеження.

4. Діагностика та визначення стадії

4.1. ДІАГНОЗ І ПРОГНОЗ

4.1.1. ПАТОМОРФОЛОГІЧНИЙ ВИСНОВОК (HISTOPATHOLOGICAL)

Діагноз РШМ встановлюється морфологічним дослідженням матеріалу біопсії шийки матки. Гістологічна класифікація пухлин шийки матки Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) розміщена в Додатку 3²⁶. В рамках цього процесу важливо, щоб зразки тканин були підготовлені відповідним чином. Настанова є на сайті Королівського коледжу патологоанатомів (www.rcpath.org).

Стадія РШМ і наявність метастазів у лімфатичних вузлах є важливим показником прогнозу і визначення лікування. Рання стадія захворювання визначається різноманітними гістопатологічними критеріями з суперечливими доказами щодо їх значущості²⁷⁻³⁶. За визначенням діагноз ранньої стадії РШМ (Міжнародна федерація гінекології та акушерства, FIGO стадії IA1 і IA2) вимагає, щоб уся пухлина повністю видалювалася і весь мікропрепарат передавався для гістопатологічного дослідження³⁷.

Є гістологічні особливості, які можуть бути використані для віднесення жінок до більш високого ризику або низького ризику метастатичного захворювання^{32,36}. Ці гістологічні особливості повинні бути включені у гістопатологічний висновок.

Гістологічні висновки повинні відповідати вимогам мінімального набору даних Королівського коледжу патологоанатомів (Див. додаток 4 з мінімального набору даних)³⁸.

D	Гістопатологічні висновки РШМ повинні включати наступні гістологічні особливості: ▪ тип пухлини ▪ розмір пухлини ▪ поширення пухлини (<i>наприклад, ураження стінки піхви або параметрію</i>) ▪ глибина інвазії ▪ тип інвазії (<i>інфільтративна або когезивна</i>) ▪ інвазія в лімфоваскулярний простір (<i>LVSI</i>) ▪ стан поля резекції (<i>наявність пухлини і відстань від краю</i>) ▪ стан лімфатичних вузлів (<i>у тому числі локалізація і кількість уражених вузлів</i>) ▪ Наявність преінвазивних захворювань
☒	При оцінці ураження строми: ▪ всі матеріали біопсії повинні бути прийняті до уваги ▪ важливо знати, що невелика пухлина може бути повністю видалена за допомогою біопсії.
☒	Патологічна оцінка повинна бути якісною та стандартизованою з можливістю перевірки спеціалістом, в разі необхідності, після обговорення з мультидисциплінарною командою.

Коментар робочої групи.

В Україні для патогістологічного заключення використовується форма №014/о «Направлення на потогістологічне дослідження» затверджена наказом МОЗ України 26.07.99р. №184. В даній формі вказується вид біопсії, кількість шматочків, методика забарвлення, макро- та мікроскопічний описи, патогістологічний висновок. В усіх онкологічних закладах

бажано мати типографічну стандартну форму гістологічного висновку, яка б відповідала мінімальному набору даних Королівського коледжу патологоанатомів з деталізацією мікроскопії та макроскопії.

4.1.2. ПУХЛИННІ МАРКЕРИ

Антиген плоскоклітинного раку (SCCA) належить до сімейства інгібіторів серинових протеаз і цистеїну. Антиген присутній в нормальному плоскоклітинному епітелії шийки матки та його експресія збільшується при плоскоклітинному раку^{39,40}.

Рівні SCCA до лікування пов'язані з об'ємом пухлини, але недостатні для виявлення пацієнтів з ризиком метастазів у лімфатичні вузли або ураження параметрію⁴¹.

4.2. КЛІНІЧНЕ СТАДІЮВАННЯ

Клінічне стадіювання РШМ з використанням критеріїв FIGO (див. Додаток 5)³⁷. Стадіювання за FIGO не бере до уваги результати комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ) або позитрон-емісійної томографії (ПЕТ).

4.2.1. ХІРУРГІЯ СТОРОЖОВИХ ВУЗЛІВ

Є докази декількох невеликих досліджень випадків щодо доцільності визначення сторожових вузлів під час операції на шийці матки. Докази того, що стан цих вузлів точно прогнозує статус залишених тазових лімфатичних вузлів є спірними^{31,42-47}. Порівняння результатів цих досліджень ускладнюється через відмінності в методології, а також відсутність довготривалих досліджень.

На даний момент немає ніяких доказів на підтримку використання хірургії сторожових вузлів на перевагу тазовій лімфаденектомії при даній патології. Необхідні великі стандартизовані дослідження.

4.2.2. ТАЗОВА ЛІМФАДЕНЕКТОМІЯ (ЛІМФОДИСЕКЦІЯ)

Не виявлено ніяких доказів щодо адекватності тазової лімфаденектомії, зокрема, при РШМ. Дані численних досліджень показують, що існують значні відмінності в кількості лімфатичних вузлів, які видаляються за допомогою цієї процедури^{31,48-51}. Немає ніяких доказів щодо зв'язку кількості взятих лімфатичних вузлів та довготривалих результатів. В багатьох з цих досліджень не вистачає інформації про те, як обробляється тканина патологоанатомом. Відсутність доказів належної якості свідчить про необхідність стандартизації патологічної оцінки. Додаткові рекомендації можна отримати на сайті Королівського коледжу патологоанатомів (www.rcpath.org).

4.3. РАДІОЛОГІЧНЕ СТАДІЮВАННЯ

Радіологічна оцінка пацієнтів з очевидним РШМ є невід'ємною частиною стратегії у визначенні найбільш доцільного методу лікування пацієнтів, як при первинних проявах, так і з рецидивами захворювання або ускладненнями лікування.

Радіологічні дослідження часто мають недоліки, пов'язані з дизайном, які важко усунути. Деякі невідповідності між окремими результатами дослідження можуть залежати від:

- відмінності обладнання;
- інтерпретації зображень і підготовки;
- клінічного закладу (спеціалізований центр в порівнянні із загальною районною лікарнею/ комунальною лікарнею);^{13,52}
- методології та послідовності МРТ, КТ і ПЕТ^{13,53-56}.

Точність визначення стадії (чутливість та специфічність) МРТ, КТ і ПЕТ показана в таблиці 2.

4.3.1. ОЦІНКА ПЕРВИННОЇ ПУХЛИНИ

Існують сильні докази того, що МРТ є більш точною, ніж КТ для радіологічного встановлення стадії РШМ (точність 40-97 %) ^{13,56-58} і обидва методи більш точні, ніж клінічне встановлення стадії ^{56,57} .	2 ⁺⁺
У жінок, яким МРТ протипоказана, доцільно проводити КТ. Для жінок з клінічно очевидною IVA або IVB стадією хвороби, спіральна або багатозрізова КТ грудної клітки, черевної порожнини і тазу після введення контрастної речовини є більш доцільною, ніж МРТ ^{13,58,59} .	
МРТ відіграє важливу роль у правильному визначенні стадії. Тонкі зрізи в осьовій та сагітальній послідовності T2, в тому числі осьові косі зрізи перпендикулярно поздовжньої осі шийки матки, мають найбільшу цінність у первинній оцінці пухлини ^{53,55,60} . Внутрішньовенне введення контрасту без динаміки при МРТ не робить внесок в первинне визначення стадії пухлини ^{55,61} .	2 ⁺⁺ 2- 4
Ультразвук як правило, не є надійним в оцінці розміру первинної пухлини або статусу вузлів ⁵⁸ . Трансректальне УЗД може бути корисним, якщо воно проводиться досвідченими операторами ⁶³ .	
ПЕТ-КТ може оцінити первинну пухлину і виявити поширення метастазів ⁶⁴ . ПЕТ-КТ має потенціал для більш точного відбору пацієнтів для операції у порівнянні лише з ПЕТ, що додатково сприяє більш точному плануванню лікування ^{64,65} .	2 ⁺ 2 ⁺

4.3.2. ОБ'ЄМ ПЕРВИННОЇ ПУХЛИНИ

Первинний об'єм пухлини найкраще оцінювати за допомогою МРТ, а не КТ ^{13,58,62,66,67} . Діаметр пухлини менше 5-10 мм не може бути достовірно визначений будь-яким з цих методів ^{53,67,68} . Зміни після біопсії можуть також негативно впливати на вимірювання пухлини, особливо невеликої ⁶² .	2 ⁺⁺
--	-----------------

Вигляд пухлини після петельної ексцизійної біопсії або конізаційної біопсії створює труднощі в оцінці розміру і поширеності первинної пухлини, що може мати важливе значення для визначення стадії та прогнозу.

Існує ряд доказів, що ПЕТ може використовуватися для вимірювання об'єму пухлини ⁶⁹ , але хибно-негативні висновки також мають місце після ексцизійної біопсії ⁶⁵ .	2 ⁺⁺
--	-----------------

4.3.3. ІНВАЗІЯ В ПІХВУ

Інвазія в піхву найкраще оцінюється на МРТ з точністю в межах 78-94% ^{56,70} . Завищення стадії відбувається у зв'язку з розтягуванням склепінь піхви об'ємною первинною пухлиною ^{61,70} . Дані про точність КТ при визначенні стадії відсутні.	2 ⁺⁺
--	-----------------

4.3.4. ВИЗНАЧЕННЯ СТАДІЇ СТАНУ ПАРАМЕТРІЇ

Ураження параметрії свідчить про неоперабельність захворювання - ІІВ стадії за класифікацією FIGO. Дослідження повідомляють про різну точність визначення стадії параметрії за допомогою МРТ і КТ ^{13,56,57} , але, як правило, МРТ краща за КТ, з точністю визначення стадії 75-90% ^{9,56,57,71} .	2 ⁺⁺
Найбільше значення МРТ щодо вибору лікування полягає у високих показниках негативного прогнозу при інвазії в параметрій ^{13,56,70} . Повне порушення товщини кільця строми шийки матки (<i>Коментар робочої групи – на всю товщу міометрію</i>) пухлиною на МРТ відповідає ІІВ стадії за FIGO ⁷⁰ .	2 ⁺⁺
Підтвердження інтактності кільця строми шийки матки на МРТ свідчить про потенційно	

операбельний стан.

ПЕТ самостійно не може точно визначити раннє ураження параметрію⁷². Даних про порівняння точності ПЕТ-КТ з МРТ немає.

4.3.5. ІНВАЗІЯ В СЕЧОВИЙ МІХУР І ПРЯМУ КИШКУ

Оцінка інвазії в сечовий міхур і пряму кишку більш точна при КТ і МРТ, ніж клінічне визначення стадії, за специфічністю МРТ значно вище, ніж КТ⁵⁷. Існує неоднорідність результатів, отриманих у дослідженнях, які оцінюють виявлення ураження пухлиною, які можуть бути пов'язані як з методологією процедури, так і критеріями інтерпретації в спеціалізованих лікарнях порівняно з комунальними лікарнями/районними лікарнями загального профілю¹³. Деякі дослідження показують 100% негативне прогностичне значення КТ і МРТ при інвазії в сечовий міхур, пряму кишку і сечовід^{54,73,74}.

Нормальний вигляд сечового міхура і прямої кишки на МРТ усуває необхідність у цистоскопії або ректороманоскопії.

Внутрішньовенна урографія (ВВУ) була відмінена в якості окремого дослідження, оскільки КТ, МРТ або УЗД є точними у визначенні вторинної обструкції сечоводу щодо інвазії в параметрії і дають додаткову інформацію^{59,73,75}.
Барієва клізма зазвичай не показана⁵⁹.

4.3.6. ТАЗОВІ АБО ПАРААОРТАЛЬНІ ЛІМФАТИЧНІ ВУЗЛИ

Хоча ураження тазових або парааортальних лімфатичних вузлів у більшості гістологічних типів РШМ не являють собою частину критеріїв визначення стадії за FIGO, це ураження є значущим фактором прогнозу довгострокової виживаності^{72,76} і не можуть оцінюватися лише шляхом клінічної оцінки.

Лімфангіографія не завжди можлива в більшості відділеннях радіології в Шотландії. Порівняльних досліджень сучасних КТ і МРТ немає.

Лімфангіографія, ймовірно, менш чутлива, ніж інші сучасні методи для передопераційної оцінки з позитивними прогностичними показниками, які є змінними при РШМ (від 14% до 80%).⁵⁸ Лімфангіографія може впливати на специфічність та інтерпретацію сканування ПЕТ⁷⁷.
Існують чіткі докази того, що КТ і МРТ мають погану чутливість щодо виявлення метастазів у вузлах, базуючись на основі критеріїв розміру (як правило, діаметр 1 см в короткій осі для позитивного ураження) і морфології вузлів як тазових, так і парааортальних. Недостатня чутливість методів пов'язана з неможливістю встановлення метастазів, особливо при наявності метастазів у лімфатичних вузлах нормального розміру. МРТ краща, ніж КТ^{57,78}. ПЕТ-КТ може бути найбільш точним методом візуалізації для виявлення уражених лімфатичних вузлів (Див. розділ 4.3.7)^{65,72}.

Таблиця 2: Точність визначення стадії (чутливість та специфічність) МРТ, КТ та ПЕТ

		МРТ %	КТ %	ПЕТ %
Виявлення первинної пухлини (макроскопічне захворювання)	Чутливість	93 ⁵³ , 100 ⁷⁹	відсутні дані	100 ⁷⁹
	Специфічність	93 ⁵³ , 100 ⁷⁹	відсутні дані	100 ⁷⁹
Ураження параметрію	Чутливість	74 ⁵⁷ , 85 ⁵⁶	55 ⁵⁷	відсутні дані
	Специфічність	85 ^{56,57}	75 ⁵⁷	відсутні дані
Ураження лімфатичних вузлів	Чутливість	60 ⁵⁷	43 ⁵⁷	84 ⁴⁰

	Специфічність	91 ⁵⁷	91 ⁵⁷	95 ⁴⁰
Ураження сечового міхура	Чутливість	75 ⁵⁷	n/a	відсутні дані
	Специфічність	91 ⁵⁷	73 ⁵⁷	відсутні дані
Ураження прямої кишки	Чутливість	71 ⁵⁷	відсутні дані	відсутні дані
	Специфічність	відсутні дані	відсутні дані	відсутні дані

В Всі пацієнтки з видимими формами пухлини, та верифікованим діагнозом РШМ, підтвердженим біопсією (за винятком пацієнток з IV стадією FIGO), повинні проходити МРТ.

С МРТ повинна включати:

- Т2-зважене зображення тонкого зрізу перпендикулярно шийки матки
- послідовні ділянки, включаючи сечовивідні шляхи і парааортальні вузли.

В

- Спіральна КТ після введення контрасту повинна розглядатися як альтернатива МРТ у пацієнток, яким не може бути призначена МРТ.
- У жінок з клінічно очевидною IV стадією захворювання за FIGO, необхідно проводити спіральну або багатозрізову КТ черевної порожнини, грудної клітки і тазу.

☒ МРТ в ідеалі повинна виконуватися раніше ексцизійної біопсії, щоб уникнути запальних змін і мати можливість більш точно виміряти розміри пухлини.

Дрібні частинки оксиду заліза для МРТ лімфангіографії будуть доступні для використання у Великобританії з весни 2008 року, що може потенційно збільшити чутливість МРТ для виявлення метастазів у вузли.

4.3.7. ПЕТ

ПЕТ є більш точною, ніж КТ⁸⁰ або МРТ⁸¹ у виявленні метастатичної лімфаденопатії⁸¹, маючи потенціал внесення суттєвих змін у лікування пацієнток⁷⁹ та їх виживаність.

Кількість пацієнток у дослідженнях ПЕТ, як правило, невелика, але є деякі докази, що ПЕТ краща, ніж МРТ і КТ у виявленні метастатичних парааортальних вузлів і має вищу чутливість і специфічність^{72,82}. Чутливість залишається субоптимальною і, можливо, залежить від методу дослідження вузлів розміром до 10 мм⁸². Існують різні методи візуалізації ФДГ-ПЕТ в залежності від введеної дози ізотопу, підготовки пацієнтки і термінів сканування після ін'єкції з подальшою неоднорідністю результатів. Чутливість ПЕТ коливається від 79%⁸³ при метастазах в тазових вузлах і до 35%⁸⁴-84%⁸³ в парааортальних вузлах із загальною чутливістю щодо виявлення тазових і парааортальних вузлів 80%⁸⁰.

ФДГ-ПЕТ може показувати хибно-позитивні результати, які є вторинними по відношенню до запальних змін з різних причин, включаючи інфекції і хронічне гранульоматозне захворювання^{65,83,85,86}. Важливо, щоб метастатичне ураження було підтверджене взяттям зразка або біопсією перш, ніж виникнуть зміни в запланованому режимі лікування.

Комбінація ПЕТ-КТ є найбільш точним методом виявлення метастазів у вузли тазу і парааортальні вузли з чутливістю 75% і 100% відповідно⁶⁵. Немає достатніх доказів на підтримку рутинного використання ПЕТ-КТ для підтвердження статусу операбельності вузлів у пацієнток зі стадією IB1 або меншою, з урахуванням обмежень негативного

прогностичного значення ПЕТ-КТ у виявленні метастазів у тазових вузлах^{64,65,72}. ПЕТ або ПЕТ-КТ не виявляють всіх вузлів з мікрометастазами⁶⁵. Якщо збільшення вузлів видно на МРТ у пацієток з клінічно операбельним захворюванням, тоді ПЕТ визначить ступінь потенційного поширення метастазів.

Найбільша користь від ПЕТ-КТ у жінок з неоперабельним захворюванням, які вважаються потенційно виліковними хіміопроменевою терапією. Ця група жінок статистично частіше має вузлове або метастатичне захворювання, ніж ті жінки, які підходять для проведення операції.

С У пацієток, які не підходять для операції, необхідно провести обстеження ПЕТ.

Коментар робочої групи:

В зв'язку з відсутністю ресурсів рутинне обстеження ПЕТ в Україні не здійснюється.

4.3.8. РЕНТГЕН ГРУДНОЇ КЛІТКИ

Існують обмежені дані про застосування рентгенографії грудної клітки для визначення стадії. Рентген грудної клітки виявив метастази у 4% жінок з клінічною стадією ІІВ або більшою⁷⁵. У пацієток з ІВ стадією захворювання за FIGO існує дуже низька ймовірність метастазів у легені⁷⁵.

КТ є більш точною порівняно з рентгенографією грудної клітки у визначенні плеврального випоту, статусу вузлів грудної клітки і метастазів в паренхімі⁵⁹.

☒ Рутинне застосування рентгенографії грудної клітки не показане жінкам з операбельним захворюванням (FIGO IA1, IA2 і IB1).

4.3.9. ВІДНОСНА КОРИСТЬ МЕТОДІВ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ В ПОРІВНЯННІ З ІНШИМИ МЕТОДАМИ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ СТАДІЇ ПЕРЕД ЛІКУВАННЯМ

МРТ або КТ на етапі оцінки перед лікуванням є менш інвазивними і більш точними⁸⁷ і дає переваги у вартості/часі при доопераційному визначенні стадії^{13,54,58} порівняно із традиційними дослідженнями FIGO: ВВУ, цистоскопією, сигмоїдоскопією і барієвою клізмою (колоноскопією). МРТ є більш точною, ніж КТ щодо визначення стадії^{13,56-58,67}.

Цистоскопію і ректороманоскопію слід зарезервувати для жінок, у яких стан сечового міхура або прямої кишки не може бути підтверджений при клінічній або радіологічній оцінці (КТ або МРТ)^{58,74,87}.

Визначення стадії вузлів, яке буде визначати прогноз, операбельність та поля променевої терапії, найефективніше здійснюється ПЕТ-КТ⁶⁵.

Лімфангіографія є інвазивним⁸⁸, ймовірно, менш чутливим методом, ніж інші сучасні методи для передопераційної оцінки, і може впливати на специфічність та інтерпретацію результатів ПЕТ⁷⁷.

Оцінка патології тазових і парааортальних вузлів найточніше визначається лапаротомією або лапароскопією⁸⁹.

Це інвазивні, болісні процедури, які потребують загального наркозу. Альтернативою є попереднє визначення статусу вузлів методами візуалізації, незважаючи на їх обмеження щодо чутливості і специфічності (МРТ, КТ, ПЕТ і ПЕТ-КТ).

- С** Цистоскопію і сигмоїдоскопію не слід рутинно проводити з метою визначення стадії.
- С** Якщо радіологічні методи візуалізації не виключають ураження сечового міхура або кишечника, для визначення стадії необхідно проводити цистоскопію і сигмоїдоскопію.
- С** Ультразвук, ВВУ і лімфангіографія не рекомендуються для визначення стадії.

4.3.10. ПОВІДОМЛЕННЯ ДІАГНОЗУ

Інформація, необхідна жінкам з діагнозом раку та методи надання інформації, розглядаються в розділах 13.3-13.5.

- ☒ Діагноз повинен повідомлятися чуйно і доступною мовою.

5. Хірургія

При ранній стадії захворювання операція зберігає функцію яєчників і дозволяє уникнути наслідків ранньої менопаузи. Менше мають місце вкорочення і фіброз піхви порівняно з радикальною променевою терапією, що дає кращі результати з точки зору збереження сексуальної функції⁷⁶. Операція також дозволяє точно оцінити статус тазових лімфатичних вузлів⁷⁶. Хірургічне лікування є кращим варіантом лікування у молодих жінок за умови, що немає протипоказань. Результат операції асоціюється з різними прогностичними факторами, включаючи розмір первинної пухлини, глибину інвазії в строму, наявність або відсутність інвазії в лімфоваскулярному просторі (LVSI), близькості пухлини до країв піхви і параметрію (див. розділ 4.1).

- ☒ Відносні ризики та переваги різних хірургічних підходів до лікування повинні ретельно обговорюватися з пацієнткою індивідуально.

5.1. РАДИКАЛЬНА ГІСТЕРЕКТОМІЯ

Радикальна гістеректомія (РГ) включає видалення матки *єдиним блоком*, шийки матки, тканин параметрію і верхньої частини піхви, як правило, разом з тазовою лімфаденектомією. Об'єм видаленої тканини параметрію визначає клас II або III проведеної РГ. РГ більш складна процедура, ніж проста гістеректомія і виконується підготовленими належним чином гінекологами.

Комбіноване лікування, яке включає радикальну операцію та післяопераційну променеву терапію, підвищує загальну захворюваність (за рахунок ризику та відсотку ускладнень) у порівнянні з застосуванням одного з цих методів^{76,90}. 1+
3

Щоб звести до мінімуму післяопераційні ускладнення, перш ніж проводити РГ, розмір первинної пухлини повинен бути точно оцінений радіологічно та зусилля повинні бути спрямовані на забезпечення того, щоб не було тазової лімфаденопатії (див. розділи 4.3.1 і 4.3.6).

Дані свідчать про те, що немає ніякої різниці у безрецидивній виживаності або загальній виживаності пацієнток з захворюванням IB і IIA за FIGO з радикальною гістеректомією класу III або радикальною променевою терапією⁷⁶. Радикальна гістеректомія класу II і III однаково ефективна для хірургічного лікування РШМ IB і IIA FIGO⁹¹. 1+

Ураження лімфатичних вузлів тазу при захворюванні IB за FIGO становить приблизно 16%^{58,63}. При розмірі пухлини не більше 2 см частота метастазів у вузли становить 6%⁵⁸. Для пухлин більше 4 см частота метастазів в лімфатичних вузлах збільшується до 36%⁹², що підвищує ймовірність застосування ад'ювантної хіміопроменевої терапії для лікування позитивних лімфовузлів (див. розділ 6.2.1). 3
4

- В** Радикальна операція рекомендується при стадії хвороби IB1 за FIGO, якщо немає протипоказань до операції.

- ☒ РГ не рекомендується при розмірі пухлини більше 4 см, щоб зменшити ймовірність використання хіміопроменевої терапії після операції.

Не було виявлено жодного дослідження, які б порівнювали лікування радикальною гістеректомією з хіміопроменевою терапією при РШМ. Існують вагомі докази більш пізніх досліджень стосовно того, що хіміопроменева терапія більш ефективна, ніж тільки променева терапія (див. розділ 6.1).

В РКД не досліджувалась практика припинення гістеректомії, якщо під час РГ виявляються позитивні тазові вузли. Описові дослідження показують позитивний вплив на прогноз при видаленні тазових вузлів і повної РГ^{90,93}. Рецидивів після повної гістеректомії і видалення лімфатичних вузлів було значно менше, ніж після неповного видалення лімфатичних вузлів (25% в порівнянні з 56%). Після поправки на інші прогностичні фактори повне видалення лімфатичних вузлів показало незалежний ефект на безрецидивну виживаність⁹³. Виживаність пацієнток, у яких радикальна гістеректомія була припинена, оскільки були виявлені і видалені великі позитивні вузли, була значно гіршою, ніж у пацієнток, у яких метастази в вузли були виявлені після операції (58,5% в порівнянні з 93,5%)^{76,90}.

5.2. ЛІКУВАННЯ РШМ ПІСЛЯ СУБТОТАЛЬНОЇ ГІСТЕРЕКТОМІЇ

При субтотальній гістеректомії кукса шийки матки не видаляється. Ця процедура може бути виконана при виникненні труднощів під час гістеректомії з приводу доброякісного захворювання, такого як, наприклад, ендометріоз.

Захворюваність на РШМ жінок з субтотальною гістеректомією нічим не відрізняється від захворюваності на рак жінок з інтактною шийкою матки. Рак кукси шийки матки має такий же перебіг як і рак інтактної шийки матки⁹⁴.

С Рак кукси шийки матки повинен лікуватися таким же чином, як і рак інтактної шийки матки.

5.3. ЛІКУВАННЯ РАННЬОЇ СТАДІЇ ХВОРОБИ (FIGO IA1 і IA2)

5.3.1. МЕТАСТАЗИ В ТАЗОВІ ВУЗЛИ

Ризик метастазів в тазові лімфатичні вузли не більший, ніж 1% при стадії IA1 FIGO і 3-6% при плоскоклітинному РШМ IA2 стадії FIGO⁹⁵. Класифікація FIGO ранньої стадії плоскоклітинного РШМ (FIGO IA) застосовна і до ранньої стадії аденокарциноми⁹⁵.

Наявність інвазії в лімфоваскулярний простір (LVSI) є показником прогнозу, і повинна враховуватися при визначенні того, чи слід виконувати тазову лімфаденектомію на ранній стадії раку шийки матки^{33,36}. При захворюванні IA1 з LVSI не знайдено доказів належної якості за чи проти виконання дисекції тазових лімфатичних вузлів.

Оцінка глибини пухлини і горизонтального поширення складніша на початкових стадіях аденокарциноми, ніж при плоскоклітинному раку⁹⁵. Вимірювання глибини і горизонтального поширення (2-мірне) є настільки ж ефективним, як визначення об'єму пухлини. При захворюванні IA1 і IA2 FIGO об'єм пухлини більше 500 мм³ є істотно несприятливим прогностичним фактором⁹⁶.

Рання стадія аденокарциноми з глибиною інвазії ≤ 3 мм і горизонтальним поширенням 7 мм або менше (FIGO IA1) має незначний потенціал метастазування у тазові вузли (менше 1%).

Дані свідчать про те, що немає необхідності видаляти тазові лімфатичні вузли при лікуванні захворювання IA1^{48,95-98}. 3

D Видалення тазових лімфатичних вузлів не рекомендується під час лікування захворювання IA1 за FIGO.

D Тазові лімфатичні вузли повинні бути видалені при стадії захворювання IA2 FIGO.

☒ У жінок з захворюванням IA1 FIGO з LVSI рішення про проведення тазової лімфаденектомії має бути індивідуальним з урахуванням характеру і ступеня інвазії.

