



УДК 618.146-006.6-07-08

О. В. Лук'янчук, А. І. Рибін

ПРОБЛЕМНИЙ ПІДХІД У ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,
Університетська клініка ОНМедУ, Одеса, Україна,
Одеський обласний клінічний онкологічний диспансер, Одеса, Україна

УДК 618.146-006.6-07-08

О. В. Лукьянчук, А. И. Рыбин

ПРОБЛЕМНЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

Университетская клиника ОНМедУ, Одесса, Украина,

Одесский областной клинический онкологический диспансер, Одесса, Украина

В статье проанализированы основные онкоэпидемиологические тенденции актуальной проблемы современной онкогинекологии — рака шейки матки. На основании анализа 500 клинических случаев рака шейки матки стадии IA–IIIB показаны наиболее частые контрroversии в диагностическом алгоритме и лечебной тактике у таких пациенток. Исследователи делают вывод об отсутствии достоверных объективных диагностических критериев в сегодняшнем арсенале врача-онкогинеколога. По мнению авторов, создание современной усовершенствованной комплексной программы скрининга, диагностики, стадирования, лечения и мониторинга больных с дисплазиями и раком шейки матки позволит повысить эффективность органосохраняющего и радикального лечения, уменьшить число осложнений и инвалидизации женщин, а также улучшить качество жизни больных и сохранить их репродуктивное здоровье.

Ключевые слова: рак шейки матки, эпидемиология, диагностика, лечение, прогноз, персонализация.

UDC 618.146-006.6-07-08

O. V. Lukyanchuk, A. I. Rybin

PROBLEM APPROACH IN DIAGNOSTICS AND MEDICAL TREATMENT OF CERVICAL CANCER

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

The University Clinic of ONMedU, Odessa, Ukraine,

The Odessa Regional Clinical Oncology Dispensary, Odessa, Ukraine

This article analyzes the major oncological epidemiological trends regarding such important problem of modern gynecological oncology as cervical cancer. Based on analysis of 500 clinical cases of stage IA–IIIB cervical cancer authors show the most frequent controversies in diagnostic algorithm and treatment strategy in these patients. Researchers concluded the lack of reliable objective diagnostic criteria in the arsenal of the modern oncogynecologist. According to the authors' view, creation of modern complex program of screening, diagnosis, staging, treatment and monitoring of patients with dysplasia and cervical cancer will improve the efficiency of organ-saving and radical treatment, reduce the number of complications and disability in women, as well as improve the quality of life of patients and preserve their reproductive health.

Key words: cervical cancer, epidemiology, diagnosis, treatment, prognosis, personification.

Незважаючи на наявність фундаментальних уявлень про етіопатогенез раку шийки матки (РШМ) і розроблених алгоритмів та стандартів діагностики й лікування даної патології, у XXI ст. РШМ набуває все гострішої актуальності і залишається глобальною проблемою охорони здоров'я світового масштабу. Оцінюючи дані

Міжнародного агентства з дослідження раку (IARC), яке є підрозділом ВООЗ і опублікувало аналіз захворюваності на рак і смертності від нього, за інформацією, що міститься в базі даних GLOBOCAN 2012, слід зазначити, що захворюваність на РШМ у розвинених країнах значно знизилася, насамперед завдяки впрова-

дженню рутинного скринінгу, чого не можна сказати про країни, які розвиваються. Щороку у світі діагностується більше 500 тис. нових випадків раку даної локалізації, при цьому РШМ посідає IV місце серед найбільш поширених злоякісних новоутворень у жінок після раку грудної залози, колоректального раку та раку ле-



гень і IV місце серед найчастіших причин смерті від раку. Майже 70 % випадків РШМ трапляються у менш розвинених регіонах світу, при цьому більше однієї п'ятої уперше встановленого діагнозу припадає на Індію. Не менш сумною є ситуація у країнах Африки, розташованих південніше Сахари: у цьому регіоні захворюваність на РШМ становить 34,8 нових випадків на 100 тис. жінок на рік при показнику смертності 22,5 на 100 тис. жінок на рік (для порівняння: у Північній Америці ці показники становлять 6,6 на 100 тис. і 2,5 на 100 тис. відповідно) [3; 4; 8; 9; 13; 15].

