



*Бібліотека
студента-медика*

ОНКОГІНЕКОЛОГІЯ



ОДЕСЬКИЙ
МЕДУНІВЕРСИТЕТ

**ОДЕСЬКИЙ
НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ**



***Бібліотека
студента-медика***

*Серія заснована в 1999 р. на честь 100-річчя
Одеського державного медичного університету
(1900–2000 рр.)*



ОНКОГІНЕКОЛОГІЯ

Навчальний посібник

За редакцією доктора медичних наук, професора
В. Г. Дубініної

*Рекомендовано Міністерством освіти і науки,
молоді та спорту України*



Одеса
Одеський медуніверситет
2013

УДК 618.1-006 (075.8)
ББК 55.697.1я73
О-58

Серія «Бібліотека студента-медика»
Заснована в 1999 році

Автори: В. Г. Дубініна, А. І. Рибін, Н. В. Тюєва, О. В. Лук'янчук

Рецензенти: Думанський Юрій Васильович —
член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, проф.,
ректор Донецького національного медичного університету,
завідувач кафедри онкології і радіології
факультету післядипломної освіти
Донецького національного медичного університету

Вдовиченко Юрій Петрович —
член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, проф.,
завідувач кафедри акушерства, гінекології і перинатології,
перший проректор Національної медичної академії
післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика

*Рекомендовано Міністерством освіти і науки,
молоді та спорту України як навчальний посібник
для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації
(Лист № 1/11-4344 від 26.02.2013 р.)*

Онкогінекологія : навч. посібник / В. Г. Дубініна, А. І. Рибін,
О-58 Н. В. Тюєва, О. В. Лук'янчук ; за ред. В. Г. Дубініної. — Одеса :
ОНМедУ, 2013. — 200 с. — (Серія «Бібліотека студента-
медика»).

ISBN 978-966-443-068-2

Навчальний посібник складений відповідно до навчальної програми з дисциплін «Онкологія» та «Акушерство і гінекологія», відповідає вимогам щодо написання навчальних посібників (Наказ Міністерства освіти і науки України № 588 від 27.06.2008) і кредитно-модульній організації навчального процесу. Розглядаються важливі питання сучасної онкоепідеміології, клінічної симптоматики, діагностики та лікування пацієнток із передраковою та онкологічною патологією статеві системи.

Для студентів V–VI курсів вищих медичних навчальних закладів III–IV рівнів акредитації, лікарів-інтернів, лікарів.

УДК 618.1-006 (075.8)
ББК 55.697.1я73

ISBN 978-966-7733-47-6 (серія)
ISBN 978-966-443-068-2

© В. Г. Дубініна, А. І. Рибін, Н. В. Тюєва,
О. В. Лук'янчук, 2013
© Одеський національний медичний університет, 2013

З великою часткою імовірності можна стверджувати, що рак був відомий майже всім народам, у яких медицина досягала певного рівня розвитку. Так, наприклад, при лікуванні вкритих виразками та, очевидно, злоякісних пухлин давні єгиптяни застосовували мазь, до складу якої входили миш'як та оцет. Ця мазь була відома як «єгипетська» до XVI ст. н. е.

У стародавній Індії у творі «Рамаяна» (близько 2000 р. до н. е.) уже повідомлялося про видалення пухлин і вживання єгипетської мазі при рецидивах. Індійська медицина свого часу досягла досить високого рівня розвитку. Про це свідчать праці індуського лікаря Сусрути, що написав 5 книг, відомих під назвою «Аюрведа» («Книга життя»). У I та II розділах четвертої книги автор указав на 15–16 видів пухлин. Тоді пухлини випадалися розжареним залізом, а мазь, яку застосовували при рецидивах, містила залізо, кам'яну сіль і червоний миш'як.

Історія індійської, китайської й арабської медицини, а також стародавніх єгиптян і стародавніх греків (ще до Гіппократа) свідчить, що лікарі вже знали про існування раку. Гіппократ першим застосував терміни «*каркінос*» («рак»), «*каркінома*», вважаючи такими всілякі злоякісні пухлини, що кровоточать. У своїй праці «Хвороби жінок» він згадував про скірозну індурацію шийки матки.

У римський період розквіту медицини перший письмений енциклопедист, який прагнув до методичного викладу медичних знань того часу, Авл Корнелій Цельс (I ст. н. е.), присвятив медицині свою працю, що складалася з восьми книг, під назвою «Медицина». Роботу довго вважали втраченою, і тільки у 1443 р. було знайдено один її екземпляр. До Цельса термін «*каркінома*» був збірним позначенням усіляких пухлин. А Цельс обмежив це поняття, залишивши його для злоякісних невиліковних пухлин, що кровоточать і розпадаються. Грецьке слово «каркінос» Цельс переклав латинською мовою як *сансег* («*канкер*» — *рак*). У V ст. н. е. у зв'язку зі змінами, що відбулися у вимові деяких слів, у латинській мові слово *сансег* стало вимовлятися як «канцер», а слово *carcinoma* — як «карцинома».

У Київській Русі перший опис пухлинних захворювань зустрічається в Іпатіївському літописі за 1287 р., де докладно описується хвороба князя Володимира Галицького. Судячи з опису, хвороба ця

була ні чим іншим, як раком нижньої губи. У Воскресенському літописі також згадується про смерть князя Володимира Юрійовича Красного у 1441 р., яка, судячи з опису, сталася внаслідок раку шлунка.

У лікарських порадицях, травниках і збірниках XVI ст. описуються злоякісні «болячки» та виразки. У лікарських порадицях XVII і XVIII ст. є вказівки на «волохатикову болячку», або «волохатик», що ототожнюється з поняттям «канцер», або рак. У травнику середини XVIII ст. наводиться рецепт від «канцеру на членах таємних обох статей».

Вказівки на рак жіночих статевих органів можна знайти у письмових пам'ятках стародавніх єгиптян, індусів, греків, арабів, причому найчастіше згадується рак матки. Але при більш глибокому розгляді питання про ступінь знайомства лікарів стародавнього світу з пухлинами окремих органів ми, насамперед, повинні усвідомити, якою мірою це могло відповідати дійсності, а отже, наскільки правильними були анатомічні уявлення тих часів про жіночі геніталії. Відомо, що надання допомоги при пологах відбулося і в глибоку давнину, але, незважаючи на це, анатомію жіночих статевих органів почали вивчати значно пізніше, ніж анатомію деяких інших систем людського тіла. Якщо у далеку давнину джерела медицини були цілком у владі жерців, у владі тих містичних пут, початок звільнення від яких приписується Гіппократу, то можна зрозуміти, як важко було шляхом об'єктивного спостереження та вивчення створювати науку про жінку (гінекологію) в умовах перших соціальних формацій людського суспільства, як важко тоді було проникнути в «таємниці жіночого ества» з усіма його анатомічними та фізіологічними особливостями, у «таємниці», які суворо (аж до страти порушника) оберігалися законом і звичаєм.

Дуже довго в усіх країнах та в усіх народів інтимні сторони фізіологічного життя жінки підпорядковувалися саме жінкам, найчастіше літнім. Жінки були позбавлені можливості здобувати будь-які медичні знання, займалися повивальним мистецтвом і надавали допомогу при жіночих хворобах, виходячи з переказів старовини, власного досвіду та розуміння. Ця допомога базувалася на марновірстві, втручанні надприродних сил і зводилася до деяких шкідливих і непотрібних за-

ходів, які не мали нічого спільного з медициною. Це не могло не позначитися і на розвитку уявлень про анатомію та фізіологію жіночих статевих органів. Дані історії свідчать, що стародавні лікарі протягом тривалого часу вважали піхву не окремим органом, а частиною матки.

З анатомічних знань асиро-вавилонян відомі зображення зовнішніх геніталій жінки. З певною часткою ймовірності прийнято вважати, що асиро-вавилонянам був відомий рак молочної залози. Про те, що їм був відомий рак жіночих статевих органів, вказівок у літературі ми не знайшли.

Можна припустити, що стародавнім єгиптянам, які бальзамували трупи померлих, була відома будова жіночих статевих органів. Дійсно, вивчення чотирьох єгипетських папірусів медичного змісту, що мали відношення до гінекології та акушерства, дозволило дослідникам зробити висновок, що стародавні єгиптяни були знайомі з анатомією жіночих статевих органів і розрізняли вульву, піхву, матку і яєчники. В одному з цих папірусів (2000 р. до н. е.) є вказівки на хворобу «немсу», при якій жінка відчуває біль при ходьбі та від неї тхне горілим м'ясом. Отже, ми можемо припустити, що стародавнім єгиптянам був відомий рак жіночих статевих органів. У іншому папірусі (1500 р. до н. е.), очевидно, також йдеться про рак матки: «Коли ти досліджуєш жінку, іде від неї щось, як вода, осад якого — як тепла кров».

В Індії пізніше вийшли енциклопедичні праці лікарів Атреха, Чарака і Сушрути. Хоча індуські лікарі складно описували жіночі статеві органи, все ж ми можемо дійти висновків, що вони розрізняли піхву та матку. Піхву за формою порівнюють із мушлею равлика, нормальна довжина піхви дорівнює 12 поперечним пальцям. Вона замикає собою матку, формою нагадуючи рот риби.

У китайській медицині є окремі трактати, з яких можна зрозуміти, що китайські лікарі також розрізняли піхву та матку. «Подібно квітці ненюфара на стеблі, спочиває матка на піхві», — так образно звучить опис співвідношень матки та піхви у медицині Давнього Китаю.

З викладеного можна зробити висновок, що представники стародавньої східної медицини мали досить правильне розуміння про будову жіночих статевих органів, а також відрізняли піхву від матки і знали про рак жіночих статевих органів.

Культура на Заході розвивалася під впливом культури Греції, а пізніше — Риму, а розвиток культури, науки та мистецтва ішов там своїми шляхами, які дещо відрізнялися від шляхів Сходу.

Стародавній лікар, він же жрець, черпав свої знання з анатомії під час релігійних обрядів, якими на низьких щаблях розвитку людства було жертвопринесення тварин. За аналогією з тваринами, будову яких він бачив при жертвопринесенні, лікар формував своє уявлення про будову людського тіла. Це позначилося на основних положеннях анатомії стародавніх греків і римлян; особливо вплинуло на їхні анатомічні уявлення про жіночі статеві органи, надовго спотворивши та переплутавши анатомічні співвідношення. Таке перекручування сталося тому, що стародавні греки і римляни не досліджували людські трупи та без

змін переносили анатомічні пропорції статевих органів самок тварин на жінку. Саме тому ще до Гіппократа в заснованих на той час у Греції медичних школах, особливою популярністю серед яких користувалися школи в Іонії, Кротоні (південна Італія), Кірені (Африка) та на острові Кнідос, видатні їх представники шляхом розсічення тварин досліджували анатомічні співвідношення внутрішніх органів.

Так, наприклад, учень Піфагора Алкмеон із Кротону (500 р. до н. е.) і Діоген з Аполлонії (430 р. до н. е.), а також Демокріт і Гіппон (V ст. до н. е.), описуючи жіночі статеві органи, згадували про роги матки. Гіппократ, добре розрізняючи зовнішні статеві органи (соромітні губи, піхвовий вхід, промежину та «венерин пагорб»), не відрізняв піхву від матки і вважав її частиною матки, її «горлом».

Хоча Гіппократ і був добре обізнаний із симптомами, перебігом і наслідками раку, зокрема при його локалізації у статевих органах жінки, проте для нас цілком очевидно, що первинний рак піхви розглядався ним як рак матки і не міг бути виділений у захворювання окремої локалізації.

У 320 р. н. е. Птолемей I заснував у Олександрії медичну школу, що була першим місцем, де почала розвиватися анатомія людини. Очевидно, з цього часу анатомічні уявлення про жіночі статеві органи стали поступово наближатися до реальних. Так, Руф Ефеський (I ст. до н. е.) застосував уже термінологію для позначення окремих органів: піхва у нього називалася словом «кольпос», уперше згадується про клітор, матка відмежована від піхви.

Сорану Ефеському, що жив у II ст. н. е., приписується розтин людських трупів. Соран установив, що, на противагу дворогій матці тварин, матка жінок має кулясту форму. Він розрізняв рот, горло та шию і розташовану ближче до пупка частину матки, що вагітніє. Саму піхву як частину матки описано у вигляді високого циліндра, який кінчається у незайманих дівчат сухожилливою плівкою, що являє собою дуже вузьку складчасту перетинку. Таким чином, Соран, очевидно, першим описав незайману плівку, але піхву він усе ще вважав частиною матки. Можливо, саме тому відоме вже Сорану піхвове дзеркало називалося матковим дзеркалом. У працях Сорана «Про жіночі хвороби» містяться анатомічні відомості, з яких опис матки не можна зрозуміти без опису піхви як одного цілого з нею. Отже, багато які із захворювань, що стародавніми лікарями розглядалися як захворювання матки, насправді могли бути захворюваннями шийки матки або піхви.

Нарешті, Клавдій Гален, авторитет якого визнавався протягом 1500 років, також відрізняв піхву від матки. При цьому він називав піхву словом «кольпос», проте вважав піхву та матку одним цілим.

Арабська медицина — це рубіж між медициною стародавнього класичного періоду та медициною епохи Відродження. Вчення Корану забороняло розтин, розсічення людських трупів. Тому арабські лікарі займалися переважно інтерпретацією праць стародавніх лікарів, особливо Галена. Кі-

нець IX, а також X та XI ст. можна вважати розквітом арабської медицини.

Арабський лікар IX–X ст. Разес у своїй праці «Вмістилице медицини» говорив про матку, що складається з двох порожнин, які з'єднуються за допомогою отвору, а з боків матки розташовані роги і яєчники. Отже, піхву він сприймав як одну із порожнин матки. Можливо, тому у нього немає вказівок на рак піхви, незважаючи на наявний опис раку матки, де розрізняються дві його форми — з виразками та без них. Такий самий опис матки дав знаменитий лікар, «князь лікарів» Авіценна у своїй праці «Канон медицини», незважаючи на те, що арабським лікарям досить добре були відомі ушкодження піхви при пологах і дефлорації. Так, наприклад, Авензоар, що описав рак стравоходу, шлунка, прямої кишки та запропонував для медичної практики зонд, робив навіть зашивання розривів піхви, при цьому для швів застосовував волосини. Він же уперше запропонував пластику піхви. Таким чином, достатньо було б ще кількох спостережень і зіставлень, щоб досягти правильного розуміння анатомічних співвідношень жіночих статевих органів.

В епоху Середньовіччя войовнича християнська релігія гнобила будь-який світлий прояв людського розуму. Були забуті й поховані всі колишні досягнення людського генія. Схоластика, містицизм, метафізика вважалися джерелами істини та науки. Магія, алхімія, теологія відігравали головну роль у медицині. Єдиний спосіб вивчення анатомії людини — розтин трупів — карався стратою, і папа Боніфатій VIII (XIII ст.) відлучав від церкви тих, хто розтинав людські трупи або виварював людські кістки. Церква прагнула підкорити собі все, у тому числі й медицину, в історії якої цей період визначається в Європі як період чорнечої, монастирської медицини.

Створення університетів у західних країнах хоч і внесло свіже повітря, усе ж таки всі ці вищі школи відчували на собі жорстоку і владну руку церкви, що й визначало напрям їхньої діяльності. У цих школах медицина вивчалася теоретично, за даними стародавніх авторів. Практична сторона справи зовсім не викладалася, і тільки вкрай рідко демонструвалися трупи злочинців.

На якому низькому шаблі розвитку була тоді анатомія жіночих геніталій, видно з таких слів французького хірурга XIV ст. Генріха Мондевіля: «Матка є орган складний, сім'яносний, нервовий, холодний і сухий; це дітородний апарат у жінок, подібний до дітородного апарату у чоловіків, тільки він закинутий назад. Шийка матки — статевий член чоловіка, матка — мошонка, і вона поводить ся стосовно статевого члена так само, як цей останній до сечівника. Матка утворена з двох оболонок, складених, як такі ж шлунка та з тією самою метою. Матка лежить на прямій кишці, унизу, між цією останньою, міхуром та іншими кишками. Сенс такого положення полягає в тому, щоб захистити зародок від шкідливих впливів ззовні. Матка у жінок має тільки дві порожнини, або комірочки, відповідно двом соскам на грудях». Даний опис з усією безсумнівною переконує нас у тому, що в XIV ст. піхва вважалася шийкою матки та прийма-

лася за одну з її порожнин. Зображення внутрішніх статевих органів жінки в анатомічних працях того часу теж ясно вказують на примітивність уявлень про будову жіночих геніталій і документально підтверджують, що піхву вважали шийкою матки.

Але протягом усього Середньовіччя людство наполегливо прагнуло до пізнання. Ризикуючи життям, передові представники прогресивної думки віддавали себе науці, вносили нові та нові крупики до скарбниці людських знань.

В епоху Відродження з'явилася ціла плеяда дослідників, у тому числі в галузі анатомії. Анатом Везалій описав кістковий таз і анатомію жіночих статевих органів у нормальному та вагітному стані. Він відновив забуте положення про те, що матка жінки не дворога і має одну порожнину. Везалій відрізняв піхву від матки, але все ще вважав ці обидва органи одним цілим. У 1543 р. він писав: «У матці ми розрізняємо дно і шийку. Шийка матки від зовнішніх статевих органів спрямована прямо вгору, у напрямку до передньої стінки, паралельно прямій кишці; там маткова шийка в дно або саме дно в шийку переходять».

Габріель Фаллопій докладно вивчив статеві органи жінки. Він остаточно затвердив, що піхва є анатомічним органом (*sinus pudendum femineum*), що веде до матки. Наприкінці XVI ст. Бартоломео Євстахій у своїх таблицях, виконання яких приписується відомому художнику Тиціану, дав подібне зображення анатомії жіночих статевих органів та їх судинної і нервової систем. З наведеного короткого історичного огляду можна зробити висновок, що Фаллопій вніс остаточно ясність у розуміння анатомічних співвідношень матки і піхви (XVI ст.).

Якщо у наш час завдяки успіхам медицини зникли деякі епідемічні хвороби та підвищилася середня тривалість життя, внаслідок чого рак — хвороба, що виявляється частіше у людей літнього віку, — набув значної питомої ваги, то, звичайно, зовсім не такими були справи у XVII та XVIII ст. У ті часи, коли ще не було відкриттів Пастера, коли цілі селища, міста і країни спустошувалися епідеміями заразних хвороб, коли велика кількість жінок гинула від «пологової гарячки», коли діагностика злоякісних пухлин була на низькому рівні, таке захворювання, як рак, здавалося порівняно рідкісним.

Безсимптомність початкових стадій раку і те, що хворі пізно звертаються до лікаря, є, як відомо, причинами задоволеності хвороби. Сором'язливість як причина пізнього відвідування лікаря і сьогодні трапляється серед жінок похилого віку, хворих на рак геніталій. Проте ця сором'язливість тільки віддалено нагадує нам про те упереджене ставлення до лікаря, яке панувало в ті далекі часи. Низька культура населення, побутові забобони, низький рівень методів гінекологічного обстеження, недостатня забезпеченість жінок медичною допомогою та повна відсутність будь-яких заходів профілактики ще більше обтяжували становище. Звідси випливає, що всі хворі на первинний рак геніталій зверталися до лікаря, як правило, у задованих стадіях захворювання.

З 70–80-х рр. XIX ст. в усіх російських посібниках з гінекології описуються рак вульви, рак

піхви, рак шийки і тіла матки, рак яєчників і маткових труб, перебіг даних захворювань, методи лікування та власні спостереження авторів. У 80-х рр. XIX ст. гінекологія виростає в самостійну дисципліну, і список гінекологічних операцій, а також показання до них розширюються. З'являється прагнення до радикального видалення і первинної ракової пухлини геніталій.

Радикальну операцію з приводу первинного раку піхви в Росії вперше зробив у 1891 р. В. Ф. Снегірьов. Через 16 років після виконання цієї операції він писав: «Первинний рак піхви — захворювання дуже рідкісне: у моїй практиці я спостерігав усього 9 випадків, і перший, оперований мною у 1891 р. (з тимчасовою резекцією крижової кістки і спільним видаленням матки й піхви), не повернувся, і хвора користується здоров'ям дотепер».

В останні 30 років XIX ст. та у перші роки XX ст. були розроблені майже всі можливі способи оперативних втручань із приводу гінекологічного раку. На жаль, як безпосередні, так і віддалені результати були зовсім невтішними. А такі блискучі результати оперативного лікування, як одержані Снегірьовим і Гіммельфарбом, є унікальними не тільки у вітчизняній, а й у світовій літературі.

Після відкриття рентгенівських променів і радію з'явилися нові можливості боротьби зі злякисними новоутвореннями. Проте минали десятиліття, а на променевою терапію широке коло гінекологів, захоплених пошуками нових радикальних

оперативних втручань, не звертало належної уваги. У всіх посібниках з гінекології аж до середини XX ст. головним вважалося оперативне лікування злякисних пухлин і дуже обережно та непевно згадувалося про променевою терапію. Але поступово, з розвитком техніки й удосконаленням методики, променевою терапія все більше і більше впроваджувалася у практику боротьби зі злякисними новоутвореннями жіночих статевих органів.

Успіхи променевої та хіміотерапії, яких було досягнуто наприкінці минулого століття, спонукали онкогінекологів усього світу переглянути своє ставлення до цих двох видів спеціального лікування. Автори присвятили цим методам два окремих розділи даного навчального посібника. Сьогодні у стандарти лікування практично всіх онкогінекологічних захворювань включені також променевою та хіміотерапія.

Крім того, сьогодні в усьому світі для лікування онкогінекологічних хворих дуже часто потрібне, як відомо, комбіноване (застосування двох методів спеціального лікування) або комплексне (застосування трьох методів і більше) лікування. І можливо, саме вам, студенту або лікарю-інтерну, що тримає в руках цей навчальний посібник, належатиме наступне фундаментальне відкриття в онкогінекології, яке дасть поштовх принципально новому погляду на проблему злякисних пухлин жіночої статевої сфери, а також новому підходу до супроводу та лікування даної групи населення.

Конкретні цілі заняття

У результаті засвоєння теми студент повинен

знати:

- а) основні тенденції у структурі та динаміку захворюваності на рак вульви;
- б) сучасні теорії виникнення та розвитку раку вульви;
- в) фактори ризику виникнення та розвитку раку вульви;
- г) основні симптоми, характерні для раку вульви на ранніх і пізніх стадіях;
- д) міжнародну класифікацію раку вульви за системою TNM;
- е) необхідні методи лабораторної та інструментальної діагностики раку вульви;
- ж) методи спеціального лікування пацієнок, хворих на рак вульви;
- з) методи профілактики виникнення та розвитку раку вульви;

уміти:

- а) збирати докладний цілеспрямований анамнез для виявлення контингенту пацієнок із ризиком розвитку пухлинної патології вульви;
- б) проводити бімануальний огляд зовнішніх і внутрішніх статевих органів пацієнок у гінекологічному кріслі, а також огляд у дзеркалах;
- в) здійснювати комплексну оцінку результатів лабораторних досліджень і виявляти зміни, характерні для раку вульви;
- г) проводити комплексну оцінку результатів інструментальних досліджень і виявляти зміни, характерні для раку вульви;
- д) правильно встановлювати стадію раку вульви відповідно до міжнародної класифікації за системою TNM;
- е) розробляти правильний алгоритм супроводу пацієнок із верифікованим раком вульви залежно від стадії процесу;
- ж) здійснювати заходи з первинної профілактики раку вульви серед населення.