☒ Діагностування і вимірювання ранньої аденокарциноми та плоскоклітинного раку повинні проводитися спеціалістом в області гінекологічної патології.

5.3.2. ОПЕРАЦІЯ ЗІ ЗБЕРЕЖЕННЯМ ФЕРТИЛЬНОСТІ

Не було виявлено РКВ, які б порівнювали різні методи операцій зі збереженням фертильності.

Стандартне лікування хвороби IA1 – проста гістеректомія, якщо збереження фертильності не є проблемою. При захворюванні IA2 – проста гістеректомія разом з тазовою лімфодисекцією (ТЛД). При захворюванні IB1 за FIGO – це РГ з ТЛД (див. розділ 5.1).

У жінок, для яких збереження фертильності бажане, альтернативою простій гістеректомії або РГ є радикальна ампутація шийки матки (трахелектомія). Вона включає вагінальну резекцію шийки матки, верхню частину вагінальної манжети 1-2 см і медіальну частину основних і матково-крижових зв'язок. Шийка матки перетинається в нижньому сегменті матки та накладається анастомоз матки з піхвою під час операції.

Радикальна ампутація шийки матки не збільшує ймовірність рецидиву, за умови, що діаметр пухлини не перевищує 2 см, і немає доказів LVSI⁹⁹⁻¹⁰⁵. Радикальна ампутація шийки матки повинна поєднуватися з дисекцією тазових лімфатичних вузлів при IA2 і IB1 стадіях захворювання⁹⁹⁻¹⁰⁵. 2+ 3

Безпека радикальної ампутації шийки матки у жінок з ураженнями більше 2 см в діаметрі не з'ясована, оскільки більшість зареєстрованих випадків радикальної ампутації шийки матки були у жінок з пухлинами менше 2 см в діаметрі.

Недавнє проспективне багатоцентрове дослідження радикальної ампутації шийки матки в поєднанні з лапароскопічною тазовою лімфаденектомією повідомило про три рецидиви серед 100 пролікованих пацієнтів (FIGO IA1, IA2, і IB1). Середній період спостереження склав 29 місяців¹⁰⁶. Мета-аналіз 346 пацієнтів з ранніми стадіями РШМ з радикальною ампутацією шийки матки з медіаною спостереження 44 місяці повідомив про 4,1% рецидивів¹⁰⁷. 2+ 3

Після радикальної ампутації шийки матки більшість жінок можуть очікувати на спонтанне зачаття і пологи в термін^{99,100,105}. Показники викиднів в першому і другому триместрі вагітності аналогічні показникам у загального населення¹⁰⁵. В одному з досліджень результатів в акушерській практиці після радикальної ампутації шийки матки 72% жінок вступили в третій триместр вагітності¹⁰⁵. З них більшість (78%) досягла терміну (> 37 тижнів гестації). Показники передчасних пологів були трохи вищими, ніж у загального населення, 16% в порівнянні з 12%¹⁰⁵. В іншому дослідженні після радикальної ампутації шийки матки у 63 жінок, які намагалися завагітніти, 19 жінок народили 28 немовлят¹⁰⁸. У всіх дослідженнях пологи, як правило, відбувалися за допомогою кесарева розтину^{99-105, 108}. 2+ 3

D Жінкам, які бажають зберегти фертильність, необхідно запропонувати радикальну ампутацію шийки матки і дисекцію тазових лімфатичних вузлів при наявності пухлини діаметром менше 2 см і без інвазії в лімфатично-судинний простір.

Холодно-ножова конізація або велике петельне висічення зони трансформації (LLETZ) є адекватним лікуванням жінок із захворюваннями IA1, коли необхідно зберегти фертильність. Якщо є LVSI, необхідно розглянути питання про ТЛД (див. розділ 5.3.1)¹⁰⁹. 4

Дослідження показало, що жінки з РШМ з максимальним діаметром 2 см та глибиною інфільтрації менше 10 мм, мали низький ризик ураження параметрію. У цьому дослідженні з 103 пацієнток, з РГ і ТЛД тільки у двох (1,94%) було ураження параметрію. У обох цих пацієнток була LVSI. В дослідженні також розглядали літературу, яка стосувалася 696 пацієнток з РГ і ТЛД, якщо розмір пухлини був менше 2 см та глибина інвазії менше 10 мм без LVSI. Тільки у трьох (0,43%) мало місце ураження параметрію. Дослідження показало, що при пухлинах менше 2 см в діаметрі і глибині інвазії менше 10 мм, де тазові лімфатичні вузли негативні і немає LVSI, загальний ризик ураження параметрію складає 0,63%¹¹⁰. 3 4

Екстрапольовані дані свідчать про те, що холодно-ножова конізація і ТЛД або LLETZ і ТЛД, а не радикальна ампутація шийки матки і ТЛД, також є адекватним лікуванням жінок з IA2 FIGO і захворюванням IB1 FIGO за мікроскопічним висновком про відсутність LVSI^{99,110,111}. 4 3

Діагностику та оцінку аденокарциноми початкових стадій і плоскоклітинного раку повинні проводити спеціалісти з гінекологічної патології.

У жінок, у яких виконували LLETZ, більш вірогідно, ніж у жінок, які не мали передчасних пологів (11% в порівнянні з 7%), при народженні дітей буде низька вага (8% порівняно з 4%) і передчасний розрив навколоплідної оболонки (5% в порівнянні з 2%) при наступній вагітності¹¹². 2+

D Жінкам з ранньою початковою стадією захворювання без LVSI (IA2 за FIGO і IB1 за мікроскопічними висновками), які бажають зберегти фертильність, можуть бути запропоновані холодно-ножова конізація або LLETZ разом з дисекцією тазових лімфатичних вузлів.

Існує недостатньо доказів, щоб рекомендувати холодно-ножову конізацію або LLETZ в поєднанні з дисекцією тазових лімфатичних вузлів при наявності LVSI.

☒ Жінки з ранньою стадією захворювання (FIGO IA2 і мікроскопічною IB1) і LVSI, які бажають збереження фертильності, можуть мати ризик виникнення місцевого рецидиву тому лікування повинно бути індивідуалізованим.

Оскільки у жінок з початковими стадіями раку IA1/IA2 діагноз встановлюється після LLETZ, значення MPT для визначення об'єму пухлини залишається спірним (див. розділ 4.3.2). MPT може відігравати певну роль в оцінці стану вузлів при IA2 і мікроскопічному захворюванні IB1 (див. розділ 4.3.6).

5.4. ЛАПАРОСКОПІЧНА ВАГІНАЛЬНА ГІСТЕРЕКТОМІЯ

Лапароскопічна вагінальна радикальна гістеректомія (LVRH) для лікування раку IB1 стадії FIGO є безпечною і ефективною альтернативою традиційній черевній РГ^{93,113-117}. Видалення

лімфатичних вузлів лапароскопічною дисекцією порівнюване з відкритою операцією^{93,113-117}. Дані, отримані в серії випадків повідомляли про незначні відмінності у частоті рецидивів після LVRH порівняно з РГ (8,5% і 2,1% відповідно)¹¹⁵. У пацієток з пухлинами великого об'єму ($\geq 4,2$ см³), у яких виконують LVRH, частота рецидивів була значно вищою (42,9%), ніж у пацієток з захворюванням невеликого обсягу (2,5%)¹¹⁵. Проте, було лише сім пацієток з великим об'ємом пухлини в порівнянні з 40 пацієтками, які мали невелике за об'ємом ураження¹¹⁵. Описові дослідження показують, що середня тривалість операції LVRH була більшою, порівняно з червеною РГ і більше інтраопераційних ускладнень було при проведенні операції хірургами-стажерами¹¹³⁻¹¹⁵. Перебування пацієток у лікарні було коротшим після LVRH, ніж після РГ^{115, 116}.

D Лапароскопічна вагінальна радикальна гістеректомія не повинна пропонуватися пацієткам з пухлинами діаметром більше 2 см.

D Хірурги, які пропонують лапароскопічну вагінальну радикальну гістеректомію, повинні мати відповідну підготовку.

☒ Для вимірювання об'єму і діаметра пухлини повинна використовуватися МРТ.

5.5. ТОТАЛЬНА ТАЗОВА ЕКЗЕНТЕРАЦІЯ

Тотальна тазова екзенітерація (ТТЕ) включена в розділ 11.1.1.

6. Нехірургічне лікування

Загалом, хіміопроменева терапія застосовується для лікування жінок з захворюванням IB2, IIA, IIB, IIIA, IIIB і IVA стадій за класифікацією FIGO. Хірургічне лікування не пропонується цій групі жінок через значний ризик позитивного поля і позитивних лімфовузлів.

6.1. ОДНОЧАСНА ХІМІОПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ

Одночасна хіміопроменева терапія краща, ніж лише променева терапія для лікування хворих на РШМ, які вважаються придатними для отримання радикальної променевої терапії¹¹⁸. Існують значні відмінності при порівнянні загальної виживаності після застосування хіміопроменевої терапії в порівнянні з лише променевою терапією. Виживаність збільшується з 40% до 52% (зниження ризику, ВР, смерті=29%). 1⁺⁺

Хіміотерапія (ХТ) на основі препаратів платини ефективніша, ніж ХТ, заснована на неплатинових препаратах^{118,119}. Існує більше доказів про досягнутий клінічний ефект у дослідженнях із застосуванням ХТ на основі препаратів платини. Систематичний огляд повідомляє про співвідношення ризиків при ХТ на основі препаратів платини 0,70 (95% ДІ від 0,61 до 0,80, $p < 0,0001$) у порівнянні з 0,81 (95% ДІ від 0,56 до 1,16, $p = 0,20$) при ХТ, заснованій на неплатинових препаратах¹¹⁸. Хіміопроменева терапія лише з цисплатином призводить до ВР смерті 0,74 (95% ДІ від 0,59 до 0,93) в порівнянні з 0,70 (95% ДІ від 0,56 до 0,86) при хіміопроменевій терапії з цисплатином/5-фторурацилом (5-ФУ)¹¹⁹. 1⁺⁺

Хіміопроменева терапія РШМ асоціюється з підвищеною гематологічною і шлунково-кишковою токсичністю¹¹⁸. Сечостатева токсичність нижча після хіміопроменевої терапії (співвідношення шансів (OR) 0,43; 95% ДІ від 0,2 до 0,92, $p = 0,03$)¹¹⁸. Немає ніякої різниці в неврологічній та шкірній токсичності після хіміопроменевої терапії порівняно лише з променевою терапією¹¹⁸. Не існує переконливих доказів про пізню токсичність при застосуванні цих методів.^{118, 119} 1⁺⁺

А Будь-яка пацієнтка з РШМ, яка вважається придатною для радикальної променевої терапії, повинна отримувати одночасно хіміопроменеву терапію з хіміотерапією на основі платини.

☒ Баланс ризиків і очікуваного позитивного ефекту повинен бути розглянутий перш, ніж запропонувати хіміопроменеву терапію з приводу РШМ.

6.2. АД'ЮВАНТНА ХІМІОПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ/ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ

6.2.1. ПОЗИТИВНІ ЛІМФАТИЧНІ ВУЗЛИ

Відсутні РКВ, які б безпосередньо порівнювали хіміопроменеву терапію після операції з відсутністю подальшого лікування пацієнток з РШМ і позитивними лімфовузлами.

Після операції ад'ювантна хіміопроменева терапія краща, ніж лише променева терапія у пацієнток з РШМ і позитивними вузлами¹²⁰. Ад'ювантна хіміопроменева терапія призводить до поліпшення загальної виживаності (ВР 1,96, $p = 0,007$), збільшення безрецидивної виживаності (ВР 2,01, $p = 0,003$) і зменшення локальних та дистальних рецидивів¹²⁰. Чотирирічна виживаність склала 81% при хіміопроменевій терапії й 71% при виключно променевій терапії¹²⁰. 22% пацієнток, які отримували хіміопроменеву терапію, потерпали від токсичності 4 ступеня, порівняно з 3%, які отримували лише променеву терапію. Найчастіше спостерігалася гематологічна токсичність. Пізня токсичність не реєструвалася¹²⁰.

Ретроспективний аналіз цих даних визначив, що найбільша користь спостерігалася у пацієнток з пухлинами розміром більше 2 см¹²¹. Абсолютне поліпшення 5-річної виживаності при додаванні хіміотерапії до променевої терапії у пацієнток з пухлинами ≤ 2 см на 5% (77% в порівнянні з 82%, $p = 0,17$) і 19% (58% у порівнянні з 77%, $p = 0,009$) у пацієнток з пухлинами > 2 см¹²¹. Абсолютна 5-річна виживаність менше помітна у пацієнток з метастазом в один вузол (79% в порівнянні з 83%, $p=0,438$), ніж з принаймні двома позитивними вузлами (55% у порівнянні до 75%, $p = 0,006$)¹²¹.

1⁺
2⁺

Ад'ювантна променева терапія знижує локальні рецидиви у пацієнток з РШМ і позитивними вузлами після операції^{122, 123}.

1⁺⁺

В Необхідно розглянути застосування ад'ювантної терапії з одночасною хіміопроменевою терапією і хіміотерапією на основі препаратів платини для пацієнток, які перенесли операцію з приводу РШМ і мають позитивні лімфовузли.

☒ Слід розглядати питання відносних ризиків і очікуваного позитивного ефекту лікування для кожної конкретної пацієнтки.

6.2.2. НЕГАТИВНІ ЛІМФАТИЧНІ ВУЗЛИ

У порівнянні з відсутністю подальшого лікування, ад'ювантна променева терапія після операції знижує ризик рецидивів у пацієнток з РШМ з негативними лімфатичними вузлами і принаймні двома з наступних факторів ризику¹²⁴:

- інвазію в більше, ніж третину від загального обсягу стромы шийки матки
- LVSI або
- пухлини діаметром > 4 см.

1⁺

Крім того, ад'ювантна променева терапія знижує загальний ризик рецидиву з 30,7% до 17,5% (BP 0,54, $p = 0,007$), локальних рецидивів з 20,7% до 13,95% і дистальних метастазів з 8,6% до 2,9%¹²⁴.

Враховуючи докази, які підтверджують перевагу одночасної хіміопроменевої терапії над променевою (див. розділи 6.1 та 6.2.1)^{118,120,121}, велику увагу слід приділяти переважному застосуванню одночасної хіміопроменевої терапії в порівнянні з лише променевою.

1⁺⁺
1⁺
2⁺

В У пацієнток, які перенесли операцію з приводу РШМ і мають негативні лімфовузли і будь-які два з таких факторів ризику, необхідно розглядати ад'ювантну променеву терапію, якщо достатньо підходять:

- інвазія в строму більше, ніж на третину
- інвазія в лімфоваскулярний простір
- пухлина діаметром > 4 см.

☒ Слід розглядати питання відносних ризиків і користі лікування для кожної конкретної пацієнтки.

Д Паралельна хіміопроменева терапія повинна розглядатися як перевага окремо променевої терапії.

Коментар робочої групи:

Для вирішення питання щодо застосування ад'ювантного лікування необхідно мати адекватне патогістологічне заключення (інвазія в строму більше, ніж на третину, інвазія в лімфоваскулярний простір, пухлина діаметром > 4 см). Так як хірургічна техніка - радикальність операцій в різних ООД - різна, а ПГЗ не завжди ретельно описане. В зв'язку з

чим зменшення застосування променевого компоненту на даному етапі не доцільне і повинно вирішуватися індивідуально.

6.3. БРАХІТЕРАПІЯ

Брахітерапія – це короткохвильова променева терапія, яка здійснюється шляхом введення аплікаторів у матку через піхву.

Настанова Американського товариства брахітерапії вказує, що брахітерапія повинна розглядатися як один з найважливіших компонентів променевої терапії^{125,126}.

D **Брахітерапія повинна вважатися важливим компонентом радикальної променевої або хіміопроменевої терапії.**

- ☒ Точне розміщення аплікатора має важливе значення для поліпшення локального контролю і зниження захворюваності.
- Брахітерапія повинна проводитися спеціалістами з досвідом у проведенні процедури та дозиметрії брахітерапії.
- Якщо введення аплікатора для брахітерапії не представляється можливим, то повинно бути подальше підвищення дози зовнішньої дистанційної променевої терапії.

6.4. НЕОАД'ЮВАНТНА ХІМІОТЕРАПІЯ

Немає доказів з РКВ, які б описували значення застосування неoad'ювантної хіміотерапії для того, щоб великі неоперабельні пухлини стали резектабельними. III фаза поточного РКВ неoad'ювантної хіміотерапії з подальшою операцією в порівнянні з одночасною променевою і хіміотерапією у пацієнток з РШМ IB2, ПА > 4 см або ІІВ стадії за класифікацією FIGO досліджує це питання¹²⁷.

6.5. ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ ІІВ стадії

РКВ, які порівнюють хіміотерапію як кращий метод підтримуючої терапії при ІІВ стадії РШМ, не виявлено. Монотерапія цисплатином була методом вибору, поки недавня доповідь не продемонструвала помірні результати виживаності при застосуванні комбінації топотекану плюс цисплатину, порівняно з монотерапією цисплатином. Є також дані, які свідчать про те, що цисплатин плюс паклітаксел є прийнятною альтернативою (див. розділ 11.2).

The ESMO Clinical Practice Guidelines

Лікування місцевого/місцево-поширеного раку шийки матки

Початкова терапія

Залежно від стадії, початкова терапія складається з хірургічного лікування, променевої терапії або комбінації променевої терапії та хіміотерапії. Остаточна променева терапія повинна складатися з високодозової внутрішньопорожнинної брахітерапії області малого тазу (>80-90 Гр) протягом короткого часу (<55 днів), при наявності технічних ресурсів.

Стадія ІА1

При стадії ІА1 можливо консервативне лікування із збереженням фертильності, використовуючи конізацію без лімфаденектомії, оскільки ризик метастазування у лімфатичні вузли <1%. Конізація шийки матки виконується у межах інтактних країв. Якщо фертильність не зберігають проводиться гістеректомія із збереженням яєчників. При LVSI рекомендована лімфаденектомія (табл. 1).

Стадія IA2

При стадії IA2 без LVSI виконується конізація (якщо фертильність повинна бути збережена) або екстрафасціальна гістеректомія. У разі LVSI показана радикальна трахелектомія або радикальна гістеректомія з тазовою лімфодисекцією. У хворих з протипоказаннями до оперативного втручання варіантом вибору є брахітерапія.

Таблиця 1

Лікування раку шийки матки залежно від стадії

Стадія	Лікування	Варіант вибору
IA1	Конізація або проста гістеректомія ± сальпінго-оофоректомія та ТЛД при LVSI	Консервативна хірургія
IA2	Конізація/радикальна трахелектомія або модифікована	Ад'ювантна ХТ/ПТ, якщо є фактори ризику (LVSI, G3, позитивні краї резекції, множинні лімфатичні вузли)
IB1, IIA	Радикальна гістеректомія і ТЛД	Ад'ювантна ХТ/ПТ, якщо є фактори ризику (LVSI, G3, позитивні краї резекції, множинні лімфатичні вузли)
IB2, IIB–IV	Комбінована ХТ / ПТ з цисплатином	Неoad'ювантна ХТ перед ХТ/ПТ, якщо значні розміри пухлини

ТЛД – тазова лімфодисекція, LVSI – інвазія у лімфоваскулярний простір, ХТ – хіміотерапія, ПТ – променева терапія

Стадія IB1 - IIA1

Стадії IB і IIA раку шийки матки лікуються шляхом радикальної операції з тазовою лімфаденектомією або променевою терапією. Ці два методи однаково ефективні, але відрізняються з точки зору захворюваності та виду ускладнень.

В одному рандомізованому дослідженні безпосередньо порівнювали радикальну гістеректомію і променеву терапію у 343 жінок із стадією IB-IIA, загальна виживаність та безрецидивна виживаність протягом 5 років були подібні в обох групах (83% і 74% відповідно), але 66 % пацієнток в хірургічній групі з факторами ризику отримали ад'ювантну променеву терапію. Питома вага тяжких ускладнень склала 28% у групі хірургічного лікування і 12% у групі променевої терапії (рівень доказовості I) [1].

Немає опублікованих доказів, що паралельна хіміопроменева терапія доцільна у пацієнток з ранніми стадіями раку шийки матки (стадії IIA і IB1 <4 см).

Органозберігаючі операції (радикальна ампутація або конізація з/без хіміотерапії) можуть бути запропоновані молодим пацієнткам з ранньою стадією раку шийки матки, які бажають зберегти фертильність (рівень доказовості IV) [2, 3].

Стадія IB2 – IVA

Хіміотерапія

Історично, променева терапія була основним методом лікування місцево-поширеного раку шийки матки, рівень локального контролю в діапазоні від 88% і 95% для стадії IB, 70% - 80% для стадії IIB, і 30% -40% для стадії III та 5-річна виживаність > 80% для стадії IB, 65% для стадії IIB, і 40% для стадії III [4, 5].

У лютому 1999 року за результатами п'яти рандомізованих клінічних досліджень NCI опублікували клінічні рекомендації щодо використання паралельної хіміопроменевої терапії на основі платини у пацієнток з місцево-поширеним раком шийки матки [6-10].

Ці дані були підтверджені в подальших оглядах і метааналізах, останні з яких, на основі індивідуальних даних пацієнок з 18 рандомізованих досліджень, продемонстрували абсолютну 5-річну виживаність, 8% для загальної виживаності, 9% виживаність без ознак місцевого поширеного захворювання, і 7% виживаність без метастазування на всіх стадіях. Перевагу також продемонструвало застосування хіміотерапії на основі препаратів платини [I, A] [11].

Оптимальна променева терапія, складається з високих доз (80-90 Гр) протягом короткого часу (<50-55 днів), що суттєво впливає на результат [12].

Оптимальний режим для хіміотерапії досі не визначено, але широко використовується тижнева монотерапія цисплатином в дозі 40 мг/м²/тиждень одночасно з зовнішнім опроміненням; карбоплатин або безплатинові схеми хіміопроменевої терапії застосовуються у пацієнтів, які не переносять препарати платини.

Одне з недавніх досліджень, вказує на значну перевагу використання ад'ювантної хіміотерапії після хіміопроменевої терапії. Пацієнтки з місцево-поширеним раком шийки матки (стадії ІВ до ІV), що отримували цисплатин-гемцитабін під час і після променевої терапії, продемонстрували значне поліпшення безрецидивної і загальної виживаності. Незважаючи на ці обнадійливі результати, системна консолідація повинна бути використана тільки в клінічних дослідженнях [II, C] [13].

Неоад'ювантна хіміотерапія до опромінення

Систематичний огляд 18 досліджень за участю 2074 пацієнок опублікований в 2006 показав, що терміни і дози цисплатинвмісної неоад'ювантної хіміотерапії перед опроміненням можуть суттєво впливати на результат. Тим не менше, дані неоднорідні і заслуговують подальшого підтвердження [II, B] [14].

Неоад'ювантна хіміотерапія перед операцією

Метааналіз застосування неоад'ювантної хіміотерапії з подальшою радикальною гістеректомією показав підвищення на 14% 5-річної виживаності в порівнянні з променевою терапією [14]. Однак, існує кілька суперечливих даних, оскільки пацієнти в контрольній групі отримували променеву терапію без комбінації з хіміотерапією. Крім того, в окремому етапі аналізу підгруп пацієнтів зі стадією ІІІ не показали значну перевагу. Неоад'ювантна хіміотерапія з подальшою радикальною операцією може відігравати важливу роль в лікуванні місцево-поширеного раку шийки матки, але відповідні рекомендації досі не встановлені. Огляд досліджень EORTC 55994, який ще триває, повинен пояснити, чи неоад'ювантна хіміотерапія з подальшою операцією призведе до кращих результатів у порівнянні з хіміопроменевою терапією у пацієнок із стадією ІВ2 та ІІВ.

Ад'ювантна терапія

Жінки з факторами ризику повинні отримувати ад'ювантну терапію після гістеректомії (табл. 2). Виділяють дві групи пацієнок: середнього та високого ризику.

Таблиця 2

Необхідні гістопатологічні параметри для оцінки раку шийки матки

Гістопатологічна оцінка
Розміри пухлини
Стромальна інвазія/глибина проникнення в стінку
Диференціювання пухлини
LVSI
Стан країв резекції
Стан параметрію і склепінь піхви
Кількість і стан лімфатичних вузлів

Проміжний ризик

В результаті рандомізованого дослідження, проведеного GOG, 277 жінок, які отримали опромінення малого тазу (без хіміотерапії) або без подальшого лікування, продемонстрували перевагу післяопераційної променевої терапії у жінок з такими характеристиками: глибока цервікальна інвазія (до середини або третини глибини строми), інвазія у лімфоваскулярний простір і великий розмір пухлини (> 4 см).

При медіані спостереження 10 років, була виявлена значна перевага для безрецидивної виживаності, але не для загальної виживаності [15] [II, B].

Високий ризик

Жінки з одним або декількома поганими прогностичними факторами, такими як позитивні краї резекції, позитивні лімфатичні вузли або мікроскопічні ураження параметрію, вважаються з високим ризиком рецидиву. У цьому випадку, ад'ювантна хіміопроменева терапія призначається на підставі клінічних досліджень, що рандомізували 268 жінок з IA2, IB, IIA стадіями, які отримали ад'ювантну променеву терапію з хіміотерапією або без неї (цисплатин-5-фторурацил) протягом чотирьох курсів [10]. Застосування хіміотерапії було пов'язано з істотно кращою 4 - річною загальною виживаністю (81% проти 71%) і безрецидивною виживаністю (80% проти 63%), і результат був кращим для пацієток, які завершили 3-4 цикли хіміотерапії [I, A].

Лікування метастатичного раку шийки матки

Лікування пацієток з метастатичним або рецидивуючим раком шийки матки, як правило, симптоматичне. Роль хіміотерапії у таких хворих паліативна, з основною метою полегшити симптоми і поліпшити якість життя. Рівень відповіді після попередньої хіміотерапії гірший у порівнянні з хіміотерапією пацієток, які раніше лікування не отримували [16, 17]. Цисплатин вважається найактивнішим цитотоксичним агентом, в цілому, тривалість об'єктивної відповіді на цисплатин у пацієток з метастатичним або рецидивуючим захворюванням залишає бажати кращого і виживаність у таких хворих тільки ~ 7 місяців. Цисплатинвмісна терапія, така як цисплатин-паклітаксел і цисплатин-топотекан, була широко досліджена в клінічних дослідженнях. Лише комбінація цисплатин-топотекан продемонструвала перевагу в загальній виживаності в порівнянні з монотерапією [18]. Остання III фаза дослідження оцінила чотири схеми з цисплатином (цисплатин-паклітаксел, цисплатин-топотекан, цисплатин-гемцитабін і цисплатин-вінорельбін) [19]. Ніяких істотних відмінностей у загальній виживаності не спостерігалось, однак, тенденції для кращої відповіді, безрецидивної виживаності і виживаності без віддалених метастазів, дає можливість припустити, що цисплатин-паклітаксел є кращим режимом. Поєднання карбоплатину і паклітакселу є більш оптимальним з точки зору токсичності, і, хоча II фаза досліджень показала, що це дуже активний режим, але не було підтверджено в рандомізованих дослідженнях [20]. Було підтверджено, в японському дослідженні фази III (JCOG0505) і результати представлені на ASCO у 2012 році, але тільки для пацієток, які раніше отримували препарати платини. У пацієток, які раніше не лікувалися платиною, схема цисплатин-паклітаксел досі демонструє кращі результати [21].