У 2012 р. в Україні зареєстровано 5122 нових випадків РШМ, що становить 20,9 на 100 тис. населення. Кількість померлих від РШМ жінок у 2012 р. становила 2183, тобто 8,9 на 100 тис. населення. Лідерами з захворюваності були Одеська (26,6), Житомирська (26,3), Миколаївська (24,1), Черкаська (25,9), Волинська (25,5) і Полтавська (24,8) області. За показниками смертності від РШМ найбільш неблагополучними у 2012 р. виявилися Одеська (12,2), Закарпатська (11,9) і Житомирська (9,8) області [8].

Незважаючи на повсюдне впровадження скринінгових програм з виявлення передракової патології та РШМ на початкових стадіях, у 2012 р. в Чернігівській і Чернівецькій областях показник задоволеності (виявлення РШМ на III–IV стадіях) становив 42,1 і 45,5 % відповідно (по Україні — 18,2 %). Для порівняння: в Одеській області у 2012 р. тільки 11,4 % випадків РШМ були виявлені на пізніх стадіях. Показник летальності до року у 2012 р. значно перевищив середньоукраїнський (14,8 %) у Хмельницькій (19,1 %), Миколаївській (18,8 %), Донецькій (18,8 %) і Херсонській (17,7 %) областях, де практично кожна 5–6 жінка не проживала й року з моменту встановлення діа-

гнозу. Слід зазначити, що у 2012 р. в Україні лише 55,6 % випадків РШМ були виявлені під час профоглядів. При цьому в Івано-Франківській і Чернігівській областях під час профоглядів було виявлено відповідно лише 25,7 і 29,5 % випадків РШМ [8]. Наведені дані змушують об'єктивно аналізувати причини такої ситуації, у першу чергу, для обґрунтування пропонування змін у діагностичних, лікувальних й організаційних алгоритмах.

Нами був проведений ретроспективний аналіз 500 історій хвороби пацієнок із РШМ стадій IA–IIIB, що одержували лікування в Університетській клініці Одеського національного медичного університету та в Одеському обласному онкологічному диспансері з 2007 по 2012 рр. Аналіз цього клінічного масиву дозволив нам сформулювати низку нерозв'язаних проблем, які не дозволяють досягти беззаперечно позитивного результату в боротьбі із РШМ.

1. Відсутність стандартизованого взяття матеріалу. Неадекватно взятий із шийки матки матеріал призводить до хибнонегативних результатів.

2. Отримання хибнонегативних цитологічних висновків не дискредитує ідею цитологічного скринінгу в цілому, тому що в більшості випадків ця проблема розв'язується з допомогою більш-менш малоінвазивних впливів (біопсія шийки, повторна цитологія після курсу консервативного лікування). Проте в кожному конкретному випадку виникає низка незручностей для лікаря, і для пацієнтки:

— необхідність виконання біопсії (вартість, інвазія, час);

— потреба у повторних візитах до лікаря;

— негативний психологічний вплив на пацієнтку, пов'язаний з інформацією про можливість розвитку у неї раку.

3. Навіть якщо діагноз дисплазії був верифікований гістологічно, імовірність переходу

дисплазії в рак становить менше 50 %. Разом із тим як на клінічному, так і на мікроскопічному рівні сьогодні відсутні вірогідні прогностичні критерії подальшої біологічної поведінки пухлини.

4. Якщо стосовно лікувальної тактики у випадках тяжкої дисплазії та раку *in situ* консенсусу вже досягнуто, то при помірній та легкій дисплазії багато що залежить від думки лікаря. Він повинен оцінити цитологічний висновок, клінічну й кольпоскопічну картини, вік пацієнтки тощо й ухвалити рішення щодо подальшої тактики супроводу хворої (нерідко в діапазоні від спостереження без лікування до конусоподібної ексцизії шийки матки). При цьому найчастіше лікар стоїть перед нелегким вибором, оскільки агресивна тактика не завжди виправдана (особливо у молодих пацієнок), а необґрунтовано обрана вичікувальна тактика загрожує розвитком раку. Ситуація погіршується тим, що з цього питання немає ані однастайності в поглядах лікарів, ані певних загальноприйнятих стандартів, ані вірогідних патогенетично обґрунтованих маркерів прогресії захворювання.