1.1. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ РАКУ ВУЛЬВИ

У структурі захворюваності та смертності з-поміж усіх злоякісних пухлин жіночих статевих органів рак вульви посідає четверте місце (3–5 %), і в останні роки захворюваність на дану патологію має тенденцію до зростання. Рак вульви — злоякісне новоутворення, яке може з'явитися на будь-якій ділянці зовнішніх статевих органів жінки, але найчастіше зазнають ураження великі або малі статеві губи. Незважаючи на простоту і легкість діагностики та збільшення частоти виявлення раку вульви *in situ* (стадія 0) більше ніж удвічі за останні 20 років, зустрічальність інвазивного плоскоклітинного раку вульви залишається стабільною та не має тенденції до зниження. Сьогодні відомо, що при своєчасному виявленні (0, I та II стадії) та лікуванні середній показник 5-річної виживаності хворих на рак вульви становить приблизно 70 %. При цьому у хворих з інтактними лімфатичними вузлами (0, I та II стадії) цей показник становить близько 90 %, тимчасом як при залученні до патологічного процесу лімфатичних вузлів 5-річна виживаність знижується до 50 %. Середній вік хворих на рак вульви до моменту виявлення захворю-

вання — 68 років, найбільший порівняно з середнім віком пацієнок з іншими пухлинами органів репродуктивної системи. У дівчаток і жінок репродуктивного віку рак вульви трапляється рідко. У міру старіння, особливо в осіб після 70 років, імовірність виникнення його зростає, а після 85 років майже сягає рівня захворюваності на рак шийки та тіла матки. Таким чином, рак вульви — хвороба жінок літнього і старечого віку, як правило, 60–75 років.

Характерною особливістю раку вульви є повільний ріст протягом багатьох років. Приблизно у 90 % випадків рак вульви за гістологічною будовою — плоскоклітинний. Друге за частотою місце посідає меланома, що локалізується на ділянці малих статевих губ або клітора. Серед інших гістотипів раку вульви трапляються аденокарцинома, «бородавчаста» карцинома, базально-клітинний рак, рак Педжета.

1.2. ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ РАКУ ВУЛЬВИ

Серед основних причин, що сприяють виникненню та розвитку раку вульви, сьогодні істотними є такі:

а) вік жінок (три чверті жінок, хворих на рак вульви, належать до вікової категорії старше 50 років, дві третини — старше 70 років);

б) хронічні запальні захворювання вульви;

в) носійство вірусу папіломи людини (ВПЛ);

г) носійство вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ);

д) склерозивний лишай (спричинює свербіж вульви, збільшуючи тим самим ризик виникнення раку вульви);

е) меланома або атипичний невус «поза зоною вульви» у сімейному анамнезі;

ж) низький соціально-економічний статус жінки;

з) інтраепітеліальна неоплазія вульви;

и) рак геніталій іншої локалізації;

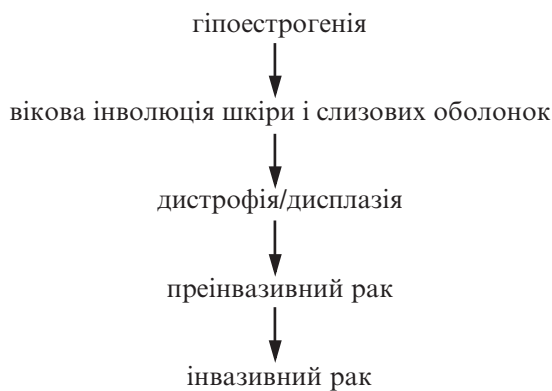
к) куріння.

Сьогодні існують *дві патогенетичні теорії* розвитку раку вульви.

1. *Теорія ендокринно-обмінних порушень.* Найчастіше рак вульви виникає на фоні дистрофічних порушень вульви (крауроз, лейкоплакія). У таких хворих часто виявляють ендокринно-обмінні порушення: пізні статеве дозрівання (пізні менархе), раннє настання менопаузи, порушення вуглеводного та жирового обміну (цукровий діабет, ожиріння), гіпокортицизм, гіпертонічна хвороба.

2. *Теорія про роль екзогенних факторів.* У більшості досліджень відзначається зв'язок між розвитком раку вульви і такими вірусними інфекціями, як ВПЛ та герпесна інфекція (ВПГ-2).

У цілому механізм розвитку раку вульви можна представити так:



1.3. КЛАСИФІКАЦІЯ РАКУ ВУЛЬВИ

Класифікація раку вульви за системою TNM (6-те видання, 2003 р.)

T — первинна пухлина

T_x — недостатньо даних для оцінки первинної пухлини;

T₀ — первинна пухлина не визначається;

T_{is} — преінвазивна карцинома (*carcinoma in situ*);

T1 — пухлина обмежена вульвою та (або) промежиною, не більше 2 см у найбільшому вимірі;

T1a — пухлина обмежена вульвою та (або) промежиною, не більше 2 см у найбільшому вимірі, глибина інвазії не більше 1 мм;

T1b — пухлина обмежена вульвою та (або) промежиною, не більше 2 см у найбільшому вимірі, глибина інвазії більше 1 мм;

T2 — пухлина обмежена вульвою та (або) промежиною більше 2 см;

T3 — пухлина будь-якого розміру, що поширюється на нижню частину уретри та (або) піхву чи анальне кільце;

T4 — пухлина будь-якого розміру, що поширюється на кожну з таких структур: на слизову оболонку верхньої частини сечовода та (або) сечового міхура, та (або) прямої кишки, та (або) пухлина, фіксована до кісток таза.

N — **регіонарні лімфатичні вузли** (регіонарні лімфатичні вузли пахвинні та стегнові)

N_x — недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів;

N0 — немає ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

N1 — є метастази в регіонарних лімфатичних вузлах з одного боку;

N2 — є метастази в регіонарних лімфатичних вузлах з обох боків.

M — **віддалені метастази**

M_x — недостатньо даних для визначення віддалених метастазів;

M0 — віддалені метастази не визначаються;

M1 — є віддалені метастази.

pTNM — **патоморфологічна класифікація** (категорії pT, pN та pM відповідають категоріям T, N, M)

G — **гістопатологічна градація**

G_x — ступінь диференціації пухлини не може бути визначений;

G_B — погранична злоякісність;

G1 — високий ступінь диференціації;

G2 — середній ступінь диференціації;

G3 — низький ступінь диференціації;

G4 — недиференційована пухлина.

Групування за стадіями

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія IA	T1a	N0	M0
Стадія IB	T1b	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Стадія IVA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4	Будь-яке N	M0
Стадія IVB	Будь-яке T	Будь-яке N	M1

1.4. КЛІНІЧНА КАРТИНА РАКУ ВУЛЬВИ

Головними симптомами раку вульви є:

— постійний свербіж або подразнення на ділянці вульви;

— зміна кольору та форми вульви;



Рис. 1.1. Рак вульви



Рис. 1.2. Рак вульви, екзофінний ріст

- гнійні або кров'яністі виділення, які не є менструальними;
- сильне печіння або біль (при проростанні пухлини у прилеглі тканини);
- шкіра вульви стає блідою та горбистою;
- наявність пухлини і болючих виразок на ділянці вульви (рис. 1.1, 1.2).

Слід звернути увагу на кілька особливостей, характерних для раку вульви, таких як мультицентричність росту (часто розвивається кілька осередків, що виникають синхронно або метакронно), більша агресивність пухлин, які локалізуються на ділянці клітора, а також чітка етапність і послідовність клінічного перебігу (фонові дистрофічні процеси, дисплазія, преінвазивний рак, мікроінвазивний рак, місцевий інфільтруючий ріст і раннє метастазування, поширення на суміжні органи, лімфогенна дисемінація).

Найчастіше рак вульви уражує великі статеві губи, клітор, малі статеві губи, задню спайку, парауретральну зону, бартолінову залозу. Мультицентричне ураження відзначається у 20 % випадків. Пухлина може бути у вигляді горбистого розростання, плескатої виразки з валикоподібними краями або вузла в товщі тканин вульви. Як правило, злоякісні новоутворення вульви представлені плоскоклітинним раком (85–90 %).

Пухлина поширюється по поверхні тканини та шляхом метастазування в регіонарні лімфовузли (пахвинні, стегнові), а потім у тазові лімфовузли. У хворих на рак вульви I стадії частота ураження регіонарних лімфовузлів становить 8,9 %, II стадії — 25,3–35 %, III — 31,1–55 %. Гематогенна дисемінація раку вульви — велика рідкість, при цьому метастази можуть бути в легенях, печінці та кістках. Виняток становлять меланобластоми, для яких характерне поєднання лімфогенного та гематогенного дисемінування (рис. 1.3).

Фонові та передракові захворювання вульви. Своєчасне виявлення фонових і передракових захворювань вульви та радикальне їх лікування не

становлять особливих труднощів, лікування легко здійснюване, легко переноситься, цілком доступне для широких верств населення в нашій країні. До таких захворювань зараховують: гострокінцеві кондиломи, крауроз, лейкоплакію вульви.

Гострокінцеві кондиломи — фонове захворювання вульви, яке виявляється найбільш часто. Гострокінцеві кондиломи спостерігаються переважно у молодих жінок. Вони становлять собою гострі бородавчасті виступи, що нерідко зливаються у великі бляшки.

Крауроз — хронічний старечо-склеротичний стан вульви. Проявляється старінням (атрофією) тканин вульви, що можна уточнити мікроскопічно. Візуально виражається у зморщуванні великих і малих статевих губ, клітора, у звуженні входу в піхву та зовнішній отвір уретри. Шкірно-слизові покриви стоншені, блискучі, сухі, нагадують пергамент. Проявляється крауроз свербінням, яке є найбільш вираженим на ділянці клітора та промежини і посилюється вночі.

Лейкоплакія вульви часто розвивається паралельно з краурозом, але може бути і самостійним



Рис. 1.3. Шляхи метастазування раку вульви

захворюванням. Симптоми лейкоплакії та краурозу подібні. При лейкоплакійних бляшках морфологічно нерідко виявляється передракове захворювання — дисплазія. Виявлено, що у 10 % хворих на крауроз і у 20 % осіб із лейкоплакією, які не лікувалися з приводу цих захворювань, виникає дисплазія або рак. Лейкоплакія характеризується білими плямами, обмеженими шкірою або слизовою оболонкою вульви. При поглибленому медичному обстеженні цих плям нерідко виявляють зміни, характерні для передракових станів або раку. Тривале спостереження та симптоматичне лікування хворих при краурозі та особливо при лейкоплакії без застосування спеціальних медичних досліджень, які дають можливість виключити початкові форми раку, — головна причина помилок, що зумовлюють поширеність пухлинного процесу до моменту розпізнавання захворювання.

До передпухлинних захворювань вульви зараховують дисплазії. Їх можна виявити тільки морфологічним (цитологічним або гістологічним) методом дослідження.

1.5. ДІАГНОСТИКА РАКУ ВУЛЬВИ

Основним методом діагностики раку вульви є біопсія пухлини з подальшим гістологічним дослідженням. Цитологічне дослідження мазків — відбитків з поверхні виразки та мазків, узятих з підозрілої ділянки слизової оболонки, має велике значення в скринінгу раку вульви, але таке дослідження не завжди інформативне та не виявляє патологічних процесів, які почалися в глибоких шарах епідермісу (дисплазія, преінвазивний рак). Для оцінки стану регіонарного лімфатичного апарату рекомендується використовувати пункційну біопсію пахвинних лімфатичних вузлів і лімфографію. Важливим методом діагностики раку вульви є вульвоскопія.

При проведенні стадіювання застосовуються такі методи дослідження:

— огляд органів малого таза: піхви, шийки матки, матки, фаллопієвих труб, яєчників і прямої кишки. Для виявлення ознак захворювання у піхву та шийку матки також вводять гінекологічне дзеркало, беруть мазки з поверхні шийки матки та з цервікального каналу. Під час бімануального огляду лікар вводить усередину піхви два пальці, а іншою рукою прощупує низ живота для визначення розміру, форми та розташування, консистенції, болючості, рухливості матки і яєчників. З метою виявлення пухлин й аномальних утворень виконується пальпація прямої кишки;

— цистоскопія — процедура огляду сечового міхура та сечовода (уретри) на предмет наявності аномальних утворень. При проведенні огляду в сечовий міхур через уретру вводять цистоскоп (тонку трубку, оснащену джерелом світла), в разі потреби беруть зразки тканини для гістологічного дослідження;

— ректороманоскопія — дослідження прямої кишки та ділянки заднього проходу за допомогою проктоскопа (тонкої трубки, оснащеної джерелом

світла), при необхідності здійснюють біопсію тканини для гістологічного дослідження;

— рентгенологічне дослідження — за допомогою рентгенівських променів (особливо випромінювання), які пропускають через організм людини, отримують на плівці зображення внутрішніх органів. Під час стадіювання раку вульви проводять рентгенологічне дослідження органів і кісток грудної клітки;

— внутрішньовенна пієлограма — рентгенологічне дослідження нирок, уретри та сечового міхура з метою виявлення пухлини. Процедура передбачає введення у вену спеціального барвника, що не пропускає рентгенівських променів, після чого роблять кілька рентгенівських знімків, які дозволяють виявити ущільнення. Дану процедуру також називають внутрішньовенною урографією;

— комп'ютерна томографія (КТ) — серія рентгенівських знімків внутрішніх органів під різним кутом. Знімки з'являються на екрані монітора комп'ютера, приєданого до рентгенологічного апарата. Перед початком процедури пацієнту іноді вводять (внутрішньовенно або орально) спеціальний барвник, що полегшує огляд тканин. Процес також відомий як комп'ютеризована томографія та комп'ютерна аксіальна томографія;

— магнітно-резонансна томографія (МРТ) — процедура, при якій для одержання зображень різних ділянок організму застосовується магнітне та радіовипромінювання. Метод також може називатися «ядерно-магнітний резонанс» (ЯМР).

1.6. ЛІКУВАННЯ РАКУ ВУЛЬВИ

Для лікування раку вульви використовують такі спеціальні методи: хірургічний, променеви, комбінований. Вибір методу лікування залежить від стадії захворювання, клінічної форми, віку та загального стану хворої (табл. 1.1–1.5).

При **0 стадії** захворювання виконують просту вульвектомію. Двобічну пахвинно-стегнову лімфаденектомію виконують при локалізації пухлини на ділянці клітора через його інтенсивне кровопостачання.

При **I, II та III стадіях** застосовується комбінований метод лікування (вульвектомія з пахвинно-стегною лімфаденектомією + променева терапія) або променева терапія (рис. 1.4).

При **IV стадії** раку вульви виконують променеву терапію за індивідуальним планом і хіміотерапію («Блеоміцин», «Олівоміцин», «Циклофосфан»).

Комбіноване лікування раку вульви

При **II стадії** виконують радикальну вульвектомію з двобічною пахвинно-стегною лімфаденектомією. При локалізації пухлини на ділянці клітора необхідна пахвинно-стегново-клубова лімфаденектомія. Доцільність післяопераційної променевої терапії визначають з урахуванням несприятливих факторів прогнозу після гістологічного



Рис. 1.4. Стан після операції з приводу раку вульви

вивчення первинної пухлини та регіонарних лімфатичних вузлів.

Показання для післяопераційного опромінення регіонарних зон:

- два або більше мікрометастазів у пахвинних лімфовузлах;
- один або більше макрометастазів (діаметром більше 10 мм);
- екстракапсулярний ріст.

Променеву терапію на пахвинно-стегнові зони проводять електронним пучком і гамма-випромінюванням, СОД — 46–50 Гр, опромінення малого таза — 40–50 Гр.

Виконання двобічної клубово-обтураторної лімфаденектомії при наявних множинних метастазах вірогідно поліпшує результати порівняно з післяопераційним опроміненням цих зон.

У III стадії при резектабельних процесах (T1/T2, N1, M0) лікування слід починати з хірургічного втручання в обсязі радикальної вульвектомії з двобічною пахвинно-стегною або пахвинно-стегново-клубовою лімфаденектомією. У післяопераційному періоді проводять дистанційне опромінення на пахвинно-стегнові зони та лімфатичні вузли малого таза, СОД — 50 Гр. При наявності клітин пухлини по краю резекції первинної пухлини проводять опромінення вульварного кільця, СОД — 40–50 Гр. При місцевому поширенні карциноми вульви (T3) для підвищення резектабельності спочатку проводять променеву або хіміопроменеву терапію як I етап комбінованого лікування. Після цього визначають можливість хірургічного лікування. Проводять опромінення вульви електронним пучком (СОД — 35–40 Гр) і на зони

регіонарного метастазування при клінічно зумовлених метастазах у лімфатичних вузлах (СОД — 40 Гр).

При хіміопроменевому лікуванні для посилення ефекту променевої терапії використовують «5-Фторурацил» та «Цисплатин» як радіомодифікатори. Можливості лікування IV стадії раку вульви (місцево розповсюджені форми) дуже обмежені та залежать від розповсюдження пухлини, яка може поширюватися на уретру, піхву, сечовий міхур, пряму кишку з інфільтрацією клітковини.

Якщо можливо, проводять радикальну вульвектомію та екзентерацію малого таза з видаленням сечового міхура, прямої кишки (залежно від розповсюдження пухлини), екстирпацією матки та піхви.

Якщо проростання сечового міхура та прямої кишки відсутні, можна виконувати радикальну вульвектомію з подальшою променевою терапією на зони регіонарного метастазування. Якщо уражена піхва, та проводять внутрішньопорожнинну гамма-терапію.

Якщо пухлина нерезектабельна, лікування починають з променевої або хіміопроменевої терапії і потім, якщо це стає можливим, виконують операцію.

Променева терапія раку вульви. Незважаючи на те, що методики опромінення удосконалюються і використовуються високоенергетичні види випромінювання та електронного пучка, досить висока радіорезистентність раку вульви та часте виникнення променевих ускладнень обмежують терапевтичні можливості променевої терапії. У зв'язку із цим променева терапія як монотерапія може використовуватися за наявності протипоказань до операції.

Опромінення вульви проводять електронним пучком, СОД — 36–40 Гр. Використання електронів різної енергії дозволяє адекватно впливати на пухлину та зменшувати променеве навантаження на здорові тканини. Після затихання променевої реакції виконують другий етап променевої терапії — брахітерапію: аплікаційну, внутрішньотканинну або внутрішньопорожнинну, залежно від локалізації залишкової пухлини, до СОД 60–70 Гр.

Опромінення зон регіонарного метастазування проводять до СОД 40 Гр, з подальшим опроміненням метастатично уражених лімфовузлів зі зменшеного поля до СОД 60 Гр.

Подальший супровід. Після застосування вищеписаних методів лікування необхідно динамічно спостерігати за хворими не менше 1 разу на 3 міс. у перший рік, 1 разу на 4–5 міс. протягом другого року, потім 1 раз на 6 міс., застосовуючи клінічний, ультразвуковий і рентгенівський методи дослідження.

При I стадії захворювання показники п'ятирічної виживаності становлять приблизно 68–75 %, при II — 42–49 %, при III — 27–35 %, при IV стадії — 3–12 %.

При локалізації пухлини в зоні клітора цей показник становить 45 %, на ділянці великих статевих губ — 56 %, на ділянці малих статевих губ — 69 %.

**Стандарти обстеження та лікування хворих на рак вульви
(Наказ МОЗ № 554 від 17.09.2007 р.)**

Таблиця 1.1

Стандартне обстеження хворих

Умови обстеження	ЛПЗ загальнолікарняної мережі	Консультативна поліклініка спеціалізованої установи	Стаціонар спеціалізованої установи
Обстеження при диспансеризації хворих	Терміни обстеження	3–10 днів	До 8 днів
	Обсяг обстежень	<ol style="list-style-type: none"> Фізикальне обстеження Гінекологічне ректовагінальне дослідження Загальний та біохімічний аналіз крові, аналіз сечі Кольпоскопія Цитологічне дослідження Біопсія Ультразвукове дослідження Обстеження на ВПЛ, сифіліс, вірусний гепатит Електрокардіографія Рентгенографія органів грудної клітки 	<ol style="list-style-type: none"> Фізикальне обстеження Гінекологічне ректовагінальне дослідження Вульвоскопія Консультація щодо морфологічних препаратів з ЛПЗ Біопсія новоутворення з морфологічним дослідженням (при відсутності морфологічного підтвердження пухлини) УЗД Ректороманоскопія При необхідності фіброгастроудоденоскопія Комп'ютерна томографія За показаннями сцинтиграфія Консультація хіміотерапевта, радіолога, анестезіолога Консультації інших фахівців — за показаннями
Обстеження при диспансеризації хворих	Кратність обстеження	Обов'язкові огляди кожні 3 місяці протягом першого року, наступні 2 роки — 2 рази на рік, із застосуванням спеціальних обстежень	3 дні
	Обсяг обстежень	<ol style="list-style-type: none"> Фізикальне і гінекологічне обстеження Цитологічне дослідження Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, заочеревинного простору, малого таза та регіонарних лімфатичних вузлів 	<ol style="list-style-type: none"> Посилене обстеження проводиться при необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі
Можливі додаткові обстеження (проводяться при достатньому матеріально-технічному забезпеченні закладу або коштом хворого)	Обстеження на наявність ВПЛ		

Таблиця 1.2

Схеми стандартного лікування хворих на рак вульви

Стадії захворювання	Обсяг стандартного лікування	Ліжко-дні до лікування	Загальний ліжко-день	Ускладнення, %	Летальність, %
Стадія I T1is-1a-N0M0	1. <i>Хірургічне лікування</i> — криодеструкція, висічення пухлини ≥ 1 см або радикальна вульвектомія (мультицентричне ураження). Радикальна вульвектомія.	До 1	До 10 До 14	— До 10	— До 0,5
Стадія I T1is-1a N0M0 (клітор)	<i>Хірургічне лікування</i> — розширена вульвектомія (радикальна вульвектомія доповнена пахвинною лімфаденектомією)				
Стадія II — T1-2N0M0 при T2 < 4см	<i>Хірургічне лікування</i> — розширене вульвектомія (радикальна вульвектомія доповнена пахвинною лімфаденектомією).				
Стадія II — T2N0M0 при T2 > 4 см	<i>Комбіноване або комплексне лікування:</i> 1. <i>Неоад'ювантна хіміотерапія:</i> системна хіміотерапія з використанням цисплатину, блеоміцину, флуороурацилу, або <i>передопераційна променева терапія в дозі 30 Гр на зону первинного осередку</i> з подальшим втручанням після ліквідації променевих реакцій. 2. <i>Хірургічне лікування</i> — розширена вульвектомія (радикальна вульвектомія доповнена пахвинно-стегновою лімфаденектомією). 3. <i>Ад'ювантна променева терапія</i> — на зону первинного осередку, РОД 2,0 Гр до СОД 40 Гр	До 3	До 14 До 21 До 14 До 35	До 10 До 10 До 20 До 10	До 1 До 1 До 1 До 1
Стадія II-III — T2-3N0M0	<i>Комбіноване або комплексне лікування:</i> 1. <i>Неоад'ювантна хіміотерапія</i> системна або регіональна хіміотерапія 2. <i>Хірургічне лікування</i> — розширена або комбінована (з резекцією суміжних органів — уретри, анального сфінктера, частини піхви) вульвектомія. 3. <i>Ад'ювантна променева терапія</i> — опромінення зони первинного осередку, РОД 2,0 Гр до СОД 40 Гр	До 3	До 14 До 21 До 14 До 35	До 30	До 2
Стадія III-IVA — T2-3N1M0-1	<i>Комбіноване або комплексне лікування:</i> 1. <i>Неоад'ювантна хіміотерапія</i> системна або регіональна хіміотерапія або <i>передопераційна променева терапія в дозі 30 Гр на зону первинного осередку</i> з подальшим хірургічним втручанням після ліквідації променевих реакцій. 2. <i>Хірургічне лікування</i> — розширена або, за наявності показань, комбінована (з резекцією суміжних органів — уретри, анального сфінктера, частини піхви) вульвектомія, доповнена здухвинною лімфаденектомією. 3. <i>Ад'ювантна променева терапія</i> — опромінення зони первинного осередку та шляхів метастазування (при розмірах пухлини > 4 см і при гістологічно підтвердженому ураженні регіонарних лімфатичних вузлів) РОД 2,0 Гр до СОД 40 Гр. 4. <i>Ад'ювантна хіміотерапія (системна)</i> — з використанням цисплатину, флуороурацилу, блеомицину. У випадках загальних протипоказань до хірургічного лікування — променева та хіміотерапія (з використанням цисплатину, 5-флуороурацилу та блеомицину)	До 3	До 14 До 21 До 14 До 35	До 30	До 2

Стадії захворювання	Обсяг стандартного лікування	Ліжко-дні до лікування	Загальний ліжко-день	Ускладнення, %	Летальність, %
Стадія IVБ (T4N1-2M0)	Обсяг стандартного лікування 1. <i>Променева терапія</i> як самостійний курс — РОД 2 Гр до СОД 60–65 Гр (за два етапи). 2. Паліативна хіміотерапія за вищевикладеними схемами з використанням цисплатину, флуороурацилу, блеомицину. <i>Терапія супроводу</i> : специфічні антитоди (кальцію фоліат), протипротектори, колонієстимулювальні за показаннями, знеболювальні (ненаркотичні, наркотичні), антибактеріальні засоби (за показаннями)	Див. вище	Див. вище	До 10	До 2

Таблиця 1.3

Перелік оперативних втручань у хворих на рак

Основний перелік оперативних втручань	Вид операції	Стадії	Особливості використання
Додатковий перелік втручань, які можуть використовуватися при достатньому матеріально-технічному забезпеченні	Кріодеструкція, вирізання пухлини ≥ 1 см	Стадія 0-I — T0-1N0M0 (крім клітора)	
	Радикальна вульвектомія (мультицентричне ураження)	Стадія 0-I — T0-1N0M0 (крім клітора)	
	Розширена вульвектомія (радикальна вульвектомія доповнена пахвинною лімфаденектомією)	Стадія II — T1 (клітор) та T2N0M0 при T2 < 4 см Стадія II — T2N0M0 при T2 > 4см	
	Розширена або комбінована (з резекцією суміжних органів — уретри, анального сфінктера, частини піхви) вульвектомія	Стадія II-III — T2-3N0M0 Стадія III-IVA — T2-3N1M0-1	

Примітка. Протипоказання до оперативного втручання — термінальний стан хворої.