Посилання

1. Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535–540.
2. Schneider A, Erdemoglu E, Chiantera V et al. Clinical recommendation radical trachelectomy for fertility preservation in patients with early stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22(4): 659–666.
3. Maneo A, Sideri M, Scambia G et al. Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience *Gynecol Oncol*. *Gynecol Oncol* 2011; 123(3): 557–560.

4. Barillot I, Horiot JC, Pigneux J et al. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: update and multivariate analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 969–978.
5. Perez CA, Grigsby PW, Chao KS et al. Tumor size, irradiation dose, and longterm outcome of carcinoma of uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 307–317.
6. Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB/IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339–1348.
7. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144–1153.
8. Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137–1143.
9. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154–1161.
10. Peters WA, III, Liu PY, Barrett RJ, II et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606–1613.
11. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5802–5812.
12. Pearcey R, Brundage M, Drouin P. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20: 966–972.
13. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F et al. A phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1678–1685.
14. Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (NACCCMA). Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD001774.
15. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 169–176.
16. Tao X, Hu W, Ramirez PT et al. Chemotherapy for recurrent and metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 67–71.
17. Pectasides D, Kamposioras K, Papaxoinis G et al. Chemotherapy for recurrent cervical cancer. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 603–613.
18. Long HJ, Bundy BN, Grendys EC et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4626–4633.
19. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4649–4655.
20. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 299–303.
21. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T et al. A randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCO G0505). *J Clin Oncol* 2012; 30(155): Abstr. 5006.

SIGN Guideline 99: Management of cervical cancer

6.6. ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ

Анемія під час лікування є найважливішим клінічним індикатором поганого прогнозу у пацієнок, які лікуються з приводу раку шийки матки, ніж наявність анемії до лікування¹²⁸⁻¹³³. Корекція анемії шляхом переливання крові дещо покращує негативний вплив на прогноз^{130,131}. 2⁺⁺

Мета-аналіз застосування еритропоєтину або дарбепоетину у хворих на РШМ не обмежувався пацієнтками з РШМ і включав пацієнтів із солідними гематологічними злоякісними захворюваннями¹³⁴. Лікування еритропоєтином або дарбепоетином знижувало відносний ризик потреби в переливанні крові (ВР 0,64; 95% ДІ від 0,60 до 0,68) і зниження об'єму переливання крові (в середньому на одну одиницю менше, ніж об'єм крові в контрольній групі)¹³⁴. Для пацієнтів з рівнем гемоглобіну нижче 12 г/дл гематологічна відповідь спостерігалася частіше у пацієнтів, які отримували еритропоєтин або дарбепоетин в порівнянні з тим, хто не отримував (ВР 3,43; 95% ДІ від 3,07 до 3,84)¹³⁴. Лікування також збільшувало відносний ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень в порівнянні з пацієнтками, які отримували плацебо/відсутність лікування (ВР 1,67; 95% ДІ від 1,35 до 2,06)¹³⁴. Немає жодних доказів поліпшення загальної виживаності пацієнтів, які отримували еритропоєтин або дарбепоетин¹³⁴. 1⁺⁺

D У пацієнок хворих на РШМ, які отримують променевою або хіміопроменевою терапію, необхідно перевіряти рівень гемоглобіну і коректувати, якщо він нижче 12 г/дл.

D Анемія повинна коректуватися шляхом переливання крові або еритропоєтином і продуктами заліза після розгляду супутніх витрат, ризиків і користі.

6.7. ЛІКУВАННЯ РАДІАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Під час променевої терапії раку шийки матки, інші органи малого тазу отримують значні дози опромінення, які викликають як гостру, так і пізню токсичність. Пізні ускладнення, викликані опроміненням, виникають принаймні через три місяці після завершення променевої терапії. Пізні ускладнення опромінення виникають через невеликі травми судин з пошкодженням ендотелію, запалення, фіброз, ішемію і некроз. Лікування пізніх ускладнень опромінення досить складне з невеликою кількістю високоякісних доказів для керування практикою.

Якщо медикаментозне лікування неефективне, може знадобитися хірургічне лікування.

☒ Пацієнтки повинні мати доступ до спеціаліста мультидисциплінарної команди для лікування і ведення важких ускладнень, викликаних опроміненням.

6.7.1. СЕЧОВИЙ МІХУР

Симптоми пізніх наслідків опромінення на сечовий міхур можуть включати часте сечовипускання, терміновість, дизурію, нестабільність детрузора^{135,136}, гематурію, виразки і можливість перфорації та фістули. Променева ішемія і некроз можуть бути причиною обструкції сечоводу та проблем з сечовим міхуром.

За висновком Кокранівського мета-аналізу, відсутність яких небуť РКВ унеможливує |

дійти будь-яких остаточних висновків щодо лікування циститу, викликаного опроміненням¹³⁷. Методи лікування включають гідратацію, зрошення сечового міхура, антибіотики для лікування інфекції, при необхідності, та переливання крові. Рання цистоскопія з діатермією точок кровотечі перед повторним циклом зрошення сечового міхура може бути корисною для запобігання затримки утворення згустків та травм слизової¹³⁷. 19 повідомлень про випадки та серії випадків свідчать про корисність гіпербаричного кисню¹³⁷ | 1+

Було виявлено одне РКВ III фази, яке показує, що внутрішньовенне лікування тетрахлороексаоксигеном (TCDO або препаратом WF10) не показало істотних відмінностей у об'єктивних чи суб'єктивних симптомах при намірі трактувати аналіз¹³⁸. | 1++

☒ Пацієнтів повинен лікувати уролог із досвідом ведення пізніх ефектів опромінення на сечовий міхур, та може запропонувати комплексні реконструктивні операції у разі важких ускладнень.

Коментар робочої групи:

Станом на 01.01.2014 лікарський засіб тетрахлороексаоксиген (TCDO, препарат WF10) в Україні не зареєстрований.

6.7.2. ПРЯМА КИШКА

Гострий радіаційний проктит виникає під час променевої терапії тазу з такими симптомами як тенезм, терміновість, діарея та іноді кровотеча.

РКД, яке включало 87 пацієнтів з раком простати, показало, що клізми з сукральфатом не мали ніякого значення в порівнянні з плацебо для лікування гострих проктитів, викликаних опроміненням¹³⁹. Інше РКВ, яке включало 134 пацієнти з раком простати, рандомізованих на отримання сукральфату (63 пацієнти), месалазину (8 пацієнтів) або гідрокортизону (63 пацієнти) показали, що месалазин виявився шкідливим і ніякої різниці між сукральфатом і гідрокортизоном не було. Контрольна група лікування не отримувала¹⁴⁰. | 1+

Пероральне застосування сукральфату не показало якихось переваг в порівнянні з плацебо при гострому радіаційно-індукованому проктиті у пацієнтів з локалізованими тазовими пухлинами. У пацієнтів, які отримували сукральфат, частіше спостерігався пронос на другому і шостому тижні після променевої терапії тазу ($p=0,49$ і $p=0,33$ відповідно), що викликало припинення випробування¹⁴¹. | 1+

В Ректальний або пероральний сукральфат не рекомендується для зниження випадків гострого радіаційно-індукованого проктиту.

Пізнє опромінення може привести до тенезму, терміновості у сечовипусканні або проносу чи запору, дисфункції анального сфінктера, слизових виділень, кровотечі, стриктури, виразки і фістул.

Клізми з сукральфатом скорочують тривалість і тяжкість пізнього проктиту, індукованого опроміненням, у порівнянні з клізмами зі стероїдами у 11 з 14 пацієток (13 з яких мали РШМ) в невеликій серії випадків¹⁴². Інше дослідження показало, що клізми з комбінаціями стероїдів, сульфасалазину і сукральфату гірші, ніж лише з сукральфатом¹⁴³. Пацієнтки з більш пізньою появою симптомів швидше одужували, ніж пацієнтки з ранньою появою симптомів¹⁴³. | 3

В Ректальний сукральфат може розглядатися для зниження випадків пізнього проктиту, викликаного опроміненням.

Коментар робочої групи.

Станом на 01.01.2014 лікарський засіб сукральфат в Україні зареєстрований, рекомендований для лікування хронічного гастриту.

6.8. ЗАМІСНА ГОРМОНОТЕРАПІЯ

У жінок з відсутньою функцією яєчників після хірургічного втручання та/або променевої терапії при РШМ замісна гормональна терапія (ЗГТ) зменшує постменопаузальні симптоми. ЗГТ значно знижувала довготривалі пострадіаційні ускладнення з боку прямої кишки, сечового міхура і піхви ($p=0,01$)¹⁴⁴. Після п'яти років симптоми зберігалися у 17% жінок, які приймали ЗГТ і у 45% пацієнток, які не отримували гормональну терапію¹⁴⁴. 2+

Немає ніяких доказів, що ЗГТ збільшує ризик плоскоклітинного раку, але невелике дослідження показало можливе збільшення ризику рецидиву у жінок з аденокарциномою¹⁴⁵.

С ЗГТ рекомендується жінкам, які втратили функцію яєчників в результаті лікування РШМ.

7. Лікування під час вагітності

Не було виявлено ніяких доказів, які б показували що вагітність прискорює природний розвиток РШМ⁹⁴. При порівнянні за стадією, типом пухлини і об'ємом пухлини прогноз у вагітної пацієнтки з РШМ аналогічний прогнозу у невагітної пацієнтки⁹⁴. Вживаність не залежить від триместру вагітності, у якому був встановлений діагноз⁹⁴. 2+

Докази свідчать про те, що вибір методу лікування РШМ, діагностованого під час вагітності, має вирішуватися таким же чином, як і у невагітних пацієнток⁹⁴. 2+

С У вагітних жінок хворих на РШМ вибір методу терапії повинен здійснюватися таким самим чином, як і у невагітних пацієнток.

Докази підтверджують необхідність негайного лікування пацієнток з діагнозом РШМ на 16 тижні вагітності або раніше, незалежно від стадії^{46,47,94}. Після 16 тижнів вагітності у пацієнток з ранньою стадією захворювання (FIGO IA1, IA2, IB) пологи можуть бути відкладені до зрілості плода^{46,47,94}. 2+
3

С У вагітних жінок хворих на РШМ, діагностованим до 16 тижнів вагітності, рекомендується негайне лікування.

С У вагітних жінок хворих на РШМ ранньої стадії (FIGO IA1, IA2, IB,) діагностованого після 16 тижня вагітності, лікування може бути відкладено до зрілості плоду.

☒ Індивідуалізований план лікування повинен складатися міждисциплінарною командою, яка повинна включати акушера за згоди пацієнтки.

Що стосується жінок з пізньою стадією захворювання, немає належних доказів на необхідність вікладення лікування з метою дозрівання плода, оскільки в літературі описано дуже мало випадків. Ніяких доказів не було виявлено щодо порівняння материнської виживаності після постановки діагнозу в різні періоди вагітності.

Якщо термін вагітності менше 20 тижнів на момент постановки діагнозу РШМ (FIGO IB2 або вище), пацієнткам показане негайне переривання вагітності і лікування захворювання. Якщо термін вагітності більше 20 тижнів, пологи й лікування мають бути розпочаті впродовж чотирьох тижнів після встановлення діагнозу⁹⁴. 2+

С У вагітних жінок із запущеним захворюванням (FIGO IB2 або вище), діагностованим після 16 тижнів вагітності, питання про пролонгацію вагітності повинно засновуватися на терміні вагітності на момент постановки діагнозу.

Не було виявлено РКД, які описують результати після пологів за допомогою кесаревого розтину в порівнянні з вагінальними пологами.

У декількох ретроспективних дослідженнях був зроблений висновок про те, що виживаність при обох методах пологів статистично не відрізняється^{46,47,94}. 2+
3

☒ Рішення про метод і терміни пологів повинні прийматися на основі консультацій з пацієнткою і її акушером.

8. Ускладнення з боку сексуальної сфери

Сексуальні проблеми, на які страждають жінки хворі на РШМ, можуть включати втрату лібідо, зміну сексуальної активності і зниження оргазму. До 65% жінок мають одну або декілька з цих проблем через сухість піхви, вагінальні кровотечі, стеноз, диспареунію, атрофічний вагініт і біль¹⁴⁸.

Враховуючи фізичну і психосексуальну дисфункцію після РШМ сексуальна функція жінок і їх стурбованість повинні оцінюватися до початку лікування. Належних доказів щодо часу проведення такої оцінки немає.

- ☒ Статева функція та стурбованість жінок з діагнозом РШМ повинна оцінюватися до лікування.

8.1. ФІЗИКАЛЬНІ ВТРУЧАННЯ

Систематичний огляд виявив докази з ретроспективних досліджень, що вагінальні стенти/розширювачі можуть запобігти розвитку стенозу піхви і лікувати оклюзію піхви у пацієнок, які отримують променеву терапію з приводу раку шийки матки¹⁴⁹. Стеноз піхви було попереджено і прохідність підтримувалася впродовж одного року спостереження у 20/35 пацієнок у порівнянні з 4/35 пацієнок, у яких стенти не використовувалися¹⁴⁹. Вагінальні естрогени виявилися ефективним для зниження диспареунії, змін епітелію піхви і звуження піхви. Бензидамінові зрошення представляються ефективними для лікування гострого радіаційного мукозиту піхви. Включені в огляд дослідження були застарими, невеликими та недостатньої сили тому необхідні великі плацебо-контрольовані дослідження¹⁴⁹.

- С Жінкам слід пропонувати піхвовий стент або розширювач, щоб запобігти вагінальним ускладненням після променевої терапії.**

- ☒ Місцеве застосування естрогенів або бензидамінових зрошувачів може бути розглянуте, щоб полегшити вагінальні ускладнення після променевої терапії.

Невелике пілотне дослідження показало, що симптоми сексуальної дисфункції були знижені з застосуванням пристроїв кліторальної стимуляції. Результати мають бути підтверджені в більших РКВ, перш ніж пристрій може бути рекомендований¹⁵⁰.

8.2. ПСИХОЛОГІЧНО-ПРОСВІТНИЦЬКА ДОПОМОГА, РЕАБІЛІТАЦІЯ.

Податливість до вагінального розширення після тазової променевої терапії різна і в цілому погана. Допомога в подоланні страхів жінок та навчання поведінковим навичкам може призвести до зменшення проблеми і покращити знання з сексуальної активності та сексуальної реабілітації після тазової променевої терапії. Існує настанова з використання вагінальних розширювачів у жінок, які отримують тазову променеву терапію¹⁵¹.

- ☒ Жінкам необхідно запропонувати навчання і підтримку, щоб максимізувати користь від використання стентів або розширювача.

Психологічно-освітні групові заняття, керовані інформаційно-мотиваційно-поведінковою моделлю навичок, надають необхідну інформацію, мотивують людей націлювати поведінку і навчають поведінковим навичкам для виконання певних завдань, таким як об'єктивні знання і почуття власної ефективності для їх виконання¹⁵². Два півторагодинних заняття значно знижують побоювання жінок щодо своєї сексуальності ($p=0,01$) і розширюють їх знання,

особливо у старшій віковій групі (старше 41,5 років, $p < 0,001$) в порівнянні лише з письмовою інформацією. Втручання також збільшують відповідність до розширення піхви і можливість мати статевий акт у молодих жінок¹⁵².

У цій дослідницькій групі лікування проводилося в центрі раку після променевої терапії. У Шотландії може виявитися так, що важко зібрати разом жінок на однаковій стадії лікування. Модель навичок з втручання-мотивації-поведінки може бути використана для вирішення питань, які викликають заклопотаність у жінок після операції, якщо їх спеціально розробляти для задоволення потреб.

Релаксація і консультації впродовж 24 годин після виписування членом команди лікування пацієнтки істотно зменшать занепокоєння і помірну депресію впродовж перших шести тижнів після операції¹⁵³.

В Інформація про жіночу сексуальну функцію повинна бути запропонована пацієнткам відповідно навченим персоналом з використанням моделі надання допомоги, яка пов'язана з урахуванням мотиваційних проблем та навчання поведінковим навичкам.

С Пацієнткам необхідно запропонувати заняття з призначеним членом їхньої команди з надання допомоги якомога швидше після лікування, яке може включати одну або декілька з таких дій:

- релаксацію
- персоналізовану інформацію про захворювання і лікування
- емоційну підтримку і допомогу.

☒ При необхідності жінкам пропонують одне заняття.

Коментар робочої групи.

В Україні не налагоджена система психологічної реабілітації жінок щодо психорозладів пов'язаних з онкогінекологічними захворюваннями.

9. Лімфoдема

Лімфoдема, яка проявляється у вигляді набряку однієї або обох нижніх кінцівок, є можливим ускладненням РШМ і може бути пов'язана з лікуванням або власне хворобою. Показники захворюваності варіюють від 3,6 до 49%¹⁵⁴⁻¹⁶⁰. Дослідження, як правило, не можна порівнювати, оскільки вони включають різні групи пацієнток, методи лікування і відсутність стандартизованої форми повідомлення про лімфoдему. 3

Якість життя змінюється у пацієнток з лімфoдемою нижніх кінцівок, включаючи зміни чутливості, зовнішнього вигляду, біль^{161,162}, обмеження активності^{158,163} і дистрес¹⁶³. Лікування може позитивно впливати на якість життя¹⁶¹. 2+
3

☒ Всі спеціалісти, які беруть участь у наданні медичної допомоги пацієнткам хворим на РШМ, повинні бути навчені виявленню лімфoдеми.

9.1. ФАКТОРИ РИЗИКУ

Гістеректомія з тазовою лімфаденектомією з приводу ранньої стадії РШМ асоціювалася з 7-14% випадків набряку¹⁶³⁻¹⁶⁵. Про лімфостаз повідомлялося також тим, хто отримував лише променеву терапію^{163,166}. 3

Лімфостаз після дисекції тазових лімфатичних вузлів і променевої терапії з приводу РШМ ІВ/ІА стадії за класифікацією FIGO в когорті з 99 пацієнток був у 19% пацієнток протягом першого року і у 12% протягом 5-го року¹⁵⁶. Аналогічні цифри були зареєстровані в когорті з 77 пацієнток¹⁶⁷. 3

Дослідження жінок, які перенесли операцію з приводу раку тіла матки, показали, що видалення ≥ 10 лімфатичних вузлів асоціювалося з великим ризиком лімфостазу¹⁶⁸. 3

Дози зовнішньої променевої терапії $> 50,4$ Гр на нижній відділ таза асоціювалися з підвищеним ризиком розвитку таких ускладнень, як лімфостаз¹⁵⁷. Ретроспективне дослідження 118 пацієнток не виявило відмінностей у частоті лімфостазу у тих, хто отримував опромінення на невелику ділянку таза або область усього таза¹⁵⁸. 3

Біля однієї третини пацієнток в одному дослідженні повідомили, що не отримували письмової чи усної інформації про лімфостаз¹⁶². Необхідна своєчасна консультація та відповідна письмова та усна інформація про ризик виникнення лімфостазу^{162,167}. 3

D Пацієнтки з лімфостазом або з ризиком його виникнення повинні мати доступ до відповідної інформації.

☒ Інформацію повинен надавати працівник охорони здоров'я з відповідною професійною підготовкою.

Практикуючий спеціаліст з проблеми лімфостазу, як правило, медсестера або фізіотерапевт, є в деяких медичних установах для надання спеціалізованого лікування (див. розділ 9.4). Інші спеціалісти проходять навчання з деяких аспектів лікування лімфостазу, але не можуть проводити регулярне спеціалізоване лікування.

☒ Спеціалісти з проблеми лімфостазу повинні бути доступні у всіх центрах лікування жінок хворих на РШМ.

9.2. ТРИГЕРНІ ФАКТОРИ

Фактори, які можуть викликати появу клінічного лімфостазу, включають:¹⁶⁰

- рани або травми, наприклад, укуси комах, поріз, ін'єкції, сонячні опіки
- екстремальні температури
- повітряні подорожі
- бактеріальний целюліт.

3

9.3. ДІАГНОСТИКА

Діагностика ґрунтується, головним чином, на клінічному обстеженні та визначенні наступних критеріїв:^{160,163,167}

- збільшення розміру кінцівки
- зміни чутливості, наприклад, відчуття повноти, напруженість, тяжкість, пульсація, стріляючі болі
- зниження гнучкості кінцівки
- відчутні зміни в шкірі або підшкірній клітковині, такі як фібросклероз, які можуть бути виразковими або невиразковими.

3

Міжнародне товариство лімфології сформулювало критерії визначення стадії лімфостазу відповідно до ступеня тяжкості (див. Додаток 6)¹⁶⁹.

4

Лімфостаз часто розвивається в перші два роки після лікування раку^{155-157,160}. набряк стухає на ранніх стадіях, але може стати хронічним зі змінами шкіри і тканин, в тому числі потовщення, складок шкіри і відкладання жиру¹⁶⁹. У деяких пацієнток може виникнути набряк тулуба. Одне дослідження показало, що у 16% пацієнток з лімфостазом розвинувся бактеріальний целюліт, який потребував лікування антибіотиками¹⁵⁹.

3

4

Лімфостаз може загострюватися, якщо пацієнти набирають вагу або мають паралельні проблеми, такі як серцева недостатність або затримка рідини, пов'язана з лікуванням¹⁶⁸. Внутрішньотазові або внутрішньочеревні пухлини, які уражають або стискають лімфатичні або венозні колектори, можуть призвести до тяжких набряків¹⁶⁹.

3

4

Рецидив РШМ слід диференціювати у пацієнток з лімфостазом. Можливість тромбозу глибоких вен також необхідно мати на увазі.

Оцінка ризику лімфостазу спеціалістами та зв'язки між командами охорони здоров'я має важливе значення для забезпечення ранньої діагностики та відповідного направлення на лікування і зведення до мінімуму ускладнень^{159,160,167,168}.

3

D Огляд пацієнтки повинен включати ідентифікацію та реєстрацію лімфостазу нижніх кінцівок

D Пацієнток з симптомами, що вказують на лімфостаз, необхідно направляти до спеціаліста.

9.4. ЛІКУВАННЯ

Висновок експерта підтримує застосування консервативної фізіотерапії лімфостазу¹⁶⁹. У деяких пацієнток це включає протизастійну лімфатичну терапію (DLT) з компресійною перев'язкою і мануальний лімфодренажний (MLD) масаж в поєднанні з панчішно-шкарпетковими виробами, догляд за шкірою та фізичні вправи.

4

Існує доказ з систематичного огляду, який свідчить, що багатошарові перев'язки і панчішно-шкарпеткові вироби є більш ефективними у зменшенні об'єму кінцівки, ніж лише панчішно-шкарпеткові вироби¹⁷⁰. 1⁺⁺

Рання відповідна антибактеріальна терапія відіграє важливу роль у лікуванні бактеріального целюліту. Профілактика антибіотиками може знадобитися пацієнткам з рецидивом бактеріального целюліту^{159,169}. 3
4

D Пацієнткам з тяжкою або погано контрольованою лімфодемою необхідно запропонувати DLT у спеціаліста з лікування лімфодем.

D Раннє правильне застосування антибіотиків рекомендується пацієнткам з бактеріальним целюлітом.

☒ Профілактична терапія антибіотиками повинна розглядатися у пацієнток з більш ніж двома епізодами прояву бактеріального целюліту на рік.

Доповідь на основі консенсусу не виявила жодних доказів на підтримку тривалого використання сечогінних засобів з метою зменшення лімфостазу нижніх кінцівок¹⁶⁹. 4

Два систематичних огляди не знайшли достатніх доказів, щоб зробити висновки про ефективність селену або бензопиринів у лікуванні бактеріального целюліту або лімфостазу^{171,172}. 1⁺⁺

Докази з нерандомізованого дослідження, яке не включало пацієнток хворих на РШМ, показують, що переміжна терапія компресорним насосом (пневмомасаж кінцівок) може призвести до набряку геніталій¹⁷³. 2⁺

9.5. САМОЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТОК

Самолікування пацієнток, яке може включати використання панчішно-шкарпеткових виробів для лікування лімфостазу, вправи, догляд за шкірою і самомасаж, визнано важливим в ефективному лікуванні лімфостазу^{160,169}. 3
4

Був описаний загальний підхід до зниження ризику лімфостазу або запобігання таких ускладнень як бактеріальний целюліт^{159,169}, що включає:

- догляд за шкірою і нігтями та уникання міжпальцевих грибкових інфекцій
 - підтримання оптимальної маси тіла
 - уникання пошкодження ураженої кінцівки/ок, включаючи подряпини і укуси комах
 - уникнення екстремальних температур
 - захист кінцівок від сонця
 - носіння зручного підтримуючого взуття.
- 3
4

D Практикуючий спеціаліст в області лімфостазу повинен підтримувати пацієнток з лімфостазом у самолікуванні.

10. Спостереження

10.1. СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ХВОРИМИ НА РШМ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ

Докази ефективності спостереження після лікування суперечливі.

В обсерваційному дослідженні 993 пацієнтки із раком шийки матки ІВ стадії за FIGO обстежувалися після первинної операції або первинної променевої терапії; у 13% розвинувся рецидив захворювання (див. таблицю 3)¹⁷⁴. У 9% пацієнток після оперативного втручання і у 17% пацієнток, які отримували променеву терапію, розвинувся рецидив. Усі безсимптомні рецидиви розвинулися в перші 16 місяців спостереження¹⁷⁴. Цитологічне дослідження шийки матки не виявило жодного безсимптомного рецидиву¹⁷⁴. У 37 з 993 пацієнток розвинулися рецидиви захворювання в центральній області таза, у 21 пацієнтки рецидиви були у легені або в боковій стінці таза і 22 пацієнтки мали рецидиви у лімфатичних вузлах¹⁷⁴. Усі безсимптомні тазові рецидиви виникли в перші 16 місяців після завершення лікування. Статус симптомів на момент виникнення рецидиву є значущим фактором прогнозу виживаності¹⁷⁴. Медіана виживаності після розвитку рецидиву була 11 місяців при симптоматичному захворюванні і 42 місяці при безсимптомному¹⁷⁴. Інше дослідження розглянуло 1292 жінок всіх стадій FIGO після променевої терапії (див. таблицю 3)¹⁷⁵. 29% мали локальні або віддалені рецидиви з 10% 5-річною виживаністю¹⁷⁵.

У дослідженні за участю 291 пацієнтки, які спостерігалися впродовж п'яти років після операції з приводу РШМ, у 18,2% розвинувся рецидив захворювання (див. таблицю 3)¹⁷⁶. Середній проміжок часу після операції до виникнення рецидиву складав 17,6 місяців¹⁷⁶. Рецидив захворювання був виявлений тільки у 7 з 53 пацієнток під час рутинного спостереження. Двоє були безсимптомними. Виявлення рецидиву при рутинному спостереженні не було незалежним прогностичним фактором щодо виживаності в порівнянні з віком, стадією і тим, чи пацієнтка отримувала післяопераційну ад'ювантну терапію¹⁷⁶.

3

3
4

Рутинне клінічне спостереження після радикальної гістеректомії і дисекції тазових лімфатичних вузлів не є чутливим способом виявлення рецидиву захворювання, оскільки велика частина пацієнток виявилася симптоматичною на момент виявлення рецидиву. 63% рецидивів розвинулися до 24-х місяців і 77% до 36-ти місяців¹⁷⁴

Таблиця 3: Рецидиви, виявлені в ході спостереження

Дослідження	Кількість пацієнток		Кількість рецидивів		Виживаність
	Всього	Первинне лікування	Всього	Тип	
Bodurka-Bevers, 2000 ¹⁷⁴	933	хірургічне	40	симптоматичні 33	11 місяців*
				безсимптомні 7	42 місяці*
Hong, 2004 ¹⁷⁵	1292	променева терапія	93	симптоматичні 81	11 місяців*
				безсимптомні 12	42 місяці*
Lim, 2004 ¹⁷⁶	291	хірургічне	53	локальні 162	10% 5-річна
				дистальні 213	11% 5-річна
				Симптоматичні 5 [†]	37,5 міс.*
				Безсимптомні 2 [†]	8,3 міс*

* медіана виживаності після рецидиву

† рецидив, виявлений під час періоду спостереження

Д Урахування анамнезу та клінічне обстеження повинно проводитися в період спостереження за хворими на РШМ для виявлення симптоматичних і безсимптомних рецидивів.