5. Проблема хибнонегативних цитологічних висновків у налагодженій системі цитологічного скринінгу нівелюється щорічним повторенням цитологічного мазка. Однак при разовому цитологічному дослідженні (коли пацієнтка до того не була охоплена скринінгом) у деяких випадках потрібні додаткові гарантії відсутності неопластичного процесу.

6. Особливо гостро проблема хибнопозитивних і хибнонегативних цитологічних висновків постає щодо клітин залозистого епітелію. Тимчасом як аденокарцинома шийки матки може взагалі не проявлятися у цитологічному мазку, причиною виражених змін клітин залозистого епітелію (навіть із цитологічною картиною адено-



карциноми) можуть бути реактивні процеси або ендометріоз.

7. Аналіз даних літератури вітчизняних і зарубіжних авторів показав, що у експертів немає одностайної думки щодо тактики лікування пацієнок, інфікованих штамми вірусу простого герпесу високого онкогенного ризику, які не мають дисплазії у цитологічному мазку. Думка про те, що потрібно лікувати усіх носіїв і контактних осіб, сьогодні вже дискредитувала себе, тому що більшість носіїв ніколи не захворіє на РШМ.

Одним із головних каменів спотикання у розробленні тактики супроводу пацієнок із РШМ, з нашого досвіду, є іноді фатальний для хворої суб'єктивізм при стадіюванні цього захворювання. Застосовувана, найчастіше необґрунтовано, неoad'ювантна променева терапія несе за собою низку побічних ефектів та ускладнень не тільки на мікрорівні (органи малого таза), але й на рівні макроорганізму, у великому відсотку випадків заважаючи виконанню радикальної хірургічної операції (за нашим даними, у 15–20 % випадків). Вивчаючи частоту збігу до- і післяопераційної стадії РШМ, ми одержали такі результати (табл. 1).

Як видно з табл. 1, у жодній із стадій РШМ передопераційне стадіювання не виявилось коректним у 100 % випадків. Слід зазначити, що помилки у стадіюванні були як у бік збільшення стадії, так і її зменшення, віддзеркалюючи суб'єктивізм стадіювання РШМ.

Аналіз можливих шляхів об'єктивізації діагностики та стадіювання РШМ показав, що найбільш інформативними методами при стадіюванні розповсюдженого РШМ є магнітно-резонансна томографія (МРТ) з магнітно-резонансною урографією та гідрографією і тривимірна ехографія із застосуванням методики еластографії й доплерографії. Чутливість МРТ із МР-урографією та гідрографією при наявності РШМ

II–III стадій становила 96,7 %, специфічність — 92,3 %, точність — 92,8 %. Чутливість тривимірної ехографії із застосуванням еластографії й доплерографії при IIA стадії раку шийки матки сягала 89,5 %, специфічність — 87,5 %, точність — 85,7 %; при IIB–IIIB стадіях чутливість 3D-ехографії з еластографією та доплерографією становила 87,5 %, специфічність — 80 %, точність — 84,6 %. Головною ехографічною ознакою IIB–IIIB стадій РШМ була наявність патологічного кровотоку в параметріях, який можна виявити при 3D УЗ-ангіографії, а також неоднорідність тканин, яку виявляють при еластографії.

Аналіз ефективності проведеного лікування оцінювався на підставі показників п'ятирічної безрецидивної виживаності. П'ятирічна виживаність при комбінованому лікуванні із застосуванням пангістеректомії III типу у хворих на РШМ становила: при IB1 стадії — 88,9 %; при IB2 стадії — 87,2 %; при IIA стадії — 83,7 %; при IIB стадії — 74,9 %, при III стадії — 43,3 %; загалом у групі — 71,2 %. Відсутність вірогідної різниці досліджуваного показника між I і II стадіями РШМ також є доказом суб'єктивізму при стадіюванні РШМ і відсутності персоналізованої тактики супроводу хворої. Очевидно, що у разі абсолютно коректного стадіювання пухлини п'ятирічна виживаність при ранньому виявленні раку має бути вірогідно вищою.