Таблиця 1.4

Особливості дозування і фракціонування променевої терапії та зон опромінення

Вид лікування	Загальна доза, фракціонування та зони опромінення	Особливості використання
Доопераційна променева терапія	РОД 2 Гр до СОД 30 Гр на зону первинного осередку з подальшим хірургічним втручанням після ліквідації променевих реакцій	
Післяопераційна променева терапія після радикальних операцій	Стадія II–III — Т2-3N0M0 на зону первинного осередку, РОД 2,0 Гр до СОД 40 Гр Стадія III–IVa — Т2-3N1M0-1	
Післяопераційна променева терапія після паліативних операцій	Опромінення зони первинного осередку та шляхів метастазування (при розмірах пухлини > 4 см та при гістологічно підтверженому ураженні регіонарних лімфатичних вузлів) РОД 2,0 Гр до СОД 40 Гр	
Самостійна променева терапія	РОД 2 Гр до СОД 60–65 Гр (за два етапи)	
Променева терапія у схемах хіміопроменевого лікування		

Примітка. У разі загальних протипоказань до хірургічного лікування — променева та хіміотерапія (з використанням цисплатину, 5-флуороурацилу та блеоміцину).

Таблиця 1.5

Схеми медикаментозного лікування (хіміотерапія, гормонотерапія, імунотерапія)

Схема медикаментозного лікування	Особливості використання
Основний перелік схем медикаментозного лікування	Системна хіміотерапія з використанням цисплатину, блеоміцину, флуороурацилу
Додатковий перелік схем (можуть використовуватися при достатньому матеріально-технічному забезпеченні або проводитися коштом пацієнта)	За наявності матеріально-технічного забезпечення лікування закладу регіональна хіміотерапія (ендолімфатична або лімфотропна) за схемою: Метотрексат 20 мг/добу, сумарно 100 мг Циклофосфамід 200 мг/добу, сумарно 1 г 5-флуороурацил 250 мг/добу, сумарно 1,25 г по чергово, протягом 2 тиж. з наступним оперативним втручанням

Примітка. Протипокази до медикаментозного лікування: термінальний стан хворої.

Слід ще раз зазначити, що важливим прогностичним фактором є стан регіонарних лімфатичних вузлів. За наявності метастазів більше п'яти років живуть 44 % хворих, за їх відсутності — 84 %. Показник стійкого лікування при наявності плоскоклітинного незроговілого раку становить 38 %, а при плоскоклітинному зроговілому — 55 %.

1.7. ПРОФІЛАКТИКА РАКУ ВУЛЬВИ

Згідно з патогенетичними механізмами розвитку раку вульви, **первинна профілактика** має бути спрямована на запобігання захворюванню, які передаються статевим шляхом, нормалізацію обмінно-ендокринних порушень, а також гормонального фону в постменопаузальному періоді. Важливим моментом первинної профілактики раку є санітарно-просвітницька робота щодо небезпеки куріння та його ролі у виникненні та розвитку онкологічних захворювань.

До заходів **вторинної профілактики** можна зарахувати своєчасне й адекватне лікування фонових нейродистрофічних процесів, особливо внутрішньоепітеліальної неоплазії вульви.

Напрямки профілактики раку вульви:

— лікування нейродистрофічних процесів (плоскоклітинної гіперплазії та склерозивного лишая) не повинно починатися без гістологічного уточнення діагнозу;

— при плоскоклітинній гіперплазії, що піднімається над поверхнею шкіри (гіпертрофічні та бородавчасті форми), перевагу слід віддавати хірургічному лікуванню, кріодеструкції або застосуванню CO₂-лазера;

— консервативне медикаментозне лікування нейродистрофічних захворювань у разі відсутності ефекту не повинно тривати більше ніж півроку. У цих випадках слід обговорити питання про хірургічне лікування;

— у хворих на нейродистрофічні захворювання при гістологічному дослідженні з високою частотою визначаються дисплазія та преінвазивний рак вульви. Хірургічне лікування дисплазії та раку *in situ* — найефективіший шлях запобігання інвазивному раку вульви;

— розширення показань для хірургічного лікування при дисплазіях вульви;

— розробка методик шадних органозбережувальних операцій і кріо- або лазерної деструкції у хворих молодого віку з дисплазією або преінвазивним раком вульви, що сприятиме сексуальній реабілітації жінок.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Яка динаміка та структура захворюваності на рак вульви у світі та в Україні?

2. Які існують основні теорії виникнення та розвитку раку вульви?

3. Назвіть фактори ризику розвитку пухлинної патології вульви.

4. Перелічіть основні загальні та патогномічні клінічні симптоми раку вульви.

5. Які основні та додаткові методи діагностики раку вульви ви знаєте?

6. Назвіть можливі варіанти спеціального лікування раку вульви залежно від стадії відповідно до класифікації за системою TNM.

7. Перелічіть методи первинної та вторинної профілактики раку вульви.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Для краурозу вульви характерні усі перелічені клінічні симптоми, крім:

- a) зморщування великих і малих статевих губ;
- b) свербіжу на ділянці клітора;
- c) набряку тканин вульви; (+)
- d) звуження входу у піхву;
- e) сухості шкірно-слизових покривів вульви.

2. При хірургічному лікуванні хворих на крауроз і лейкоплакію вульви проводиться:

- a) оваріоектомія;
- b) вульвектомія; (+)
- c) розширена вульвектомія;
- d) лімфаденектомія;
- e) гістеректомія.

3. До передраку вульви зараховують:

- a) дистрофічні процеси;
- b) дисплазію; (+)
- c) гіперплазію епітелію;
- d) склеротичний лишай;
- e) вульвовагініт.

4. Дисплазія вульви характеризується усіма переліченими ознаками, за винятком:

- a) атиpii в усіх шарах багатошарового плоского епітелію, крім поверхневого;
- b) порушення шаруватості шару епітелію;
- c) збереження базальної мембрани;
- d) розпаду клітин. (+)

5. Рак вульви виявляється частіше у жінок:

- a) репродуктивного віку;
- b) у пременопаузі;
- c) у постменопаузі; (+)
- d) незалежно від віку;
- e) до настання менархе.

6. Симптоми раку вульви:

- a) наявність пухлини;
- b) кровоточивість тканин;
- c) гнійні виділення з виразкової поверхні;
- d) свербіж;
- e) усі перелічені. (+)

7. Задавленість раку вульви, як правило, пов'язана:

- a) з пізнім візитом хворої до лікаря;
- b) з відсутністю онкологічної настороженості лікаря;

- с) з помилками діагностики;
 d) з усім переліченим; (+)
 e) нічого з переліченого.
8. Який гістотип частіше виявляється при карциномі вульви?
 a) плоскоклітинний рак; (+)
 b) великоклітинний рак;
 c) світлоклітинний рак;
 d) зроговілий рак;
 e) усі відповіді правильні.
9. Які види гістотипів раку вульви розрізняють?
 a) аденокарциному;
 b) «бородавчасту» карциному;
 c) базально-клітинний рак;
 d) рак Педжета;
 e) усі відповіді правильні. (+)
10. Основні фактори ризику у виникненні та розвитку раку вульви:
 a) хронічні запальні захворювання вульви;
 b) носійство вірусу імунодефіциту людини;
 c) меланома або атипичний невус «поза зоною вульви» у сімейному анамнезі;
 d) рак геніталій іншої локалізації;
 e) усі відповіді правильні. (+)
11. Які основні процеси розрізняють у патогенезі розвитку раку вульви?
 a) гіпоестрогенію;
 b) вікову інволюцію шкіри та слизових оболонок;
 c) дистрофію;
 d) дисплазію;
 e) усі відповіді правильні. (+)
12. Отримано результат гістологічного дослідження: «Рак вульви діаметром не більше 2 см, глибина інвазії 0,1 см. Краї резекції без ознак пухлинного росту». Встановіть правильну стадію пухлини:
 a) III;
 b) IIA;
 c) IA; (+)
 d) IB;
 e) IV.
13. Отримано результат гістологічного дослідження: «Рак вульви діаметром більше 2 см, глибина інвазії 0,4 см. Краї резекції без ознак пухлинного росту». Установіть правильну стадію пухлини:
 a) I;
 b) IIB;
 c) IB; (+)
 d) IA;
 e) III.
14. Отримано результат гістологічного дослідження: «Рак вульви діаметром більше 5 см, глибина інвазії 0,8 см з розповсюдженням на верхню третину уретри. Краї резекції без ознак пухлинного росту». Установіть правильну стадію пухлини:
 a) I;
 b) IIB;
- c) IB;
 d) IV; (+)
 e) III.
15. Які методи діагностики застосовують, щоб установити рак вульви?
 a) цистоскопію;
 b) огляд органів малого таза;
 c) рентгенографію органів грудної клітки;
 d) КТ;
 e) усі відповіді вірні. (+)
16. Як розповсюджується рак вульви в організмі?
 a) тканиною (ракові клітини уражують навколишню здорову тканину);
 b) лімфатичною системою (ракові клітини уражують лімфатичну систему та переміщуються лімфатичними судинами в інші ділянки організму);
 c) кров'ю (ракові клітини уражують вени та капіляри і переміщуються в інші ділянки організму разом із кров'ю);
 d) немає вірної відповіді;
 e) усі відповіді правильні. (+)
17. Які особливості характерні для раку вульви?
 a) мультицентричність росту (часто розвивається кілька осередків, що виникають синхронно або метакронно);
 b) висока агресивність пухлин, що локалізуються в ділянці клітора;
 c) суворі етапність і послідовність клінічного перебігу;
 d) раннє метастазування;
 e) усі відповіді правильні. (+)
18. Які процеси зараховують до фонових?
 a) гострі кондиломи;
 b) крауроз вульви;
 c) лейкоплакію вульви;
 d) різні дистрофічні зміни вульви;
 e) усі відповіді правильні. (+)
19. Який основний метод діагностики раку вульви?
 a) біопсія пухлини з подальшим гістологічним дослідженням; (+)
 b) цитологічне дослідження;
 c) бакпосів;
 d) УЗД органів малого таза;
 e) усі відповіді правильні.
20. Який метод лікування застосовується при 0 стадії раку вульви?
 a) проста вульвектомія; (+)
 b) проста вульвектомія, двобічна пахвинно-стегнова лімфаденектомія;
 c) променева терапія;
 d) хіміотерапія;
 e) усі відповіді правильні.
21. Який метод лікування застосовується при I стадії раку вульви?
 a) проста вульвектомія, двобічна пахвинно-стегнова лімфаденектомія;

- b) вульвектомія з пахвинно-стегною лімфаденектомією + променева терапія; (+)
c) екстирпація матки з придатками;
d) хіміотерапія;
e) усі відповіді правильні.

22. Який метод лікування застосовується при II стадії раку вульви?

- a) проста вульвектомія, двобічна пахвинно-стегнова лімфаденектомія;
b) вульвектомія з пахвинно-стегною лімфаденектомією та променева терапія; (+)
c) екстирпація матки з придатками;
d) хіміотерапія;
e) усі відповіді правильні.

23. До заходів первинної профілактики розвитку раку вульви зараховують:

- a) запобігання ВПЛ;
b) корекція гіпоестрогенії;
c) корекція обмінно-ендокринних порушень;
d) нормалізацію репродуктивної та менструальної функцій;
e) усі відповіді правильні. (+)

24. Які хіміопрепарати використовують при лікуванні вульви?

- a) «5-Фторурацил» і «Цисплатин»; (+)
b) «Карбоплатин»;
c) «Таксані»;
d) «Доксорубіцин»;
e) немає правильної відповіді.

25. Який клінічний симптом характерний для раку вульви, що розвинувся на фоні дистрофічних процесів?

- a) печіння на ділянці вульви;
b) свербіж на ділянці вульви; (+)
c) больові відчуття;
d) кров'янисті виділення зі статевих шляхів;
e) усі відповіді правильні.

26. Яка найчастіша локалізація плоскоклітинного раку вульви?

- a) на малих статевих губах;
b) на великих статевих губах; (+)
c) на кліторі;
d) на ділянці промежини;
e) усі відповіді правильні.

27. Гематогенні метастази раку вульви виявляються найчастіше в усіх перелічених органах, крім:

- a) легень;
b) печінки;
c) кісток;
d) головного мозку; (+)
e) усі відповіді правильні.

28. Від чого залежить частота лімфогенного метастазування?

- a) від глибини інвазії пухлини;
b) від ступеня диференціації пухлини;
c) від виявлення ракових емболів у просвіті лімфатичних і кровоносних судин;

- d) від наявності анеуплоїдних утворень;
e) усі відповіді правильні. (+)

29. Які методи лікування застосовуються при рецидиві раку вульви?

- a) широке локальне вирізання з променевою терапією або без неї при локальних рецидивах;
b) радикальна вульвектомія і тазова екзентерація;
c) хіміопроменева терапія з оперативним втручанням або без нього;
d) нестандартна хіміотерапія або інші види системного лікування у хворих з метастатичними пухлинами;
e) усі відповіді правильні. (+)

30. Яке місце у структурі захворюваності на злоякісні новоутворення посідає рак вульви?

- a) перше місце;
b) третє місце;
c) четверте місце; (+)
d) п'яте місце;
e) сьоме місце.

СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

А. Пацієнтка М., 65 років, звернулася до лікаря зі скаргами на періодичний біль, дискомфорт на ділянці зовнішніх статевих органів. При бімануальному дослідженні в гінекологічному кріслі у пацієнтки було виявлено на великій статевій губі утворення округлої форми 1,5 x 1,5 см за типом виразки, що кровоточить при контакті. При УЗД органів малого таза і черевної порожнини патології не виявлено.

Які додаткові методи обстеження потрібно призначити пацієнтці?

Б. Пацієнтка С., 69 років, звернулася до лікаря зі скаргами на періодичний біль, дискомфорт на ділянці зовнішніх статевих органів, загальну кваліть, швидку стомлюваність. При бімануальному дослідженні в гінекологічному кріслі у пацієнтки виявили на великій статевій губі утворення округлої форми 2,5 x 2 см за типом виразки, з горбистою поверхнею, яке кровоточить при контакті. На лівій пахвинній ділянці при пальпації визначається збільшення лімфатичних вузлів.

Визначте:

— необхідний обсяг додаткових досліджень для уточнення стадії та розповсюдження пухлинного процесу;

— тактику подальшого супроводу пацієнтки.

В. Хвора П., 45 років, звернулася в жіночу консультацію зі скаргами на біль і дискомфорт на ділянці вульви. Відомо, що пацієнтку протягом двох років турбував свербіж вульви. По медичну допомогу не зверталася, лікувалася народними засоба-

ми. При бімануальному огляді: зовнішні статеві органи розвинені правильно, на правій великій статевій губі визначається виразка зі щільними краями та некротичним дном, діаметром до 2 см. Тіло матки і придатки без особливостей. Лікар жіночої консультації взяла мазок-відбиток із вульви для подальшого цитологічного дослідження. Цитологічний висновок — цитограма плоскоклітинного раку.

Який попередній діагноз? Які додаткові обстеження слід призначити пацієнтці для уточнення діагнозу? Яка тактика супроводу даної пацієнтки?

Г. Хвора П., 60 років, звернулася в жіночу консультацію зі скаргами на дискомфорт на ділянці вульви, рясні смердючі виділення зі статевих шляхів, загальну кваліть, нездужання. При гінекологічному дослідженні: зовнішні статеві органи набряклі, із множинними виразками смердючого характеру. Тіло матки і придатки — без особливостей. У правій паховій ділянці визначається збільшений лімфатичний вузол діаметром 4 x 3 см, болючий при пальпації.

Який попередній діагноз? Які додаткові обстеження слід призначити пацієнтці для уточнення діагнозу? Яка тактика супроводу даної пацієнтки?

Конкретні цілі заняття

В результаті вивчення даної теми студент повинен

знати:

- а) основні тенденції в структурі та динаміку захворюваності на рак піхви;
- б) сучасні теорії виникнення і розвитку раку піхви;
- в) фактори ризику виникнення та розвитку раку піхви;
- г) основні симптоми, характерні для раку піхви на ранніх і пізніх стадіях;
- д) міжнародну класифікацію раку піхви за системою TNM;
- е) необхідні методи лабораторної й інструментальної діагностики раку піхви;
- ж) методи спеціального лікування пацієнок, хворих на рак піхви;
- з) методи первинної, вторинної та третинної профілактики виникнення і розвитку раку піхви;

уміти:

- а) збирати докладний цілеспрямований анамнез для виявлення контингенту пацієнок із ризиком розвитку пухлинної патології піхви;
- б) проводити бімануальний огляд зовнішніх і внутрішніх статевих органів пацієнок у гінекологічному кріслі, а також огляд у дзеркалах;
- в) оцінювати результати лабораторних досліджень, патогномонічні для раку піхви;
- г) оцінювати результати інструментальних досліджень, патогномонічні для раку піхви;
- д) правильно встановлювати стадію раку піхви відповідно до міжнародної класифікації за системою TNM;
- е) розробляти правильний алгоритм супроводу пацієнок із верифікованим раком піхви залежно від стадії процесу;
- ж) проводити заходи щодо первинної профілактики раку піхви серед населення.

2.1. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ РАКУ ПІХВИ

Первинний рак піхви цілком обґрунтовано вважається порівняно рідкісною формою злоякісних новоутворень, становлячи від 1 до 3% усіх гінекологічних пухлин. У США щороку реєструється 2100–2300 нових випадків раку піхви, а захворюваність, за даними Американського національного ракового інституту, становить 0,7 на 100 000 населення. У Швеції рак піхви виявляється з частотою 1 : 28 000. Оцінити рівень захворюваності на цю пухлину в нашій країні неможливо внаслідок об'єднання у вітчизняних статистичних дослідженнях хворих на рак піхви та вульви в одну групу. Названі величини дуже низькі й підтверджують уявлення про дану форму раку як досить рідкісну порівняно із раком шийки матки та вульви, захворюваність на які у США становить 8,9 : 100 000 і 2,3 : 100 000 відповідно. У зв'язку з цим у нашій країні і сьогодні викликає інтерес монографія С. С. Роговенко «Рак піхви», опублікована більше 50 років тому.

2.2. ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ РАКУ ПІХВИ

Етіологія та патогенез раку піхви багато в чому залишаються нез'ясованими, у першу чергу, через низькі показники захворюваності. За правилами,

прийнятими FIGO, при одночасному виявленні плоскоклітинного раку шийки матки та піхви спостереження зараховують до раку шийки матки. При ураженні раковою пухлиною вульви й піхви ставлять діагноз «рак вульви». З урахуванням єдиного ембріогенезу вульви, піхви та шийки матки, які розвиваються з уrogenітального синуса, припускається, що вони мають загальний етіопатогенез. Проте абсолютно ототожнювати ці пухлини не можна, тому що карциноми піхви трапляються у 30–40 разів рідше, ніж раки шийки матки, і середній вік хворих на рак шийки матки на 10–15 років менший, ніж у разі раку піхви.

Факторами ризику раку піхви є:

- а) інфікування ВПЛ, ВПГ-2 і ВІЛ з утворенням гострокінцевої кондиломи;
- б) постменопаузальна гіпоестрогенія, тяжкі хронічні сенільні кольпіти, інволютивні, дистрофічні посткастраційні та вікові процеси, хронічні неспецифічні вагініти;
- в) опромінення й імунодепресія (місцевого та загального характеру) у хворих, які отримували поєднану променеву терапію з приводу раку інших органів малого таза або імунодепресивне лікування після трансплантації органів;
- г) механічні ушкодження слизової оболонки піхви у хворих із повним випадінням матки при використанні песаріїв;
- д) відносна схильність до розвитку сквамозного раку у молодих жінок з реконструктивно-пластичними операціями в анамнезі;

е) застосування оральних контрацептивів (синтетичні естрогени);

ж) поєднання тютюнокуріння та інших етіологічних факторів збільшує ризик розвитку аденокарциноми піхви.

До фонових захворювань піхви зараховують:

— еритроплакію;

— плоскоклітинну гіперплазію (лейкоплакію).

До передракових захворювань зараховують:

— вульварну інтраепітеліальну неоплазію (дисплазію).

Розрізняють легкий, середній і тяжкий ступені дисплазії. Цикл розвитку раку піхви включає дисплазію, преінвазивну й інвазивну форми раку. Преінвазивний рак за гістологічною структурою не має суттєвих відмінностей від тяжкої дисплазії.

2.3. КЛАСИФІКАЦІЯ РАКУ ПІХВИ

Класифікація раку піхви за системою TNM

T — первинна пухлина

T_x — недостатньо даних для оцінки первинної пухлини;

T_{is} — преінвазивна карцинома (*carcinoma in situ*);

T₀ — первинна пухлина не визначається;

T₁ — пухлина обмежена піхвою;

T₂ — пухлина захоплює паравагінальні тканини, але не поширюється на стінки таза;

T₃ — пухлина поширюється на стінки таза;

T₄ — пухлина проростає в слизову оболонку сечового міхура й (або) прямої кишки;

T_{4a} — пухлина розповсюджується на слизову оболонку сечового міхура й (або) прямої кишки й (або) виходить за межі малого таза;

T_{4b} — віддалені метастази.

N — регіонарні лімфатичні вузли

Регіонарними лімфатичними вузлами є тазові (гіпогастральні (внутрішні клубові та замикальні), загальні та зовнішні клубові, стегові та пахові).

N_x — недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів;

N₀ — немає ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

N₁ — є метастази в регіонарні лімфатичні вузли.

M — віддалені метастази

M_x — недостатньо даних для визначення віддалених метастазів;

M₀ — віддалені метастази не визначаються;

M₁ — є віддалені метастази.

pTNM — патоморфологічна класифікація

(категорії pT, pN і pM відповідають категоріям T, N та M)

G — гістопатологічна градація

G_x — ступінь диференціювання пухлини не може бути визначений;

G₁ — високий ступінь диференціації;

G₂ — проміжний ступінь диференціації;

G₃ — низький ступінь диференціації;

G₄ — недиференційована пухлина.