D Цитологічне дослідження мазків шийки матки чи кукси піхви не показане для виявлення безсимптомних рецидивів раку шийки матки.

Хоча рутинне спостереження після радикальної гістеректомії або променевої терапії не є чутливим способом виявлення рецидиву захворювання, воно є поточною практикою у пацієнток, за якими необхідно спостерігати з метою виявлення ускладнень лікування та психосексуальної і психосоціальної патології.

☒ Пацієнтки повинні проходити спостереження кожні чотири місяці, принаймні впродовж двох років.

☒ У пацієнток з ранньою стадією захворювання, яким виконували органозберігаючі операції, необхідно брати мазок кожні 6, 12 місяців і щорічно впродовж 4-х років, перш ніж вони повернуться в програму скринінгу на патологію шийки матки.

10.2. ВИЯВЛЕННЯ РЕЦИДИВІВ ЗАХВОРЮВАННЯ

Додаток 7 показує алгоритм виявлення рецидивів захворювання.

КТ або МРТ більш доступні, дешевші, а у симптоматичних пацієнток кращі, ніж ПЕТ при диференціальній діагностиці між метастатичними ускладненнями та ускладненнями після лікування¹⁷⁷, наприклад, при переломах кісток тазу.

Існує низка доказів, які підтримують використання внутрішньовенного контрасту при МРТ-скануванні після лікування симптоматичних і безсимптомних пацієнток для диференціювання фіброзу після променевої терапії від рецидиву пухлини⁵⁶. Існують докази з невеликого дослідження (19 пацієнток), що ПЕТ-КТ можуть бути більш точними, ніж КТ або МРТ після введення контрасту для диференціальної діагностики між фіброзом та рецидивом захворювання¹⁷⁸. 2⁺⁺

ПЕТ або ПЕТ-КТ всього тіла є чутливим методом спостереження після лікування для виявлення рецидивів і стійкого РШМ у симптоматичних і безсимптомних пацієнток^{64,81,179-181}. 2⁺⁺
2⁺
4

Існує мало доказів щодо оптимального часу або частоти сканування після терапії¹⁷⁹. В декількох дослідженнях ПЕТ всього тіла, як правило, здійснювалася не раніше, ніж через три місяці після первинного лікування, щоб уникнути хибно-позитивних результатів, пов'язаних з післяопераційним або післяпроменевим набряком або запаленням в області тазу. Можна очікувати, що через дев'ять місяців ПЕТ може виявити більшість рецидивів, незалежно від наявності симптомів¹⁸¹⁻¹⁸³. Рецидиви можуть розвиватися до і після дев'яти місяців, але рідко після 30 місяців. Обстеження 152 пацієнток показало, що раннє стійке поглинання ФДГ-ПЕТ може бути фактором прогнозу рецидиву пухлини та смерті від раку шийки матки¹⁸². ПЕТ є більш точним у виявленні метастатичного або вузлового захворювання, ніж КТ або МРТ⁸¹. На момент публікації візуалізація ПЕТ-КТ є методом вибору, а не ПЕТ самостійно. КТ, ПЕТ-КТ або МРТ більш точні у виявленні рецидиву захворювання, ніж лише клінічна оцінка. 2⁺⁺
2⁺⁺

Якщо ФДГ-ПЕТ поглинання позитивне тільки при візуалізації тазу, а поперечний зріз не виконувався, КТ або МРТ необхідні для оцінки резектабельності^{64,85}. 2⁺⁺

Виконання ПЕТ усього тіла або ПЕТ-КТ може поліпшити відбір операбельних пацієнток для тазової екзентерації, можливо, поліпшити їх виживаність^{180,184}, уникнути ускладнень при виконанні паліативних втручань.^{180,181,184,185} 2⁺⁺
2⁺

Немає ніяких доказів, щоб продемонструвати, що попередня променева терапія або хіміотерапія впливають на чутливість виявлення рецидиву.

- С** Для оцінки потенційних клінічних рецидивів у пацієток з симптомами спочатку слід розглядати КТ та МРТ.
- В** ПЕТ всього тіла або ПЕТ-КТ повинні проводитися у всіх пацієток, у яких на МРТ або КТ були виявлені рецидиви або стійке захворювання, а також у тих, у кого розглядається питання про терапію порятунку (*тазову екзентерацію або променеву терапію*).
- ☒ ПЕТ-КТ через дев'ять місяців спостереження рекомендується жінкам, які отримували хіміопроменеву терапію.

10.2.1. ПУХЛИННІ МАРКЕРИ

Проведено дослідження клінічного значення рутинного вимірювання SCCA впродовж періоду спостереження за пацієтками з ранніми стадіями РШМ, яким виконували радикальну гістеректомію і ТЛД з або без променевої терапії¹⁸⁶. Аналіз досліджень SCCA у хворих на РШМ дозволив більш раннє виявлення рецидивів тільки у 14% пацієток (у 5/35 з рецидивом захворювання підвищений рівень SCCA був першим клінічним індикатором), але не вплинув на поліпшення загальної виживаності¹⁸⁶.

Рутинний моніторинг SCCA після лікування економічно не вигідний для всіх стадій плоскоклітинного РШМ за відсутності радикального лікування рецидиву захворювання (*див. розділ 15.7*)¹⁸⁷

- ☒ Рутинне використання SCCA для виявлення рецидиву захворювання не рекомендується.

11. Лікування рецидиву захворювання

Тривалість життя у пацієток з рецидивом РШМ становить від шести місяців до двох років і залежить від локалізації і форми рецидивної пухлини (локальні рецидиви, віддалені метастази, змішані форми), і симптомів, що супроводжують їх розвиток.

Терапевтичні методи у пацієток з РШМ, у яких терапія першої лінії виявилась неефективною, включають:

- хірургічне лікування (резервне)
- хіміотерапію
- лише паліативну терапію, в тому числі підтримуючу терапію (*див. розділи 12 і 13*), якщо подальше хірургічне або хіміопроменеве лікування недоцільне через занедбаний характер пухлини, поганий загальний стан пацієнтки або на прохання пацієнтки.

☒ Рішення щодо відповідного лікування рецидиву РШМ повинно прийматися на індивідуальній основі з урахуванням:

- побажання пацієнтки
- стадії рецидиву пухлини та потенціалу її операбельності
- попереднього лікування
- ймовірної ефективності лікування
- ймовірної захворюваності, пов'язаної з лікуванням, і функціональних результатів з подальшим впливом на якість життя
- загального стану пацієнтки.

☒ Рішення, які стосуються лікування рецидиву РШМ, повинні прийматися мультидисциплінарною командою за згодою пацієнтки після гістологічного або цитологічного підтвердження рецидиву і повного повторного визначення стадії (клінічної і рентгенологічної).

☒ Пацієнтки та їхні родичі або особи, які здійснюють догляд, повинні бути ретельно проконсультовані щодо ймовірних результатів лікування рецидиву захворювання, щодо виживаності, ризику захворюваності та смертності, пов'язаної з лікуванням, і якості життя.

☒ Необхідно розглянути раннє направлення до служб з паліативної допомоги для контролю симптомів.

11.1. ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ

Після первинного лікування РШМ рецидиви, обмежені ділянкою тазу, розвиваються рідко. У жінок, у яких дійсно розвиваються рецидиви захворювання, які підтверджені біопсією, необхідне повторне визначення стадії, щоб виключити метастази поза тазом. Більшість жінок, у яких розвивається рецидив захворювання, повинні отримувати променеву терапію на таз. У цих жінок єдиним методом лікування є тазова екзентерація за умови підтвердження рецидиву в центральній ділянці тазу.

11.1.1. ТОТАЛЬНА ТАЗОВА ЕКЗЕНТЕРАЦІЯ

Тотальна тазова екзентерація (ТТЕ) – це хірургічне втручання з високим рівнем післяопераційної летальності¹⁸⁸. Менше 50% пацієток виживають через п'ять років після ТТЕ¹⁸⁸.

ПЕТ або ПЕТ-КТ всього тіла може визначити метастази в дистальні вузли, які можуть не бути виявлені на КТ або МРТ.

Якщо виконувати тазову ПЕТ або ПЕТ-КТ усього тіла, можна поліпшити відбір операбельних хворих і, можливо, покращити їх виживаність^{180,184} і, можливо, усунути ускладнення, пов'язані з паліативними процедурами у непридатних до цього пацієнток^{180,181,184,185}. КТ або МРТ необхідні для оцінки резектабельності^{64,85}.

В одному невеликому дослідженні повідомлялося про 35,7% післяопераційної захворюваності після ТТЕ з повторними операціями, виконуваними у 28,6% хворих¹⁸⁹. Наявність мультидисциплінарної команди знижує захворюваність і смертність. Рецидиви розвинулися в 50% випадків¹⁸⁹.

У випробуванні II фази показники виживаності і операційної смертності такі ж, як і при ТТЕ з приводу рецидивів РШМ і порівнювані з показниками після хіміотерапії¹⁹⁰

Відведення сечі представляє собою фундаментальну частину хірургічної реконструкції під час ТТЕ. У Великобританії найчастіше виконуваною процедурою є клубове петельне відведення сечі.

Самостійно відібрані серії пацієнтів з попереднім опроміненням таза отримували клубово-ободочний резервуар, а не петельний клубовий канал без видимого збільшення захворюваності¹⁹¹. Правильне післяопераційне харчування і адекватне стентування ділянки сечоводу/кишкового анастомозу знижує частоту ускладнень і підвищує якість життя¹⁸⁸.

Під час тазової екзентерації може бути проведена реконструкція піхви і тазового дна. Тривалість операції збільшується, але захворюваність істотно не збільшується. Клапоть прямого м'язу живота є кращою методикою реконструкції. Частота некрозу клаптя складає 18,8%¹⁹².

D Тазова екзентерація повинна бути залишена як резервна операція у жінок з рецидивом РШМ в центральній ділянці таза, у яких хіміопроменева терапія виявилася невдалою.

C Спочатку необхідно розглядати МРТ або КТ для оцінки виявлення потенційного клінічного рецидиву при наявності симптомів, наприклад болю.

B ПЕТ або ПЕТ-КТ всього тіла повинні проводитися у всіх пацієнток, у яких рецидив чи стійке захворювання були продемонстровані на МРТ або КТ, і у яких розглядається питання про терапію порятунку (або тазову екзентерацію або променеву терапію).

☒ Щоб звести до мінімуму захворюваність і смертність, мультидисциплінарна команда повинна виконувати ТТЕ у жінок з рецидивом раку шийки матки.

11.2. ХІМІОТЕРАПІЯ

Не виявлено РКВ, які порівнюють хіміотерапію з кращою підтримуючою терапією при РШМ пізніх стадій. Цисплатин є стандартною хіміотерапією, незважаючи на низьку відповідь. Дослідження, опубліковане в 1985 році, рандомізувало пацієнток на отримання трьох різних схем цисплатину. Ніяких відмінностей у загальній виживаності і часі до прогресування не було, хоча показники відповіді були вищими при вищій дозі цисплатину¹⁹³. У результаті доза цисплатину 50 мг/м² тричі на тиждень стала стандартним підходом.

Два дослідження вивчали додавання іфосфаміду до цисплатину^{194,195}. Одне було припинено достроково через поганий набір хворих¹⁹⁴, але істотних відмінностей не було помічено у виживаності в будь-якому з досліджень. Відзначено поліпшення виживаності без прогресування з цисплатином та іфосфамідом, але при значно збільшеній токсичності¹⁹⁵. 1+

Додавання паклітакселу (135 мг/м²) до цисплатину призвело до збільшення загальної відповіді з 19% до 36% і статистично значущого збільшення медіани виживаності без прогресування 2 місяці з 2,8 місяця до 4,8 місяців, але не було поліпшення загальної виживаності¹⁹⁶. Якість життя була однаковою в обох терапевтичних групах¹⁹⁷. 1+

Статистично значуще на 2,9 міс. поліпшення медіани виживаності спостерігалось при застосуванні комбінації цисплатину і топотекану (50 мг/м² в день 1 плюс топотекан 0,75 мг/м² у дні 1-3 кожні три тижні) в порівняно з монотерапією цисплатином (50 мг/м² кожні три тижні) від 6,5 місяців до 9,4 місяців¹⁹⁸. Нескоригований ВР за оцінками склав 0,76 (P = 0,017). 95% ДІ близький до одиниці (від 0,593 до 0,979), так що фактична загальна користь може бути невеликою. Після коригування коваріатів загального стану, віку, стану захворювання при надходженні, оцінка ВР є 0,738 (p = 0,0075) на користь цисплатину і топотекану. Найбільша користь була відзначена у пацієнтів, які раніше не отримували хіміотерапію, і була найнижчою у тих, хто отримував терапію платиною в попередні 12 місяців¹⁹⁸. 1+

Збільшення токсичності, в першу чергу гематологічної, асоціювалася з режимом комбінації препаратів. Спостерігалось збільшення епізодів фібрильної нейтропенії з 7,5% до 17,7%, а захворюваності на тромбоцитопенію 3 або 4 ступеня збільшилися з 3,4% до 31,3%. Ніякого зниження якості життя пацієнток, які отримували комбінацію препаратів, незважаючи на збільшення токсичності, не було зареєстровано¹⁹⁹. 1+

SMC провів оцінку топотекану в комбінації з цисплатином (див. розділ 14.1.1).

В Паліативна хіміотерапія повинна бути запропонована жінкам з IVB стадією FIGO або рецидивом РШМ після обговорення відносних переваг і ризиків з застосуванням:

- цисплатину 50 мг/м² в день 1 плюс топотекан 0,75 мг/м² у дні 1-3 кожні 3 тижні або
- цисплатину 50 мг/м² в день 1 в комбінації з паклітакселом 135 мг/м² кожні 3 тижні

☒ Комбінація цисплатину і топотекану повинна бути застосована обмежено у пацієнтів, які раніше не застосовували цисплатин.

☒ Пацієнтки з загальним станом здоров'я 0-2 повинні розглядатися щодо можливості лікування комбінацією цисплатину і топотекану.

☒ Обговорення нових лікарських препаратів в умовах клінічних випробувань повинні бути розглянуті для пацієнток з рецидивом впродовж 12 місяців.

☒ Хіміотерапія повинна призначатися, надаватися і контролюватися безпечним і ефективним чином, відповідно до настанови Joint Collegiate Council for Oncology^{200,201}, настанови з належної практики клінічної онкології і рекомендацій шотландського уряду^{202,203}.

11.3. ФІСТУЛИ

Утворення фістул є рідкісною, але серйозною особливістю раку шийки матки. Небагато жінок мають таке ураження, але дистрес, спричинений ректовагінальними або міхурово-піхвовими свищами є значним. Доказів щодо лікування фістул мало, тому лікування здійснюється на основі висновків експертів²⁰⁴.

Фістули можуть виникнути як пізні ускладнення променевої терапії (при середньому латентному періоді від 17 місяців до 8,1 року)²⁰⁵ або в результаті прогресуючого захворювання. Дози опромінення і доза розподілу є основними факторами ризику розвитку післярадіаційних ректовагінальних фістул²⁰⁶.

Симптоми включають:

- стійкі безперервні водянисті виділення
- стійкі безперервні крохмалисті виділення з пневматурією.

Щодо кишкових фістул, після проведення відповідних радіологічних досліджень визначається місце і складність фістули (*див. розділ 4.3.5*), варіантом лікування може бути формування стоми.

Урологічні фістули внаслідок променевої терапії можуть потребувати тимчасового відведення сечі черезшкірною нефростою або ж введенням внутрішніх стентів сечоводу до появи оклюзії сечоводу і відведення сечі²⁰⁵.

Пацієнтки з занедбаним захворюванням, у яких розвиваються фістули, рідко можуть витримати операцію з метою спроби відновлення, фістули постійно нагадують про невиліковний характер їх стану. Відповідні нехірургічні процедури повинні бути запропоновані для досягнення максимального комфорту. Вони включають:

- октреотид, гіосцін бутилбромід або глікопіроній для зменшення виділень;
- кодеїну фосфат або лоперамід для закріплення випорожнень;
- захисні креми для захисту шкіри промежини;
- місцеві стероїди, наприклад, піну преднізолону у клізмі вводять вагінально для місцевого ефекту;
- вагінальні форми;
- тампони;
- харчування, яке легко засвоюється.

Коментар робочої групи.

Станом на 01.01.2014 року лікарський засіб глікопіроній не зареєстровано в Україні. Гіосцін бутилбромід – це хімічна назва лікарського засобу бутилскополамін.

12. Лікування ускладнень при захворюванні пізніх стадій

Комплексна паліативна допомога може знадобитися з погіршенням стану хворої і з наближенням кінця життя²⁰⁷. Симптоми можуть бути складними і пацієнти можуть отримати користь від різних клінічних послуг.

Розгляд кожного симптому поза рамками цієї настанови. Існує настанова з паліативної допомоги²⁰⁸ і спеціалізована паліативна допомога надається в усіх шотландських хоспісах, а також лікарняними командами з паліативної допомоги. Контактні дані можна знайти у щорічному каталозі хоспісів та служб з паліативної допомоги (www.hospiceinformation.info). Місцеві ресурси, які розглядають духовні і психосоціальні аспекти паліативної допомоги й фізичні проблеми, також наявні, наприклад, пакет ресурсів з паліативної допомоги Forth Valley (<http://intranet.fv.scot.nhs.uk/web/site/Depts/CoreCancer/PalliativeCareResourcePack.asp>), а також настанова з паліативної допомоги Lothiab (www.scan.scot.nhs.uk).



Лікування пацієток з невиліковним РШМ повинно здійснюватися на індивідуальній основі.

Цей розділ настанови присвячений проблемам тривоги, особливо пов'язаної з РШМ пізніх стадій. Вони можуть бути окремими або поєднуватися і включають:

- біль
- ниркову недостатність через двосторонню обструкцію сечоводу
- тромбози і кровотечі
- виділення з неприємним запахом
- лімфостаз (див. розділ 9)
- фістули.

12.1. КОНТРОЛЬ БОЛЮ

Знеболювання при раку розглядається в SIGN 44: Контроль болю у пацієнтів, хворих на РШМ²⁰⁹. При РШМ пізніх стадій також доцільні:

- ранні процедури з блокади нервів на додаток до знеболювальних препаратів;
- спинальна терапія з використанням комбінації опіатів, місцевих анестетиків і клонідину, щоб забезпечити регіонарну блокаду тазового болю, нейропатичного болю або болю від метастазів у хребті або тазу.
- черешкірна цементопластика при болісних літичних метастазах кісток лобкової гілки або вертлюжної западини, якщо біль не піддається консервативному лікуванню^{210,211}.

12.2. НИРКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Ниркова недостатність при РШМ пізніх стадій має постренальну етіологію через лімфаденопатію або безпосередню інвазію пухлини, але супутні преренальні або ренальні причини повинні бути виключені. Обструкція сечоводу може спочатку не проявлятися біохімічними ознаками порушення ниркової функції, але якщо залишити без лікування, це неминуче призведе до втрати нирки.



Повинні бути проведені дослідження, щоб виключити додаткові виліковні причини ниркової недостатності.



Повинна бути проведена ретельна оцінка результатів дослідження, які необхідно обговорити з пацієнткою.

Лікування зовнішньої злякисної обструкції сечоводу представляє собою баланс якості життя пацієнтки, збереження нирки і ризик ускладнень в умовах поганого прогнозу²¹². Що стосується оптимального лікування, то консенсус з цього питання відсутній²¹³, і лікування може відрізнятися між пацієнтками на пізній стадії захворювання і пацієнтками з прогресуючим захворюванням після лікування. Початкові варіанти ведення таких пацієнтів такі:

- немає лікування
- черезшкірна нефростомія (ЧШН) або
- ретроградне стентування.

☒ Урологи й гінекологи повинні брати участь в будь-якій дискусії про найкраще лікування кожної пацієнтки.

☒ Рішення, прийняті пацієнткою, повинні бути записані і враховуватись.

☒ У надзвичайній ситуації та у відсутності відповідних директив, початкове лікування повинно бути на користь життя.

Алгоритм ведення ниркової недостатності показано в додатку 8.

ЧШН може замінити тиху уремічну смерть болісною, поганою якістю життя з мінімальним поліпшенням виживаності²¹⁴. Внутрішні стенти виявляються неспроможними принаймні у третини пацієнток впродовж шести місяців²¹². Невдача стенту проявляється збільшенням рівня креатиніну на 50% від норми, болем, інфекцією або гідронефрозом²¹². 3

Ретроспективне дослідження онкологічних пацієнтів, яким встановлюють початкові ретроградні стенти з приводу злякисної обструкції сечоводу, показало, що макроскопічне поширення пухлини при цистоскопії є значним фактором ризику невдачі стенту та перехід до черезшкірної нефростомії. Існує недостатньо даних, щоб порівняти різні типи стентів²¹². 3

Довгострокові стенти повинні залишатися на місці впродовж 6 або 12 місяців, але деякі урологи частіше замінюють стенти, щоб вони залишалися відкритими²¹². Частота заміни залежить від рівня обструкції сечоводу. Якщо обструкція пов'язана з пухлинами органів тазу, то може бути більш доцільним розглядати ЧШН²¹². Якщо заочеревинна лімфаденопатія є причиною обструкції, стенти залишаються відкритими триваліше і рідше будуть потребувати заміни²¹². 3

Якщо ретроградний стент невдалий, ЧШН і/або антеградний стент може бути успішною альтернативою²¹². Тому важливе відкрите обговорення з пацієнткою і родичами²¹². 3

D Ретроградні стенти сечоводу повинні замінюватися у відповідності до рівня обструкції сечоводу (від 3 до 12 місяців).

D Якщо ретроградний стент невдалий:

- стент необхідно міняти частіше;
- необхідно спробувати альтернативні стенти;
- пацієнткам необхідно запропонувати черезшкірну нефростомію та/або антеградний стент.

Якщо стентування дозволяє подальшому лікуванню, наприклад, променевій терапії або хіміотерапії, у пацієнток на пізній стадії захворювання при зверненні до лікаря, відхилення в сечі можуть згодом стати можливими.

Коментар робочої групи:

В Україні медична допомога при хронічному больовому синдромі надається згідно з відповідними медико-технологічними документами.

Хворі потребують ретельного спостереження^{215,216} з регулярним моніторингом стану нирок²¹⁷.
Відбір пацієнток та консультування важливі²¹⁶. | 3

D Можна розглядати відведення сечі у відповідних пацієнток.

D Пацієнтки повинні проходити ретельне спостереження та мати доступ до консультації.

12.3. ТРОМБОТИЧНІ ПРОБЛЕМИ ТА КРОВОТЕЧІ

Пацієнтки з прогресуючим РШМ мають ризик тромбозу і кровотечі, як наслідок раку або метастатичного захворювання²¹⁸.

☒ Лікування повинно враховувати особисті погляди пацієнтки й обставини. Зокрема, слід розглядати фізичний стан, прогноз та можливості майбутньої терапії.

12.3.1. ТРОМБОЗ ГЛИБОКИХ ВЕН

Фактори ризику розвитку тромбозу включають:

- наявність пухлин тазу, які призводять до компресії великих вен;
- обмежена здатність рухатися;
- ефект лікування:
 - променевої терапії
 - хірургічного лікування
 - хіміотерапії.

Частота тромбозу недооцінюється, оскільки супутня лімфодема і набряк через гіпоальбумінемію ускладнюють діагностику, тому потрібен високий ступінь настороженості (Див. 9.3).

Діагноз тромбозу глибоких вен (ТГВ), як правило, встановлюється клінічно, але у мобільних пацієнтів подальше дослідження, таке як D-димерний тест цільної крові або УЗД можуть бути доцільними, але не можна затримувати початок лікування клінічно діагностованого тромбозу²¹⁹. | 2⁺

Було показано, що лікування низькомолекулярним гепарином було більш ефективним, ніж пероральними антикоагулянтами у зниженні ризику повторних тромбозів, не збільшуючи ризик кровотечі²²⁰. | 2⁺⁺

Було показано, що пацієнтки знайшли лікування низькомолекулярним гепарином прийнятним в порівнянні з варфарином^{221,222}. Тривалість лікування повинна розглядатися на індивідуальній основі²²³. | 4

C Низькомолекулярний гепарин повинен розглядатися для лікування ТГВ і попередження повторних тромбозів.

Традиційно рекомендується постільний режим мобільним пацієнткам з гострим ТГВ, щоб зменшити ризик тромбоемболії легеневої артерії, біль в нозі і набряки ніг. Проте, постільний режим може сприяти застою і може призвести до поширення тромбу.

Деякі дослідження показали кращі клінічні результати, коли використовується компресійний одяг разом з низькомолекулярним гепарином і можливість рухатися^{224,225}. Узгоджений документ American College of Chest Physicians (ACCP) рекомендує рухатися, якщо можливо терпіти ТГВ і використовувати компресійні еластичні панчохи для запобігання посттромботичного синдрому²²⁶.

4

D Компресійний одяг в поєднанні з низькомолекулярним гепарином і раннє виконання вправ з ходьби повинні розглядатися у пацієнток з ТГВ.

☒ Всі пацієнтки з підозрою на тромбоз повинні полегшувати симптоми підняттям ноги вгору у спокої і при знеболенні.

☒ Компресійний одяг повинен добре прилягати.

12.3.2. КРОВОТЕЧА

Рецидив РШМ може проявлятися вагінальними кровотечами, і можуть мати місце сильні кровотечі. Поширення на сечовий міхур або кишечник може призвести до гематурії або ректальної кровотечі, але кровотеча через тромбоцитопенію, пов'язана з поширенням в кістковий мозок, незвичайна при раку шийки матки²¹⁸.

Препарати антитромбоцитарної дії, наприклад, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) або антитромботичної дії, наприклад, низькомолекулярний гепарин, можуть посилювати кровотечу²²⁷.

Невеликі кровотечі і/або інфекції можуть бути передвісниками великих кровотеч.

12.3.3. ЛІКУВАННЯ НЕВЕЛИКИХ КРОВОТЕЧ

☒ Якщо виникають невеликі кровотечі:

- повинні бути виключені системні причини кровотечі;
- необхідно припинити прийом препаратів, які можуть посилити кровотечу;
- якщо є сепсис, слід розглянути питання про антибіотики.

Фібринолітичні інгібітори, такі як пероральна транексамова кислота або амінокапронова кислота, як було показано, зменшують кровотечі²²⁸. Місцеве застосування транексамової кислоти при поверхневих грибкових ранах або ректальне або міхурове закапування може також зменшити кровотечу²²⁸ як і одна фракція променевої терапії²²⁹.

3

4

D Лікування незначних кровотеч може включати:

- пероральну транексамову кислоту або амінокапронову кислоту;
- місцеве застосування транексамової кислоти на поверхневі грибкові рани;
- закапування транексамової кислоти в пряму кишку і сечовий міхур;
- одну фракцію променевої терапії.

12.3.4. ЛІКУВАННЯ ВЕЛИКИХ КРОВОТЕЧ

Велика кровотеча визначається як артеріальна крововтрата 1,5 літра за 30 секунд у пацієнток, у яких активне лікування недоцільне або неможливе, і яка неминуче призводить до смерті впродовж декількох хвилин в паліативній ситуації.