Слід зазначити, що за відсутності метастатичного ураження лімфатичних вузлів малого таза п'ятирічна виживаність становила 85,8 %, резектабельність пухлини — 100 %, структура й частота ускладнень не відрізнялися від наведених у літературі для ранніх стадій РШМ.

Висновки

1. Аналіз даних захворюваності на РШМ в Україні за

Таблиця 1

Частота збігу перед- і післяопераційної стадії раку шийки матки

Стадія до операції	Частота збігу, %
IA1	78,5
IA2	81,2
IB1	75,0
IB2	83,7
IIA	69,5
IIB	77,1

2006–2012 рр. виявив тенденції до росту як захворюваності (від 20,1 до 20,9 на 100 тис.), так і відсотка за давнених випадків (від 15,7 до 18,2 %), що диктує необхідність розробки нових ефективних підходів (у тому числі й організаційних) для діагностики РШМ на ранніх стадіях, а також удосконалення лікувальних заходів у пацієнок з місцеворозповсюдженими формами РШМ.

2. Спостережуваний суб'єктивізм у стадіюванні РШМ призводить до великого відсотка розбіжностей (до 30,5 %) у передопераційному та післяопераційному стадіюванні. Особливо актуальним, на нашу думку, є пошук додаткових об'єктивних критеріїв стадіювання захворювання, що дозволить виробити найбільш оптимальну тактику супроводу тієї чи іншої пацієнтки із РШМ.

3. Застосування поєднання стандартної методики МРТ із МР-урографією та гідрографією і стандартної методики УЗД із тривимірною ехографією у комбінації з еластографією і доплерографією у передопераційному стадіюванні РШМ дає можливість адекватно оцінити об'єм пухлини і розповсюдженість процесу, а також наявність ділянок аномального кровопостачання й неоднорідності тканин, що закономірно приводить до вибору найбільш адекватної тактики супроводу/лікування даної категорії хворих.

4. Створення сучасної удосконаленої комплексної про-



грами скринінгу, діагностики, стадіювання, лікування й моніторингу хворих з дисплазіями та раком шийки матки дозволить підвищити ефективність органозбережувального й радикального лікування, знизити кількість ускладнень та інвалідизації жінок, поліпшити якість життя хворих, зберегти їхнє репродуктивне здоров'я.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Первый опыт скрининга рака шейки матки с определением вируса папилломы человека в Центральном-Азиатском регионе / А. Н. Абдикимов, Т. А. Кошкина, Д. Т. Султанов [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина. – 2010. – Т. 21, № 3. – С. 20–21.*

2. *Алешкова О. И. Лучевые и молекулярно-биологические критерии оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного РШМ (2В–3В стадий) / О. И. Алешкова // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2006. – № 7. – С. 26–29.*

3. *Бохман Я. В. Рак шейки матки / Я. В. Бохман, У. К. Лютра. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 175 с.*

4. *Воробьева Л. И. Уровень организации онкогинекологической помощи населению Украины / Л. И. Воробьева, З. П. Федоренко, Н. Я. Жилка // 11-й съезд онкологов Украины: материалы. – Судак, 2006. – № 7. – С. 36.*

5. *Данилова Н. В. Дифференциальная диагностика предопухолевых и регенераторных изменений эпителия шейки матки с использованием иммуногистохимического метода / Н. В. Данилова, Ю. Ю. Андреева, П. Г. Мальков // Архив патологии. – 2011. – Т. 73, № 2. – С. 10–11.*

6. *Иммуногистохимические маркеры в качестве прогностических критериев в онкогинекологии / К. М. Пожарисский, В. Л. Винокуров, Г. М. Жаринов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54, № 4. – С. 463–470.*

7. *Прилепская В. Н. Профилактика рака шейки матки: методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии (клиническая лекция) / В. Н. Прилепская // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 1–45.*

8. *Рак в Україні 2011–2012. Бюлетень українського канцер-реєстру. – Вид. № 14. – К., 2013.*

9. *Урманчеева А. Ф. Эпидемиология и диагностика рака шейки матки / А. Ф. Урманчеева, В. М. Мерабишвили, С. А. Сельнов // Акушерство и*

гинекология. – 2012. – № 1. – С. 80–86.