Групування за стадіями

Стадія 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Стадія I	T ₁	N ₀	M ₀
Стадія II	T ₂	N ₀	M ₀
Стадія III	T ₁	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₁	M ₀
Стадія IVA	T ₃	N ₀ , N ₁	M ₀
	T ₄	Будь-яке N	M ₀
Стадія IVB	Будь-яке T	Будь-яке N	M ₁

Найчастіше первинний рак піхви представлений плоскоклітинним раком і його різновидами (95 %). Типова локалізація — верхня частина задньої стінки піхви. Виявляються диференційовані (зроговілі) та недиференційовані (незроговілі) форми пухлини.

Вторинна карцинома піхви трапляється частіше, ніж первинна.

Аденокарцинома піхви виявляється дуже рідко. Вона виникає з епітелію гартнерового або мюллерового ходів.

Аденокарциноми піхви частіше трапляються у молодих жінок віком від 17 до 21 року. Гістологічна структура аденокарцином піхви дуже різноманітна. Описано мезонефроїдні (світлоклітинні), ендометріюїдні, аденоїдно-кістозні пухлини, а також диморфний залозисто-плоскоклетинний рак. Найчастіше ці пухлини метастазують у легені, надниркову залозу та лімфатичні вузли таза.

Меланоми піхви, за даними різних авторів, становлять 0,4–0,8 % усіх злоякісних меланом у жінок. У період ембріогенезу піхва формується з похідного ектодерми — урогенітального синуса. Цим пояснюється наявність у 3 % жінок інтраепітеліальних меланоцитів, а отже, існує можливість розвитку меланоми. Ці пухлини найчастіше розташовуються в нижній третині піхви (58 %) на передній стінці (45 %), відрізняються агресивним перебігом, раннім гематогенним метастазуванням, швидким виникненням рецидивів після лікування та резистентністю до терапії. П'ятирічна виживаність хворих, які страждають на дану патологію, становить лише 8,4 %.

2.4. КЛІНІЧНА КАРТИНА РАКУ ПІХВИ

Клінічна картина раку піхви аналогічна такій, як при раку шийки матки. Практично у 90 % хворих на рак піхви є клінічні прояви. Найчастіше бувають:

— кров'яністі виділення;

— патологічна лейкорея;

— біль у нижніх відділах живота й попереково-крижовій ділянці;

— дизуричні явища.

Проте у 5–13 % випадків захворювання перебігає безсимптомно, його діагностують під час профілактичних оглядів. Інтенсивність клінічних симптомів залежить від поширеності пухлинного процесу. У за давних випадках (III–IV стадії) приєднуються: набряк нижніх кінцівок внаслідок інфільтрації параметрію або метастазів у лімфа-

тичних вузлах малого таза; гематурія; утворення сечостатевого і ректовагінальних свищів.

За даними літератури, найбільш частий симптом — *кров'янисті виділення з піхви* — спостерігається у 58–67 % хворих. Необхідно зауважити, що на рак піхви страждають жінки 17–85 років із віковим піком в інтервалі 50–60 років, тому контактним кров'янистим виділенням лікарі часто знаходять просте, але хибне пояснення у вигляді атрофічного кольпіту, що є причиною недостатньо адекватного обстеження хворих і запізнилої діагностики раку.

Лейкорея виявляється у 14–16 %, а біль — у 16–28 % пацієнток. У 5–13 % хворих відзначається безсимптомний перебіг. Проте навіть за наявності симптомів термін від їхньої маніфестації до встановлення діагнозу раку піхви становить у середньому 10 міс. Така ситуація вкрай незадовільна, тим паче що ці пухлини зараховують до новоутворень візуальних локалізацій і їхня діагностика не викликає труднощів.

Аналіз розподілу хворих показує, що питома вага вікових груп вірогідно збільшується у п'ятому та шостому десятиріччя життя (8 % жінок — до 40 років, 20 % — у віці 40–49 років, 30 % — у віці 50–59 років). Частота наступних вікових груп уже стабільна: 24 % жінок були у віці 60–69 років і 18 % — після 69 років.

Отже, рак піхви цілком обґрунтовано вважається хворобою літніх із максимумом на шостому десятиріччі життя.

2.5. ДІАГНОСТИКА РАКУ ПІХВИ

При уважному гінекологічному дослідженні діагностика раку піхви не викликає труднощів. При огляді у дзеркалах необхідно ретельно оглядати склепіння піхви, не забуваючи про те, що більшість пухлин піхви, особливо на ранніх етапах розвитку, локалізуються у верхній його третині.

При огляді можна виявити три основні анатомічні форми росту пухлини:

1) *екзофітна, або папілярна, пухлина* на широкій основі, у подальшому може некротизуватися з утворенням кратероподібної виразки;

2) *інфільтруюча, або індуративна, пухлина* має нерівні краї, вкривається виразками тільки на пізніх стадіях;

3) *солітарні пухлиновиразкові форми* виглядають як окремі інфільтративні вузли з чітко окресленими краями та виразками.

При розповсюдженні пухлинного процесу, як правило, виявляються змішані форми росту пухлини. Часто при первинному раку переважає мультифокальний ріст. Пухлини частіше локалізуються у верхній третині піхви (31–33 %), рідше — у середній (11–17 %) і нижній (17–22 %) третинах.

Інвазивний плоскоклітинний рак піхви виглядає як екзофітна або ендофітна пухлина, що легко кровоточить, якщо її торкнутися, і у міру росту набирає змішаної анатомічної форми. Необхідно зазначити, що екзофітна форма росту виявляється удвічі частіше, ніж ендофітна (65 і 30 % відповідно).

З огляду на той факт, що пухлини піхви мають візуальну локалізацію, виконані послідовно цито-

логічне дослідження, кольпоскопія та біопсія забезпечують вірогідний діагноз.

Особливу цінність серед цих досліджень має прицільна біопсія підозрілих ділянок, яка з високою точністю (до 95 %) дозволяє підтвердити або виключити пухлину.

З метою уточнення ступеня розповсюдження процесу застосовують:

— ультразвукове дослідження органів малого таза та черевної порожнини, заочеревинних лімфатичних вузлів;

— цистоскопію;

— ректороманоскопію;

— радіоізотопну ренографію;

— рентгенографію грудної клітки;

— ізотопне дослідження кісток скелета;

— бактеріологічне й імунологічне дослідження піхвової флори.

Екскреторну урографію, радіоізотопну ренографію, лімфографію виконують за індивідуальними показаннями.

Для виключення метастатичного характеру пухлини проводять роздільне діагностичне вишкрібання матки, обстеження молочних залоз, яєчників та інших органів.

Високотехнологічні методи обстеження, до яких належать МРТ, КТ і позитронно-емісійна томографія з використанням радіофармпрепарату фтордезоксиглюкози, є дуже корисними, але, з урахуванням їхньої вартості, не строго обов'язковими. За допомогою цього методу добре розпізнаються вади розвитку органів малого таза, що важливо для планування лікування, особливо хірургічного.

При діагностиці первинного раку необхідно враховувати такі критерії:

— первинний осередок пухлини розташовується тільки у піхві;

— епітелій шийки матки, каналу шийки матки, ендометрія має бути інтактним;

— первинний рак може мати безсимптомний перебіг.

Обов'язково потрібно робити пальпацію зон пахово-стегнових і клубових лімфатичних вузлів і всієї черевної порожнини. Цитологічне дослідження відокремлюваного з пухлинного вузла або виразки та біопсія з подальшим гістологічним дослідженням біоптата відіграють вирішальну роль у встановленні діагнозу, особливо при дисплазії та преінвазивному раку, запідозрити які можна при розширеній кольпоскопії.

У більшості спостережень пухлини піхви характеризуються порівняно сприятливими прогностичними ознаками, що не цілком відповідає досить скромним успіхам у лікуванні. Переважний тип розповсюдження первинного раку — лімфогенний. Шляхи метастазування та топографія лімфогенних метастазів визначаються локалізацією пухлини. За наявності раку верхньої третини піхви метастази з'являються в тих самих лімфатичних колекторах, що й у разі раку шийки матки, — зовнішніх, внутрішніх клубових і замикальних лімфатичних вузлах. Пухлини нижньої третини піхви метастазують, подібно до раку вульви, у пахово-стегнові лімфовузли. Порівняно рідкісні пухлини середньої

третини півхи можуть метастазувати в лімфатичні вузли таза, у тому числі й у превезикальні лімфатичні вузли. Прогресування супроводжується поширенням пухлини на м'які тканини промежини, параметрій, сечовий міхур, пряму кишку, у пізніх стадіях метастази з'являються в кістках і легенях.

Будь-які конкретні дані про частоту гематогенного метастазування в доступній літературі відсутні. Відзначається тільки, що найчастіше трапляються метастази в легені та печінку.

2.6. ЛІКУВАННЯ РАКУ ПІХВИ

Тривалість розвитку інвазивного раку, порівняно з преінвазивним, становить у середньому 12–15 років. При дисплазії та у разі інтраепітеліального раку цілком достатньо хірургічного лікування з видаленням патологічного осередку; кріодеструкції; лазерної вапоризації або променевої терапії. У подальшому буде необхідним цитологічний і кольпоскопічний моніторинг стану слизової оболонки півхи.

При виборі методу лікування керуються такими визначальними факторами:

- стадія захворювання;
- локалізація пухлини та її гістологічна структура;
- вік хворої та ступінь вираженості соматичної патології.

Хірургічне лікування широко застосовується при преінвазивному раку півхи та включає різні фізичні методи впливу:

- лазерну вапоризацію;
- електрокоагуляцію;
- ексцизію;
- часткову вагінектомію, що припустима при I стадії захворювання.

Показання до розширення обсягу оперативного втручання у разі інвазивного раку півхи виникають у жінок молодого та середнього віку при локалізації пухлини у верхній третині півхи. Ефективна розширена гістеректомія з видаленням половини півхи. Екстирпацію півхи часто не виконують, тому що віддають перевагу ексцентерації таза для радикальності хірургічного етапу лікування. У разі виконання ця операція, що калічить, тягне за собою тяжкі психофізичні наслідки та суттєво не впливає на віддалені результати.

Донедавна *хіміотерапія раку півхи* проводилася лише з паліативною метою в інкурабельних випадках. Зараз при поширеному процесі променево лікування доповнюють лікарською терапією («Цисплатин», «Блеоміцин», «5-Фторурацил», «Адріяміцин», «Циклофосфан»).

З появою нових цитостатичних препаратів (таксанів) змінилася думка щодо хіміорезистентності плоскоклітинних форм раку. При раку півхи припустима хіміотерапія не тільки у традиційних випадках (аденокарцинома, лейоміосаркома, рабдосаркома), але й у разі плоскоклітинного раку з подальшим хірургічним лікуванням або приєднанням променевої терапії.

З огляду на анатомо-топографічні особливості розповсюдження раку півхи перевага віддається *променевої терапії* — дистанційній і брахітерапії. Термін «брахітерапія» (терапія на близькій відстані) запропонував G. Forssell (1971). Це вплив на злоякісні пухлини із застосуванням радіоактивних джерел, розташованих поряд із мішенню або у середині її. Показанням до сукупної променевої терапії є регіонарне поширення пухлини.

Внутрішньопорожнинна променева терапія передбачає використання радіоактивних джерел. Дози опромінення залежать від стадії хвороби і становлять від 45 до 90 Гр. Разова доза може бути низькою (НОД) — до 2 Гр/год, середньою (СОД) — 2–12 Гр/год і високою (ВОД) — більше 12 Гр/год. Для внутрішньопорожнинного впливу використовують апарати «Селекtron», «Агат-ВУ», для дистанційної променевої терапії — установки «Рокс», «Со60», «Агат-Р», «Агат-С».

Важливим критерієм оцінки ефективності різних видів лікування є показник загальної безрецидивної виживаності. Рецидиви у більшості випадків розвиваються в регіонарних лімфатичних вузлах або на місці великої первинної пухлини, розміри якої не дозволили забезпечити достатню дозу опромінення. Якщо врахувати, що практично половину хворих на рак півхи виявляють на стадії, коли пухлина має регіонарні, а іноді й віддалені метастази, то віддалені результати лікування невтішні — 30–52 %. У доповіді FIGO (1988) узагальнено дані про різні методи лікування. П'ятирічна виживаність при I стадії становить 53 %, при II — 43 %, при III — 33–40 %.

Хірургічне втручання є методом вибору, а найчастіше і єдиним шансом для хворих із IVA стадією захворювання за наявності проростання пухлини в суміжні органи. Проведена у цих випадках ексцентерація таза виправдана вже тому, що забезпечує п'ятирічну виживаність близько 50 % пацієнткою, тимчасом як після сукупного променевого лікування жодна хвора не переживає п'ятирічний рубіж. Описано кілька випадків реконструктивних операцій безпосередньо після ексцентерації таза за допомогою шкірного шматка з верхньої третини стегна. Відзначено деякі позитивні сторони такого втручання: зниження кількості ускладнень, поліпшення якості життя внаслідок закриття ранової поверхні та створення тазового дна, а згодом і більш рання реабілітація зі збереженням статевої функції.

2.7. ПРОФІЛАКТИКА РАКУ ПІХВИ

Первинна профілактика. Найкращим способом зниження ймовірності виникнення раку півхи є виключення відомих факторів ризику: зменшення ймовірності інфікування ВПЛ, відмова від статевих зносин у дуже молодому віці та з багатьма партнерами, а також від куріння — все це сприятиме зниженню ризику захворювання на рак півхи.

Вторинна профілактика. Лікування передпухлинних захворювань півхи допоможе запобігти їх перетворенню на справжній рак.

1. Усім жінкам рекомендується брати участь у скринінгу через 3 роки після початку статевого життя, але не пізніше 21 року. Скринінг (мазок з піхви з мікроскопічним дослідженням) проводити щороку.

2. Починаючи з 30 років, за наявності 3 нормальних показників мазків із піхви скринінг проводити кожних 2–3 роки.

3. Жінкам віком 70 років і більше при 3 нормальних показниках мазків із піхви і більше можна рекомендувати відмову від подальшого скринінгу. Виняток — жінки, що перенесли рак шийки матки, інфекцію, спричинену ВПЛ, та з ослабленою імунною системою.

Жінки, що перенесли видалення матки та шийки матки, можуть не брати участі у скринінгу. У разі збереження шийки матки після операції слід дотримуватися вищевказаних рекомендацій.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Яка динаміка та структура захворюваності на рак піхви у світі та в Україні?

2. Які основні теорії виникнення і розвитку раку піхви?

3. Назвіть фактори ризику розвитку пухлинної патології піхви.

4. Перелічіть основні загальні та патогномічні клінічні симптоми раку піхви.

5. Які основні й додаткові методи діагностики раку піхви ви знаєте?

6. Назвіть можливі варіанти спеціального лікування раку піхви залежно від стадії відповідно до класифікації за системою TNM.

7. Перелічіть методи первинної та вторинної профілактики раку піхви.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. У хворої на рак піхви при піхвовому дослідженні виявлено праворуч ущільнення параметральної ділянки, яке не доходить до стінок таза. Назвіть стадію раку:

- a) 0;
- b) I;
- c) III;
- d) II; (+)
- e) IV.

2. Укажіть перший етап лімфогенного метастазування, якщо первинна пухлина розташовується у верхній третині піхви:

- a) зовнішні та внутрішні клубові й замикальні лімфатичні вузли; (+)
- b) загальні клубові лімфатичні вузли;
- c) поперекові лімфатичні вузли;
- d) парааортальні лімфатичні вузли;
- e) верхні та нижні сідничні й латеральні крижові лімфатичні вузли.

3. У вагітної на десятому тижні вагітності виявлений і при гістологічному дослідженні підтверджений рак піхви II стадії. Яка подальша тактика супроводу хворої?

- a) пролонгувати вагітність, після пологів виконати вагінектомію;
- b) доносити вагітність, після пологів зробити біопсію пухлини;
- c) перервати вагітність і провести розширену екстирпацію матки; (+)
- d) виконати часткову вагінектомію;
- e) перервати вагітність і провести курс хіміотерапії.

4. Назвіть найчастіший гістологічний варіант раку піхви:

- a) стромальні пухлини;
- b) метастатичний рак шийки матки;
- c) плоскоклітинний рак; (+)
- d) аденокарцинома;
- e) недиференційований рак шийки матки.

5. Який метод дослідження не є обов'язковим при підозрі на рак піхви?

- a) цитологічне дослідження відокремлюваного з пухлинного вузла або виразки;
- b) УЗД органів малого таза, черевної порожнини та заочеревинних лімфатичних вузлів;
- c) іригоскопія, рентгеноскопія шлунка; (+)
- d) кольпоскопія з прицільною біопсією;
- e) рентгенографія органів грудної клітки.

6. Які захворювання не зараховують до фонових захворювань піхви?

- a) еритроплакію;
- b) плоскоклітинну гіперплазію;
- c) лейкоплакію;
- d) атрофічний кольпіт; (+)
- e) усі перераховані.

7. Яким визначальним фактором не керуються при виборі методу лікування раку піхви?

- a) стадією захворювання;
- b) локалізацією пухлини;
- c) гістологічною структурою пухлини;
- d) тривалістю розвитку пухлини; (+)
- e) віком хворої та ступенем вираженості соматичної патології.

8. Який із методів хірургічного лікування є ефективним при локалізації преінвазивного раку у верхній третині піхви?

- a) екстирпація матки з придатками;
- b) операція за Бохманом;
- c) екстирпація матки з придатками, оментектомія;
- d) операція Дюкена;
- e) операція Вертгейма. (+)

9. Який із методів спеціального лікування є найбільш ефективним при раку піхви?

- a) гормонотерапія;
- b) хірургічне лікування;
- c) хіміотерапія;
- d) променева терапія;
- e) комбіноване лікування. (+)

10. У хворої на рак піхви при піхвовому дослідженні виявлено на задній стінці нижньої третини піхви утворення за типом виразки 2 x 1,5 см, яке кровоточить при контакті. Інфільтрації параметральної клітковини немає. Вкажіть стадію захворювання:

- a) 0;
- b) I; (+)
- c) III;
- d) II;
- e) IV.

СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

А. Пацієнтка В., 48 років, звернулася у поліклініку зі скаргами на періодичний біль унизу живота тягучого характеру, що іррадіює у поперекову ділянку; дискомфорт у піхві. У гінеколога не спостерігалася протягом 10 років. При біману-

альному дослідженні в гінекологічному кріслі на задній стінці піхви було виявлено утворення 1 x 2 см за типом виразки, що кровоточить при контакті. При УЗД органів малого таза й черевної порожнини у пацієнтки патології не виявлено.

Які додаткові методи обстеження потрібно призначити пацієнтці?

Б. Пацієнтка П., 56 років, звернулася зі скаргами на рясні водяві виділення зі статевих шляхів, почуття дискомфорту у піхві. Три місяці тому їй була зроблена кріодеструкція з приводу піхвової інтраепітеліальної неоплазії. При піхвовому дослідженні виявлена виразка 2 x 2 см на задній стінці піхви, що кровоточить при контакті, праворуч — ущільнення параметральної ділянки, яке не доходить до стінок таза.

Визначте:

— необхідний обсяг додаткових досліджень для уточнення стадії та розповсюдження пухлинного процесу;

— тактику подальшого супроводу пацієнтки.

ФОНОВІ ТА ПЕРЕДРАКОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ ШИЙКИ МАТКИ

Конкретні цілі заняття

В результаті засвоєння теми студент повинен

знати:

- а) основні тенденції в структурі та динаміці захворюваності на фонові та передракові захворювання шийки матки;
- б) сучасні теорії виникнення та розвитку фонових і передракових захворювань шийки матки;
- в) фактори ризику виникнення та розвитку фонових і передракових захворювань шийки матки;
- г) основні симптоми, характерні для фонових і передракових захворювань шийки матки;
- д) класифікацію фонових і передракових захворювань шийки матки;
- е) необхідні методи лабораторної й інструментальної діагностики фонових і передракових захворювань шийки матки;
- ж) методи спеціального лікування пацієток із фоновими та передраковими захворюваннями шийки матки;
- з) методи первинної, вторинної та третинної профілактики виникнення і розвитку фонових та передракових захворювань шийки матки;

уміти:

- а) збирати докладний цілеспрямований анамнез для виявлення контингенту пацієток із ризиком виникнення і розвитку фонової та передракової патології шийки матки;
- б) проводити бімануальний огляд зовнішніх і внутрішніх статевих органів пацієток у гінекологічному кріслі, а також огляд у дзеркалах;
- в) оцінювати результати лабораторних досліджень, характерні для фонових і передракових захворювань шийки матки;
- г) оцінювати результати інструментальних досліджень, характерні для фонових і передракових захворювань шийки матки;
- д) правильно встановлювати діагноз при фонових і передракових захворюваннях шийки матки у відповідності до міжнародної класифікації;
- е) розробляти правильний алгоритм супроводу пацієток із фоновими та передраковими станами шийки матки;
- ж) проводити заходи щодо первинної профілактики фонових і передракових захворювань шийки матки серед населення.

3.1. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ЦЕРВІКАЛЬНИХ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНИХ НЕОПЛАЗІЙ

Рак шийки матки є актуальною проблемою в сучасній онкології, він посідає друге місце серед злоякісних новоутворень жіночих репродуктивних органів. Останнє десятиліття характеризується зміною структури захворюваності на рак шийки матки, простежується тенденція до його зростання у жінок репродуктивного віку в усіх країнах світу.

Ступінь розповсюдження пухлинного процесу відіграє головну роль у визначенні прогнозу захворювання. У зниженні захворюваності та смертності від раку шийки матки провідне значення має рання діагностика та раціональне лікування передрако-

вих захворювань шийки матки. Постійними проблемами практичної гінекології є питання ретельного відбору хворих із підвищеним ризиком виникнення цервікального раку та контролю за їхнім станом.

Частота дисплазій (цервікальної неоплазії) шийки матки у популяції становить до 5%, а у структурі захворювань шийки матки — 17–20 %. Злоякісна трансформація багаточарового плоско-го епітелію (БПЕ) спостерігається майже у 30 % хворих із дисплазіями шийки матки. У зв'язку із чим своєчасна діагностика та лікування дисплазій є актуальними для профілактики та зниження частоти захворюваності на рак шийки матки.

В Україні, на жаль, зростає ризик розвитку раку шийки матки. Підвищення захворюваності на рак шийки матки корелює зі збільшенням інфекцій, які передаються статевим шляхом. Щороку в

Україні вмирають до 2,5 тис. хворих на рак шийки матки, з них до 700 — жінки репродуктивного віку. Метою галузевої програми «Скринінг патології шийки матки в Україні», прийнятої на 2005–2010 рр., є зменшення рівня захворюваності та смертності від раку шийки матки шляхом реформування та зміни підходів до профілактики раку шийки матки. Головне завдання програми — своєчасна діагностика, обстеження й адекватне лікування хворих із передпухлинною патологією.

Найрозповсюдженішим для діагностики патології шийки матки є цитологічний метод. Але цей метод дослідження недосконалий, оскільки помилки при його застосуванні, що дорівнюють 5–40 %, охоплюють як безпечну вірусну проліферацію, так і справжні провісники раку. Крім того, позитивні мазки не можуть бути показанням до сліпої біопсії та лікування. Ситуація значно ускладнюється низькою якістю цитологічних досліджень через недотримання фахівцями вимог технології їх виконання.

У ході епідеміологічних і лабораторних досліджень ученим вдалося довести: основним етіологічним фактором розвитку раку шийки матки та передракових змін епітелію цервікального каналу є ВПЛ, а точніше — деякі його типи, які сьогодні називають високоонкогенними. Ці знання послужили поштовхом для розробки вакцини проти ВПЛ, яка повинна знизити ймовірність зараження жінок і відповідно вплинути на ризик розвитку раку шийки матки. Проте продовжують залишатися актуальними питання щодо організації скринінгу жіночого населення з метою своєчасного виявлення неоплазій шийки матки.

В останні роки велике прогностичне значення надається тестуванню на ВПЛ. Можливо, ДНК-типуння незабаром стане більш економічним, ефективним і перспективним скринінговим методом. Вирішення цих питань — практично важлива сфера подальших досліджень.

3.2. ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ЦЕРВІКАЛЬНИХ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНИХ НЕОПЛАЗІЙ

Варіабельність захворюваності на цервікальний рак може пояснюватися регіональними розходженнями у розповсюдженні високоонкогенних серотипів ВПЛ, безпосередньо пов'язаних із розвитком раку шийки матки.