Мета полягає у знятті у пацієнтки дистресу якомога швидше. Препарати, які в цій ситуації можуть бути корисними, це²³⁰:

- мідазолам, завдяки його анксиолітичному ефекту (10 мг підшкірно або защічно);

- діаморфін через його гіпотензивний ефект (10 мг підшкірно, якщо не застосовувалися опіати, 2-4-разова нормальна доза прориву, якщо пацієнтка регулярно отримує опіати).

Якщо у пацієнтки є звуження периферичних судин, можна застосовувати внутрішньовенно або внутрішньом'язово.

- ☒ Якщо пацієнт хоче померти вдома, необхідно попередити рідних про ризики очікуваної кровотечі і запропонувати відповідну підтримку.
 - Якщо кровотеча передбачувана, коли пацієнтка у себе вдома, темні рушники або ковдри повинні використовуватися родичами, щоб замаскувати ступінь кровотечі.
 - Відповідні препарати повинні бути негайно доступні біля ліжка.
 - Якщо кровотеча виникає через ерозію основних артерій, необхідно застосовувати локальне стиснення з адекватною пов'язкою.
- ☒ Важливо, щоб пацієнтка не залишилася на самоті і, якщо можливо, щоб лікар або медсестра залишалися біля хворої до смерті або завершення гострого стану.

Коментар робочої групи

Станом на 01.01. 2014р. в Україні лікарський засіб Діаморфін не зареєстрований.

12.4. НЕПРИЄМНИЙ ЗАПАХ

Неприємний запах і виділення часто відображають прогресування раку. Це не типовий, але тривожний симптом для пацієнток. Неприємний запах має складне значення для пацієнток з прогресуючим раком шийки матки. Він впливає на вигляд тіла, відчуття гідності і себе як соціальної істоти і, зокрема, підтверджує факт поганого здоров'я²³¹.

Виділення з неприємним запахом, як правило, бувають через розпад тканини, який призводить до втрати рідини з некротичної пухлини або через ерозію кишечника або сечовивідних шляхів, яка викликає витік фекалій або сечі. Крім того інфекція може сприяти неприємному запаху²³¹.

- ☒ Ретельний збір анамнезу, психологічна оцінка, огляд, візуалізація, мікробіологічні обстеження і біопсія можуть бути необхідними для повної оцінки причин виділень з неприємним запахом.
- ☒ Лікування повинно бути індивідуалізованим щодо лікування інфекції та зменшення або обмеження втрати рідини з мінімізацією місцевого подразнення або дискомфорту і максимізацією якості життя.

Може бути корисним використання оціночного прогнозу пацієнтки в якості керівництва для обговорення відповідного лікування.

Більшість пацієнток потребують нехірургічних заходів щодо зменшення неприємного запаху. Якщо пухлинна маса невелика, хірургічне втручання або променева терапія можуть бути корисними. Одна фракція променевої терапії може зменшити неприємний запах. Операція може включати:

- видалення або хірургічну обробку некротичних тканин;
- нефункціонуючу колостому з приводу нетримання калу через свищ;
- двосторонню черезшкірну нефростомію з приводу нетримання сечі через свищ.

Є мало опублікованих доказів щодо лікування неприємного запаху, хоча існують обмежені докази щодо лікування шкірних уражень з неприємним запахом. У проспективному дослідженні когорти 41/43 пацієнток з доброякісною або злоякісною пухлиною, які отримували місцеве лікування гелем метронідазолу впродовж 14 днів, зменшився

неприємний запах²³².

Враховуючи недостатність доказів щодо неприємного запаху, група розробки настанови розробила опитувальник, який був розісланий до всіх хоспісів, спеціалізованих відділень паліативної допомоги та гінекології Gynecology Specialist nurses in Scotland, щоб отримати дані щодо поточної практики нехірургічного лікування неприємного запаху і пов'язаних з ним симптомів у пацієнток з РШМ (див. додатковий матеріал, www.sign.ac.uk).

Було отримано 9 відповідей з 17. Результати наведені нижче:

- всі відділення індивідуалізували лікування;
- всі відділення використовували системний або місцевий метронідазол з приводу неприємного запаху;
- сім відділень використовували ароматерапію, у тому числі випаровування евкаліптового масла або масла чайного дерева;
- шість відділень використовували зовнішні пов'язки з деревним вугіллям проти неприємного запаху;
- іншими пропозиціями було: використання поглиначів для котятих туалетів під ліжком, щоб поглинати неприємний запах, перев'язувальні матеріали, які містять срібло, і простиралла, висушені у ароматизованих сушильних машинах, як зовнішній шар, який поглинає запах;
- всі відділення використовували транексамову кислоту з приводу вагінальних кровотеч, пов'язаних з пухлинами, перорально або місцево. Вагінальні тампони були використані в 5 відділеннях і одне описувало використання вагінальних стероїдів.
- відділення з піхви, пов'язані з пухлинами, лікували вагінальним душем, метронідазолом або іншими антибіотиками, протигрибковими (оральними чи місцевими) засобами і місцевими стероїдами. Прокладки і тампони використовувалися, якщо це диктувалося комфортом для пацієнтки. Використовувалися захисні креми для запобігання подразненню і натертості шкіри.
- надлобкова катетеризація була запропонована при нетриманні сечі, пов'язаному зі свищем;
- з приводу нетримання калу, пов'язаного із норицею, використовували підшкірне введення октреотиду для зменшення нетримання фекалій і зменшення неприємного запаху. Також використовувалися гіосцину бутилбромід для зменшення активності кишечника і препарати з приводу запору.
- жодне відділення не надало посилань, але всі пропозиції, зазначені вище, були рекомендовані на дошці оголошень Асоціації паліативної медицини і паліативних препаратів (www.palliativemedicine.org, www.bulletinboard@palliativedrugs.com).

Коментар робочої групи.

Доцільність останніх пунктів запропонованих у настанові слід обговорити, тому що вони загальні для всіх онкологічних пацієнток термінальних стадій і більше стосуються сімейних лікарів, персоналу хоспісів.

13. Психологічна допомога і підтримка пацієнток і осіб, які здійснюють догляд

РШМ має значний психологічний і психосоціальний вплив на хвору, тому важливо розробити стратегії щодо їх усунення²³³.

13.1. ПСИХОЛОГІЧНІ І ПСИХОСОЦІАЛЬНІ СТРАЖДАННЯ

Проблеми психологічного страждання часто мають місце у пацієнток, які хворіють на всі форми раку і зазвичай залишаються невирішеними²³⁴. Незалежно від соціально-демографічних або клінічних характеристик, психологічний стан пацієнток з РШМ змінюється в ході їх хвороби²³⁵. Дослідження 119 пацієнток з вперше виявленим гінекологічним раком оцінювало психологічний стан і функції у повсякденному житті до операції, через три місяці після операції та через рік після операції²³⁵. Спостерігалось погіршення психологічного стану і функцій в повсякденному житті на третьому місяці після операції²³⁵. Через рік спостерігалось істотне поліпшення психологічного стану ($p < 0,05$), але ніяких істотних відмінностей у функціях в повсякденному житті, порівняно з функціями до операції, не спостерігалось²³⁵. У пацієнток, які отримували хірургічне лікування, рівень психологічного стресу може бути пов'язаний з об'ємом операції²³⁵.

3

- ☑ Пацієнток слід попереджати про те, що їх фізичні та психологічні функції, швидше за все, будуть погіршуватися в початковий період після лікування, але вони повинні очікувати поліпшення.

13.1.1. ВИЗНАЧЕННЯ ПСИХОЛОГІЧНОГО СТРЕСУ

З діагнозом раку може бути важко впоратися, що може призвести до психологічного стресу через низку факторів, у тому числі психологічних розладів в анамнезі, пристосування або коригування стилю, а також стану та особливостей захворювання та його лікування.

Рутинний скринінг на психологічний стрес у людей хворих на рак був рекомендований US National Comprehensive Cancer Network²³⁶. National Health and Medical Research Council of Australia рекомендує підхід скринінгу на значні психологічні проблеми, який включає поради щодо документування факторів ризику психологічного стресу (див. таблицю 4)¹⁴⁸.

4

Не всі хворі з факторами ризику будуть відчувати психологічний стрес, а деякі пацієнтки без наявності факторів ризику можуть мати дуже високий рівень стресу.

Приклад інструменту скринінгу, розробленого американською National Comprehensive Cancer Network²³⁶, наведено у Додатку 9.

- ☑
 - Мультидисциплінарна команда повинна регулярно здійснювати скринінг на наявність психологічного стресу і знати про фактори ризику психологічного стресу дуже високого рівня з моменту встановлення діагнозу раку й надалі (в тому числі під час подальшого спостереження).
 - Мультидисциплінарні команди всієї системи охорони здоров'я повинні мати узгоджені протоколи для оцінки психологічного стресу та лікування. Ці заходи повинні включати рекомендації з направлення та маршрути надання допомоги.
 - Слід звертатися до послуг психіатрії та клінічної психології, якщо результати скринінгу на стрес викликають занепокоєння щодо психологічного благополуччя пацієнтки.

Таблиця 4: Фактори, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку психологічних проблем у пацієнток з раком¹⁴⁸

Характеристики окремих осіб

Молодші
Одинокі, розлучені або овдовілі
Самотні
Діти молодші за 21 рік
Економічні негаразди
Відсутність соціальної підтримки, погана соціальна підтримка
Погані шлюбні або сімейні стосунки
Психіатричні проблеми в анамнезі
Накопичення стресових життєвих подій
Зловживання алкоголем або іншими речовинами в анамнезі

Характеристики захворювання та лікування

На момент встановлення діагнозу і рецидиву
У пізній стадії захворювання
Поганий прогноз
Більше побічних ефектів лікування
Більші функціональні порушення і серйозніша хвороба
Наявність лімфодеми
Наявність хронічного болю
Втома

13.1.2. ПРОБЛЕМИ, ЯКІ ПРИЗВОДЯТЬ ДО ПСИХОЛОГІЧНОГО СТРЕСУ

Багато психологічних, фізичних та практичних проблем, з якими стикаються жінки з РШМ є загальними для всіх пацієнток з раком. До них відносяться:

- здатність справлятися з шоком від діагнозу
- біль, нудота, втома і інвалідність в результаті лікування
- побоювання з приводу практичних питань, таких як транспортні витрати і втрата заробітку.

Інші питання є специфічними для пацієнток на РШМ. Рівень психологічного стресу різний у окремих осіб. У таблиці 5 зазначені питання, важливі для пацієнток на РШМ¹⁴⁸.

4

13.2. ПОТРЕБА В ПІДТРИМЦІ

Існує доказ того, що надання психологічної та практичної підтримки може мати позитивний ефект у житті пацієнток²³⁷. Докази, стосовно потреби в підтримці пацієнтів з онкологічними захворюваннями, були виявлені в невеликих гетерогенних дослідженнях, і види допомоги, які пропонуються, дуже різняться²³⁸⁻²⁴⁰. Жодне з досліджень не стосувалося пацієнток з РШМ, але всі були узагальнюючими і могли стосуватися популяції з раком шийки матки. Втручання включали структуровану психологічну підтримку, методи релаксації, програми орієнтації і загальну психологічну підтримку. Втручання знижували рівень тривоги і поліпшували якість життя.

1+
2+
3

Таблиця 5: Резюме питань, які можуть мати важливе значення для пацієнток на РШМ¹⁴⁸

Психологічні проблеми

- вигляд тіла
- нові стосунки після встановлення діагнозу
- сексуальність.

Фізичні проблеми

- дисфункція кишечника
- фертильність
- нетримання
- лімфодема
- недоїдання через відсутність апетиту
- запах.

Практичні питання

- потреби в догляді за дитиною
- труднощі в ділових стосунках
- втрата доходу
- реконструктивна хірургія.

Питання виживаності

- зберігання ембріона
- провина.

Існує багато національних і місцевих послуг з підтримки, наприклад, волонтерські організації, клінічні спеціалісти з догляду, консультативна допомога з психіатрії і клінічної психології, місцеві групи підтримки, денні центри (*див. розділ 13.5*). Ці служби підтримки можуть запропонувати послуги з додаткової терапії, такі як йогу, ароматерапію і рейки. Важливо, що тільки ті послуги, які взаємно узгоджені, можуть відповідати окремим особам.

D Пацієнткам хворим на РШМ слід пропонувати психологічну підтримку під час діагностики і періодично впродовж усього періоду лікування.

D Інформація про місцеві служби підтримки повинна бути доступною для пацієнтів.

☒ Волонтерський сектор підтримки необхідно враховувати, щоб розширити рівень підтримки пацієнтів.

☒ Жінки повинні оцінюватися стосовно потреби в підтримці щодо утриманців, які знаходяться під їх опікою (*діти, літні люди*) і направлятися до відповідних органів підтримки.

Коментар робочої групи.

В Україні недостатньо розроблений напрямок психологічної підтримки онкологічних пацієнток.

Партнери та діти пацієнток з раком також уразливі до психологічного стресу. Дослідження, які вимірювали рівні стресу у пацієнтів з раком товстої кишки і раком передміхурової залози та їх партнерів, показують, що партнери отримують значно більший стрес, ніж пацієнти, і отримують меншу підтримку¹⁴⁸. Діти, батьки яких хворі на рак, чутливі до рівнів стресу, залежно від віку та статі дитини, ключовим питанням є те, що звичні джерела підтримки дитини часто руйнуються¹⁴⁸.

D Особи, які здійснюють догляд, сім'ї та утриманці повинні бути поінформовані про доступну підтримку, в тому числі від місцевих і національних організацій.

☒ Мультидисциплінарні команди різних закладів охорони здоров'я повинні мати узгоджені протоколи з підтримки осіб, які здійснюють догляд за хворими, сімей та утриманців пацієнток з раком шийки матки.

13.3. ІНФОРМАЦІЙНІ ПОТРЕБИ

Пацієнти з діагнозом злоякісного новоутворення, встановленим вперше, часто хочуть мати інформацію, яка б задовольняла їхні нагальні проблеми щодо їх захворювання, варіантів лікування, того, що вони можуть очікувати від повторного візиту і до кого звертатися за інформацією.

Серед жінок з раком шийки матки рівень обізнаності щодо своєї хвороби був поганим²⁴¹. | 1⁺

Чотири дослідження показують, що хворі на рак хочуть бути поінформованими про їх лікування та прогноз²⁴²⁻²⁴⁵. Когортне дослідження, проведене в Західній Шотландії підкреслило, що хворі на рак хочуть знати медичну назву своєї хвороби, вибір лікування, як працює лікування, ймовірність побічних ефектів і шанси виживності²⁴³. | 1⁺
2⁺

Інформація, яка надається пацієнтам відрізняється, в залежності від переваг і здатності впоратися з хворобою²⁴⁶. Деякі пацієнти не хочуть мати широку інформацію, і причини цього можуть бути складними²⁴⁷. Різниця між необхідною і фактичною інформацією може сприяти труднощам у вирішенні психосоціальних проблем²⁴⁶. | 3

Систематичний огляд досліджень за участю жінок з онкогінекологічними захворюваннями показує, що забезпечення пацієнток інформацією є корисним і може покращити здатність впоратися з хворобою і сприятиме участі пацієнток у обговоренні лікування²⁴¹. | 1⁺

С Пацієнткам необхідно надавати інформацію впродовж усього їхнього маршруту медичної допомоги.

☒ Працівники охорони здоров'я повинні усвідомлювати, що інформація допомагає пацієнтам зрозуміти, як їхня хвороба може вплинути на них, передбачати проблеми і планувати своє життя.

☒ Хворим необхідно запропонувати обсяг інформації способом, який відповідає їхнім бажанням, який є чутливим, зрозумілим і точним.

☒ Мультидисциплінарні команди різних закладів охорони здоров'я повинні мати узгоджені протоколи з підтримки пацієнток з РШМ.

13.4. МЕТОДИ КОМУНІКАЦІЇ

Ефективне спілкування з пацієнтами є наріжним каменем належної практики. Поганий зв'язок може збільшити психологічний стрес пацієнтки. Скарги від пацієнток про погану комунікацію з медичними працівниками і відсутність безперервності в наданні допомоги досить часті²⁴⁸. | 4

Підготовка з комунікативних навичок, яку проводять спеціалісти, призводить до очевидного покращення комунікативної поведінки старших клініцистів²⁴⁹. | 1⁺⁺

Існує доказ того, що навчальні програми для медсестер можуть поліпшити навички в слуханні і спілкуванні²⁵⁰. | 3

Хоча включені в огляд дослідження були невеликими і різнорідними, один систематичний огляд показав, що записи на консультації фахівця можуть збільшити як інформацію, так і задоволення наданою інформацією²⁴⁵. Одне РКВ показало, що хворі віддавали перевагу інформації, заснованій на їхній власній медичній документації, а не загальній інформації про тип їхнього раку²⁵¹. | 1⁺

Пацієнти вважають за краще отримувати письмову інформацію, яка допоможе в прийнятті обґрунтованого вибору²⁴⁴. | 2⁺

В Медичні працівники в онкології повинні бути навчені навичкам слухання і спілкування.

В Медичні працівники в онкології повинні розглядати питання про надання письмового резюме або аудіо консультації людям, які віддають їм перевагу.

13.5. ДЖЕРЕЛА ПОДАЛЬШОЇ ІНФОРМАЦІЇ

Багато онкологічних центрів та публічних бібліотек мають доступ до Інтернету. Хоча Інтернет може забезпечувати широкий спектр інформації, пацієнтам слід порадити діяти обережно, оскільки вони можуть не мати засобів визначення точності і надійності сайту. Медичні працівники повинні направляти пацієнтів до відповідних сайтів і радити пацієнтам обговорювати інформацію з Інтернету з членами своєї мультидисциплінарної команди.

14. Впровадження та рекомендації щодо дослідження

14.1. ВПРОВАДЖЕННЯ НА МІСЦЕВОМУ РІВНІ

Впровадження національних клінічних настанов є відповідальністю кожної Ради NHS і є невід'ємною частиною клінічного управління. Відомо, що жодна Рада не може впровадити будь-яку настанову негайно після опублікування, але на місцях повинні бути створені механізми, щоб гарантувати, що допомога, яка надається, відповідає рекомендаціям настанов, і причини будь-яких відмінностей, при необхідності, усуваються. Ці обговорення мають залучати як клінічний персонал, так і керівників. За місцевими домовленостями впровадження національної настанови може бути здійснене в окремих лікарнях, відділеннях і практиках, а також слід контролювати їх дотримання. Це можна здійснити за допомогою різних засобів, включаючи нагадування щодо конкретного пацієнта, безперервну освіту і професійну підготовку та клінічний аудит.

14.1.1. ПОВІДОМЛЕННЯ NHS ШОТЛАНДІЇ ВІД ШОТЛАНДСЬКОГО КОНСОРЦІУМУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (SMC)

SMC повідомляє, що топотекан приймається для обмеженого застосування в NHS Scotland в комбінації з цисплатином у пацієток з рецидивом РШМ після променевої терапії, а також у пацієток зі стадією IVB. Його застосування обмежується пацієнтками, яким раніше не призначали цисплатин (www.scottishmedicines.org.uk).

Загальна і безрецидивна виживаність значно триваліша при застосуванні цисплатину + топотекану в порівнянні з лише цисплатином. Топотекан + цисплатин є економічно ефективним в порівнянні лише з цисплатином у пацієток, які раніше не приймали цисплатин. Вартість лікування щодо користі для здоров'я не така, щоб SMC рекомендував використання у пацієток, які раніше застосовували цисплатин.

14.2. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ДОСЛІДЖЕНЬ

- Тільки 30% випадків РШМ виявляє скринінг, а більшість випадків виникає у жінок, у яких ніколи не брали мазок або не були учасниками програм регулярного скринінгу. Необхідні дослідження для вивчення того, як стимулювати пацієток, які не відвідують скринінг, отримати користь від раннього виявлення.
- Під час променевої терапії РШМ, інших органів малого тазу хворі отримують значні дози опромінення, які спричиняють як гостру, так і пізню токсичність. Лікування пізніх ускладнень опромінення є складним і потребує доказів високої якості для керування практикою.
- Які є конкретні потреби у підтримці жінок, яким поставлено діагноз РШМ, або які проходять лікування на різних етапах маршруту допомоги?
- Необхідні дослідження з потреб сексуальної реабілітації жінок після лікування раку шийки матки.
- Еластичність вагінального розширення після тазової променевої терапії різна і, в цілому, погана. Допомога в подоланні страхів жінок та навчання поведінковим навичкам, швидше за все, зменшить проблеми і поліпшить як знання про статеве життя, так і сексуальну реабілітацію після променевої терапії. Якщо необхідно, потрібно проведення досліджень щодо психолого-освітніх втручань.
- Менш радикальні форми операції з приводу ранніх інвазивних захворювань (наприклад, холодно-ножова конізація і видалення великої петлі зони трансформації) повинні бути оцінені.
- Порівняння відводу сечі через клубову петлю з іншими методами відведення.
- Необхідні додаткові дослідження щодо захворюваності та поширеності лімфодени, пов'язаної з раком шийки матки. Доказів не вистачає, а дослідження, як правило, не можна порівнювати через різні групи пацієток, методи лікування і відсутність стандартизованих повідомлень про лімфостаз.

- Альтернативні методи спостереження після лікування. Розробка програм, які є більш індивідуалізованими, щоб задовольняти потреби пацієнток і їх очікування (в тому числі спостереження медсестрою порівняно зі спостереженням у лікарні) є обов'язковими.
- Оцінка рівнів SCCA після лікування. Підвищений рівень після лікування є показанням для проведення ПЕТ-КТ, щоб визначити, чи це стійке захворювання, чи це рецидив, перш ніж з'являться симптоми.
- Недостатньо доказів з лікування неприємного запаху. Дослідження хорошої якості необхідні для керівництва практикою.

15. Наслідки для ресурсів

Цей розділ заснований на обговореннях з групою розробки настанови щодо використання поточних ресурсів у Шотландії та можливих наслідків впровадження рекомендацій, які містяться в настанові. Якщо нинішня практика не зміниться в результаті рекомендацій, навряд чи будуть наслідки для ресурсів.

15.1. ВАКЦИНАЦІЯ ПРОТИ ВПЛ

Введення програми вакцинації проти ВПЛ має наслідки для ресурсів, але може знизити захворюваність на РШМ в майбутньому, знизивши загальну вартість лікування раку шийки матки.

15.2. ПОПЕРЕЧНО-СЕКЦІЙНА ВІЗУАЛІЗАЦІЯ

Використання точного поперечно-секційного зображення для визначення стадії РШМ більш економічно ефективно і менш інвазивне, ніж рутинне використання визнаних FIGO досліджень, таких як ВВУ, барієвої клізми, цистоскопії та досліджень при анестезії при економії коштів в £1100 на одну пацієнтку (£2.76 млн. у Великобританії при захворюваності на рак шийки 2990 пацієнток на рік)^{13,54,58}. Також більш ефективно використання періоду обстеження до лікування без використання ліжок денного стаціонару або стаціонарних ліжок з метою анестезії/дослідження. Ця стратегія повинна також дозволити більшій відповідності державним цілям термінового направлення від лікаря загальної практики до часу лікування 62 дні²⁵².

15.3. МРТ

Використання МРТ для встановлення стадії захворювання є дорожчим (£144 на одну пацієнтку)²⁵³ і є менш доступна ніж КТ (£101 на одну пацієнтку)²⁵³. Кількість пацієнток з інвазивним РШМ у 2003 році у Шотландії складала 258 випадків (General register Office for Scotland; дані за 2005 рік)²⁵⁴. Менше чотирьох пацієнтів на тиждень в Шотландії потребують початкового МРТ для встановлення стадії, враховуючи, що стадія захворювання IA1, як правило, не потребує візуалізації. Зменшення випадків інвазивних захворювань в результаті скринінгу підтримує концепцію інтерпретації зображень обмеженою кількістю досвідчених радіологів. Ціль уряду щодо раку полягає в тому, що пацієнти з початковим діагнозом раку повинні бути досліджені методами візуалізації впродовж двох тижнів з дня направлення.

15.4. КТ

Пацієнтки з клінічно пізньою IV стадією за FIGO можуть ефективно оцінюватися КТ, оскільки вона більш точно оцінює метастази в легені, лімфатичні вузли грудної клітки і інших органів, не включених до рутинної оцінки МРТ тазу і черевної порожнини. Деяким пацієнткам після МРТ може знадобитися КТ, якщо несподівано виявляється IV стадія хвороби. Це може скласти менше шести пацієнток на рік. Повідомлялося про три випадки IV стадії хвороби в Західній Шотландії в 2005 році (WoSCAN, *див 13.5.3*).

15.5. ПЕТ

На момент публікації доступність ПЕТ в Шотландії дуже обмежена. Цілком імовірно, що ПЕТ є найбільш ефективною у початковому визначенні стадії у пацієнток з неоперабельним захворюванням II і III стадії за FIGO. ПЕТ не може замінити точність хірургічного визначення стадії, оскільки мікрометастази у лімфатичні вузли можуть бути не виявленими⁶⁵. Виявлення можливих метастазів у парааортальні вузли, а також неочікуваних дистальних метастазів у пацієнток з неоперабельними захворюваннями може призвести до змін у плануванні полів променевої терапії. Хоча повідомлялося про різну чутливість щодо виявлення метастазів в парааортальні вузли з ФДГ-ПЕТ, альтернативний золотий стандарт лапароскопічного визначення стадії несе значний ризик захворюваності, і витрати складають £1628–£4646 на одну

пацієнтку в порівнянні з приблизними витратами NHS для ПЕТ £750 за повідомленням ISD Scotland and Scottish Government Health Department²⁵³. Загальна чутливість та специфічність ФДГ-ПЕТ роблять ПЕТ економічно ефективною альтернативою неадекватним полям променевої терапії або недоречним методам лікування⁸³.

Хибно позитивні ПЕТ, як правило, є вторинними по відношенню до запальних змін, тому потрібне гістологічне підтвердження метастазів, перш ніж будуть внесені зміни з лікування⁶⁵.

Використання ФДГ-ПЕТ для оцінки ступеня початкового поширення захворювання у пацієнток з II і III стадією хвороби за класифікацією FIGO на основі стадії при першому зверненні до гінеколога за даними Західної Шотландії за 2005 рік складає у Шотландії близько 77 пацієнток на рік (WoSCAN, *див 13.5.3*) з 32 випадками захворювання II і III стадії FIGO, екстрапольованими на цифри загальної захворюваності в Шотландії (258 пацієнток у 2003 році). На основі цих цифр захворюваності менше, ніж у 150 пацієнток ПЕТ-КТ буде потребуватися через дев'ять місяців.

15.6. РЕНТГЕН ГРУДНОЇ КЛІТКИ

Приблизно 30% жінок з РШМ виявлено при скринінгу. У більшості з них операбельна хвороба. Невиконання рентгену грудної клітки зберігає жінку від непотрібного впливу опромінення, а також заощаджує кошти.

15.7. АНТИГЕН ПЛОСКОКЛІТИННОГО РАКУ (SCCA)

SCCA є дорогим тестом. Рутинне спостереження після лікування коштує приблизно \$4750 на кожен виявлений рецидив (в цінах 2001 року, що еквівалентно £3325), з у середньому 7-ма зразками на пацієнтку серед невідбраної популяції пацієнток складає майже 50% захворювань ранньої стадії¹⁸⁷. Рутинне скринінгове спостереження економічно не є ефективним¹⁸⁷, але може бути економічно ефективним тестом у пацієнток високого ризику з плоскоклітинним раком, щоб призначити ПЕТ у пацієнток з підвищеним рівнем SCCA в оцінці перед лікуванням. В даний час у Великобританії цей тест не є рутинним.