10. *Швец Н. А. Прогностическое значение морфологических критериев роста и структуры плоскоклеточного рака шейки матки / Н. А. Швец, Н. Л. Чазова, А. М. Бершанская // Онкология. Вестник последипломного медицинского образования. – 2008. – № 2. – С. 48–53.*

11. *Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study / M. R. Mc. Credie, K. J. Sharples, C. Paul [et al.] // Lancet Oncol. – 2008. – Vol. 9. – P. 425–434.*

12. *Risk factors for the progression or persistence of untreated mild dysplasia of the uterine cervix / S. H. Song, J. K. Lee, M. G. Oh [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2006. – Vol. 16. – P. 1608–1613.*

13. *Tranbaloc P. Natural history of precursor lesion of cervical cancer / P. Tranbaloc // Gynecol. Obstet Fertil. – 2008. – Vol. 6. – P. 650–655.*

14. *Waggoner S. E. Cervical cancer / S. E. Waggoner // Lancet. – 2003. – Vol. 361 (9376). – P. 2217–2225.*

15. *Hausen H. Papillomavirus infection — a major cause of human cancer / H. Hausen // Biochim. Biophys. Acta. – 1996. – Vol. 1288. – P. 55–78.*

REFERENCES

1. *Abdikhakov A.N., Koshkina T.A., Sultanov D.T. et al. The first experience of cervical cancer screening with determination of human papilloma virus at the Central Asia region. Vestnik RONTs im. N. N. Blokhina 2010; 21; 3: 20-21.*

2. *Aleshkova O.I. Radial and molecular-biological criteria of estimation of efficiency of the neoadjuvant chemotherapy of local cervical cancer (2B–3B stages). Vestnik RONTs MZ RF 2006; 7: 26-29.*

3. *Bohman Ya.B., Lyutra U. K. Cervical cancer. Moscow. Medical news agency, 2002. 175 p.*

4. *Vorobyeva L.I., Fedorenko Z. P., Zhilka N.Ya. The level of organization of oncogynecologic care rendering to Ukraine population. 11th Congress of Oncologists of Ukraine. Materials, Sudak, 2006; 7: 36.*

5. *Danilova N.V., Andreeva Yu.Yu., Malkov P.G. Differential diagnostics of pre-cancer and regenerating changes of cervical epithelium with the use of immunohistochemical method. Arkhiv patologii 2011; 73 (2): 10-11.*

6. *Pozharskiy K. M., Vinokurov V.L., Zharinov G.M. et al. Immunohistochemical markers as prognostic criteria in oncogynecology. Voprosy onkologii 2008; 54 (4): 463-470.*

7. *Prilepskaya V.N. Prevention of cervical cancer: methods of early diagnostics and new screening technologies (clinical lecture). Ginekologia 2007; 9 (1): 1-45.*

8. *Cancer in Ukraine 2011–2012. Byuleten ukrainskogo cantser-reestru. Type N 14. Kyiv, 2013.*

9. *Urmanceeva A.F., Merabishvili V.M., Selnov S.A. Epidemiology and diagnostics of cervical cancer. Akusherstvo i ginekologiya 2012; 1: 80-86.*

10. *Shvets N.A., Chazova N.L., Ber-shchanskaya A.M. Prognostic value of morphological criteria of growth and structure of cervical squamous-cell cancer. Onkologia. Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya 2008; 2: 48-53.*

11. *Mc. Credie M.R., Sharples K.J., Paul C. et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. Lancet Oncol 2008; 9: 425-434.*

12. *Song S.H., Lee J.K., Oh M.G. et al. Risk factors for the progression or persistence of untreated mild dysplasia of the uterine cervix. Int. J. Gynecol. Cancer 2006; 16: 1608-1613.*

13. *Tranbaloc P. Natural history of precursor lesion of cervical cancer. Gynecol. Obstet Fertil 2008; 6: 650-655.*

14. *Waggoner S.E. Cervical cancer. Lancet 2003; 361 (9376): 2217-2225.*

15. *Hausen H. Papillomavirus infection — a major cause of human cancer. Biochim. Biophys. Acta. 1996; 1288: 55-78.*

Надійшла 30.05.2014