В усьому світі можна виділити 15 найбільш відомих високоонкогенних типів ВПЛ: 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 39, 51, 73, 68, 66. Найвища частота 16-го типу виявляється у Північній Африці, 18-го — у Південній Азії, 45-го — у Південній Африці, 31-го — у Центральній та Південній Америці. При вивченні ВПЛ-серотипів, що превалюють у кожному регіоні, виявлено, що серотипи 16 і 18 у сукупності зумовлюють 71 % випадків цервікального раку у світі.

Аналіз результатів досліджень, що стосуються ВПЛ і раку шийки матки (2000–2005 рр.), свідчить, що ВПЛ є не тільки головною, але й безпосеред-

ньою причиною розвитку раку шийки матки. До одного з перспективних напрямів подальшого вивчення ролі ВПЛ в етіології та патогенезі передраку та раку шийки матки зараховують пошук ініціюючих кофакторів, якими можуть бути інші інфекційні агенти, такі як вірус простого герпесу, цитомегаловірус, хламідії та навіть найпростіші, неспецифічна бактеріальна флора, що колонізує статеві шляхи.

Важливу роль у етіології та патогенезі дисплазій шийки матки відіграють ендогенні фактори: гормональні та метаболічні порушення. За сучасними даними, у генезі гіперпластичних процесів на шийці матки стан гормонального дисбалансу має важливе значення. Гормональний дисбаланс проявляється задовго до виникнення перших клінічних проявів захворювання шийки матки. Виникненню дисплазій шийки матки у жінок репродуктивного віку передують перенесені запальні процеси матки та придатків на фоні порушення менструальної функції. Внаслідок наявних у організмі гормональних порушень відзначається висока частота супровідних гінекологічних захворювань — міоми матки, гіперпластичних процесів ендометрія, фіброзно-кістозних мастопатій, хронічних салпінгоофоритів. У пацієнок із раннім настанням менархе і статевого дозрівання збільшується ризик захворювань шийки матки у 5–7 разів. Корекція гормонального статусу оптимізує лікувальний процес при захворюваннях шийки матки.

Травма шийки матки (під час пологів, абортів, грубих лікувальних маніпуляцій) тягне за собою зміну кровопостачання, іннервації та трофіки органа, що створює умови для порушення регенерації та проліферації епітелію шийки матки. Хімічні та травматичні впливи на шийку матки також сприяють виникненню дисплазій.

Доведено, що більше 1/3 хворих на дисплазію шийки матки раніше отримували інтенсивне та неадекватне медикаментозне лікування з приводу псевдоерозії шийки матки, а у 25 % пацієнок із клінічно вираженою дисплазією шийки матки раніше була проведена діатермокоагуляція.

У генезі малігнізації епітелію шийки матки не менш важливу роль відіграє імунна система. Дослідженнями останнього десятиліття встановлено, що імунodefіцит є обов'язковим компонентом будь-якої вірусної інфекції, що веде до визнання необхідності поєднання етіотропного лікування цих хвороб із корекцією асоційованих з ними імунологічних дефектів. Для правильного патогенетичного підходу до лікування фонових і передракових захворювань шийки матки важливо знати її анатомо-гістологічні особливості.

3.3. АНАТОМО-ГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ШИЙКИ МАТКИ

Шийка матки складається зі сполучної, м'язової та еластичної тканин і вкрита багат шаровим плоским і циліндричним епітелієм (ЦЕ). Основним компонентом є сполучна тканина. Гладка мускулатура, що становить 15 % субстанції, розташована головним чином у ендодермісисі. Вагінальна ж час-

тина фактично позбавлена гладком'язових волокон. Тканина перешийка, навпаки, на 50–60 % представлена концентрично розташованими м'язовими елементами, що виконують функцію сфінктера, активність якого забезпечує подвійна симпатична та парасимпатична іннервація.

Багатошаровий плоский (сквамозний) епітелій. Видима вагінальна частина шийки матки покрита незроговілим багатошаровим плоским епітелієм, який розглядають як «нативний» епітелій. Цей епітелій у жінок репродуктивного віку постійно перебудовується шляхом проліферації, дозрівання, десквамації та повністю заміщується новою популяцією клітин кожні 4–5 днів.

Багатошаровий плоский епітелій має висоту 150–200 мкм і поділяється на три зони:

- базальний, або гермінативний, шар, що забезпечує проліферацію епітеліальних клітин;
- шипуватий — проміжний шар, або *stratum spinosum*;
- поверхневий шар, що складається з клітин зрілої клітинної популяції.

Поверхневий шар є найбільш диференційованою частиною плоского епітелію. Клітини цього шару плоскі, мають об'ємну цитоплазму та маленьке пікнотичне ядро. Фактична відсутність десмосом між поверхневими клітинами пояснює їхню неміцність зв'язок і легку десквамацію.

Багатошаровий плоский епітелій ендocerвіксу розташований на базальній мембрані, що складається з фіброзної строми. У ній є добре розвинена капілярна сітка.

Головна функція БПЕ ендocerвіксу, як і будь-якого епітелію, розташованого на межі із зовнішнім середовищем, — захисна. Це його призначення визначається наявністю кератину в клітинах (забезпечує міцність слизової оболонки) та глікогену (продукція кислоти в піхві зумовлена метаболізмом глікогену піхвовими лактобактеріями).

Циліндричний епітелій. Слизова оболонка цервікального каналу (ендocerвікс) складається з одного шару муцинсекретуючого ЦЕ, що розташований як на поверхні, так і у прилеглих залозистих структурах. Останні традиційно називають цервікальними залозами.

Клітини ЦЕ характеризуються базально розташованим ядром і високою цитоплазмою, заповненою мукозними вакуолями. Рідко спостерігаються несекретуючі клітини з війками, основна функція яких полягає в розподілі та мобілізації цервікального слизу.

Зона трансформації. Погранична лінія між БПЕ і ЦЕ ендocerвіксу називається пограничною лінією, або зоною трансформації, яка важко візуалізується неозброєним оком. Проте її локалізація легко встановлюється за допомогою кольпоскопа після аплікації 3%-ї оцтової кислоти. Наявність циркулярних отворів і специфічних підвищень, що свідчать про прилеглі ендocerвікальні залози або наботові кісти відповідно, виявляє частину зони трансформації.

Ендocerвікальна слизова оболонка візуалізується як червона вельветоподібна зона, яка контрастує з ніжно-рожевим блискучим плоским епітелієм.

Клінічна ідентифікація пограничної лінії зони трансформації важлива, оскільки фактично всі цервікальні інтраепітеліальні неоплазії починаються з цієї лінії. Протяжність і обмеженість цервікальних інтраепітеліальних неоплазій збігаються з розповсюдженістю цієї зони.

Кожний тип епітелію походить зі свого власного типу стовбурових клітин і, можливо, за допомогою кількох клітин із біпотентною здатністю. У жінок після пологів, абортів або хронічних інфекцій зона трансформації містить значно більшу кількість клітин, сприйнятливих до вірусних інфекцій, з потенцією до розвитку дисплазії та преінвазивного й інвазивного раку шийки матки.

3.4. ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЦЕРВІКАЛЬНИХ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНИХ НЕОПЛАЗІЙ

Факторами ризику виникнення дисплазій шийки матки є:

- ранній початок статевого життя;
- велика кількість сексуальних партнерів;
- часті статеві контакти з інфікованим партнером або таким, що мав контакти з жінкою, хворою на рак шийки матки;
- наявність аногенітальних кондилом та інших захворювань, які передаються статевим шляхом (хламідіоз, генітальний герпес, гонорея, трихомоніаз, сифіліс, мікоплазмоз тощо);
- наявність станів, що знижують імунітет (молодий вік, куріння, зловживання алкоголем, вагітність, авітаміноз та інші соматичні захворювання);
- обтяжений сімейний анамнез;
- порушення гормонального статусу;
- безплідність;
- носійство ВПЛ — HPV високого онкогенного ризику (16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 39, 51, 73, 68 та 66-й типи).

3.5. КЛАСИФІКАЦІЯ ПЕРЕДРАКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ

Цервікальні інтраепітеліальні неоплазії (ЦІН) — патологічний процес (при якому спостерігаються гіперплазія, проліферація, порушення диференціації, дозрівання та відторгнення клітин), який починається в перехідному метапластичному епітелії, що виражається у появі атипичних клітин на фоні підвищеної проліферації базальних і парабазальних клітин.

На II Міжнародному конгресі з кольпоскопії та патології шийки матки замість найменування «дисплазія» запропонували використовувати для передракових змін шийки матки термін «цервікальна інтраепітеліальна неоплазія» (CIN — cervical intraepithelial neoplasia) з виокремленням трьох ступенів тяжкості.

Слабкій відповідає ЦІН-I, ЦІН-II — помірній, а ЦІН-III — тяжкій дисплазії та преінвазивній карциномі.

Національним інститутом з вивчення раку (США), з метою єдиного розуміння передракових станів шийки матки цитологами і патологами, була рекомендована цитологічна класифікація (Bethesda System, 1991).

Згідно з цією класифікацією, зміни шийки матки, пов'язані з дисплазією та преінвазивною карциномою, пропонується позначати терміном «плоскоклетинні інтраепітеліальні ураження низького та високого ступеня» (squamous intraepithelial lesions low and high grade — LSIL та HSIL відповідно).

Легкій дисплазії відповідає LSIL, HSIL — тяжкій дисплазії.

На VII Міжнародному конгресі в Римі (1991) була представлена кольпоскопічна термінологія, розроблена представниками країн з іспанською, французькою та німецькою мовами.

Кольпоскопічна термінологія

- I. Нормальні кольпоскопічні ознаки.
 - A. Оригінальний сквамозний епітелій.
 - B. Циліндричний епітелій.
 - V. Нормальна зона трансформації.
- II. Аномальні кольпоскопічні ознаки.
 - A. У межах зони трансформації.
 1. Оцтово-білий епітелій*:
 - а) плоский,
 - б) мікропапілярний або мікрозвивистий.
 2. Пунктація (плямистість)*.
 3. Мозаїка*.
 4. Лейкоплакія*.
 5. Йоднегативний епітелій.
 6. Атипові судини.
 - B. Поза зоною трансформації (ектоцервікс, піхва).
 1. Оцтово-білий епітелій*:
 - а) плоский,
 - б) мікропапілярний або мікрозвивистий.
 2. Пунктація*.
 3. Мозаїка*.
 4. Лейкоплакія*.
 5. Йоднегативний епітелій.
 6. Атипові судини.
- III. Підозра на інвазивний рак при кольпоскопії.
- IV. Незадовільна кольпоскопія.
 - A. Стик епітеліїв не візуалізується.
 - B. Виражене запалення або атрофія.
 - V. Шийка матки не візуалізується.
- V. Змішані ознаки.
 - A. Небіла мікропапілярна поверхня.
 - B. Екзофітна кондилома.
 - V. Запалення.
 - Г. Атрофія.
 - Д. Виразка.
 - Е. Інші.

Незначні зміни:

- білуватий епітелій;
- ніжна пунктація;
- ніжна мозаїка;
- тонка лейкоплакія.

* Ознаки з незначними та значними змінами епітелію шийки матки.

Значні зміни:

- щільний білий епітелій;
- груба пунктація;
- груба мозаїка;
- товста лейкоплакія.

Кольпоскопічними критеріями ацетобілого епітелію є білуваті ділянки слизової оболонки, що їх виявляють після аплікації оцтової кислоти.

Оцтово-білий епітелій — нормально кератинізований епітелій зі збільшеною клітинною і ядерною щільністю, кольпоскопічно проявляється у вигляді білої ділянки після тесту з оцтовою кислотою. На цій ділянці білуватого або щільного білого тону нерідко присутній судинний рисунок у вигляді пунктації або мозаїки. Поверхня оцтово-білої зони буває плоскою, мікрокапілярною або мікрозвивистою.

Кольпоскопічна класифікація патологічних процесів шийки матки

- I. Доброякісні (фонові) патологічні процеси.
 1. Ектопія циліндричного епітелію:
 - а) дисгормональна;
 - б) посттравматична;
 - в) запальна.
 2. Доброякісна зона трансформації (зона доброякісної метаплазії):
 - а) незакінчена зона трансформації;
 - б) закінчена зона трансформації.
 3. Запальні процеси шийки матки:
 - а) екзоцервіцит;
 - б) ендцервіцит.
 4. Справжня ерозія.
 5. Доброякісні поліпоподібні утворення.
 6. Ендометриоз.
- II. Передракові стани шийки матки.
 1. Проста лейкоплакія.
 2. Поля дисплазії:
 - а) багатошарового плоского епітелію;
 - б) метаплазованого циліндричного епітелію.
 3. Папілярна зона дисплазії:
 - а) багатошарового плоского епітелію;
 - б) метаплазованого циліндричного епітелію.
 4. Передпухлинна зона трансформації.
 5. Кондиломи.
 6. Передракові поліпи.
- III. Передклінічний рак шийки матки.
 1. Проліферуюча лейкоплакія.
 2. Поля атипового епітелію.
 3. Папілярна зона атипового епітелію.
 4. Зона атипової трансформації.
 5. Зона атипової васкуляризації.
- IV. Клінічно виражений рак.
 1. Екзофітна форма.
 2. Ендофітна форма.
 3. Змішана форма.

При цитологічному обстеженні шийки матки використовується класифікація Папаніколау (Georg Papanicolaou, 1950).

Pap-тест, цитологічні висновки підрозділяють на 5 таких груп:

I — атипових клітин немає; нормальна цитологічна картина, що не викликає підозр;

II — зміна морфології клітинних елементів, зумовлена запаленням;

III — є поодинокі клітини з аномаліями цитоплазми і ядер, але точний діагноз установити не можна, потрібно зробити повторне цитологічне або гістологічне дослідження;

IV — виявляються окремі клітини з явними ознаками злоякісності;

V — у мазках є велика кількість типових ракових клітин, і діагноз злоякісної пухлини не викликає сумніву.

Рар-класифікація побудована на визначенні ступеня атипії клітин.

Термін «атипія» (буквально — «відсутність нормальної будови клітин») у широкому розумінні використовують для позначення клітин ненормального вигляду при запаленні, променевому патоморфозі. Також цей термін використовують для позначення ступеня відхилення при трансформації у злоякісну пухлину.

Нині класифікація Папаніколау вже не може повністю задовольнити потреби клініки.

Нова класифікація (термінологія Бетесда) дозволяє цитологу дати більш докладну характеристику цитологічного процесу в матеріалі з шийки матки.

Класифікація Бетесда (Bethesda System)

Форма відповіді:

а) оцінка якості препарату;

— матеріал повноцінний;

— цитологічна оцінка можлива;

— матеріал неповноцінний (вказати причину).

б) основні категорії;

— у межах норми;

— доброякісні зміни клітин: див. описовий діагноз;

— патологія епітеліальних клітин: див. описовий діагноз.

в) описовий діагноз.

Доброякісні зміни клітин.

Інфекція:

— *Trich Vag*;

— гриби;

— переважають кокобацили зі зміною нормальної мікрофлори піхви;

— бактерії;

— клітинні зміни, характерні для *Herpes simp*;

— інші.

Примітка: папіломавірусні зміни зараховані до патології епітеліальних клітин плоского епітелію.

Реактивні зміни, пов'язані із запаленням (включаючи репаративні):

— атрофія із запаленням (атрофічний вагініт);

— променеві зміни;

— зміни, пов'язані із внутрішньоматковою спіраллю.

Патологія епітеліальних клітин.

Клітини плоского епітелію:

Оцінити:

— слабо виражена патологія клітин плоского епітелію, включаючи слабку дисплазію — ЦІН-I (зміни, пов'язані з HPV);

— виражена патологія клітин плоского епітелію, що включає помірну дисплазію (ЦІН-II);

— виражена дисплазія (ЦІН-III, *Cr in situ*);

— плоскоклітинний рак.

Клітини залозистого епітелію:

— клітини ендометрія, цитологічно доброякісні у жінок в постменопаузі;

— клітини залозистого епітелію з атипією неясного походження.

Оцінити:

— аденокарцинома ендоцервіксу;

— ендометріальна аденокарцинома;

— аденокарцинома позаматкового походження.

Інші злоякісні пухлини (вказати, які).

Гормональна оцінка (здійснюється тільки за вагінальними мазками):

— гормональний тип мазка відповідає віку і клінічним даним;

— гормональний тип мазка не відповідає віку і клінічним даним;

— гормональна оцінка неможлива (вказати причину).

Класифікація Bethesda System є затребуваною у США й інших розвинених країнах. Одне з головних удосконалень Bethesda System полягає в тому, що оцінка якості зразка супроводжує кожний висновок. Це дисциплінує клініцистів і забезпечує послідовність між гінекологами і цитологами.

3.6. КЛІНІКА ТА ДІАГНОСТИКА ЦЕРВІКАЛЬНИХ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНИХ НЕОПЛАЗІЙ

Особливістю захворювань шийки матки є значне запізнювання клінічної симптоматики порівняно з морфологічними змінами. Навіть за наявності злоякісного процесу хворі можуть не висувати ніяких скарг.

Комплексне обстеження при дисплазії шийки матки включає такі дослідження:

— клінічні;

— кольпоскопічні;

— цитологічні;

— морфологічні;

— бактеріоскопічні;

— бактеріологічні;

— молекулярно-біологічні — полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР);

— імуноферментний аналіз (ІФА).

Для діагностики дисплазій велике значення мають дані клінічного обстеження. При аналізі анамнестичних даних звертають увагу на характер менструальної функції (вік настання менархе, тривалість періоду становлення менструальної функції, ритм менструацій тощо), кількість і результат вагітностей, наявність у анамнезі псевдоерозії шийки матки, а також характер та ефективність попередньої терапії, тривалість захворювання на дисплазію шийки матки. Лише небагато жінок висуває скарги на рясні білі та контактні кров'яністі виділення (28,6%), які завжди повинні насторожувати клініциста щодо малігнізації.

Важливим та інформативним доказом наявності інфекційних збудників є молекулярно-біологічне дослідження із ДНК-типуванням і застосуванням ПЛР.

«Золотим стандартом» у діагностиці цервікальних інфекцій є ПЛР. Метод базується на принципі природної реплікації ДНК. Тест-системи, що ґрунтуються на принципі ампліфікації ДНК, дозволяють виявляти патогенні для людини бактерії та віруси навіть у тих випадках, коли іншими способами (імунологічними, бактеріологічними, мікроскопічними) їх виявити неможливо.

Правила взяття матеріалу для проведення ПЛР-досліджень:

— брати біологічний матеріал необхідно строго до початку застосування антибактеріальних і хімотерапевтичних препаратів або не раніше ніж через 10–14 днів після їх скасування;

— повторне обстеження на наявність ДНК збудника (для контролю ефективності проведеного лікування) необхідно здійснювати не раніше ніж через 5–6 тиж. після курсу лікування;

— протягом двох діб перед дослідженням не повинно бути статевих зносин, спринцювань, введення медикаментозних засобів;

— не можна брати матеріал під час менструації;

— взяття матеріалу з уретри, цервікального каналу, піхви здійснюють співробітники лабораторії одноразовими інструментами.

З метою уточнення ступеня активності інфекційного процесу використовують ІФА.

Для визначення рівня вмісту гормонів застосовують імуноелектрохемілюмінесцентний метод (ІЕХЛ), який має деякі переваги, а саме: короткий час перебігу реакції (9–18 хв), високу чутливість, широкий діапазон вимірювання, стабільність калібрування.

Особливе значення для діагностики патологічних станів шийки матки приділяється цитологічному дослідженню. З метою ранньої діагностики дисплазій шийки матки досліджують мазки з поверхні покривного епітелію шийки матки та цервікального каналу.

Частота виявлення диспластичних змін при використанні цитологічного методу — від 30 до 90 %. Цитологічний метод доступний, безпечний, безболісний. Він вважається одним з основних у діагностиці запальних, передракових і ракових уражень шийки матки. Застосовується для скринінгу та динамічних спостережень при патології шийки матки.

Недоліки методу — пряма залежність якості діагностики від правильності взяття матеріалу, неможливість діагностики розповсюдженості процесу.

Цитологічне дослідження може не виявити атипичних клітин за наявності патології шийки матки через неправильне взяття матеріалу, коли в мазку переважають клітини крові, бактеріальна флора, а клітин плоского та залозистого епітелію немає.

Негативні сторони цитологічного дослідження полягають у тому, що виявлені атипичні клітини специфічні не тільки для раку, і для підтвердження діагнозу потрібне гістологічне дослідження.

Щоб правильно взяти матеріал із шийки матки, необхідно після видалення слизу зробити лег-

кий зскрібок з поверхні ектоцервіксу й ендоцервіксу.

Правильно взятий мазок із шийки матки у здорової жінки дітородного віку повинен містити багатоядерний плоский незроговілий епітелій і високий циліндричний епітелій.

Правила взяття матеріалу для цитологічного дослідження:

— взяття мазків слід здійснювати до бімануального обстеження та проведення розширеної кольпоскопії;

— використовувати інструменти мають бути стерильними, сухими, оскільки вода та дезінфікуючі розчини руйнують клітинні елементи;

— якість цитологічних мазків знижується, якщо після спринцювання, введення в піхву медикаментів і статевого акту пройшло менше доби;

— при цитологічній діагностиці обов'язково враховують клінічні дані та ділянки шийки матки, з яких було взято матеріал;

— матеріал для цитологічного дослідження беруть прямою щіточкою цервікобраш і щіточками, вигнутими під кутом 90°. За допомогою цих інструментів одночасно беруться мазки з піхвової частини шийки матки, перехідної зони та нижньої третини цервікального каналу.

У 18–20 % хворих із передклінічним раком шийки матки (за даними літератури) макроскопічно шийка матки виглядає незмінною.

У постменопаузальному періоді у хворих на рак шийки матки переважає внутрішньоцервікальна патологія.

Виходячи з цього, мазки для цитологічного дослідження при первинному огляді слід брати в усіх жінок з огляду на вікові особливості розташування зони трансформації.

Якщо матеріал неповноцінний і лабораторія не може дати висновок, взяття мазка необхідно повторити, оскільки рак або ЦІН не можуть бути виключені.

Якщо цитологічний висновок не інформативний через накладення крові, слизу та інші артефакти, повторний мазок може дати більш якісний тест.

У випадках, коли запальний наліт утруднює інтерпретацію, попередньо рекомендоване лікування специфічної інфекції.

Важливим є факт наявності в мазку як плоских, так і ендоцервікальних та метапластичних клітин — це підтверджує, що була захоплена зона трансформації, яка є ділянкою максимального ризику розвитку цервікального раку.

Залежно від результатів цитологічного дослідження визначається тактика лікаря при виявленні різних патологічних станів епітелію шийки матки (табл. 3.1).

Одним із головних методів дослідження піхвової частини шийки матки є кольпоскопічний, суть якого полягає в огляді та ревізії стану епітелію шийки матки та піхви при збільшенні в 7–28 разів і більше (рис. 3.1).