15.8. ХІРУРГІЯ

В результаті програми скринінгу захворюваність на РШМ знизилася, що призвело до того, що кількість пацієнток з операбельним захворюванням стала занадто низькою, щоб тримати відповідних спеціалістів у деяких центрах.

15.9. ХІМІОТЕРАПІЯ

Хіміотерапія комбінацією цисплатину і топотекану для паліативного лікування рецидиву захворювання призведе до додаткової вартості топотекану через лікування збільшеної частоти фебрильної нейтропенії, збільшення тривалості прийому препарату та тривалості догляду та введення лікарських засобів.

15.10. БРАХІТЕРАПІЯ

Брахітерапія повинна проводитися досвідченими і кваліфікованими практиками, що матиме наслідки для ресурсів щодо обладнання, медичного, дозиметричного, персоналу та медичних фізиків.

15.11. СКРИНІНГ НА СТРЕС

Скринінг на стрес потребує відповідної підготовки, а також навчання навичкам спілкування і потребує додаткового часу лікаря і фінансування.

16. Розробка настанови

16.1. ВСТУП

SIGN – це мережа для спільної роботи лікарів, інших медичних працівників та організацій пацієнтів і є частиною Державної служби охорони здоров'я щодо поліпшення якості Шотландії. Настанови SIGN розробляються мультидисциплінарним групами практикуючих лікарів з використанням стандартної методології, заснованої на систематичному огляді доказів. Більш детальна інформація про SIGN і методологію розробки настанов міститься в "SIGN 50: Посібник розробника настанов" за адресою www.sign.ac.uk

16.2. ГРУПА З РОЗРОБКИ НАСТАНОВИ

Dr Nadeem Siddiqui (Chair)	Consultant Gynaecological Oncologist, Glasgow Royal Infirmary
Dr Mohamed Allam	Consultant Obstetrician and Gynaecologist, Monklands Hospital, Airdrie
Dr Gerry Beattie	Consultant Obstetrician and Gynaecologist, St John's Hospital, Livingston
Dr Rachel Connor	Consultant Radiologist, Victoria Infirmary, Glasgow
Dr Maggie Cruickshank	Senior Lecturer in Obstetrics and Gynaecology, Aberdeen Maternity Hospital
Dr Fiona Downs	Consultant in Palliative Medicine, Strathcarron Hospice, Stirlingshire
Ms Diane Florence	Patient Representative and Health Psychology Practitioner, Markinch
Ms Sarah Howlett	Oncology Pharmacist, Aberdeen Royal Infirmary
Sister Yvonne Hydes	Ward Sister in Gynaecological Oncology, Glasgow Royal Infirmary
Dr Jocelyn Imrie	Consultant Cytopathologist, Monklands Hospital, Airdrie
Dr Roberta James	Programme Manager, SIGN
Dr Carol MacGregor	Macmillan Consultant in Clinical Oncology, Raigmore Hospital, Inverness
Dr Rona McCarthy	Clinical Assistant in Genitourinary Medicine, Fife
Dr David Millan	Consultant Pathologist, Glasgow Royal Infirmary
Dr Kathryn Morton	Consultant Pathologist, Stirling Royal Infirmary
Dr Gordon Narayansingh	Consultant Gynaecological Oncologist, Aberdeen Royal Infirmary
Dr Nicholas Reed	Consultant Oncologist, Beatson Oncology Centre, Glasgow
Dr Azmat Sadozye	Consultant Oncologist, Beatson Oncology Centre, Glasgow
Mr Duncan Service	Senior Information Officer, SIGN
Mrs Rhona Scott	Clinical Nurse Specialist in Gynaecological Oncology, Crosshouse Hospital, Kilmarnock
Dr Emily Stenhouse	Consultant Paediatric Radiologist, Yorkhill Hospital for Sick Children, Glasgow
Mrs Allison Tait	Practice Nurse, Marchmont Surgery, Edinburgh
Ms Anne Williams	Cancer Nursing Research Fellow, Napier University, Edinburgh

Члени групи розробників настанови були затверджені після консультацій з організаціями-членами SIGN. Всі члени групи розробки настанови зробили заяви про конфлікт інтересів і більш докладну інформацію про них можна отримати за запитом у

виконавчого органу SIGN. Розробка настанови та експертиза огляду літератури, підтримка і сприяння надавалися виконавчим органом SIGN.

16.3. ПОДЯКА

SIGN дякує наступним членам групи з розробки настанови.

Ms Moira Boyle	<i>Lymphoedema Nurse Specialist, Strathcarron Hospice, Stirlingshire</i>
Ms Jenni Brockie	<i>Information Officer, SIGN</i>
Ms Grace MacLeod	<i>Nurse, Cancer BACKUP, Glasgow</i>
Ms Jacqui McGhee	<i>Liaison Radiographer, Glasgow</i>
Mr Satchi Swami	<i>Consultant Urologist, Aberdeen Royal Infirmary</i>
Ms Cynthia Tsang	<i>Medical Student (Year 4), Edinburgh University</i>

16.4. СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Доказова бази для цієї настанови була синтезована у відповідності до методології SIGN. Систематичний огляд літератури проводився з використанням чіткої стратегії пошуку, розробленої співробітником з питань інформації SIGN. Пошук включав бази даних Medline, EMBASE, CINAHL і Кокрановської бібліотеки. Пошук охоплював 1999-2005 роки, хоча в пошуки з певних питань включали і 1990 рік. Пошуки в Інтернеті були проведені на різних сайтах, у тому числі Програми настанов Нової Зеландії, Канадської медичної асоціації, настанови NELH Finder і US National Clearinghouse. Основні пошуки були доповнені матеріальними, знайденими окремими членами групи розробки настанови. Кожна з обраних робіт оцінювалася двома членами групи, використовуючи стандартні методологічні контрольні списки SIGN, перш ніж розглядати висновки в якості доказів.

16.5. КОНСУЛЬТАЦІЇ

16.5.1. НАЦІОНАЛЬНЕ ВІДКРИТЕ ЗАСІДАННЯ

Національне відкрите засідання є основною консультативною фазою розробки настанови SIGN, на якому група розробки настанови вперше представляє проект своїх рекомендацій. Національне відкрите засідання з цієї настанови було проведене 31 серпня 2006 року, в якому взяли участь 130 представників всіх основних спеціальностей, що мають відношення до настанови. Проект настанови був також доступний на сайті SIGN впродовж деякого періоду часу на даному етапі, щоб ті, хто були не в змозі взяти участь у засіданні, мали можливість внести свій внесок у розробку настанови.

16.5.2. РЕЦЕНЗІЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

Ця настанова також була переглянута у формі проекту наступними незалежними експертами, яким було запропоновано висловити свої зауваження, в першу чергу, щодо повноти і точності інтерпретації доказової для настанови. SIGN дуже вдячна наступним експертам за їхній внесок у розробку настанови.

Dr Mhairi Bender	<i>General Practitioner, South Beach Surgery, Ardrossan</i>
Dr Esther Black	<i>Clinical Psychologist in Psychosocial Oncology, Ayrshire Central Hospital, Irvine</i>
Dr Peter Blake	<i>Consultant Clinical Oncologist, Royal Marsden Hospital, London</i>
Dr Tony Branson	<i>Consultant Clinical Oncologist, Northern Centre for Cancer Treatment, Newcastle</i>
Dr Laurence Brown	<i>Consultant Histopathologist and Honorary Senior Lecturer, Leicester Royal Infirmary</i>

Dr Mairi Chong	<i>General Practitioner, Townhead Practice, Links Health Centre, Montrose</i>
Dr Jo Davis	<i>Consultant Gynaecological Oncologist, Glasgow Royal Infirmary</i>
Dr Heather Deans	<i>Consultant Radiologist, Aberdeen Royal Infirmary</i>
Dr Sonia Devereux	<i>Macmillan Lead Cancer GP, Newburgh Surgery, Tayside</i>
Mr Michael Fraser	<i>Consultant Urologist, Stobhill Hospital, Glasgow</i>
Mr Graham Hollins	<i>Consultant Urologist, Ayr Hospital</i>
Prof. Hedvig Hricak	<i>Chair of Radiology Department, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York</i>
Ms Hilary Jeffries	<i>Macmillan CNS/Lead Cancer Nurse, Birmingham Women's Hospital</i>
Prof. Henry Kitchener	<i>Professor of Gynaecological Oncology, St Mary's Hospital, Manchester</i>
Prof. Glen McCluggage	<i>Consultant Gynaecological Pathologist, Royal Victoria Hospital, Belfast</i>
Ms Laura McKay	<i>Lay Reviewer, Aberdeen</i>
Dr Graham McKillop	<i>Consultant Radiologist, Royal Infirmary of Edinburgh</i>
Dr Kathleen W McMullen	<i>Consultant in Obstetrics and Gynaecology, Stirling Royal Infirmary</i>
Ms Elizabeth McNeil	<i>Gynaecological Oncology Nurse Specialist, Raigmore Hospital, Inverness</i>
Dr David Parkin	<i>Consultant Gynaecological Oncologist, Aberdeen Royal Infirmary</i>
Mr David Paul	<i>Lay Reviewer, Glasgow</i>
Mrs Elizabeth Porterfield	<i>Head of Cancer Strategies, Scottish Government Health Department</i>
Mr Ian Rudd	<i>Macmillan Principal Pharmacist, Raigmore Hospital, Inverness</i>
Dr Anju Sahdev	<i>Radiology Consultant, St Bartholomew's Hospital, London</i>
Dr Allison Scott	<i>Consultant Gynaecologist, Family Planning and Well Woman Services, Edinburgh</i>
Dr Paul Symonds	<i>Reader Consultant in Clinical Oncology, Leicester Royal Infirmary</i>

16.5.3. РЕДАКЦІЙНА ГРУПА SIGN

В якості останньої перевірки якості, настанова була розглянута редакційною групою, яка включала відповідних представників спеціальностей Ради SIGN, щоб гарантувати, що коментарі спеціалістів-рецензентів були опрацьовані адекватно і, що будь-який ризик відхилень при розробці настанови в цілому був зведений до мінімуму. Редакційна група цієї настанови була наступною:

Dr Keith Brown	<i>Royal College of Psychiatrists</i>
Professor Hillary Capell	<i>Royal College of Physicians and Surgeons of Glasgow</i>
Professor Gordon Lowe	<i>Chair of SIGN; Co-Editor</i>
Dr Safia Qureshi	<i>SIGN Programme Director; Co-Editor</i>
Dr Sara Twaddle	<i>Director of SIGN; Co-Editor</i>

Додаток 1

Існує ймовірність того, що у жінки з посткоїтальними кровотечами розвивається РШМ²⁰.

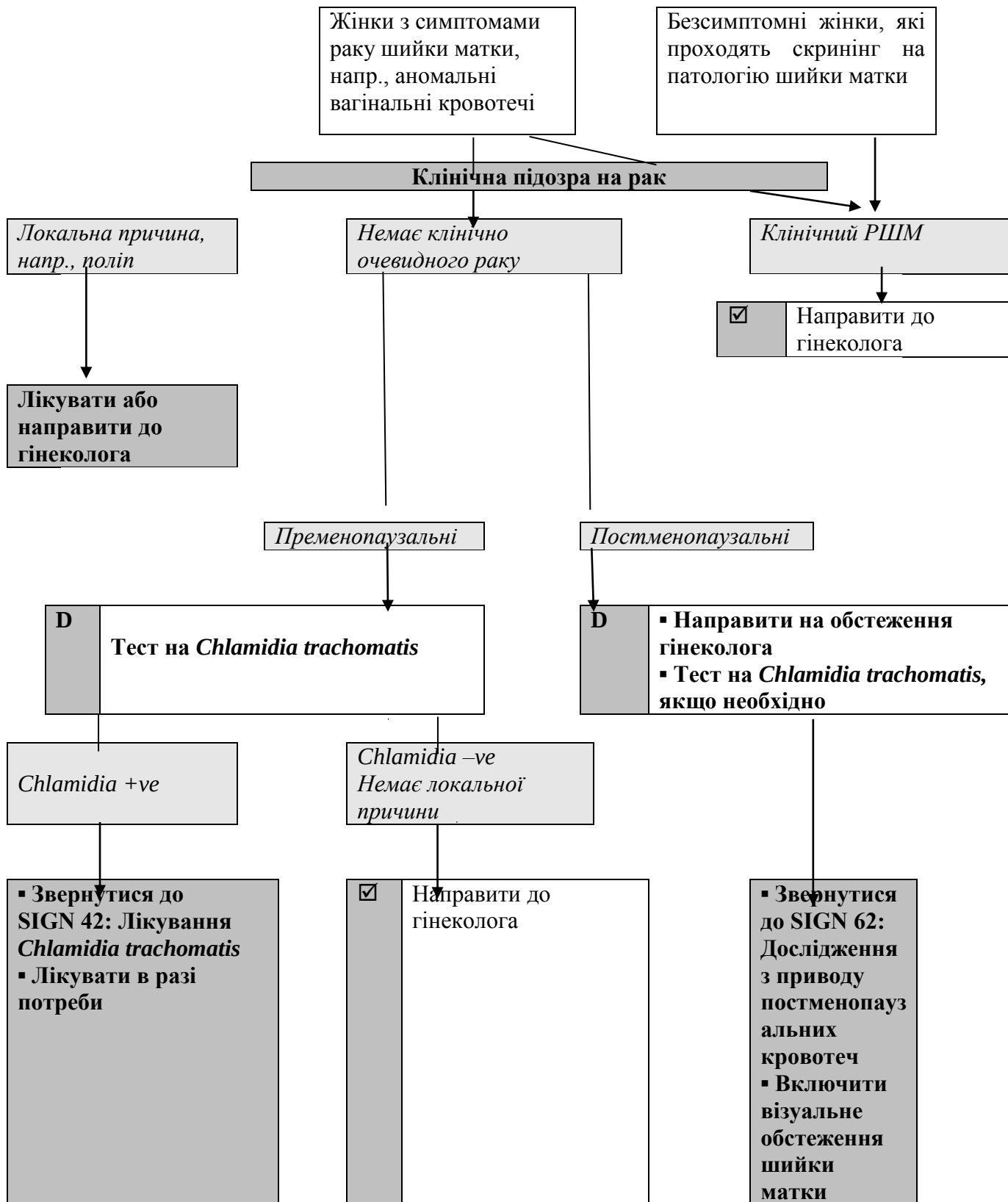
Немає ніяких доказів, які показують, скільки жінок у громаді з КПСА звертаються до первинного рівня медичної допомоги або скільки з цих жінок направляються до вторинного рівня²⁰.

Такі ймовірності отримані з досліджень, проведених, зокрема, на вторинному рівні медичної допомоги, тому вони можуть призвести до більш високих позитивних прогностичних показників раку шийки матки, ніж у жінок, які не отримують направлення для подальшого обстеження²⁰.

Вік (років)	Річна кумулятивна захворюваність на КПСА на 100 жінок (%)	Жінки з раком шийки матки, які звернулися з КПСА (%)	Річна захворюваність на РШМ в Англії на 100000 жінок	Ймовірність того, що у жінки з КПСА розвивається РШМ
20-24	12.6	} 11	2.6	1 на 44 000
25-34	7.2		11.7	1 на 56 000
35-44	4.8		15.8	1 на 2 800
45-54	3.4		12.7	1 на 2 400

Додаток 2

Алгоритм дослідження КПСА



Додаток 3 Гістологічна класифікація ВООЗ пухлин шийки матки

Епітеліальні пухлини	Епітеліальні пухлини (продовження)	Мезенхімальні пухлини і пухлиноподібні стани	Змішані епітеліальні і мезенхімальні пухлини
Сквамозні пухлини і попередники	Аденокарцинома ▪ Ендоетріодна аденокарцинома	Лейоміосаркома	Карциносаркома (злоякісна змішана пухлина Мюллера)
Плоскоклітинна пухлина, яка іншим чином не визначається ▪ кератинізуюча ▪ некератинізуюча ▪ базалоїдна ▪ бородавчаста ▪ папілома ▪ папілярна ▪ лімфоепітеліомоподібна ▪ бородавчаста (warty)	▪ Світлоклітинна аденокарцинома	Саркома строми ендометрія, низького ступеня	Аденосаркома
	▪ Серозна аденокарцинома	Недиференційована ендоеервікальна саркома	Пухлина Вільмса
	▪ Мезонефральна аденокарцинома	Кистоподібна саркома	Аденофіброма
	Рання інвазивна аденокарцинома	Альвеолярна саркома м'яких тканин	Аденоміома
	Інші епітеліальні пухлини	Ангіосаркома	
	Аденосквамозна карцинома	Злоякісна пухлина оболонки периферичних нервів	
	Варіант скловидної карциноми	Лейоміома	
	Аденоїдно- кистозна карцинома	Рабдоміома геніталій	
Рання інвазивна (мікроінвазивна) плоско клітинна карцинома	Аденоїдно-базальна карцинома	Післяопераційний веретенеподібний вузол	
Залозисті пухлини і попередники	Нейроендокринні пухлини		
Аденокарцинома ▪ Муциозна аденокарцинома - ендоеервікальна - кишкова - клітини у вигляді печатки перстня Мінімальне відхилення Волосисто-залозиста	▪ Карциноїд ▪ Атиповий крциноїд ▪ дрібноклітинна карцинома ▪ великоклітинна нейроендокринна карциномакрупно Недиференційована карцинома		
Меланоцитарні пухлини	Змішані пухлини	Лімфоїдні і гематопоеичні	Вторинні пухлини
Злоякісна меланома	Пухлини статевих клітин	Злоякісна лімфома (визначити тип)	
Синій невус	Пухлини жовточного мішка	Лейкемія (визначити тип)	
	Дермоїдні кисти		
	Зріла кистозна тератома		

Додаток 4**Формальний Національний набір даних для гістопатологічного висновку щодо новоутворення шийки матки (див. примітку)³⁸****Національний мінімальний набір даних –гістопатологічний висновок щодо біопсії шийки матки**

Прізвище.....Ім'я.....Дата народження.....Стать.....
 Лікарня.....Лікарня №.....NHS №.....
 Дата запиту.....Дата висновку.....Висновок №.....
 Патолог.....Хірург.....

Макроскопія

Клин ☐ Конус ☐ Петля ☐ біопсія шийки матки розмірмм xмм і мм глибини
 Шийка матки була поділена наблоки мічені А -
 (А) окремий фрагмент (и) мічений, було також отримано.

Мікроскопія

Папілома вірусна (HPV) інфекція Відсутня ☐ Койлоцитоз ☐ Ознаки, які асоціюються з ВПЛ
 CIN (цервікальна інтраепітеліальна неоплазія) Відсутня ☐ Епітеліальні зміни невизначеного значення ☐

CIN 1 ☐ CIN 2 ☐ CIN 3 ☐

Ендоцервікальний край Чистий ☐ Уражений ☐
 Ендоцервікальний край Чистий ☐ Уражений ☐
 Глибокий латеральний край Чистий ☐ Уражений ☐
 Ендоцервікальний епітелій Нормальний ☐ Низький ступінь CGIN ☐ Високий ступінь CGIN ☐
 Ендоцервікальний епітелій в кінці каналу Так ☐ Ні ☐
 Інвазивна злоякісність Відсутня ☐ Мікроінвазивна ☐ Плоскоклітинна карцинома ☐
 Аденокарцинома ☐ Аденосквамозна карцинома ☐

Мікроінвазивна карцинома, рання інвазія строми ☐

Мікроінвазивна карцинома, невелика конфлюентна пухлина ☐

Максимальний горизонтальний вимір..... mm Максимальна глибина інвазіїмм

N.B. Якщо інвазивні вогнища є в трьох або більше блоках тканини, третій вимір ураження (яке зазвичай не вимірюється) може перевищувати 7 мм (тобто більше, ніж стадія IA2).

Чи є ураження лімфоваскулярного простору Так ☐ Ні ☐

Коментарі**Коди SNOMED**

T83000 (Шийка матки) E3345 (HPV) / M74001 (Койлоцитоз) / M74005 (Епітеліальні зміни, невизначене значення)

*M74008 (CIN 3) / *M74007 (CIN 2) / *M74006 (CIN 1)

M80715 (Мікроінвазивна плоскоклітинна карцинома)

M80703 (Плоскоклітинна карцинома M74009 (CGIN, низький або високий ступінь)

M81402 (Аденокарцинома *in situ*) / M81403 (Аденокарцинома)

Підпис.....Дата...../...../.....

Footnote © 2007, The Royal College of Pathologists www.rcpath.org Registered charity in England and Wales, no. 261035

Додаток 4 (продовження)**Формальний Національний набір даних для гістопатологічного висновку щодо новоутворення шийки матки (див. примітку) 38****Національний мінімальний набір даних –гістопатологічний висновок щодо біопсії шийки матки**

Прізвище.....Ім'я.....Дата народження.....Стать.....

Лікарня.....Лікарня №.....NHS №

Дата запиту Дата висновку.....Висновок №.....

Патолог.....Хірург.....

Опис макроскопії

Розмір матки: Довжина.....мм Поперечна.....мм Передньо-задня.....мм

Вагінальна манжета: Є ☐ Немає ☐ Довжина.....мм

Максимальні розміри пухлини:мм

ГістологіяТип: плоскоклітинна карцинома ☐ аденокарцинома ☐ аденосквамозна ☐Гістологічна диференціація: Добре ☐ Помірно ☐ Погано ☐

Розмір пухлини:

Максимальний горизонтальний вимір..... mm Максимальна глибина інвазіїмм

Відстань від найближчого краю резекції (мінімум безпухлинного ободу).....мм розташування ...

Парацервікальне ураження Так ☐ Ні ☐Ураження параметрію Так ☐ Ні ☐Ураження піхви Так ☐ Відстань від краю піхви.....мм Ні ☐Лімфоваскулярна інвазія Так ☐ Ні ☐CIN: Так ☐ Ступінь (обведіть) 1 2 3 Ні ☐CGIN Так ☐ Ступінь (обведіть) Високий ☐ низький ☐ Відсутній ☐**Вузли таза** справа зліва **Загальні клубові вузли** справа зліва

(включно обтюратор,

Внутрішні і зовнішні клубові)

Загальна кількість виявлених вузлів Загальна кількість виявлених вузлів.....

Лімфовузли з пухлинами Лімфовузли з пухлинами

Поширення поза вузлами Так ☐ Ні ☐ Так ☐ Ні ☐Парааортальні вузли: зразки не бралися ☐ позитивні ☐ негативні ☐Поширення поза вузлами Так ☐ Ні ☐Ендоетрій Нормальний ☐ Аномальний (зазначити).....Міометрій Нормальний ☐ Аномальний (зазначити).....Правий яєчник/труба: Нормальний ☐ Аномальний

(зазначити).....

Лівий яєчник/труба Нормальний ☐ Аномальний

(зазначити).....

Коментарі:**SNOMED codes**

T83000 (Шийка матки) M80703 (Плоскоклітинна карцинома) M81403 (Аденокарцинома

T08000 (Лімфовузли) M85603 (Аденосквамозна карцинома) M80706 Метастатична сквамозна карцинома) M81406 (Метастатична аденокарцинома)

Підпис

.....Дата...../...../.....

Додаток 5
Система класифікації РШМ FIGO

Стадія FIGO		Опис
0		Карцинома in situ (преінвазивна карцинома)
I		Карцинома шийки матки обмежена маткою (поширення на тіло потрібно ігнорувати)
IA		Інвазивна карцинома діагностовано тільки мікроскопічно. Всі макроскопічно видимі ураження – навіть з поверхневою інвазією – це стадія IB
	IA1	Інвазія в строму не більше 3,0 мм в глибину і 7,0 мм або менше горизонтальне поширення
	IA2	Інвазія в строму більше 3,0 мм, але не більше 5,0 мм в глибину і горизонтальним поширенням 7,0 мм або менше ^a
IB		Клінічно видиме ураження обмежене шийкою матки або мікроскопічні ураження більше IA2
	IB1	Клінічно видиме ураження 4,0 см або менше в найбільшому вимірі
	IB2	Клінічно видиме ураження більше 4,0 см в найбільшому вимірі
II		Пухлина поширена поза матку, але не на стінки таза або нижньої третини піхви
	IIA	Без ураження параметрію
	IIB	З ураженням параметрію
III		Пухлина поширюється на стінку таза і / або уражає нижню третину піхви та / або спричиняє гідронефроз або нефункціонування нирки
	IIIA	Пухлина уражає нижню третину піхви без поширення в стінку таза
	IIIB	Пухлина поширюється на стінку тазу та / або спричиняє гідронефроз або не функціонування нирки
	IVA	Пухлина поширюється на стінку тазу та / або спричиняє гідронефроз або не функціонування нирки
	IVB	Віддалені метастази

а) Глибина інвазії не повинна бути більше 5 мм, узята з основи епітелію, поверхневого або залозистого, з якого вона походить. Глибина інвазії визначається як вимір пухлини з епітеліально-стромального з'єднання з прилеглих найбільш поверхневих епітеліальних папіл до найглибшої точки інвазії. Ураження судинного простору, вен або лімфатичної системи не впливає на класифікацію.

б) наявність бульозного набряку не є достатньою ознакою, щоб класифікувати пухлину як пухлину IV стадії.

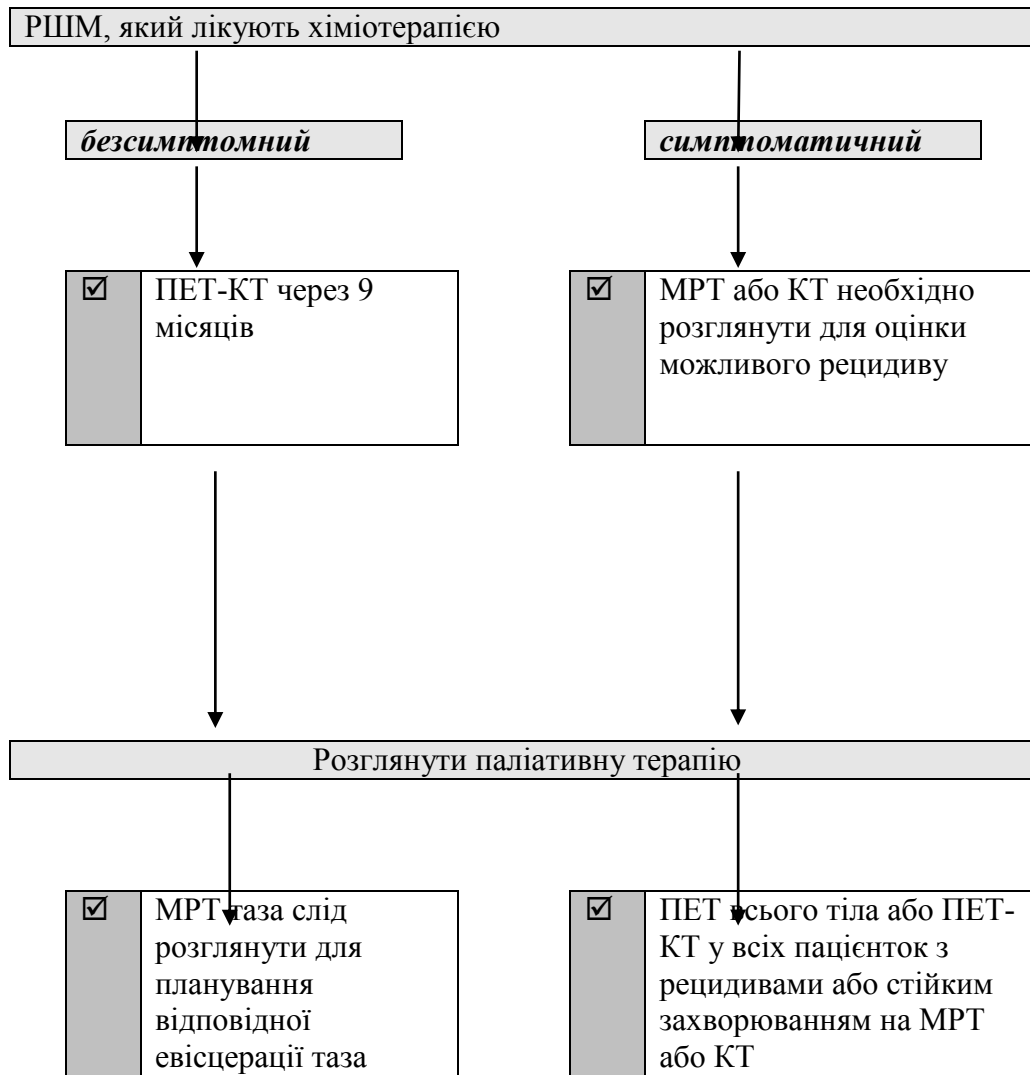
Додаток 6

Критерії для визначення стадії лімфостазу ¹⁵⁵

Стадія	Критерії
0	Субклінічна стадія, де пухлина не очевидна, але є лімфатичне ураження
1	Ранній початок набряку, який спричиняє підвищення стадії.
2	Точковий набряк, який не призводить до підвищення.
3	Набряк з фіброзними змінами.
4	Зміни шкіри і тканини, включно потовщення, складки шкіри, накопичення жиру і бородавчасті нарости.