При кольпоскопії визначаються підозрілі ділянки для цитологічного дослідження та прицільної біопсії. Найчастіше для оцінки стану епітелію шийки матки і піхви та для виявлення осередку ураження виконують розширену кольпоскопію із за-

Лікарська тактика залежно від результатів цитологічного дослідження

Рар-тест (тип)	Цитологічний висновок	Тактика лікаря
I	Цитограма без особливостей	Підлягає звичайним профоглядам
II-а	Цитограма запалення	Протизапальне лікування і повторне цитологічне обстеження
II-б	Проліферація клітин плоского, циліндричного епітелію, метаплазія, гіперкератоз	Вивчення гормонального фону, прихованих інфекцій, біоценозу піхви. Корекція порушень. Контрольне обстеження
III-а	Слабка дисплазія (клінічно: на фоні доброякісних — фоні захворювань шийки матки або на фоні незміненої слизової оболонки)	Диспансеризація. Дообстеження з використанням кольпоскопії, ПЛР, ІФА, біопсія за показанням. Лікування. Спостереження протягом року
III-б	Помірна та тяжка дисплазія на фоні незмінної слизової оболонки, фоні захворювань шийки матки або передпухлинних процесів	Диспансеризація. Дообстеження з використанням кольпоскопії, ПЛР, ІФА, біопсія, зскрібок цервікального каналу, УЗД, вивчення гормонального фону. При відсутності підтвердження — спостереження протягом року з цитологічним і кольпоскопічним контролем кожних 3 міс. При морфологічному підтвердженні діагнозу — комплексне лікування, диспансерне спостереження протягом 2 років
IV	Підозра на рак; можливо, рак <i>in situ</i>	Диспансеризація. Уточнення діагнозу. Дообстеження з використанням кольпоскопії, ПЛР, ІФА; прицільна біопсія, конусоподібна біопсія, зскрібок цервікального каналу, УЗД. Вивчення гормонального фону. У разі підтвердження діагнозу — лікування в онкодиспансері
V	Рак	Те саме, що і для IV типу
VI	Матеріал узятий неякісно	Повторити взяття матеріалу для цитологічного дослідження

стосуванням тестів, коли використовується реакція тканин у відповідь на обробку медикаментозними речовинами.

Розширене кольпоскопічне дослідження проводять із застосуванням розчинів 3 % оцтової кислоти і 2–3 % розчину Люголя. Незважаючи на високу інформативність кольпоскопії, з високою точ-

ністю верифікувати характер, глибину і розповсюдженість процесу при даному обстеженні неможливо.

За кольпоцервікоскопічною картиною розрізняють такі види епітеліальної дисплазії: поля дисплазії, папілярна зона дисплазії, передпухлинна зона трансформації, лейкоплакія, конділоми, передракові поліпи.

Поля дисплазії метаплазованого ЦЕ є однією з форм осередкової метаплазії, яку можна виявити при розширеній кольпоцервікоскопії у вигляді білих або біло-рожевих мноморфних полігональних епітеліальних ділянок, відділених одна від одної яскраво-рожевими або червоними межами. Таку кольпоскопічну картину можна виявити після тривалого (протягом 30–40 с) впливу оцтової кислоти. Після припинення дії оцтової кислоти, тобто через 1–1,5 хв від моменту аплікації, поля не візуалізуються.

Ця обставина зумовлена тим, що клітини метаплазованого призматичного епітелію є слизопродукуючими, на відміну від клітин багаточарового плоского незроговілого епітелію.

Поля дисплазії БПЕ у більшості хворих не супроводжують запалення, не піддаються звичайній консервативній терапії, схильні до рецидивів навіть після лікування і спостерігаються переважно

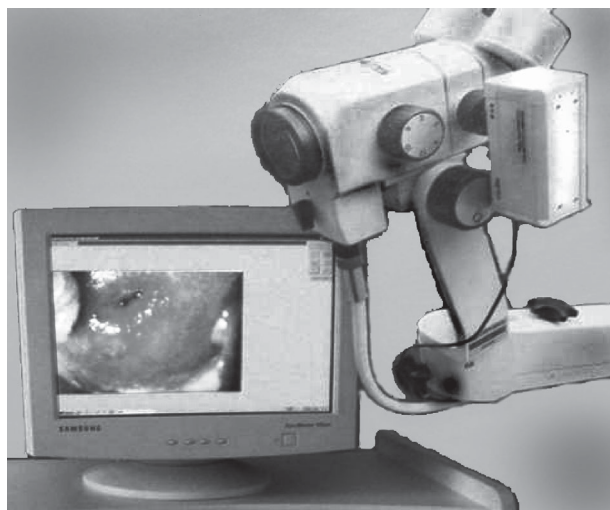


Рис. 3.1. Відеокольпоскоп

у жінок із порушенням ритмом секреції стероїдних гормонів яєчників.

Наведені дані свідчать про доцільність розмежування полів дисплазії БПЕ і полів метаплазії призматичного епітелію як для уточнення кольпоцервікоскопічної семіотики і характеру патологічного процесу, так і для визначення прогнозу і подальшого диференційованого патогенетичного лікування передракових станів шийки матки. Поля дисплазії є фоном, на якому може виникати плоскоклітинний рак шийки матки переважно з екзофітною формою росту.

Папілярна зона дисплазії у піхвовій частині та у цервікальному каналі при кольпоскопії виглядає як червоне мономорфне вкраплення на фоні білої або рожевої плями. Папілярна зона дисплазії локалізується частіше на стику двох видів епітелію — багат шарового незроговілого плоского та призматичного, тобто на ділянці зовнішнього зіву. Осередок папілярної зони дисплазії часто сполучається з полями дисплазії, іноді відторгається, і на її місці видно справжню ерозію.

Для папілярної зони дисплазії БПЕ характерні такі ознаки: макроскопічно шийка матки не змінена; біла пляма з червоними вкрапленнями визначається кольпоцервікоскопічно на фоні БПЕ та не реагує на оцтову кислоту. Межі патологічного осередку чіткі, звивисті, добре підкреслюються негативною пробою Шиллера на фоні навколишнього люголь-позитивного БПЕ.

Диференціація папілярної зони дисплазії БПЕ та метаплазії призматичного епітелію є доцільною, оскільки, як показав досвід, папілярна зона дисплазії БПЕ прогностично є однією з несприятливих форм передраку. На її фоні рак виявляється частіше, ніж на фоні інших видів цервікальної неоплазії.

Папілярна зона метаплазованого ЦЕ утворюється у більшості випадків на фоні хронічного запалення (переважно вірусного характеру), ліквідація якого веде до нормалізації регенеративної метаплазії.

Залежно від того, виявляється дисплазія шийки матки тільки при кольпоскопії чи її видно неозброєним оком, розрізняють кольпоскопічно та клінічно виражені її форми.

Передпухлинна зона трансформації визначається при розширеній кольпоскопії у вигляді білих мономорфних обідків навколо вивідних проток залоз. Морфологічно такі ділянки характеризуються гіперплазією метаплазованого епітелію з ознаками атипії. За певних умов є фоном, на якому утворюється одна з найбільш злоякісних форм пухлин шийки матки — аденокарцинома.

Лейкопакія визначається у вигляді білих плям із дрібнозернистим, гладким або нерівним рельєфом. Локалізація — головним чином у піхвовій частині шийки матки, рідше — на фоні поліпів. Плями мають перламутровий блиск різного ступеня вираженості. Форма і розмір білих плям можуть бути найрізноманітнішими. Межі осередку нечіткі, звивисті, можуть бути стерті. Проба Шиллера негативна, тому при розміщенні на фоні багат шарового сквамозного епітелію виглядають як біло-рожеві пляшки на темно-коричневому фоні.

Конділоми шийки матки гістологічно підрозділяються на плоскі, інвертуючі й атипові, які зви-

чайно у клінічній практиці називають плоскими кондиломами. Плоскі кондиломи розташовуються в товщі епітелію, їх практично не побачити неозброєним оком.

Деякі автори описують прояви папіломавірусної інфекції у вигляді так званого кондиломатозного вагініту й цервіциту.

При огляді визначається крапчастість слизової оболонки з дрібними шипоподібними підвищеннями над поверхнею. Відсутність чітких контурів, на відміну від плоских кондилом, дозволяє виявити захворювання тільки за допомогою кольпоскопії. Малігнізація плоских кондилом з атипією до ступеня інтраепітеліального раку відбувається у 4–10 % жінок протягом 2 років, тимчасом як малігнізація звичайної кондиломи без атипії спостерігається у 5 % випадків протягом 5–7 років.

У зв'язку з великою різноманітністю прояву вірусного інфікування, специфічного комплексу кольпоскопічних ознак при плоских кондиломах немає.

При кольпоскопії можуть виявлятися зони перетворення — типова й атипова, ацетобілі ділянки з чіткими межами, що не піднімаються над поверхнею, шипоподібні вирости епітелію, мозаїка, пунктація, німі йодонегативні ділянки, атипові судини. Однією з ознак плоских кондилом можна вважати нерівномірне поглинання йодного розчину Люголя білуватою ділянкою епітелію після обробки оцтом, що відрізняє його від атипового епітелію, який не містить глікогену.

Важливим етапом діагностики дисплазій шийки матки є гістологічне обстеження. Для якісного його виконання необхідно робити прищільну ножову біопсію під контролем кольпоскопії з уражених ділянок шийки матки.

Взяття матеріалу для біопсії оптимально здійснювати скальпелем або радіохвильовою петлею. Електропетля ушкоджує тканини, а це ускладнює подальше патогістологічне дослідження.

За біопсією шийки матки слід провести вишкрібання цервікального каналу, тому що перехідна зона (найбільш імовірне місце початку злоякісного процесу) може знаходитися в цервікальному каналі.

Заключний результат у цьому разі дасть конусоподібна біопсія шийки матки з пошаровим гістологічним дослідженням вилученої тканини.

Така біопсія, крім діагностичного етапу, може стати також і лікувальним, якщо вона виконана в межах здорових тканин і морфологічні зміни не перевищили за тяжкістю рак *in situ* шийки матки.

Таким чином, щоб правильно встановити діагноз й у подальшому адекватно лікувати дисплазію шийки матки, необхідно дотримуватися поетапного підходу з використанням комплексу діагностичних досліджень.

Трансабдомінальна та трансвагінальна ехографія органів малого таза дозволяє точно визначити розміри шийки матки, виявити наботові кісти в товщі шийки матки, оцінити їх характер, розмір і глибину залягання, що впливає на вибір методу лікування. Оцінити характер слизової оболонки цервікального каналу та порожнини матки, а також уточнити дані огляду та кольпоскопії щодо локалізації поліпів шийки матки допомагає УЗ-сканування.

3.7. ЛІКУВАННЯ ЦЕРВІКАЛЬНИХ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНИХ НЕОПЛАЗІЙ

Більшість сучасних режимів лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій базується на деструкції ураженого епітелію за допомогою вирізання електрохірургічним шляхом або проведення лазеровапоризації, кріодеструкції або радіохірургічного вирізання. Проте більше ніж у половини хворих, яким проводили тільки деструктивне лікування, виникають рецидиви захворювання, які важко піддаються лікуванню, а можливості проведення повторного хірургічного втручання обмежені.

Часто при недостатньому обстеженні пацієнок (без вивчення біоценозу піхви та гормонального фону, на якому виникли цервікальні інтраепітеліальні неоплазії), а також неадекватній санації партнера відбувається повторне інфікування пацієнтки, і навіть при сприятливих первинних результатах лікування виникають рецидиви захворювання.

Не викликає сумніву необхідність комплексного лікування, спрямованого на нормалізацію стану імунної системи, гормонального фону та біоценозу піхви.

Комплексне лікування дисплазій шийки матки включає деякі обов'язкові умови:

— пацієнткам слід рекомендувати відмову від куріння. За даними статистики, жінки, що курять, утричі частіше занедажують на рак шийки матки, ніж ті, що не курять;

— необхідно нормалізувати функціонування шлунково-кишкового тракту, особливо печінки. Пацієнткам слід рекомендувати очищення кишечника та мінеральне питво. Протягом усього лікування і після нього хворим потрібно пропонувати дієту з овочами та фруктами (багатими на клітковину й антиоксиданти). Рекомендувати значне зменшення споживання тваринних жирів і заміну їх на рослинні олії. Необхідно обмежити в раціоні алкоголь, каву і замінити звичайний цукор медом;

— при виявленні інфекції, що передається статевим шляхом (ІПСШ), спочатку необхідно провести повноцінну санацію;

— пацієнтів необхідно попереджати про те, що обстеження та лікування слід проводити обом партнерам, а на період терапії та протягом 6 міс. після неї потрібно рекомендувати бар'єрну контрацепцію за допомогою презерватива;

— проводити лікування, спрямоване на нормалізацію стану імунної системи. Застосовуються: неспецифічна імунотерапія (вітаміни А, В, С, D, Е), десенсибілізуючі засоби, індуктори інтерферону, адаптогени, синтетичні імуномодулятори.

Обговорюючи питання про етіологічне, антибактеріальне лікування, слід відмітити нові повідомлення, що з'явилися в літературі за останні роки.

При хламідійній інфекції у поєднанні з дисплазією шийки матки застосовуються антибіотики тетрациклінового ряду, макроліти; доведена висока терапевтична активність препаратів групи азалідів.

Після курсу антибактеріальної терапії призначають препарати для відновлення піхвової мікрофлори.

В останні роки широко використовуваними для лікування дисплазій шийки матки є інтерферони (ІФ) та їхні індуктори. При лікуванні дисплазій шийки матки, асоційованих із вірусними інфекціями, застосовують схеми місцевого (внутрішньоосередкового) лікування та системного введення рекомбінантних ІФ.

Місцево або інтравагінально рекомендується вводити індуктори ІФ у вигляді аплікацій (альфата бета-інтерферон).

Супресивна терапія застосовується при хронічній рецидивній герпетичній інфекції (рецидиви — більше 6 разів на рік).

Перспективним вважається використання препаратів, які поєднують протівірусну активність і здатність до індукції ендогенних ІФ.

Локальне (деструктивне) лікування спрямоване на видалення атипично зміненого епітелію. З цією метою використовуються різні види хімічних коагулянтів, цитостатиків і фізіохірургічних методів (кріо-, електро-, радіохірургії, лазерохірургії та лазеротерапії), а також просто хірургічного вирізання.

Перед деструктивним лікуванням обов'язково потрібно провести терапію наявних інфекційних захворювань, здійснити корекцію гормональних порушень.

Для лікування дисплазій шийки матки застосовують електрокоагуляцію, електроексцизію й електрокоагуляцію. Рецидиви після даної процедури становлять 15–50 %. Недолік методу — необхідність знеболювання та тривале рубцювання.

Тяжким ускладненням є стенози і стриктури каналу шийки матки. Дуже частим ускладненням діатермохірургічного лікування є виникнення екстравазатів, телеангіоектазій і субепітеліальних гематом, які позначають як синдром коагульованої шийки. Виникнення цього ускладнення пов'язують зі специфічним впливом електричного струму на субепітеліальні кровоносні судини. Частота виникнення даного ускладнення сягає 80 %. Одним із найбільш серйозних ускладнень є імплантаційний ендометріоз. Діатермолікування може сприяти розвитку дискератозів, виникненню лейкоплакій, зумовлених порушенням трофіки тканин. Після електролікування можуть проявлятися розлади репродуктивної функції — безплідність на фоні порушення шийного фактора, за рахунок зміни анатомо-функціональної цілісності шийки матки.

Вагітних із діатермолікуванням в анамнезі рекомендується виділяти в групу особливого ризику за пологовим травматизмом.

Кріотерапія — досить ефективний метод для лікування дисплазій і кондилом шийки матки. Як охолоджувальний агент використовують рідкий азот (температура кипіння дорівнює -196°C). Ступінь, швидкість і глибину охолодження можна регулювати, подаючи різні кількості парів газу і змінюючи тривалість кріовпливу.

Для обробки поверхні піхвової частини шийки матки застосовують кріозонди різних форм, які можна підбирати відповідно до розмірів патологічної ділянки. Кріозонд підбирають таким чином, щоб він перекривав усю патологічну ділянку на шийці матки. Заморожують доти, доки навколо

наконечника не з'явиться обідок з інєю на відстані 2–2,5 мм від краю осередку.

Заморожування проводять за методом одно- або двоциклового впливу. При дисплазіях шийки матки рекомендується двоциклове заморожування, що полягає у повторному заморожуванні тканин через 10–12 хв після першого.

Одним із недоліків методу є неможливість проведення гістологічного дослідження тієї ділянки шийки матки, яка зазнала кріодеструкції.

Лазероапоризація дозволяє руйнувати практично будь-які утворення локально та щадним методом під контролем кольпоскопа. Процедуру доцільно проводити на 5–7-й день менструального циклу.

До недоліків методу слід зарахувати неповну деструкцію осередку за наявності патологічного процесу у цервікальному каналі, що часто призводить до рецидивів дисплазії.

Радіохірургічний метод лікування дисплазії шийки матки забезпечує атравматичний спосіб розрізання та коагуляції м'яких тканин без їх порушення, спричиненого електроприпіканням. При радіохірургічному методі високочастотна енергія фактично випаровує клітину. Розріз здійснюється не шляхом ушкодження й опіку клітин, а шляхом їх випаровування. При цьому суміжні клітини залишаються неушкодженими, що забезпечує повноцінне морфологічне дослідження.

Після проведеного радикального лікування передракових захворювань шийки матки хворих знімають з диспансерного обліку тільки після не менше ніж 4-разового кольпоскопічного та цитологічного обстеження.

Перший контроль призначають через 1 міс. після закінчення лікування, потім — кожні 3–6 міс. протягом 1–2 років залежно від ступеня тяжкості дисплазії.

3.8. ПРОФІЛАКТИКА ПЕРЕДРАКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ

За визначенням ВООЗ, найбільш перспективною слід вважати розробку вакцини проти онкогенних штамів ВПЛ, що дозволить запобігти первинному інфікуванню та розвитку неоплазії цервікального епітелію. Є припущення, що ВПЛ-вакцинація матиме найбільшу цінність для охорони здоров'я у країнах, які не здатні організувати повноцінні скринінгові програми, хоча повністю відмовитися від традиційних заходів профілактики раку шийки матки поки що неможливо.

При використанні всіх наявних можливостей профілактики (профілактика ІПСШ, абортів; своєчасна діагностика та лікування запальних процесів на шийці матки, особливо ВПЛ, які є факторами ризику щодо виникнення раку шийки матки; якісний візуальний і цитологічний скринінг патології шийки матки; своєчасна діагностика й ефективна диспансеризація хворих на передракові захворювання шийки матки) можна запобігти малігнізації клітин шийки матки.

Якщо взяти до уваги практично однакову частоту випадків захворюваності на рак шийки матки в економічно розвинених країнах та в Україні, то значно вищий процент задавнених форм (III–IV стадій) в Україні скоріше пов'язаний із низькою якістю проведення профілактичних оглядів і відсутністю культури здорового способу життя.

Програма скринінгу для раннього виявлення передракових змін цервікального епітелію повинна відповідати двом основним вимогам: вона має бути ефективною та доступною.

Підвищення ефективності профілактики пов'язують із більшим охопленням жіночого населення періодичними обстеженнями, а також із впровадженням нових технологій діагностики (рідинна цитологія, ВПЛ-тестування, комп'ютерна діагностика та ін.).

Діагностику фонових і передпухлинних захворювань шийки матки слід проводити у два етапи. Перший етап — під час профоглядів у жіночих консультаціях, поліклініках, ЦРЛ, оглядових кабінетах, ФАП, сільських амбулаторіях, де проводиться об'єктивне гінекологічне обстеження з оглядом і пальпацією шийки матки з обов'язковим оглядом лімфатичних вузлів і проведенням цитологічного скринінгу. Якщо були виявлені патологічні процеси на шийці матки при первинному огляді, у разі виявлення патології при цитології хвору направляють до спеціалізованого кабінету — «Патології шийки матки».

Другий етап — поглиблене дообстеження в кабінеті «Патології шийки матки» при жіночих консультаціях, пологових будинках і ЦРЛ відповідно до стандартів. При виявленні онкологічної патології — направлення до онкодиспансеру.

Комплексне дообстеження та правильне лікування передракових захворювань шийки матки дозволяє перервати патогенетичний ланцюг переходу дисплазій у початкові й інвазивні форми раку шийки матки.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Яка динаміка і структура захворюваності на фоніві та передракові захворювання шийки матки у світі та в Україні?
2. Які основні теорії виникнення та розвитку фонових і передракових захворювань шийки матки ви знаєте?
3. Назвіть фактори ризику розвитку фонових і передракових захворювань шийки матки.
4. Перелічіть основні загальні та клінічні симптоми фонових і передракових захворювань шийки матки.
5. Які основні та додаткові методи діагностики фонових і передракових захворювань шийки матки вам відомі?
6. Назвіть можливі варіанти лікування фонових і передракових захворювань шийки матки.
7. Перелічіть методи профілактики фонових і передракових захворювань шийки матки.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. До фонових процесів покривного епітелію шийки матки належать:

- a) псевдоерозія;
- b) справжня ерозія;
- c) лейкоплакія без атипії;
- d) поліп;
- e) усі перелічені процеси. (+)

2. Діагностика раку шийки матки здійснюється за допомогою:

- a) гінекологічного огляду;
- b) цитологічного дослідження зскрібків із шийки матки та цервікального каналу;
- c) кольпоскопії;
- d) гістологічного дослідження біоптату шийки матки;
- e) усього переліченого. (+)

3. Відмітними ознаками внутрішньоепітеліального раку шийки матки є всі перелічені, крім:

- a) відсутності інвазії у підлягаючу строму;
- b) збереження базальної мембрани;
- c) клітинного атипізму в усьому шарі епітелію;
- d) осередкового проникнення групи клітин у строму; (+)
- e) усі перелічені ознаки є відмітними для внутрішньоепітеліального раку шийки матки.

4. Скринінговим методом для виявлення патології шийки матки в сучасних умовах є:

- a) візуальний огляд;
- b) цитологічне дослідження мазків; (+)
- c) кольпоскопія;
- d) радіонуклідний метод.
- e) рентгенографія.

5. У клінічній практиці використовуються усі методи діагностики патології шийки матки, крім:

- a) мазка за Папаніколау;
- b) кольпоскопії;
- c) цервікогістеросальпінгографії;
- d) вимірювання ректальної температури; (+)
- e) кюретажу цервікального каналу.

6. Виникненню раку шийки матки сприяють усі перелічені фактори, крім:

- a) гормональної контрацепції; (+)
- b) рубцевої деформації шийки матки після поліпів;
- c) ектропіона;
- d) довгостроково триваючих ерозій шийки матки;
- e) лейкоплакії шийки матки.

7. У хворі 42 років виявили дисплазію шийки матки легкого ступеня. Якому методу лікування слід віддати перевагу?

- a) кріодеструкції шийки матки;
- b) діатермоелектроконізації; (+)
- c) діатермоелектрокоагуляції;
- d) припіканню «Ваготилом»;
- e) низькоінтенсивній лазеротерапії.

8. У жінки 34 років, яка має трьох дітей, при онкоцитологічному обстеженні виявили дисплазію шийки матки тяжкого ступеня. При огляді шийки у дзеркалах патології немає. Дії лікаря повинні полягати у проведенні:

- a) місцевої хіміотерапії 5-фторурациловою маззю;
- b) променевої терапії;
- c) екстирпації матки з придатками;
- d) системної хіміотерапії;
- e) розширеної кольпоскопії з прицільною біопсією. (+)

9. При якому з означених захворювань найбільше рекомендована лазеротерапія?

- a) хронічному цервіциті;
- b) цервікальних поліпах;
- c) дисплазії шийки матки легкого ступеня; (+)
- d) наботових кістах;
- e) цервікальних папіломах.

9. У жінки 45 років при цитологічному дослідженні піхвових мазків виявлено дисплазію незначного ступеня, при кольпоскопії — зону трансформації, клініки кольпіту немає. Призначте лікування.

- a) хімічна коагуляція шийки матки;
- b) конізація шийки матки;
- c) кріодеструкція шийки матки; (+)
- d) радикальна гістеректомія;
- e) ампутація шийки матки.

10. У 32-річної жінки при цитологічному дослідженні піхвових мазків атипії не виявлено. У мазках із цервікального каналу виявлені атипові клітини. Якою має бути тактика лікаря?

- a) повторити мазок на атипові клітини через 3 міс.;
- b) повторити кольпоскопію через 3 міс.;
- c) конізація шийки матки; (+)
- d) піхвова гістеректомія;
- e) подальше спостереження не є обов'язковим.

11. Хвора 25 років звернулася зі скаргами на посилення водяних виділень із статевих шляхів протягом 2 міс. Два роки тому в анамнезі положи, які ускладнилися розривом шийки матки. При огляді у дзеркалах: шийка матки циліндричної форми, на передній губі визначається ділянка яскравої ерозованої поверхні. Тіло матки і придатки — без особливостей. Можливий діагноз?

- a) ерозія шийки матки; (+)
- b) рак шийки матки;
- c) декубітальна виразка;
- d) лейкоплакія;
- e) поліп шийки матки.

12. Хвора 22 років звернулася в жіночу консультацію зі скаргами на контактні кров'янисті виділення зі статевих шляхів, які помітила після статевих зносин протягом останніх 2 тиж. Огляд шийки матки і піхви у дзеркалах: шийка матки — конічної форми, зовнішній зів — точковий, виділення — слизисто-кров'янисті. На передній губі ший-

ки матки визначається ерозивна поверхня розмірами 0,5 x 1 см, при контакті кровоточить. Цитологія — тип II, II ступінь чистоти піхви. Метод лікування?

- a) кріодеструкція; (+)
- b) діатермокоагуляція;
- c) лазеротерапія;
- d) екстирпація матки з придатками;
- e) хіміотерапія.

13. У 30-річної вагітної жінки на шийці матки виявлено багряну пляму розмірами до 1 см, яка не забарвлюється розчином Люголя, при дотику не кровоточить. Яке додаткове дослідження рекомендоване?

- a) біопсія; (+)
- b) в обстеженні немає потреби;
- c) обстеження можливе тільки після пологів;
- d) діагностична ексцизія шийки матки;
- e) правильної відповіді немає.

14. У жінки 23 років при цитологічному дослідженні мазків із шийки матки виявлено дисплазію середнього ступеня, при кольпоскопії — зону трансформації, клініки кольпіту немає. Призначте лікування.

- a) хімічна коагуляція шийки матки;
- b) конізація шийки матки;
- c) кріодеструкція шийки матки; (+)
- d) радикальна гістеректомія;
- e) ампутація шийки матки.

15. Тактика супроводу пацієнтки 20 років, у якої діагностовано псевдоерозію шийки матки дисгормонального генезу, включає все перераховане, за винятком:

- a) кріодеструкції шийки матки; (+)
- b) диспансерного спостереження;
- c) циклічної вітамінотерапії;
- d) нормалізації гормонального балансу;
- e) цитології мазків з піхвової частини шийки матки.

16. Тактика лікаря при ерозивному ектропіоні:

- a) хірургічне лікування; (+)
- b) тільки місцеве сануюче лікування;
- c) циклічна вітамінотерапія;
- d) припікання «Ваготилом»;
- e) гормонотерапія.

17. Яким епітелієм покрита піхва і піхвова частина шийки матки?

- a) багатошаровим плоским; (+)
- b) циліндричним;
- c) війчастим;
- d) залозистим;
- e) змішаного типу.

18. До передракових процесів покривного епітелію шийки матки належить:

- a) псевдоерозія;
- b) справжня ерозія;
- c) лейкоплакія без атипії;
- d) поліп;
- e) дисплазія епітелію шийки матки. (+)

19. Діагностика фонових і передракових станів шийки матки здійснюється за допомогою:

- a) гінекологічного огляду;
- b) цитологічного дослідження зскрібків із шийки матки та цервікального каналу;
- c) кольпоскопії;
- d) гістологічного дослідження шматочків шийки матки;
- e) усього перерахованого. (+)

20. Легкий ступінь дисплазії шийки матки характеризується морфологічними змінами в епітелії:

- a) тільки в окремих клітинах;
- b) тільки в поверхневому; (+)
- c) усіх шарів;
- d) усіх шарів, крім поверхневого.

21. Дисплазія епітелію шийки матки середнього ступеня — це:

- a) передрак; (+)
- b) початкова форма раку;
- c) фонівий процес;
- d) дисгормональна гіперплазія;
- e) немає правильної відповіді.

22. Які методи використовують для діагностики патології шийки матки?

- a) мазок за Папаніколау;
- b) кольпоскопію;
- c) цервікогістеросальпінгографію;
- d) кюретаж цервікального каналу;
- e) усі перелічені. (+)

23. У хворої А., 32 роки, виявлена дисплазія шийки матки середнього ступеня у поєднанні з атиповою лейкоплакією. Якому методу лікування слід віддати перевагу?

- a) кріодеструкції шийки матки;
- b) діатермоелектроконізації; (+)
- c) діатермоелектрокоагуляції;
- d) припіканню «Ваготилом»;
- e) низькоінтенсивній лазеротерапії.

24. У жінки Т., 34 роки, немає дітей. При онкоцитологічному обстеженні виявлена дисплазія шийки матки тяжкого ступеня. При огляді шийки у дзеркалах патології немає. Дії лікаря полягають у проведенні:

- a) місцевої хіміотерапії 5-фторурациловою маззю;
- b) променевої терапії;
- c) екстирпації матки з придатками;
- d) всі відповіді правильні;
- e) розширеної кольпоскопії з прицільною біопсією. (+)

25. Для хворої 30 років із дисплазією епітелію шийки матки тяжкого ступеня у поєднанні з ерозивним ектропіоном кращим буде таке лікування:

- a) кріотерапія;
- b) конізація; (+)
- c) діатермокоагуляція;
- d) системні антибіотики;
- e) лазерна терапія.

26. При якому з перерахованих захворювань найбільше рекомендована кріодеструкція?

- a) хронічному цервіциті;
- b) цервікальних поліпах;
- c) дисплазії шийки матки легкого ступеня; (+)
- d) наботкових кістах;
- e) цервікальних папіломах.

27. Для хворої 18 років із дисплазією епітелію шийки матки середнього ступеня кращим буде таке лікування:

- a) кріотерапія; (+)
- b) конізація;
- c) діатермокоагуляція;
- d) системні антибіотики;
- e) лазерна терапія.

28. Для хворої 45 років із дисплазією епітелію шийки матки тяжкого ступеня кращим буде таке лікування:

- a) кріотерапія;
- b) немає правильної відповіді; (+)
- c) діатермокоагуляція;
- d) системні антибіотики;
- e) лазерна терапія.

СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

А. Хвора Л., 36 років, скарг не висуває. На профогляді в мазках із шийки матки виявлена дисплазія шийки матки I–II ступеня. Іншої гінекологічної патології не виявлено. В анамнезі 3 пологів; 3 медичні аборти, що ускладнювалися ендометритом (лікування амбулаторне). Соматично здорова. При вагінальному дослідженні: піхва вільна, шийка матки циліндрична. У дзеркалах: без видимої патології. Тіло матки не збільшене, щільне, безболісне. Придатки по обидва боки не збільшені, безболісні. Склепіння глибокі. Є виділення — білі.

Ваш алгоритм обстеження? Який метод лікування потрібно застосувати в цьому разі?

Б. Хвора В., 43 роки, звернулася до гінеколога для профогляду. Скарг не висуває. У гінеколога не була 5 років. В анамнезі 2 пологів, що ускладнювалися розривом шийки матки і промежини. Абортів — 2. Контрацепція — презерватив. Менструальна функція не порушена. При піхвовому дослідженні: матка та придатки не збільшені, безболісні. Склепіння глибокі, безболісні. У дзеркалах — шийка рубцево-деформована, на шийці виворіт з ерозованою поверхнею до 1,5 см. Виділення помірні — білі.

Ваш попередній діагноз, алгоритм обстеження. Який метод лікування потрібно застосувати в цьому разі?

В. Хвора Т., 52 роки, звернулася зі скаргами на сукровичні виділення зі статевих шляхів протягом 3 міс. При огляді у дзеркалах: шийка матки циліндричної форми з ділянкою ерозії на передній губі за типом ектропіона, діаметром до 1,5 см. Тіло матки та придатки — без особливостей.

Які додаткові обстеження слід призначити пацієнтці для уточнення діагнозу? Яка тактика супроводу даної пацієнтки?

Г. Хвора А., 25 років, звернулася зі скаргами на посилення виділень зі статевих шляхів білого кольору протягом 2 міс. Два роки тому в анамнезі пологи, які ускладнилися розривом шийки матки. При огляді у дзеркалах: шийка матки циліндричної форми, деформована старими післяпологовими рубцями. На передній губі визначається ділянка яскраво-ерозованої поверхні. Тіло матки і придатки — без особливостей. У хворої взяті мазки з поверхні шийки матки, з цервікального каналу. Цитологічний висновок № 95436: цитограма запального характеру з ознаками дисплазії епітелію тяжкого ступеня.

Який діагноз? Яка тактика супроводу даної пацієнтки?

Конкретні цілі заняття

У результаті засвоєння теми студент повинен

знати:

- а) основні тенденції в структурі та динаміку захворюваності на рак шийки матки;
- б) сучасні теорії виникнення і розвитку раку шийки матки;
- в) фактори ризику виникнення і розвитку раку шийки матки;
- г) основні симптоми, характерні для раку шийки матки на ранніх і пізніх стадіях;
- д) міжнародну класифікацію раку шийки матки за системою TNM;
- е) необхідні методи лабораторної та інструментальної діагностики раку шийки матки;
- ж) методи спеціального лікування пацієнок, хворих на рак шийки матки;
- з) методи первинної, вторинної та третинної профілактики виникнення і розвитку раку шийки матки;

уміти:

- а) збирати докладний цілеспрямований анамнез для виявлення контингенту пацієнок з ризиком розвитку пухлинної патології шийки матки;
- б) проводити бімануальний огляд зовнішніх і внутрішніх статевих органів пацієнок у гінекологічному кріслі, а також огляд у дзеркалах;
- в) оцінювати результати лабораторних досліджень, патогномонічні для раку шийки матки;
- г) оцінювати результати інструментальних досліджень, патогномонічні для раку шийки матки;
- д) правильно встановлювати стадію раку шийки матки відповідно до міжнародної класифікації за системою TNM;
- е) розроблювати правильний алгоритм супроводу пацієнок з верифікованим раком шийки матки залежно від стадії процесу;
- ж) проводити заходи щодо первинної профілактики раку шийки матки серед населення.

4.1. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

Сьогодні проблема онкологічних захворювань є досить актуальною не тільки для медицини: вона залишається пріоритетною для всього сучасного суспільства. За прогнозами ВООЗ, захворюваність на онкологічні захворювання і смертність від них у всьому світі за період з 1999 по 2020 рр. зросте удвічі: з 10 до 20 млн нових випадків і з 6 до 12 млн зареєстрованих смертей. Згідно з прогнозами Українського науково-дослідного інституту онкології та радіології, в Україні кількість знову виявлених онкологічних захворювань до 2020 р. зросте зі 160 тис. (1999 р.) до 200 тис. випадків на рік. При цьому за аналогічний період часу показники смертності збільшаться з 90 до 100 тис. випадків на рік. З огляду на дані деяких авторів, які свідчать про те, що в розвинених країнах спостерігається тенденція до уповільнення зростання захворюваності на злоякісні пухлини та зниження смертності від них — як за рахунок первинної профілактики, так і за рахунок поліпшення ранньої діагностики (вторинна профілактика) і лікування онкологічних захворювань — стає зрозумілим, що основний приріст припадає на країни, що розвиваються, до яких сьогодні слід зарахувати і Україну.

Нині в усьому світі рак вважається хворобою цивілізованих країн. На жаль, більшість дослідників сходяться на думці, що в нашій країні слід очікувати серйозного збільшення як захворюваності на рак, так і смертності від нього. Цей прогноз підтверджують дані про основні причини виникнення злоякісних пухлин. Рак шийки матки — захворювання досить небезпечне для здоров'я і життя жінки. Пухлина виявляється в різних країнах світу з неоднаковою частотою. Більшість випадків захворювань на рак шийки матки (78 %) відзначається у країнах, що розвиваються, де він є другою найчастішою причиною смерті від раку. Максимальні показники захворюваності відзначаються в Латинській Америці, Африці, Південній і Південно-Східній Азії; мінімальні — у Китаї та Західній Азії.

У розвинених країнах Європи й Америки стандартизовані показники досить низькі — менше 14 випадків на 100 тис. населення. У країнах Європейського союзу вони коливаються в діапазоні від 7 до 15. У 2010 р. в Україні захворюваність на рак шийки матки становила 19,8 на 100 тис. жіночого населення. При цьому лідерами за даним показником є південні та центральні регіони (Одеська область — 29,0; Кіровоградська область — 28,2; Черкаська область — 24,8; Миколаївська область — 21,3; Херсонська область — 22,3), показник захво-

рюваності на рак шийки матки в яких перевищує середній по Україні. Разом із тим у північній частині країни захворюваність на дану патологію порівняно низька (Чернівецька область — 13,7; Рівненська область — 17,7; Івано-Франківська — 17,7; Сумська область — 19,3) (табл. 4.1–4.5).

Незважаючи на те, що в останнє десятиліття спостерігається зниження рівня захворюваності на рак шийки матки, в економічно розвинених країнах відзначається зростання питомої ваги жінок віком до 45 років із даною патологією (Англія, Австралія, Нова Зеландія). Таким чином, знання головних механізмів виникнення і розвитку раку шийки матки, основних симптомів даного захворювання необхідне не тільки акушерам-гінекологам і онкогінекологам, а й лікарям терапевтичного профілю, а також сімейним лікарям для формування необхідного діагностичного алгоритму з метою раннього виявлення передракових захворювань і раку шийки матки, що дозволить вчасно й ефективно застосовувати необхідні методи спеціального лікування пацієнок, хворих на дану патологію, поліпшивши таким чином результати їх лікування.

За останні 40 років, завдяки широкому впровадженню у практичну медицину скринінгових тестів (мазок за Папаніколау + кольпоскопія) для виявлення раку шийки матки, вдалося домогтися значного зниження частоти виявлення даної онкологічної патології. Проте за даними Американського національного інституту з вивчення онкологічних захворювань, щороку у США рак шийки матки виявляють у 12 тис. жінок і приблизно 4 тис. хворих помирають від цієї патології. В Україні захворюваність на рак шийки матки становить 17,2 на 100 тис. жінок. Існують два гістологічних типи раку шийки матки: плоскоклітинний рак (розвивається на піхвовій частині шийки матки) й аденокарцинома (розвивається у цервікальному каналі). При цьому у 80–90 % випадків виявляється плоскоклітинний рак шийки матки. Аденокарцинома шийки матки розвивається переважно у жінок, які народилися протягом останніх 30–40 років.

4.2. ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

Серед факторів ризику виникнення та розвитку раку шийки матки слід виділити такі:

- а) раннє статеве дозрівання й раннє менархе (до 12 років);
- б) ранній початок статевого життя (до 18 років);
- в) пологи у віці до 20 і після 40 років;
- г) рання менопауза (до 45 років);
- д) часті аборти в анамнезі;
- е) часта зміна статевих партнерів жінкою або її чоловіком;
- ж) наявність ВПЛ або ВПГ-2-інфекції у жінки чи її партнера;
- з) відсутність статевої гігієни;

Таблиця 4.1

Захворюваність на рак шийки матки по Одеській області за 2009–2011 рр.

Адміністративна територія	2009	2010	2011
Україна	19,3	19,8	—
Одеська обл.	27,2	29,0	30,5
Одеса	22,6	22,8	23,0

Таблиця 4.2

Питома вага виявлених на профоглядах хворих на рак шийки матки за 2009–2011 рр.

Адміністративна територія	2009	2010	2011
Україна	54,3	53,3	—
Одеська обл.	57,4	59,3	58,4
Одеса	52,5	61,9	62,6

Таблиця 4.3

Питома вага хворих на рак шийки матки, виявлених у I–II стадіях процесу за 2009–2011 рр.

Адміністративна територія	2009	2010	2011
Україна	80,3	80,9	—
Одеська обл.	79,1	86,2	84,5
Одеса	82,5	91,7	87,7

Таблиця 4.4

Питома вага хворих III+IV стадій захворювання на рак шийки матки за 2009–2011 рр.

Адміністративна територія	2009	2010	2011
Україна	17,7	16,6	—
Одеська обл.	19,6	12,0	14,9
Одеса	15,8	8,2	12,2

Таблиця 4.5

Питома вага летальності до 1 року серед хворих на рак шийки матки за 2009–2011 рр.

Адміністративна територія	2009	2010	2011
Україна	16,2	15,4	—
Одеська обл.	15,9	15,0	14,5
м. Одеса	12,9	12,5	14,0

- и) куріння;
- к) професійні шкідливості: гірничорудні, нафтопереробні заводи, тютюнове виробництво, вугільна промисловість;
- л) обтяжений генеалогічний анамнез;
- м) імунодефіцитні стани.

4.3. КЛАСИФІКАЦІЯ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

У 1956 р. експертами ВООЗ преінвазивний рак шийки матки (*Cr in situ*, внутрішньоепітеліальний рак, TisN0M0) був зарахований до передракових захворювань. Він характеризується різним ступенем атипії клітинних елементів, але при цьому відсутня інвазія пухлинних клітин у підлягаючу строму.

За морфологічною будовою розрізняють диференційовану, змішану та недиференційовану його форми. Диференційований плоскоклетинний преінвазивний рак шийки матки виникає в ектоцервіксі, клітини епітелію мають досить високий ступінь диференціації. Змішаний тип виникає на стику багаточарового плоского та призматичного епітелію і далі розповсюджується в цервікальний канал та на ектоцервікс.

Недиференційована форма преінвазивного раку трапляється в цервікальному каналі і найчастіше переходить на ектоцервікальні залози.

Дослідження, проведені деякими клініцистами, показують, що більше ніж у третини хворих на преінвазивний рак шийки матки, що не одержували лікування, останній переходить в інвазивну форму.

Нині у клінічній практиці використовуються дві класифікації раку шийки матки: міжнародна за системою TNM і класифікація, запропонована міжнародною федерацією акушерів і гінекологів (FIGO).

Класифікація раку шийки матки за системою TNM

T — первинна пухлина

T_x — недостатньо даних для оцінки первинної пухлини;

T_{is} — преінвазивна карцинома (*carcinoma in situ*).

T0 — первинна пухлина не визначається;

T1 — пухлина обмежена шийкою матки (розповсюдження на тіло не береться до уваги);

T1a — інвазивна карцинома діагностується тільки мікроскопічно;

T1a1 — інвазія строми не більше 3,0 мм углиб, горизонтальне розповсюдження не більше 7 мм;

T1a2 — інвазія строми більше 3,0 мм углиб, але менше 5 мм, горизонтальне розповсюдження до 7 мм;

T1b — клінічно видиме ураження шийки матки або мікроскопічне ураження, яке за розмірами більше, ніж при стадії T1a2;

T1b1 — клінічно видиме ураження не більше 4,0 см у найбільшому розмірі;

T1b2 — клінічно видиме ураження більше 4,0 см у найбільшому розмірі;

T2 — пухлина розповсюджується за межі матки, але не проростає в стінку таза або нижню третину піхви;

T2a — без інвазії параметрія;

T2b — з інвазією параметрія;

T3 — пухлина розповсюджується на стінку таза та (або) на нижню третину піхви та (або) веде до

розвитку гідронефрозу чи до припинення функціонування нирки;

T3a — пухлина уражує нижню третину піхви, але не розповсюджується на стінку таза;

T3b — пухлина розповсюджується на стінку таза та/або веде до розвитку гідронефрозу або нефункциюючої нирки;

T4 — пухлина розповсюджується на слизову оболонку сечового міхура або прямої кишки та/або за межі малого таза.

N — регіонарні лімфатичні вузли

Регіонарними лімфатичними вузлами є вузли, розташовані навколо шийки матки та матки, гіпогастральні (внутрішні клубові та замикальні), загальні та зовнішні клубові, пресакральні та латеральні сакральні вузли.

N_x — недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів;

N0 — немає ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

N1 — є метастази в регіонарних лімфатичних вузлах.

M — віддалені метастази

M_x — недостатньо даних для визначення віддалених метастазів;

M0 — віддалені метастази не визначаються;

M1 — є віддалені метастази;

pTNM — патоморфологічна класифікація

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

G — гістопатологічна градація

G_x — ступінь диференціації пухлини не може бути визначений;

G1 — високий ступінь диференціації;

G2 — проміжний ступінь диференціації;

G3 — низький ступінь диференціації;

G4 — недиференційована пухлина.

Групування за стадіями

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія IA	T1a	N0	M0
Стадія IA1	T1a1	N0	M0
Стадія IA2	T1a2	N0	M0
Стадія IB	T1b	N0	M0
Стадія IB1	T1b1	N0	M0
Стадія IB2	T1b2	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія IIА	T2a	N0	M0
Стадія IIВ	T2b	N0	M0
Стадія III	T3	N0	M0
Стадія IIIА	T3a	N0	M0
Стадія IIIВ	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a	N1	M0
	T3b	Будь-яке N	M0
Стадія IVA	T4	Будь-яке N	M0
Стадія IVB	Будь-яке T	Будь-яке N	M1

4.4. КЛІНІЧНА КАРТИНА РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

Клінічними особливостями раку шийки матки є такі:

— тривалий час захворювання проходить безсимптомно, поява клінічних симптомів і скарг свідчить про пухлинний процес, що далеко зайшов;

— білі рідкі водяві: вони зумовлені лімфоресєю з ділянки пухлини, що зазнала некрозу або розпаду;

— кровотечі — найчастіший клінічний симптом, на початку захворювання кров'яні виділення часто мають характер контактних, виникають після статевих зносин, натужування або пальцевого дослідження шийки матки (рис. 4.1, 4.2);

— болі різні за характером, локалізацією й інтенсивністю, частіше локалізуються у поперековій ділянці, крижах та над лоном;

— вторинні симптоми розвиваються в результаті регіонарного метастазування, проростання суміжних органів, приєднання запального компонента (болі, температура, набряк кінцівок, порушення функції кишечника, сечовидільної системи).

Загальні симптоми: загальна кваліть, стомлюваність, зниження працездатності.

Слід зауважити, що рак шийки матки не виникає спонтанно — він є результатом багатоступінчастого процесу доброякісних змін шийки матки. Етапи виникнення і розвитку даної патології можна описати так: фонові патології шийки матки (ектопія, ерозія, ектропіон, лейкоплакія) → передракова патологія (дисплазія I, II та III ступеня тяжкості) → рак шийки матки. Заходи, спрямовані на активне виявлення і правильне лікування фонові та передракової патології шийки матки, які є вторинною профілактикою раку шийки матки, дозволяють жінці уникнути страшного діагнозу. З урахуванням наявності на озброєнні у клініциста ефективної скринінгової комбінації (цитологіч-

не дослідження мазків з поверхні шийки матки і цервікального каналу + кольпоскопія), діагностика патологічних станів, що передують захворюванню на рак шийки матки, не становить великих труднощів для грамотного фахівця. Неабияку роль відіграє і самосвідомість жінок.

Вважається, що кожна жінка репродуктивного віку повинна не рідше ніж 1 раз на рік (а за наявності в анамнезі факторів ризику навіть частіше) відвідувати лікаря-гінеколога з обов'язковим узяттям мазків з поверхні шийки матки і цервікального каналу для цитологічного дослідження та виконанням кольпоскопії, якщо буде потреба.

4.5. ДІАГНОСТИКА РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

У процесі збору анамнезу необхідно серйозну увагу звернути на вік хворої, при цьому слід завжди пам'ятати про те, що підозра на злоякісну пухлину шийки матки є ключем до раннього встановлення діагнозу і що рак може розвинути й у молодих жінок, у зв'язку з чим їх потрібно оглядати, і, можливо, навіть більш ретельно, ніж літніх.

Безсумнівний інтерес викликають умови праці та професія хворої. Вплив цих факторів має першорядне значення у виникненні деяких професійних захворювань, у тому числі і раку шийки матки. Певне значення в процесі діагностики мають також відомості про кількість і характер перенесених пологів й абортів. Більшість клініцистів відзначають, що рак шийки матки значно частіше виникає у жінок, що перенесли кілька вагітностей.