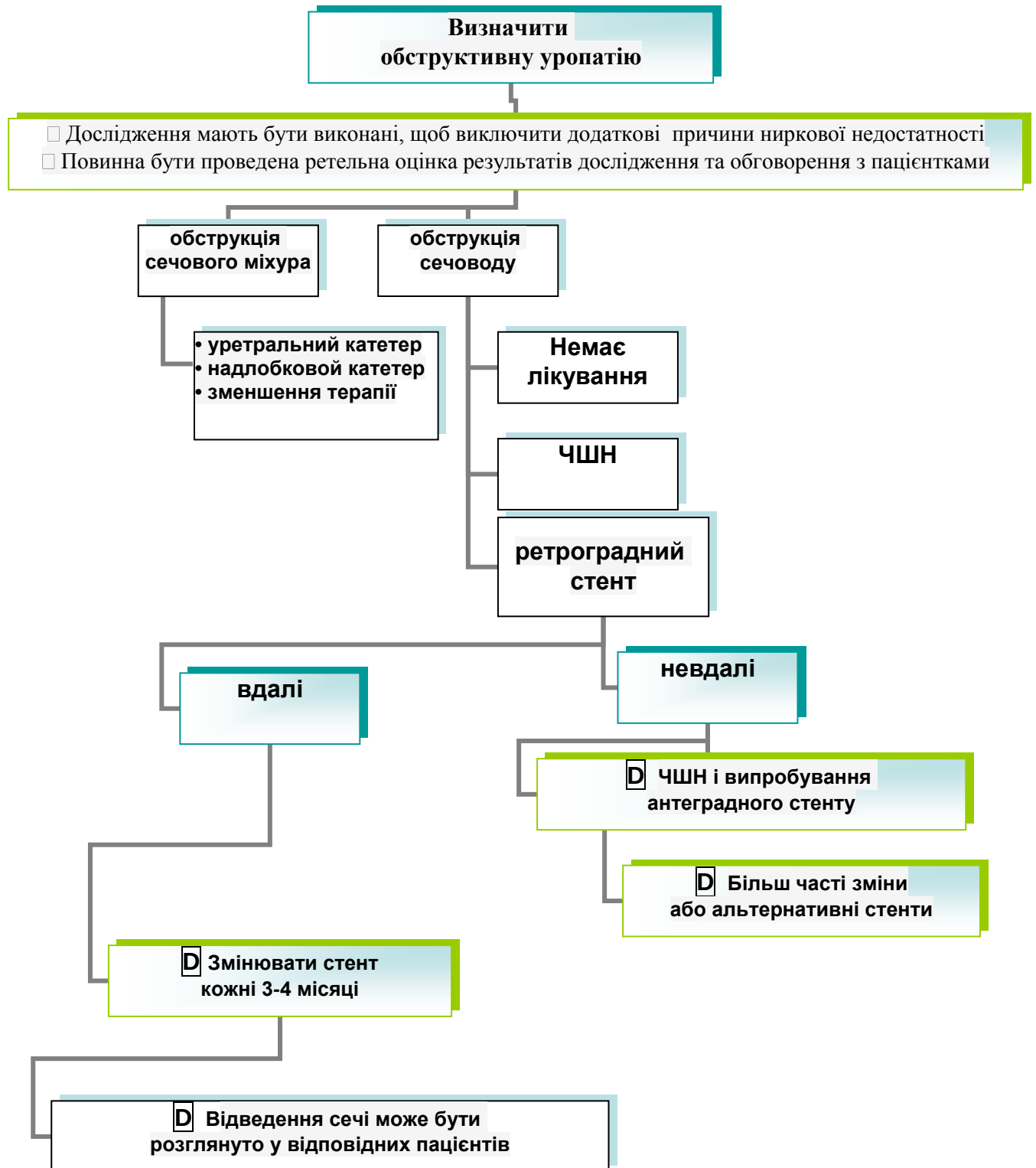
Додаток 7

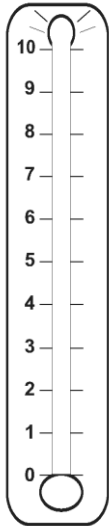
Алгоритм візуалізації для виявлення рецидиву захворювання



Додаток 8

Алгоритм лікування ниркової недостатності у пацієток з раком шийки матки



Додаток 9Інструмент скринінгу для вимірювання стресу²³⁶**Найбільший стрес****Немає стресу**

Інструкції: Спочатку обведіть (0-10), що найкраще відображає ступінь вашого стресу за минулий тиждень, включно сьогоднішній день

По-друге, визначте, чи щось з наступного було для вас проблемою. Відзначте ТАК або Ні з кожного пункту

Так Ні Практичні проблеми

- ☐ ☐ Догляд за дитиною
- ☐ ☐ Господарство
- ☐ ☐ Страховка/фінанси
- ☐ ☐ Транспортування
- ☐ ☐ Робота/школа

Сімейні проблеми

- ☐ ☐ Спілкування з дітьми/партнерами
- ☐ ☐ Спілкування з партнерами

Емоційні проблеми

- ☐ ☐ Депресія
- ☐ ☐ Страхи
- ☐ ☐ Нервозність
- ☐ ☐ Сум
- ☐ ☐ Тривога
- ☐ ☐ Занепокоєння
- ☐ ☐ Втрата інтересу до звичайної діяльності

Духовні/релігійні проблеми**Так Ні Фізичні проблеми**

- ☐ ☐ Зовнішність
- ☐ ☐ Туалет/одяг
- ☐ ☐ Дихання
- ☐ ☐ Зміни в сечовипусканні
- ☐ ☐ Закреп
- ☐ ☐ Діарея
- ☐ ☐ Харчування
- ☐ ☐ Втома
- ☐ ☐ Відчуття здуття
- ☐ ☐ Підвищення температури
- ☐ ☐ Візити
- ☐ ☐ Обуреність
- ☐ ☐ Пам'ять/концентрація
- ☐ ☐ Запалення у роті
- ☐ ☐ Нудота
- ☐ ☐ Сухість у носі/переповнення
- ☐ ☐ біль
- ☐ ☐ Сексуальні проблеми
- ☐ ☐ сухість шкіри/вологість
- ☐ ☐ Сон
- ☐ ☐ Поколювання в руках/ногах

Бібліографія

1. Cancer Research UK. UK Cervical Cancer incidence statistics. London: Cancer Research UK; 2003. [cited 3 Jan 2007]. Available from url: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/cervix/incidence/>
2. Information Services Division. Carcinoma in situ of cervix uteri (ICD-10 D06) Scotland: trends in incidence 1980-2004. Edinburgh: The Division; 2007. [cited 26 Apr 2007]. Available from url: http://www.isdscotland.org/isd/files/cancer_cervix_insitu_inc.xls
3. Information Services Division. Cancer of the cervix uteri (ICD-10 C53): Scotland: trends in mortality 1980-2006. Edinburgh: The Division; 2007. [cited 6 Sep 2007]. Available from url: http://www.isdscotland.org/isd/files/cancer_cervix_mort_m.xls
4. Information Services Division. Cervix Uteri (ICD-9 180; ICD-10 C53); Trends in survival by age group and period of diagnosis. Observed and relative survival (%) at 1,3,5 and 10 years; patients diagnosed 1977-2001. Edinburgh: The Division; 2004. [cited 6 Sep 2007]. Available from url: http://www.isdscotland.org/isd/files/cancer_cervix_surv7701.xls
5. Sigurdsson K. The Icelandic and Nordic cervical screening programs: trends in incidence and mortality rates through 1995. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(6):478-85.
6. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004;364(9430):249-56.
7. Information Services Division. Results of cervical smears carried out at NHS laboratories in Scotland: Percentages for quarter ending 31 March 2007. Edinburgh: The Division; 2007. [cited 6 Sep 2007]. Available from url: [http://www.isdscotland.org/isd/servlet/FileBuffer?namedFile=Cervical_cancer_screening_smear_results\(percentages\).xls](http://www.isdscotland.org/isd/servlet/FileBuffer?namedFile=Cervical_cancer_screening_smear_results(percentages).xls)
8. Information Services Division. Incidence of cervical cancer, European age standardised rates. Females in Scotland, 1975-2004. Edinburgh: The Division. [cited 3 Jan 2007]. Available from url: http://www.isdscotland.org/isd/servlet/FileBuffer?namedFile=Cervical_cancer_screening_change_in_incidence.xls
9. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324(1):17-27.
10. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, Cox T, Fife K, Moscicki AB, et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2002;35(Suppl 2):S210-24.
11. Scottish Government. Cervical cancer vaccine. Edinburgh: The Government; 2007. [cited 12 Nov 2007]. Available from url: <http://www.scotland.gov.uk/News/Releases/2007/10/26114714>
12. Department of Health. HPV vaccine recommended for NHS immunisation programme. London: The Department; 2007. [cited 12 Nov 2007]. Available from url: <http://www.gnn.gov.uk/environment/fullDetail.asp?ReleaseID=325799&NewsAreaID=2>
13. Hricak H, Gatsonis C, Chi DS, Amendola MA, Brandt K, Schwartz LH, et al. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9329-37.
14. Downing A, Mikeljevic JS, Haward B, Forman D. Variation in the treatment of cervical cancer patients and the effect of consultant workload on survival: a population-based study. *Eur J Cancer* 2007;43(2):363-70.
15. Pretorius R, Semrad N, Waring W, Fotheringham N. Presentation of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1991;42(1):48-53.
16. Kolstad P. Follow-up study of 232 patients with stage Ia1 and 411 patients with stage Ia2 squamous cell carcinoma of the cervix (microinvasive carcinoma). *Gynecol Oncol* 1989;33(3):265-72.
17. Orlandi C, Costa S, Terzano P, Martinelli GN, Comerci G, Guerra B, et al. Presurgical assessment and therapy of microinvasive carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1995;59(2):255-60.

18. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of genital Chlamydia trachomatis. Edinburgh: SIGN; 2000. (SIGN publication no. 42). [cited 20 Nov 2007]. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/42/index.html>
19. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Investigation of post-menopausal bleeding. Edinburgh: SIGN; 2002. (SIGN publication no. 61). [cited 20 Nov 2007]. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/61/index.html>
20. Shapley M, Jordan J, Croft PR . A systematic review of postcoital bleeding and risk of cervical cancer. *Br J Gen Pract* 2006;56(527):453-60.
21. Shalini R, Amita S, Neera MA. How alarming is post-coital bleeding—a cytologic, colposcopic and histopathologic evaluation. *Gynecol Obstet Invest* 1998;45(3):205-8.
22. Viikki M, Pukkala E, Hakama M. Bleeding symptoms and subsequent risk of gynecological and other cancers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77(5):564-9.
23. Jha S, Sabharwal S. Outcome of colposcopy in women presenting with postcoital bleeding and negative or no cytology--results of a 1-year audit. *J Obstet Gynaecol* 2002;22(3):299-301.
24. Bosch FX, Iftner T. The aetiology of cervical cancer. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes; 2005. [cited 20 Nov 2007]. Available from url: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp22.pdf>
25. Information Services Division. Cancer of the cervix uteri (ICD-9 180) incidence, mortality and cause-specific survival at 5 years by deprivation quintile. Edinburgh: The Division. [cited 27 Apr 2007]. Available from url: http://www.isdscotland.org/isd/files/cancer_cervix_depcat.xls
26. Tavassoli FA, Devilee P, editors. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2003.
27. Silverberg SG, Ioffe OB. Pathology of cervical cancer. *Cancer J* 2003;9(5):335-47.
28. Ayhan A, Al RA, Baykal C, Demirtas E, Ayhan A, Yuce K. Prognostic factors in FIGO stage IB cervical cancer without lymph node metastasis and the role of adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(2):286-92.
29. Graflund M, Sorbe B, Hussein A, Bryne M, Karlsson M. The prognostic value of histopathologic grading parameters and microvessel density in patients with early squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12(1):32-41.
30. Morice P, Piovesan P, Rey A, Atallah D, Haie-Meder C, Pautier P, et al. Prognostic value of lymphovascular space invasion determined with hematoxylin-eosin staining in early stage cervical carcinoma: Results of a multivariate analysis. *Ann Oncol* 2003;14(10):1511-7.
31. Puente R, Guzman S, Israel E, Poblete MT. Do the pelvic lymph nodes predict the parametrial status in cervical cancer stages IB-IIA? *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(5):832-40.
32. Van de Putte G, Lie AK, Vach W, Baekelandt M, Kristensen GB. Risk grouping in stage IB squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005;99(1):106-12.
33. Raspagliesi F, Ditto A, Solima E, Quattrone P, Fontanelli R, Zanaboni F, et al. Microinvasive squamous cell cervical carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;48(3):251-61.
34. Baalbergen A, Ewing-Graham PC, Hop WC, Struijk P, Helmerhorst TJ. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2004;92(1):262-7.
35. Chernofsky MR, Felix JC, Muderspach LI, Morrow CP, Ye W, Groshen SG, et al. Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006;100(2):288-93.
36. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;38(3):352-7.
37. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;70(2):209-62.

38. Royal College of Pathologists. Minimum dataset for the histopathological reporting of cervical neoplasia. London: The College; 2001. (Standards and minimum datasets for reporting cancers). [cited 20 Nov 2007]. Available from url: <http://www.rcpath.org/resources/pdf/datasetrecervicalcancer.pdf>
39. Hoshina M, Kimura A, Shibata K, Maruo T, Mochizuki M. Immunocytological distribution of the tumor antigen TA-4: expression during carcinogenesis and maturation of squamous epithelium of human uterine cervix. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1986;12(1):119-26.
40. Maruo T, Shibata K, Kimura A, Hoshina M, Mochizuki M. Tumor-associated antigen, TA-4, in the monitoring of the effects of therapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Serial determinations and tissue localization. *Cancer* 1985;56(2):302-8.
41. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Bonfrer JM, Korse CM, Van de Vijver MJ, Fleuren GJ, et al. Can initial serum cyfra 21-1, SCC antigen, and TPA levels in squamous cell cervical cancer predict lymph node metastases or prognosis? *Gynecol Oncol* 2000;77(1):164-70.
42. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin WM, Erdman W, Deavers M, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2002;20(3):688-93.
43. Malur S, Krause N, Kohler C, Schneider A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80(2):254-7.
44. Marchiolo P, Buenerd A, Scoazec JY, Dargent D, Mathevet P. Sentinel lymph node biopsy is not accurate in predicting lymph node status for patients with cervical carcinomas.
45. Martinez-Palones JM, Gil-Moreno A, Perez-Benavente MA, Roca I, Xercavins J. Intraoperative sentinel node identification in early stage cervical cancer using a combination of radiolabeled albumin injection and isosulfan blue dye injection. *Gynecol Oncol* 2004;92(3):845-50.
46. Plante M, Renaud MC, Tetu B, Harel F, Roy M. Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91(3):494-503.
47. Basta A, Pitynski K, Basta P, Hubaiewska-Hola A, Oplawski M, Przeszlakowski D. Sentinel node in gynaecological oncology. *Rep Pract Oncol Radother* 2005;10(2):91-4.
48. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Cuttillo G, Congiu M, Amoroso M, Croce C. Tailored surgery in Stage IA2-IB1 cervical cancer based on lymphadenectomy of primary pelvic groups. Preliminary results of a pilot study. *Ital J Gynaecol Obstet* 2000;12(1):1-5.
49. Fanfani F, Ludovisi M, Zannoni GF, Distefano M, Fagotti A, Ceccaroni M, et al. Frozen section examination of pelvic lymph nodes in endometrial and cervical cancer: accuracy in patients submitted to neoadjuvant treatments. *Gynecol Oncol* 2004;94(3):779-84.
50. Morice P, Sabourin JC, Pautier P, Gerbaulet A, Duvillard P, Castaigne D. Isolated para-aortic node involvement in stage IB/II cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21(2):123-5.
51. Scambia G, Ferrandina G, Distefano M, Fagotti A, Manfredi R, Zannoni GF, et al. Is there a place for a less extensive radical surgery in locally advanced cervical cancer patients? *Gynecol Oncol* 2001;83(2):319-24.
52. Postema S, Pattynama PM, van den Berg-Huysmans A, Peters LW, Kenter G, Trimbos JB. Effect of MR I on therapeutic decisions in invasive cervical carcinoma. Direct comparison with the pelvic examination as a preoperative test. *Gynecol Oncol* 2000;79(3):485-9.
53. Fujiwara K, Yoden E, Asakawa T, Shimizu M, Hirokawa M, Mikami Y, et al. Negative MRI findings with invasive cervical biopsy may indicate stage IA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;79(3):451-6.
54. Rockall AG, Sohaib SA, Harisinghani MG, Babar SA, Singh N, Jeyarajah AR, et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2813-21.
55. Sironi S, Bellomi M, Villa G, Rossi S, Del Maschio A. Clinical stage I carcinoma of the uterine cervix value of preoperative magnetic resonance imaging in assessing parametrial invasion. *Tumori* 2002;88(4):291-5.

56. Medical Services Advisory Committee. Magnetic resonance imaging for staging cervical and endometrial cancer. Canberra: The Committee; 2001. [cited 20 Nov 2007]. Available from url: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/ref07b-1/\\$FILE/msacref07b.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/ref07b-1/$FILE/msacref07b.pdf)
57. Bipat S, Glas AS, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2003;91(1):59-66.
58. Hricak H, Yu KK. Radiology in invasive cervical cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167(5):1101-8.
59. Hricak H, Akin O, Sala E, Fleischer AC, Bohm-Velez M, Fishman EK, et al. Role of imaging in cancer of the cervix. Reston (VA): American College of Radiology; 2006. (ACR Appropriateness Criteria). [cited 17 Aug 2007]. Available from url: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonWomensImaging/InvasiveCanceroftheCervixDoc5.aspx
60. Shiraiwa M, Joja I, Asakawa T, Okuno K, Shibutani O, Akamatsu N, et al. Cervical carcinoma: efficacy of thin-section oblique axial T2-weighted images for evaluating parametrial invasion. *Abdom Imaging* 1999;24(5):514-9.
61. Choi SH, Kim SH, Choi HJ, Park BK, Lee HJ. Preoperative magnetic resonance imaging staging of uterine cervical carcinoma: Results of prospective study. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28(5):620-7.
62. Sheu MH, Chang CY, Wang JH, Yen MS. Preoperative staging of cervical carcinoma with MR imaging: a reappraisal of diagnostic accuracy and pitfalls. *Eur Radiol* 2001;11(9):1828-33.
63. Follen M, Levenback CF, Iyer RB, Grigsby PW, Boss EA, Delpassand ES, et al. Imaging in cervical cancer. *Cancer* 2003;98(9 Suppl):2028-38.
64. Amit A, Beck D, Lowenstein L, Lavie O, Bar Shalom R, Kedar Z, et al. The role of hybrid PET/CT in the evaluation of patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006;100(1):65-9.
65. Loft A, Berthelsen AK, Roed H, Ottosen C, Lundvall L, Knudsen J, et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;106(1):29-34.
66. Mayr NA, Taoka T, Yuh WT, Denning LM, Zhen WK, Paulino AC, et al. Method and timing of tumor volume measurement for outcome prediction in cervical cancer using magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(1):14-22.
67. Subak LL, Hricak H, Powell CB, Azizi L, Stern JL. Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. *Obstet Gynecol* 1995;86(1):43-50.
68. Kodama J, Mizutani Y, Hongo A, Yoshinouchi M, Kudo T, Okuda H. Optimal surgery and diagnostic approach of stage IA2 squamous cell carcinoma of the cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101(2):192-5.
69. Miller TR, Pinkus E, Dehdashti F, Grigsby PW. Improved prognostic value of 18F-FDG PET using a simple visual analysis of tumor characteristics in patients with cervical cancer. *J Nucl Med* 2003;44(2):192-7.
70. Togashi K, Nishimura K, Sagoh T, Minami S, Noma S, Fujisawa I, et al. Carcinoma of the cervix: staging with MR imaging. *Radiology* 1989;171(1):245-51.
71. Hricak H, Powell CB, Yu KK, Washington E, Subak LL, Stern JL, et al. Invasive cervical carcinoma: role of MR imaging in pretreatment work-up--cost minimization and diagnostic efficacy analysis. *Radiology* 1996;198(2):403-9.
72. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2001;19(17):3745-9.
73. Chung JJ, Kim MJ, Cho NH, Park S, Lee JT, Yoo HS. T2-weighted fast spinecho MR findings of adenocarcinoma of the uterine cervix: comparison with squamous cell carcinoma. *Yonsei Med J* 1999;40(3):226-31.

74. Liang CC, Tseng CJ, Soong YK. The usefulness of cystoscopy in the staging of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000;76(2):200-3.
75. Massad LS, Calvello C, Gilkey SH, Abu-Rustum NR. Assessing disease extent in women with bulky or clinically evident metastatic cervical cancer: yield of pretreatment studies. *Gynecol Oncol* 2000;76(3):383-7.
76. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350(9077):535-40.
77. Reinhardt MJ, Ehrlich-Braun C, Vogelgesang D, Ihling C, Hoyerle S, Mix M, et al. Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: detection with MR imaging and FDG PET. *Radiology* 2001;218(3):776-82.
78. Yang WT, Lam WW, Yu MY, Cheung TH, Metreweli C. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(3):759-66.
79. Narayan K, Hicks RJ, Jobling T, Bernshaw D, McKenzie AF. A comparison of MRI and PET scanning in surgically staged loco-regionally advanced cervical cancer: potential impact on treatment. *Int J Gynaecol Cancer* 2001;11(4):263-71.
80. Lin WC, Hung YC, Yeh LS, Kao CH, Yen RF, Shen YY. Usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect paraaortic lymph nodal metastasis in advanced cervical cancer with negative computed tomography findings. *Gynecol Oncol* 2003;89(1):73-6.
81. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97(1):183-91.
82. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, Faulhaber PF, Abdul-Karim FW, Miraldi F. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. *J Clin Oncol* 1999;17(1):41-5.
83. Havrilesky LJ, Wong TZ, Secord AA, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Jones EL. The role of PET scanning in the detection of recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90(1):186-90.
84. Roh JW, Seo SS, Lee S, Kang KW, Kim SK, Sim JS, et al. Role of positron emission tomography in pretreatment lymph node staging of uterine cervical cancer: a prospective surgicopathologic correlation study. *Eur J Cancer* 2005;41(14):2086-92.
85. Sakurai H, Suzuki Y, Nonaka T, Ishikawa H, Shioya M, Kiyohara H, et al. FDG-PET in the detection of recurrence of uterine cervical carcinoma following radiation therapy--tumor volume and FDG uptake value. *Gynecol Oncol* 2006;100(3):601-7.
86. Yen TC, Ng KK, Ma SY, Chou HH, Tsai CS, Hsueh S, et al. Value of dual-phase 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in cervical cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(19):3651-8.
87. Chung H, Ahn HS, Kim YS, Lee EJ, Ryu HS, Chang KH, et al. The value of cystoscopy and intravenous urography after magnetic resonance imaging or computed tomography in the staging of cervical carcinoma. *Yonsei Med J* 2001;42(5):527-31.
88. Scheidler J, Hricak H, Yu KK, Subak L, Segal MR. Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer. A metaanalysis. *JAMA* 1997;278(13):1096-101.
89. Hertel H, Kohler C, Elhawary T, Michels W, Possover M, Schneider A. Laparoscopic staging compared with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002;87(1):46-51.
90. Suprasert P, Srisomboon J, Charoenkwan K, Siriaungul S, Khunamornpong S, Siriaree S, et al. Outcomes of abandoned radical hysterectomy in patients with stages IB-IIA cervical cancer found to have positive nodes during the operation. *Int J Gynaecol Cancer* 2005;15(3):498-502.
90. Suprasert P, Srisomboon J, Charoenkwan K, Siriaungul S, Khunamornpong S, Siriaree S, et al. Outcomes of abandoned radical hysterectomy in patients with stages IB-IIA cervical cancer found to have positive nodes during the operation. *Int J Gynaecol Cancer* 2005;15(3):498-502.
91. Landoni F, Maneo A, Cormio G, Perego P, Milani R, Caruso O, et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2001;80(1):3-12.

92. Piver MS, Chung WS. Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1975;46(5):507-10.
93. Kenter GG, Heintz AP. Surgical treatment of low stage cervical carcinoma: back to the old days? *Int J Gynaecol Cancer* 2002;12(5):429-34.
94. Boyd SC, Look KY. Prognostic factors for carcinoma of the cervical stump and cervical carcinoma associated with pregnancy. *Cme J Gynecol Oncol* 2001;6(3):347-56.
95. Smith HO, Qualls CR, Romero AA, Webb JC, Dorin MH, Padilla LA, et al. Is there a difference in survival for IA1 and IA2 adenocarcinoma of the uterine cervix? *Gynecol Oncol* 2002;85(2):229-41.
96. Hirai Y, Takeshima N, Tate S, Akiyama F, Furuta R, Hasumi K. Early invasive cervical adenocarcinoma: its potential for nodal metastasis or recurrence. *BJOG* 2003;110(3): 241-6.
97. Kasamatsu T, Okada S, Tsuda H, Shiromizu K, Yamada T, Tsunematsu R, et al. Early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix: criteria for nonradical surgical treatment. *Gynecol Oncol* 2002;85(2):327-32.
98. Magrina JF, Goodrich MA, Lidner TK, Weaver AL, Cornella JL, Podratz KC. Modified radical hysterectomy in the treatment of early squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1999;72(2):183-6.
99. Koliopoulos G, Sotiriadis A, Kyrgiou M, Martin-Hirsch P, Makrydimas G, Paraskevaides E. Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. *Gynecol Oncol* 2004;93(2):469-73.
100. Kwon JS, Case AM. Effects of cancer treatment on reproduction and fertility. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24(8):619-27.
101. Bernardini M, Barrett J, Seaward G, Covens A. Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(5):1378-82.
102. Covens A, Shaw P, Murphy J, DePetrillo D, Lickrish G, Laframboise S, et al. Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy for patients with stage IA-B carcinoma of the cervix? *Cancer* 1999;86(11):2273-9.
103. Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: A treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 2000;88(8):1877-82.
104. McHale MT, Le TD, Burger RA, Gu M, Rutgers JL, Monk BJ. Fertility sparing treatment for in situ and early invasive adenocarcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 2001;98(5 Pt 1):726-31.
105. Plante M, Renaud MC, Hoskins IA, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: A valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;98(1):3-10.
106. Hertel H, Kohler C, Grund D, Hillemanns P, Possover M, Michels W, et al. Radical vaginal trachelectomy (RV T) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103(2):506-11.
107. Plante M, Renaud MC, Francois H, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: an oncologically safe fertility-preserving surgery. An updated series of 72 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004;94(3):614-23.
108. Shepherd JH, Spencer C, Herod J, Ind TE. Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer-cumulative pregnancy rate in a series of 123 women. *BJOG* 2006;113(6):719-24.
109. Mota F. Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: treatment modalities. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82(6):505-9.
110. Stegeman M, Louwen M, van der Velden J, ten Kate FJ, den Bakker MA, Burger CW, et al. The incidence of parametrial tumor involvement in select patients with early cervix cancer is too low to justify parametrectomy. *Gynecol Oncol* 2007;105(2):475-80.
11. Naik R, Cross P, Nayar A, Mayadevi S, Lopes A, Godfrey K, et al. Conservative surgical management of small-volume stage IB1 cervical cancer. *BJOG* 2007;114(8):958-63.
112. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaides E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367(9509):489-98.

113. Hertel H, Kohler C, Michels W, Possover M, Tozzi R, Schneider A. Laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARV H): prospective evaluation of 200 patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90(3):505-11.
114. Malur S, Possover M, Schneider A. Laparoscopically assisted radical vaginal vs radical abdominal hysterectomy type II in patients with cervical cancer. *Surg Endosc* 2001;15(3):289-92.
115. Nam JH, Kim JH, Kim DY, Kim MK, Yoo HJ, Kim YM, et al. Comparative study of laparoscopico-vaginal radical hysterectomy and abdominal radical hysterectomy in patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004;92(1):277-83.
116. Tan AL, Mackintosh AR, Bhat R. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy and radical vaginal hysterectomy vs. radical abdominal hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A feasibility study. *Gynaecol Endosc* 1999;8(3):149-52.
117. Trimbos JB, Franchi M, Zanaboni F, Velden JVD, Vergote I. 'State of the art' of radical hysterectomy; current practice in European oncology centres. *Eur J Cancer* 2004;40(3):375-8.
118. Green J, Kirwan J, Tierney J, Symonds P, Fresco L, Williams C, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3.
119. Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer--a meta-analysis. *Clin Oncol* 2002;14(3):203-12.
120. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-13.
121. Monk BJ, Wang J, Im S, Stock RJ, Peters IW, Liu PY, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: A clinicalpathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2005;96(3):721-8.
122. Kinney WK, Alvarez RD, Reid GC, Schray MF, Soong SJ, Morley GW, et al. Value of adjuvant whole-pelvis irradiation after Wertheim hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix with pelvic nodal metastasis: a matched-control study. *Gynecol Oncol* 1989;34:258-62.
123. Morrow C, Shingleton H, Averette H. Is pelvic radiation beneficial in the postoperative management of stage IB squamous cell carcinoma of the cervix with pelvic node metastasis treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy? A report from the Presidential Panel at the 1979 Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol* 1980;10:105-10.
124. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Mudderspach LI, Zaino RJ.
A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1999;73(2):177-83.
125. Nag S, Chao B, Erickson J, Fowler N, Gupta A, Martinez B, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for low-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. [erratum appears in *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Mar 15;52(4):1157]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:33-48.
126. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Petereit D. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:201-11.
127. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Randomized phase III study of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy in FIGO Ib2, IIa > 4 cm or IIb cervical cancer [protocol]. [cited 17 Aug 2007]. Available from url: <http://www.eortc.be/protoc/Details.asp?Protocol=55994>
128. Dunst J, Kuhnt T, Strauss HG, Krause U, Pelz T, Koelbl H, et al. Anemia in cervical cancers: impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(3):778-87.

129. Girinski T, Pejovic-Lenfant MH, Bourhis J, Campana F, Cosset JM, Petit C, et al. Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of the cervix treated by radiation therapy: results of a retrospective study of 386 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(1):37-42.
130. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, Wong FL, Pearcey RG, Joseph PK, et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999;86(8):1528-36.
131. Kapp KS, Poschauko J, Geyer E, Berghold A, Oechs AC, Petru E, et al. Evaluation of the effect of routine packed red blood cell transfusion in anemic cervix cancer patients treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(1):58-66.
132. Obermair A, Cheuk R, Horwood K, Neudorfer M, Janda M, Giannis G, et al. Anemia before and during concurrent chemoradiotherapy in patients with cervical carcinoma: Effect on progression-free survival. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(5):633-9.
133. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Sobel E, Rose GS, Thomas G, et al. Association of hemoglobin level with survival in cervical carcinoma patients treated with concurrent cisplatin and radiotherapy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2004;94(2):495-501.
134. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(10):708-14.
135. Parkin DE, Davis JA, Symonds RP. Long-term bladder symptomatology following radiotherapy for cervical carcinoma. *Radiother Oncol* 1987;9(3):195-9.
136. Parkin DE, Davis JA, Symonds RP. Urodynamic findings following radiotherapy for cervical carcinoma. *Br J Urol* 1988;61(3):213-7.
137. Denton AS, Clarke NW, Maher EJ. Non-surgical interventions for late radiation cystitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3.
138. Veerasarn V, Khorprasert C, Lorvidhaya V, Sangruchi S, Tantivatana T, Narkwong L, et al. Reduced recurrence of late hemorrhagic radiation cystitis by WF10 therapy in cervical cancer patients: a multicenter, randomized, two-arm, open-label trial. *Radiother Oncol* 2004;73(2):179-85.
139. O'Brien PC, Franklin CI, Dear KB, Hamilton CC, Poulsen M, Joseph DJ, et al. A phase III double-blind randomised study of rectal sucralfate suspension in the prevention of acute radiation proctitis. *Radiother Oncol* 1997;45(2):117-23.
140. Sanguineti G, Franzone P, Marcenaro M, Foppiano F, Vitale V, Sanguineti G, et al. Sucralfate versus mesalazine versus hydrocortisone in the prevention of acute radiation proctitis during conformal radiotherapy for prostate carcinoma. A randomized study. *Strahlenther Onkol* 2003;179(7):464-70.
141. Hovdenak N, Sorbye H, Dahl O. Sucralfate does not ameliorate acute radiation proctitis: Randomised study and meta-analysis. *Clin Oncol* 2005;17(6):485-91.
142. Gul YA, Prasannan S, Jabar FM, Shaker AR, Moissinac K. Pharmacotherapy for chronic hemorrhagic radiation proctitis. *World J Surg* 2002;26(12):1499-502.
143. Manojlovic N, Babic D, Manojlovic N, Babic D. Radiation-induced rectal ulcer--prognostic factors and medical treatment. *Hepatogastroenterology* 2004;51(56):447-50.
144. Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol* 1987;26(2):169-77.
145. Lacey JV, Jr., Brinton LA, Barnes WA, Gravitt PE, Greenberg MD, Hadjimichael OC, et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000;77(1):149-54.
146. Germann N, Haie-Meder C, Morice P, Lhomme C, Duvillard P, Hacene K, et al. Management and clinical outcomes of pregnant patients with invasive cervical cancer. *Ann Oncol* 2005;16(3):397-402.
147. Takushi M, Moromizato H, Sakumoto K, Kanazawa K. Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: outcome of intentional delay in treatment. *Gynecol Oncol* 2002;87(2):185-9.

148. National Breast Cancer Centre and National Cancer Control Initiative. Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer. Camperdown, Australia: National Breast Cancer Centre; 2003. [cited 20 Nov 2007]. Available from url: http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/_files/cp90.pdf
149. Denton AS, Maher EJ. Interventions for the physical aspects of sexual dysfunction in women following pelvic radiotherapy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1.
150. Schroder M, Mell LK, Hurteau JA, Collins YC, Rotmensch J, Waggoner SE, et al. Clitoral therapy device for treatment of sexual dysfunction in irradiated cervical cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(4):1078-86.
151. National Forum of Gynaecological Oncology Nurses. Best practice guidelines on the use of vaginal dilators in women receiving pelvic radiotherapy. Woodstock, Oxon: Owen Mumford; 2005. [cited 20 Nov 2007]. Available from url: http://www.ukons.org/storage/dilators_guidelines.pdf
152. Robinson JW, Faris PD, Scott CB. Psychoeducational group increases vaginal dilation for younger women and reduces sexual fears for women of all ages with gynecological carcinoma treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(3):497-506.
153. Petersen RW, Quinlivan JA. Preventing anxiety and depression in gynaecological cancer: a randomised controlled trial. *BJOG* 2002;109:386-94.
154. Abu-Rustum NR, Gemignani ML, Moore K, Sonoda Y, Venkatraman E, Brown C, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy using the argon-beam coagulator: Pilot data and comparison to laparotomy. *Gynecol Oncol* 2003;91(2):402-9.
155. Chatani M, Nose T, Masaki N, Inoue T. Adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy of the cervical cancer. Prognostic factors and complications. *Strahlenther Onkol* 1998;174(10):504-9.
156. Gerdin E, Cnattingius S, Johnson P. Complications after radiotherapy and radical hysterectomy in early-stage cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74(7):554-61.
157. Hong JH, Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Wang CC, Lee SP, et al. Postoperative low-pelvic irradiation for stage I-IIA cervical cancer patients with risk factors other than pelvic lymph node metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1284-90.
158. Ohara K, Tsunoda H, Satoh T, Oki A, Sugahara S, Yoshikawa H. Use of the small pelvic field instead of the classic whole pelvic field in postoperative radiotherapy for cervical cancer: reduction of adverse events. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(1):258-64.
159. Yeh SA, Wan Leung S, Wang CJ, Chen HC. Postoperative radiotherapy in early stage carcinoma of the uterine cervix: treatment results and prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1999;72(1):10-5.
160. Ryan M, Stainton MC, Slaytor EK, Jaconelli C, Watts S, Mackenzie P. Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynaecological cancer. *Aus N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43(2):148-51.
161. Franks PJ, Moffatt CJ, Doherty DC, Williams AF, Jeffs E, Mortimer PS. Assessment of health-related quality of life in patients with lymphedema of the lower limb. *Wound Repair Regen* 2006;14(2):110-8.
162. Ryan M, Stainton MC, Jaconelli C, Watts S, MacKenzie P, Mansberg T. The experience of lower limb lymphedema for women after treatment for gynecologic cancer. *Oncol Nurs Forum* 2003;30(3):417-23.
163. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, Henningsohn L, Steineck G. Lymphedema and bladder-emptying difficulties after radical hysterectomy for early cervical cancer and among population controls. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(3):1130-9.
164. Ceballos KM, Shaw D, Daya D. Microinvasive cervical adenocarcinoma (FIGO stage 1A tumors): results of surgical staging and outcome analysis. *Am J Surg Pathol* 2006;30(3):370-4.
165. Snijders-Keilholz A, Hellebrekers BW, Zwinderman AH, van de Vijver MJ, Trimbos JB. Adjuvant radiotherapy following radical hysterectomy for patients with early-stage cervical carcinoma (1984-1996). *Radiother Oncol* 1999;51(2):161-7.

166. Eifel PJ, Levenback C, Wharton JT, Oswald MJ. Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(5):1289-300.
167. Nesvold IL, Fossa SD. Lymphedema after surgical treatment of cervical and vulvar cancer [Norwegian]. *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening* 2002;122(26):2531-3.
168. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: A 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol* 2006;103(2):714-8.
169. Lymphoedema Framework. Best practice for the management of lymphoedema. International consensus. London: MEP Ltd; 2006.
170. Badger C, Preston N, Seers K, Motimer P. Physical therapies for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4.
171. Badger C, Preston N, Seers K, Mortimer P. Antibiotics / antiinflammatories for reducing acute inflammatory episodes in lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2.
172. Badger C, Preston N, Seers K, Motimer P. Benzo-pyrones for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4.
173. Boris M, Weindorf S, Lasinski BB. The risk of genital edema after external pump compression for lower limb lymphedema. *Lymphology* 1998;31(1):15-20.
174. Bodurka-Bervers D, Morris M, Eifel PJ, Levenback C, Bervers MW, Lucas KR, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2000;78(2):187-93.
175. Hong JH, Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Wang CC, Chou HH, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(1):249-57.
176. Lim KCK, Howells REJ, Evans AS. The role of clinical follow up in early stage cervical cancer in South Wales. *BJOG* 2004;111(12):1444-8.
177. Park DH, Kim KH, Park SY, Lee BH, Choi CW, Chin SY. Diagnosis of recurrent uterine cervical cancer: computed tomography versus positron emission tomography. *Korean J Radiol* 2000;1(1):51-5.
178. Husain A, Akhurst T, Larson S, Alektiar K, Barakat RR, Chi DS. A prospective study of the accuracy of 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG PET) in identifying sites of metastasis prior to pelvic exenteration. *Gynecol Oncol* 2007;106(1):177-80.
179. Belhocine T. An appraisal of 18F-FDG PET imaging in post-therapy surveillance of uterine cancers: clinical evidence and a research proposal. *Int J Gynaecol Cancer* 2003;13(2):228-33.
180. Lai CH, Huang KG, See LC, Yen TC, Tsai CS, Chang TC, et al. Restaging of recurrent cervical carcinoma with dual-phase [18F]fluoro-2-deoxy-dglucose positron emission tomography. *Cancer* 2004;100(3):544-52.
181. Yen TC, See LC, Chang TC, Huang KG, Ng KK, Tang SG. Defining the priority of using 18F-FDG PET for recurrent cervical cancer. *J Nucl Med* 2004;45(10):1632-9.
182. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Rader J, Zoberi I. Posttherapy [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in carcinoma of the cervix: response and outcome. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2167-71.
183. Ryu SY, Kim MH, Choi SC, Choi CW, Lee KH. Detection of early recurrence with 18F-FDG PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med* 2003;44(3):347-52.
184. Chang TC, Law KS, Hong JH, Lai CH, Ng KK, Hsueh S, et al. Positron emission tomography for unexplained elevation of serum squamous cell carcinoma antigen levels during follow-up for patients with cervical malignancies: a phase II study. *Cancer* 2004;101(1):164-71.
185. Unger JB, Ivy JJ, Connor P, Charrier A, Ramaswamy MR, Ampil FL, et al. Detection of recurrent cervical cancer by whole-body FDG PET scan in asymptomatic and symptomatic women. *Gynecol Oncol* 2004;94(1):212-6.

186. Esajas MD, Duk JM, De Bruijn HWA, Aalders JG, Willemse PHB, Sluiter W, et al. Clinical value of routine serum squamous cell carcinoma antigen in follow-up of patients with early-stage cervical cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(19):3960-6.
187. Chan YM, Ng TY, Ngan HY, Wong LC. Monitoring of serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer: is it costeffective? *Gynecol Oncol* 2002;84(1):7-11.
188. Chang HK, Lo KY, Chiang HS. Complications of urinary diversion after pelvic exenteration for gynecological malignancy. *Int Urogynecol J* 2000;11(6):358-60.
189. Ho YH, Cheng C, Tay SK. Total pelvic exenteration: results from a multispecialty team approach to complex cancer surgery. *Int Surg* 2001;86(2):107-11.
190. Bramhall SR, Harrison JD, Burton A, Wallace DMA, Chan KK, Harrison G, et al. Phase II trial of radical surgery for locally advanced pelvic neoplasia. *Br J Surg* 1999;86(6):805-12.
191. Houvenaeghel G, Moutardier V, Karsenty G, Bladou F, Lelong B, Buttarelli M, et al. Major complications of urinary diversion after pelvic exenteration for gynecologic malignancies: a 23-year mono-institutional experience in 124 patients. *Gynecol Oncol* 2004;92(2):680-3.
192. Jurado M, Bazan A, Elejabaitia J, Paloma V, Martinez-Monge R, Alcazar JL. Primary vaginal and pelvic floor reconstruction at the time of pelvic exenteration: a study of morbidity. *Gynecol Oncol* 2000;77(2):293-7.
193. Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, DiSaia PJ, Walton L, Major FJ. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985;3(8):1079-85.
194. Cadron I, Jakobsen A, Vergote I. Report of an early stopped randomized trial comparing cisplatin vs. cisplatin/ifosfamide/ 5-fluorouracil in recurrent cervical cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2005;59(3):126-9.
195. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, Berman ML, Clarke-Pearson DL, Mutch DG, et al. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997;15(1):165-71.
196. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004;22(15):3113-9.
197. McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Moore DH. Quality of life (QOL) outcomes from a randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus paclitaxel in advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;101(2):296-304.
198. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4626-33.
199. Monk BJ, Huang HQ, Cella D, Long HJ 3rd. Quality of life outcomes from a randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in advanced carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4617-25.
200. Joint Council for Clinical Oncology. Quality control in cancer chemotherapy: managerial and procedural aspects. London: The Council; 1994.
201. Royal College of Radiologists. Good practice guide for clinical oncologists. London: The College; 2003. [cited 20 Nov 2007]. Available from url: <http://www.rcr.ac.uk/docs/oncology/other/Good%20Practice%20Guide%20for%20Clinical%20Oncologists.htm>
202. Parsons M, Baird P, Healy S, Kerr S, Alexander C, Bath S. Guidelines for the safe use of cytotoxic chemotherapy in the clinical environment. Edinburgh: Scottish Cancer Care Pharmacy Group; 2000. [cited 20 Nov 2007]. Available from url: http://www.show.scot.nhs.uk/sehd/mels/HDL2001_13_report.pdf

203. Scottish Executive. Guidance for the safe use of cytotoxic chemotherapy. Edinburgh: The Executive; 2005. (NHS HDL 29). [cited 20 Nov 2007]. Available from url: http://www.show.scot.nhs.uk/sehd/mels/HDL2005_29.pdf.
204. Booth S, Bruera E, Tate T, editors. Palliative care consultations in gynaecology. Oxford: Oxford University Press; 2004.
205. Gellrich J, Hakenberg OW, Oehlschlager S, Wirth MP. Manifestation, latency and management of late urological complications after curative radiotherapy for cervical carcinoma. *Onkologie* 2003;26(4):334-40.
206. Lebioda A. Rectovaginal fistula risk doses in patients with cervical cancer. *Rep Pract Oncol Radother* 2004;9(2):37-45.
207. McCarthy EP, Phillips RS, Zhong Z, Drews RE, Lynn J. Dying with cancer: patients' function, symptoms, and care preferences as death approaches. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(5 Suppl):S110-21.
208. Clinical Standards Board for Scotland. Clinical standards: Specialist palliative care. Edinburgh: The Board; 2002. [cited 22 Nov 2007]. Available from url: <http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/SPC.pdf>
209. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Control of pain in patients with cancer. Edinburgh: SIGN; 2000. (SIGN publication no. 44). [cited 22 Nov 2007]. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/44/index.html>
210. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Percutaneous vertebroplasty. London: The Institute; 2003. (Interventional procedure guidance no.12). [cited 22 Nov 2007]. Available from url: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ip/IPG012guidance.pdf>
211. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Interventional procedure overview of percutaneous cementoplasty. London: The Institute; 2005. [cited 22 Nov 2007]. Available from url: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ip/304%20cementoplasty%20overview%20for%20web.pdf>
212. Ganatra AM, Loughlin KR. The management of malignant ureteral obstruction treated with ureteral stents. *J Urol* 2005;174(6):2125-8.
213. Ku JH, Lee SW, Jeon HG, Kim HH, Oh SJ. Percutaneous nephrostomy versus indwelling ureteral stents in the management of extrinsic ureteral obstruction in advanced malignancies: are there differences? *Urology* 2004;64(5):895-9.
214. Feuer GA, Fruchter R, Seruri E, Maiman M, Remy JC, Boyce JG. Selection for percutaneous nephrostomy in gynecologic cancer patients. *Gynecol Oncol* 1991;42(1):60-3.
215. Salom EM, Mendez LE, Schey D, Lambrou N, Kassira N, Gomez-Marin O, et al. Continent ileocolonic urinary reservoir (Miami pouch): the University of Miami experience over 15 years. includes discussion. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(4):994-1003.
216. Wilkin M, Horwitz G, Seetharam A, Hartenbach E, Schink JC, Bruskewitz R, et al. Long-term complications associated with the Indiana pouch urinary diversion in patients with recurrent gynecologic cancers after high-dose radiation. *Urol Oncol* 2005;23(1):12-5.
217. Ramirez PT, Modesitt SC, Morris M, Edwards CL, Bevers MW, Wharton JT, et al. Functional outcomes and complications of continent urinary diversions in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2002;85(2):285-91.
218. Alison DL. Thrombosis and bleeding problems in gynaecological malignancy. In: Booth S, Bruera E, Tate T, editors. Palliative care consultations in gynaecology. Oxford: Oxford University Press; 2004.
219. ten Wolde M, Kraaijenhagen RA, Prins MH, Buller HR. The clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2002;162(16):1880-4.
220. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349(2):146-53.

221. Noble SI, Finlay IG. Is long-term low-molecular-weight heparin acceptable to palliative care patients in the treatment of cancer related venous thromboembolism? A qualitative study. *Palliat Med* 2005;19(3):197-201.
222. Noble SI, Nelson A, Turner C, Finlay IG. Acceptability of low molecular weight heparin thromboprophylaxis for inpatients receiving palliative care: qualitative study. *BMJ* 2006;332(7541):577-80.
223. Johnson MJ, Sherry K. How do palliative physicians manage venous thromboembolism? *Palliat Med* 1997;11(6):462-8.
224. Partsch H. Ambulation and compression after deep vein thrombosis: dispelling myths. *Semin Vasc Surg* 2005;18(3):148-52.
225. Partsch H. Immediate ambulation and leg compression in the treatment of deep vein thrombosis. *Dis Mon* 2005;51(2-3):135-40.
226. Buller H, Agnelli G, Hull R, Hyers T, Prins M, Raskob G. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):401s-28s.
227. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary 54. London: The Association, The Society; 2007. [cited 22 Nov 2007]. Available from url: <http://www.bnf.org>
228. Dean A, Tuffin P. Fibrinolytic inhibitors for cancer-associated bleeding problems. *J Pain Symptom Manage* 1997;13(1):20-4.
229. Onsrud M, Hagen B, Strickert T. 10-Gy single-fraction pelvic irradiation for palliation and life prolongation in patients with cancer of the cervix and corpus uteri. *Gynecol Oncol* 2001;82(1):167-71.
230. Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K. Oxford textbook of palliative medicine. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
231. Tate T. The management of odours and discharges in gynaecological cancer. In: Booth S, Bruera E, Tate T, editors. *Palliative care consultations in gynaecology*. Oxford: Oxford University Press; 2004.
232. Finlay IG, Bowszyc J, Ramlau C, Gwiedzinski Z. The effect of topical 0.75% metronidazole gel on malodorous cutaneous ulcers. *J Pain Symptom Manage* 1996;11(3):158-62.
233. Derogatis L, Morrow GR, Fetting J, Penman D, Piasetsky S, Schmale AM, et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983;249:751-7.
234. Fallowfield L, Ratcliffe V, Jenkins V, Saul J. Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. *Br J Cancer* 2001;84:1011-5.
235. Greimel ER, Freidl W. Functioning in daily living and psychological well-being of female cancer patients. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2000;21(1):25-30.
236. National Comprehensive Cancer Network. Distress management. Jenkintown, PA: The Network; 2006. (Practice guidelines in oncology v.1.2008). [cited 11 Jan 2007]. Available from url: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/distress.pdf
237. Slevin ML, Nichols SE, Downe SM, Wilson P, Lister TA, Arnott S, et al. Emotional support for cancer patients: what do patients really want? *Br J Cancer* 1996;74(8):1275-9.
238. Fawzy FI FN, Hyun CS, Elashoff R, Guthrie D, Fahey JL, et al. Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(9):681-9.
239. McQuellon RP, Wells M, Hoffman S, Craven B, Russell G, Cruz J, et al. Reducing distress in cancer patients with an orientation program. *Psychooncology* 1998;7(3):207-17.
240. Walker LG, Walker MB, Ogston K, Heys SD, Ah-See AK, Miller ID, et al. Psychological, clinical and pathological effects of relaxation training and guided imagery during primary chemotherapy. *Br J Cancer* 1999;80(1-2):262-8.
241. University of York, NHS Centre for Reviews and Dissemination. Management of gynaecological cancers. York: The Centre; 1999. (Effective Health Care 5(3)). [cited 22 Nov 2007]. Available from url: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/ehc53.pdf>

242. Harris K. The informational needs of patients with cancer and their families. *Cancer Pract* 1998;6(1):39-46.
243. Meredith C, Symonds P, Webster L, Lamont D, Pyper E, Gillis CR, et al. Information needs of cancer patients in west Scotland: cross sectional survey of patients' views. *BMJ* 1996;313(7059):724-6.
244. Mohide EA, Whelan TJ, Rath D, Gafni A, Willan AR, Czukar D, et al. A randomised trial of two information packages distributed to new cancer patients before their initial appointment at a regional cancer centre. *Br J Cancer* 1996;73(12):1588-93.
245. Scott JT, Harmsen M, Pictor MJ, Entwistle VA, Sowden AJ, Watt I. Recordings or summaries of consultations for people with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2.
246. McPherson CJ, Higginson IJ, Hearn J. Effective methods of giving information in cancer: a systematic literature review of randomized controlled trials. *J Public Health Med* 2001;23(3):227-34.
247. Jenkins V, Fallowfield L, Saul, J. Information needs of patients with cancer: results from a large study in UK cancer centres. *Br J Cancer* 2001;84:48-51.
248. Fallowfield L, Jenkins V. Effective communication skills are the key to good cancer care. *Eur J Cancer* 1999;35(11):1592-7.
249. Fellowes D, Wilkinson S, Moore P. Communication skills training for health care professionals working with cancer patients, their families and/or carers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2.
250. Fallowfield L SJ, Gilligan B. Teaching senior nurses how to teach communication skills in oncology. *Cancer Nurs* 2001;24:185-91.
251. Jones R, Pearson J, McGregor S, Cawsey AJ, Barrett A, Craig N, et al. Randomised trial of personalised computer based information for cancer patients. *BMJ* 1999;319(7219):1241-7.
252. Scottish Executive Health Department. Cancer waiting times: National delivery plan. Edinburgh: The Department; 2005. [cited 22 Nov 2007]. Available from url: <http://www.cancerinscotland.scot.nhs.uk/Documents/NationalDeliveryPlanpub100605.pdf>
253. Information Services Division. Scottish Health Service Costs: Overview. Edinburgh: The Division; 2006. [cited 12 Oct 2007]. Available from url: <http://www.isdscotland.org/isd/797.html>
254. General Register Office for Scotland. [cited 22 Nov 2007]. Available from url: <http://www.gro-scotland.gov.uk>

Перелік джерел, які були використані членами робочої групи при адаптації настанови:

1. Наказ МОЗ України № 208 від 30.12.1992 «Про заходи подальшого покращання і розвитку онкологічної допомоги населенню».
2. Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження Державної програми "Репродуктивне здоров'я нації" на період до 2015 року» від 27.12.2006 №1849.
3. Наказ МОЗ України №417 від 15.07.2011 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».
4. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 13 – «Рак в Україні, 2010-2011», Київ, 2012
5. Запорожан В.Н., Татарчук Т.Ф., Дубініна В.Г., Володько Н.А., Сіліна Н.К. Передопухолева патологія шийки матки: об'єм компетенції врача-гінеколога // Репродуктивна ендокринологія. - №4 (12), вересень 2013. – С. 7-17.