При зборі анамнезу обов'язково необхідно довідатися, чи були у жінки травми під час пологів або абортів, виявлялися розриви шийки матки, передпухлинні захворювання, зокрема еритроплакія, лейкоплакія, хронічні ендочервіцити або ерозії, які методи лікування застосовувалися та на-



Рис. 4.1. Рак шийки матки, екзофітна форма

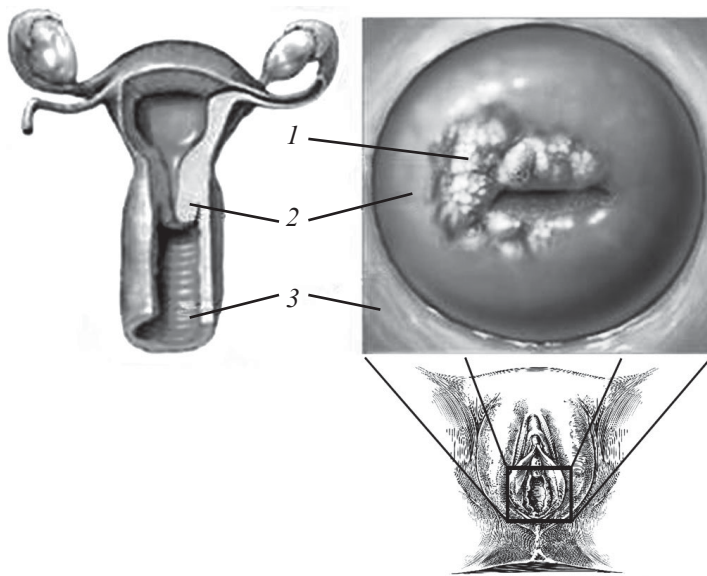


Рис. 4.2. Схема локалізації раку шийки матки: 1 — ракова тканина; 2 — шийка матки; 3 — стінки піхви

скільки був виражений клінічний ефект, чи рецидивували ці захворювання.

Збираючи анамнез, варто звернути увагу на дані про перенесений раніше специфічний кольпіт. За наявності вказівок на трихомонадний кольпіт важливо з'ясувати, чи був він повністю вилікуваний, а якщо ні, то як часто рецидивував. Певне значення при встановленні діагнозу має фактор спадковості. У зв'язку з цим обов'язково слід з'ясувати, чи були в родині хворої випадки захворювання на злоякісні новоутворення, особливо у найближчих родичів за жіночою лінією.

Загальний огляд не має великого значення при початкових стадіях захворювання. Разом із тим у хворих із III, а тим паче IV стадією хоч і не завжди, але досить часто можна помітити певні особливості. Насамперед звертає на себе увагу вигляд і колір шкірних покривів і видимих слизових оболонок. У деяких хворих вони можуть бути блідими через анемію, хронічну крововтрату з пухлини, що розпадається.

Нерідко шкіра та слизові оболонки можуть мати жовтуватий відтінок за наявності множинних метастазів у печінці. Сіруватий відтінок шкірі та слизовим оболонкам може надавати виражена анемія, що перебігає на фоні інтоксикації, причиною якої є пухлина, що розпадається, наявність множинних регіонарних і віддалених метастазів. При огляді необхідно також звернути увагу на стан тих груп лімфатичних вузлів, де найчастіше трапляються регіонарні метастази (рис. 4.3).

Після збору анамнезу та загального огляду хворої здійснюється огляд шийки матки за допомогою дзеркал. Зміни на шийці матки при пухлинному процесі залежать від форми росту та ступеня розповсюдженості, тобто від стадії захворювання.

При ендофітному рості шийка матки розширюється, набираючи булавоподібної форми, стає безформною та щільною (рис. 4.4). Слизова оболонка шийки матки змінює своє забарвлення, набуває темно-багряного кольору. Екзофітна форма росту раку шийки матки характеризується тим, що при ній спостерігаються вузлові та сосочкові розростання, які іноді досягають великих розмірів і мають вигляд кольорової капусти. При змішаній формі росту разом зі змінами, що трапляються при ендофітній формі, спостерігаються також екзофітні розростання пухлини (рис. 4.5).

Далі здійснюється піхво-прямокишково-черевностінкове дослідження. З його допомогою, як правило, вдається уточнити локалізацію пухлини, особливості її місцевого розповсюдження в цервікальному каналі або піхвовій частині шийки, визначити анатомічну форму росту пухлини, оцінити ступінь залучення до пухлинного процесу прямої кишки та сечового міхура. Таке дослідження дозволяє досить точно оцінити стан піхво-прямокишкової перегородки, визначити основу широких зв'язок, співвідношення склепінь піхви, прямої кишки та суміжних із ними органів: сечового міхура, тіла та шийки матки, труб, яєчників.

Таке дослідження досить часто буває незамінним при диференційній діагностиці раку шийки матки та пухлин яєчників, труб, зокрема при їхньому проростанні у піхвоє склепіння. Від цього ме-

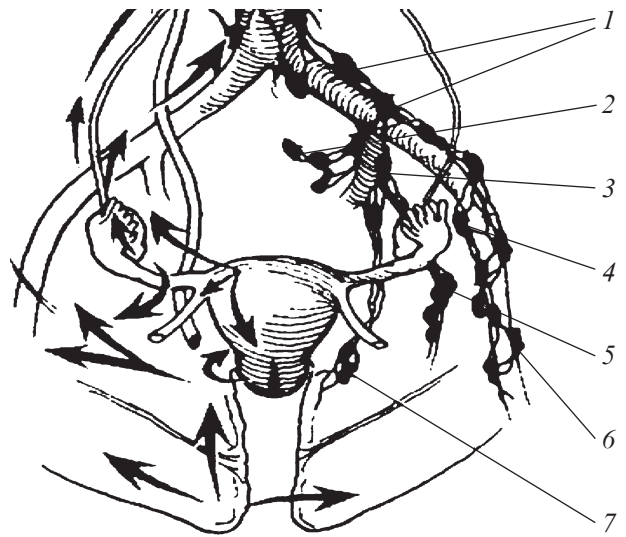


Рис. 4.3. Шляхи лімфовідтоку та лімфогенного метастазування за наявності раку шийки матки: 1 — загальні клубові лімфовузли; 2 — крижові лімфовузли; 3 — внутрішні клубові лімфовузли; 4 — зовнішні клубові лімфовузли; 5 — затульні лімфовузли; 6 — пахові лімфовузли; 7 — біляматкові лімфовузли



Рис. 4.4. Рак шийки матки, ендофітна форма

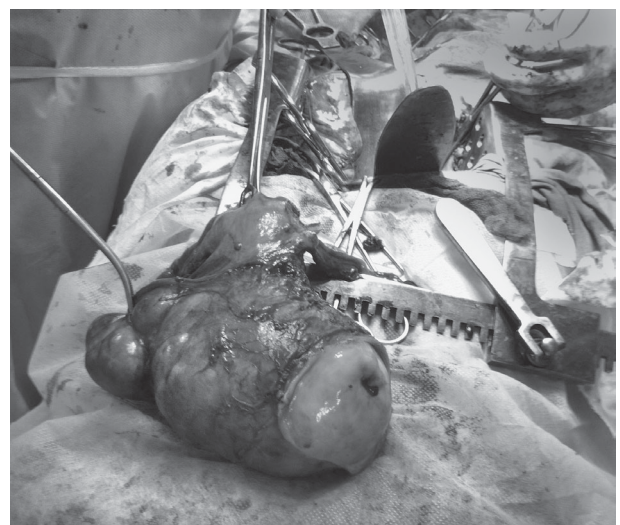


Рис. 4.5. Рак шийки матки, змішана форма

тоду досить важко відмовитися у тому разі, коли наявні метастази в *septum rectovaginale*, при дисемінації пухлинних очередини малого таза, при пробурявлюючих формах раку шийки матки («червива шийка»), при наявності ендометріюїдних вузлів і первинного раку піхви. Оцінка кольпоскопічної картини раку піхвової частини шийки матки, який розвивається, не викликає особливих утруднень, тому що в цьому випадку спостерігаються досить характерні зміни. Виявити патологічні зміни на шийці матки, які не розрізняє неозброєне око, допомагає також кольпомікроскопія, при якій використовується забарвлення гематоксилином або 1%-м розчином толюїдинового синього та збільшення в 170–270 разів. За наявності раку шийки матки спостерігається поліморфізм, анізоцитоз і гіперхромазія клітин, відзначаються також значні зміни форми та розміру клітин.

У ранній діагностиці раку шийки матки велике значення має цитологічний метод дослідження. Він вирізняється простотою, можливістю масового та багаторазового застосування, відсутністю ускладнень, високою інформативністю. Головне його значення полягає у первинному відборі жінок, у яких спостерігаються атипові зміни епітелію шийки матки. Щоб одержати повноцінну інформацію, матеріал для цитологічного дослідження необхідно брати відразу після розкриття шийки матки дзеркалами з тих ділянок, які при візуальному або кольпоскопічному дослідженні виглядають найбільш зміненими.

Застосовуються такі способи взяття матеріалу: увігнути кінцем шпателя, за допомогою ватного тампона; проводять аспірацію із заднього склепіння, аспірацію вмісту шийкового каналу. Завершальним етапом комплексної діагностики є гістологічне дослідження. При проведенні прицільної біопсії важливо вибрати найбільш підозріле місце на шийці матки. Ділянка, обрана для цього, повинна бути досить глибокою та широкою. Проводити біопсію потрібно не тільки при підозрі на рак шийки матки, але й при будь-якій ерозії, що не піддається лікуванню або не підлягає електрокоагуляції.

У клініці з діагностичною метою застосовують також циркулярну біопсію або клиноподібне вирізання всієї патологічної ділянки в межах здорових тканин. У деяких випадках у ранній діагностиці раку шийки матки використовується клиноподібна або конусоподібна ампутація шийки матки. Цю операцію необхідно виконувати лише тоді, коли підозріла на рак ерозія поєднується з гіпертрофією шийки матки, за наявності ретенційних кіст і ендочервіциту. З-поміж додаткових методів дослідження, що дозволяють уточнити розповсюдженість пухлинного процесу за наявності раку шийки матки, застосовуються гістероцервікографія, контактна бета-метрія, пневмопельвіографія, артеріографія, радіонуклідна лімфографія, хромоскопія й екскреторна урографія. Обов'язковим є також виконання ректороманоскопії та іригоскопії. Сьогодні ультразвукова діагностика і комп'ютерна томографія в більшості випадків замінюють перелічені вище діагностичні методи.

Перспективним для діагностики та моніторингу раку шийки матки є визначення рівня SCCA

(squamous cell carcinoma antigen — антиген плоскоклітинної карциноми), що блокує апоптоз пухлинних клітин і бере участь у процесах пухлинної адгезії. Збільшення рівня цього маркера визначається саме за наявності плоскоклітинного раку різної локалізації. Оскільки рак шийки матки найчастіше виникає з плоского епітелію, визначення рівня SCCA у сироватці крові є необхідним для подальшого його вивчення як клінічного маркера прогнозу та моніторингу ефективності лікування онкозахворювання.

Антиген плоскоклітинної карциноми — це глікопротеїд з молекулярною масою 48 кДа, який належить до сімейства інгібіторів протеаз сироватки — серпінів. Уперше цей антиген був виділений Н. Kato і Т. Torigoe (1977) з метастазів плоскоклітинного раку шийки матки в печінку. Подальші дослідження цього антигену показали, що у здоровому організмі SCCA може бути залучений до регуляції зроговіння нормального БПЕ, тимчасом як у пухлинних клітинах головна його функція полягає у блокуванні апоптозу. Таким чином, можна припустити, що підвищення рівня SCCA буде пов'язане з проліферацією пухлинних клітин, що, у свою чергу, впливатиме на подальше прогресування пухлинного процесу. Деякі автори довели участь SCCA у процесах клітинної адгезії, що дає можливість припустити наявність у цьому антигені властивостей молекул міжклітинної адгезії, експресія яких змінюється при метастазуванні.

У дорослих експресія SCCA зберігається в тих органах, у яких є БПЕ. За даними літератури, у 95 % здорових людей концентрація цього антигену в сироватці крові не перевищує 1,5 нг/мл. Слід зазначити, що збільшення рівня цього білка в сироватці крові виявляють при деяких неонкологічних захворюваннях шкіри, таких як екзема, псоріаз, пемфігоїд, тобто при патології плоского епітелію шкіри, а також при захворюваннях печінки, нирок, при порушеннях метаболізму та виведення SCCA. Деякі автори виявили, що рівень SCCA також може збільшуватися у хворих з активним туберкульозом легень.

Дослідження SCCA вважають найбільш перспективним в онкологічній клініці при обстеженні хворих на рак шийки матки, який найчастіше виникає з БПЕ. За даними різних авторів, діагностична чутливість SCCA при плоскоклітинних формах раку шийки матки становить 55–87 %, а специфічність — 90–91 %.

Після проведення численних досліджень було встановлено підвищення концентрації SCCA у сироватці крові у 60,4 % хворих з первинним плоскоклітинним раком шийки матки ІВ–ІІІ стадії. Його діагностична чутливість збільшується з 7,8 % (I стадія) до 77,8 % (III стадія). У хворих на рак шийки матки з метастазами в регіонарні лімфовузли концентрація SCCA вірогідно вища — (5,6±0,3) нг/мл, ніж у хворих без метастазів — (2,3±0,3) нг/мл (p<0,05). У 88,9 % хворих із рецидивами раку шийки матки визначається підвищення концентрації SCCA у сироватці крові до середніх значень (19,4±3,7) нг/мл (з індивідуальними коливаннями в межах 0,5–70,0 нг/мл), що свідчить

про доцільність його використання як маркера розвитку рецидивного процесу плоскоклітинного раку шийки матки.

Правильна оцінка анамнестичних даних, скарг хворої та клінічних симптомів дозволяє запідозрити наявність патології шийки матки у пацієнтки.

При підозрі на рак шийки матки обов'язковими є:

- узяття мазків для цитологічного дослідження з поверхні шийки матки та цервікального каналу;
- виконання кольпоскопії з прицільною біопсією підозрілого осередку;
- УЗД органів малого таза, черевної порожнини та заочеревинних лімфатичних вузлів;
- у разі верифікації діагнозу необхідно провести цистоскопію та рентгенографію органів грудної клітки.

Із додаткових методів діагностики слід назвати комп'ютерну томографію органів малого таза, черевної порожнини та заочеревинних лімфатичних вузлів, виконуваних в сумнівних випадках.

4.6. ЛІКУВАННЯ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

Лікування раку шийки матки розвивається за трьома головними напрямками: метод поєднаної променевої терапії, комбіноване та хірургічне лікування (табл. 4.6–4.10).

Стадія IA1. Вибір тактики лікування залежить від віку та реалізації жінкою фертильної функції. Пацієнткам молодого віку, що не реалізували репродуктивну функцію, краще виконувати широку конізацію шийки матки з одночасним фракційним діагностичним вишкрібанням слизової порожнини матки та цервікального каналу під контролем гістероскопії. Жінкам, які не планують пологи в майбутньому, проводять екстирпацію матки з придатками або без придатків (рис. 4.6).

Стадія IA2. Лікування починається з розширеної пангістеректомії за Вертгеймом з придатками або без придатків. Питання про післяопераційну променеву терапію вирішується індивідуально з урахуванням післяопераційного гістологічного висновку (рис. 4.7).

Стадія IB. Проводиться передопераційна променева терапія з подальшою розширеною пангістеректомією за Вертгеймом і післяопераційною променевою терапією.

Стадія II. Комбіноване лікування: передопераційна хіміопроменева терапія + операція Вертгейма + післяопераційна променева терапія (рис. 4.8–4.10).

Стадія III. Основний метод лікування хворих на III стадію раку шийки матки — поєднана променева терапія; останнім часом успішно застосовують хіміопроменеву терапію. У подальшому можливе виконання оперативних втручань, питання про обсяг і можливість проведення яких вирішується індивідуально (рис. 4.11).

Стадія IV. Використовуються паліативна променева терапія, хіміотерапія, симптоматична терапія.

Слід зазначити, що лікування необхідно проводити у профільних установах, а операцію Верт-

гейма повинні виконувати лише висококваліфіковані хірурги-онкогінекологи.

Можливі інтра- та післяопераційні ускладнення при виконанні операції Вертгейма:

- урологічні ускладнення: перерив'язка сечовода, поранення сечовода, поранення сечового міхура, сечовідно-піхвові норичі, михурово-піхвові норичі, тривала атонія сечового міхура, тимчасове нетримання сечі;
- лімфостаз нижніх кінцівок;
- післяопераційні заочеревинні лімфокісти, їх нагноєння.

4.7. ПРОФІЛАКТИКА РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

Первинна профілактика раку шийки матки полягає в усуненні факторів ризику розвитку раку шийки матки. Необхідно проводити санітарно-просвітницьку роботу, щоб запобігти ранньому початку статевого життя, шлюбам до 16 років та частій зміні статевих партнерів і роз'яснити, наскільки важливо використовувати засоби індивідуального захисту (презерватив) при статевих контактах і дотримуватися засобів особистої гігієни для профілактики інфікування ВПЛ, ВПГ, ВІЛ. Сюди ж входить дотримання санітарних норм при гірничорудних, нафтопереробних і вугільних виробництвах і відмова від куріння.

Вторинна профілактика раку шийки матки полягає у проведенні скринінгових заходів (профілактичний огляд разом з кольпоскопією та взяттям мазків для цитологічного дослідження) з метою своєчасного виявлення й адекватного лікування фонових і передракових процесів.

У цілому успішність лікування раку шийки матки полягає у виявленні якомога раніше даної патології й адекватному лікуванні.

Однією з головних подій поточного десятиліття в імунології та онкогінекології більшість вітчизняних і закордонних фахівців називають створення вакцини для профілактики раку шийки матки. Як уже зазначалося, серед більше ніж 80 типів ВПЛ, здатних інфікувати людину, є 4 типи, які спричиняють близько 80 % усіх випадків цервікального раку: це папіломавіруси людини 16, 18, 31, 33 та 35-го типів. Створення вакцини проти даних типів збудника дозволить надійно захистити дівчат і жінок від раку шийки матки. Як вакцинний антиген можуть використовуватися вірусоподібні частинки, здатні індукувати ефективну гуморальну та клітинну імунну відповідь на введені антигени. При цьому, наприклад, концентрація антитіл після імунізації проти ВПЛ 16-го типу в десятки разів перевищує таку при природній інфекції. При конструюванні вакцини вчені використали унікальний ад'ювант, що дозволить створити не тільки сильний, а й тривалий захист організму людини — адже необхідно запобігти можливості інфікування протягом тривалого періоду життя (в ідеалі — довічно) без додаткових ревакцинуючих доз.

Однак необхідно пам'ятати про ту важливу обставину, що *вакцини не замінюють, а лише у*

**Стандарти обстеження та лікування хворих на рак шийки матки
(Наказ МОЗ № 554 від 17.09.2007 р.)**

Таблиця 4.6

Стандартне обстеження хворих

Характер обстеження	ЛПЗ загальнолікарняної мережі	Консультативна поліклініка спеціалізованої установи	Стационар спеціалізованої установи
Терміни обстеження	3–10 днів	До 8 днів	3 дні
Обсяг обстежень	<ol style="list-style-type: none"> Фізикальне обстеження. Гінекологічне ректовагінальне дослідження. Загальний та біохімічний аналіз крові, сечі. Кольпоскопія. Цитологічне дослідження. Біопсія. Ультразвукове дослідження. Роздільне діагностичне вишкрібання порожнини матки та цервікального каналу. Рентгенографія органів грудної порожнини. Обстеження на ВІЛ, сифіліс, вірусний гепатит. Електрокардіографія 	<ol style="list-style-type: none"> Фізикальне обстеження. Гінекологічне ректовагінальне дослідження. Кольпоскопія, цитологічне дослідження. Консультація щодо морфологічних препаратів з ЛПЗ. Біопсія новоутворення з морфологічним дослідженням (при відсутності морфологічного підтвердження діагнозу). При необхідності фіброгастроудоденоскопія та колоноскопія. Консультація уролога, цистоскопія, за показаннями екскреторна урографія. Комп'ютерна томографія за показаннями. Консультація хімотерапевта, радіолога, анестезіолога та інших фахівців за показаннями 	<ol style="list-style-type: none"> Фізикальне обстеження. Контрольні дослідження та повторні консультації фахівців — за показаннями. Стандартне обстеження хворих при необхідності амбулаторного дообстеження. Консиліум
Кратність обстеження	Обов'язкові огляди протягом перших 2 років кожні 3 міс., наступні 2 роки — 2 рази на рік	Обов'язкові огляди протягом перших 2 років кожні 3 міс., наступні 2 роки — двічі на рік	Обов'язкові огляди протягом перших 2 років кожні 3 міс., наступні 2 роки — двічі на рік
Обсяг обстежень	<ol style="list-style-type: none"> Фізикальне обстеження. Гінекологічне бімануальне обстеження. Ультразвукове обстеження органів черевної порожнини, лімфатичних вузлів, малого таза. Цитологічне дослідження. При необхідності — біопсія. Комп'ютерна томографія за показаннями 	<p><i>Обстеження проводиться при необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі</i></p>	<p><i>Поглиблене обстеження проводиться при необхідності уточнення даних, отриманих на попередніх етапах</i></p>
Обстеження при диспансеризації хворих	Обстеження на наявність ВПЛ		
Обстеження при диспансеризації хворих	Обстеження на наявність ВПЛ		
Можливі додаткові обстеження (проводяться при достатньому матеріально-технічному забезпеченні закладу, або коштами хворого)	Обстеження на наявність ВПЛ		

Таблиця 4.7

Схеми стандартного лікування хворих на рак шийки матки

Стадії захворювання	Обсяг стандартного лікування	Ліжко-дні до лікування	Загальний ліжко-день	Ускладнення, %	Летальність, %
Стадія 0 T _{is} , IA ₁ (інвазія < 3 мм) T1a1N0M0	1. Хірургічне лікування: — конусоподібне вирізання шийки матки у молодих жінок після відповідного етіопатогенетичного лікування; — проста гістеректомія при цервікальній локалізації процесу або інших несприятливих факторах: фіброміома матки, пухлини придатків. 2. Внутрішньопорожнинна променева терапія (метод вибору) — 50 Гр на т. А (MDR) (при соматичних протипоказаннях до хірургічного лікування).	Амбулаторно До 3 До 3	До 3 До 14 До 30	До 0,5 До 5 До 10	— До 0,5 До 0,5
Стадія IA ₂ (інвазія 3–5 мм) T1a2N0M0	1. Хірургічне лікування: екстирпація матки з придатками (без придатків) залежно від віку та наявності супровідної патології (фіброміома матки, пухлини придатків). 2. Внутрішньопорожнинна променева терапія (метод вибору) — 50 Гр на т. А (MDR) (при соматичних протипоказаннях до хірургічного лікування)	До 3 До 3	До 14 До 40	До 5 До 10	До 0,5 До 0,5
Стадія IB ₁ (< 4 см) T1b1N0M0	1. Комбіноване лікування: хірургічне лікування (радикальна гістеректомія за Вертгеймом) з придатками (без придатків) → за наявності негативних факторів прогнозу (низькодиференційована форма, лімфосудинна інвазія) — ад'ювантна дистанційна променева терапія на ділянку малого таза СОД 40 Гр (РОД 1,8–2,0 Гр 5 разів на тиждень). 2. Последня променева терапія — метод вибору (дистанційна променева терапія — 40 Гр на тт. В, внутрішньопорожнинна променева терапія 50 Гр на тт. А (MDR))	До 3	До 14	До 10	До 1
Стадія IB ₂ –IIA (II) T1b2–2aN0–1M0	1. Комбіноване лікування: — <i>доопераційна внутрішньопорожнинна променева терапія:</i> РОД 10 Гр на т. А, сумарна — 20 Гр за 2 фракції з інтервалом 7 днів → через 24–48 год; — <i>хірургічне лікування</i> (радикальна гістеректомія за Вертгеймом); — при неможливості проведіння внутрішньопорожнинної променевої терапії — <i>доопераційне хіміопроменеве лікування</i> (дистанційне опромінення малого таза РОД 2 Гр 5 разів на тиждень СОД 30 Гр за 15 фракцій на фоні флуороурацилу 170 мг/м ² внутрішньовенно болюсно за 15–30 хв до лікування); — <i>хірургічне лікування</i> (через 2–3 тиж. радикальна гістеректомія за Вертгеймом); — <i>післяопераційна дистанційна променева терапія</i> на ділянку малого таза сумарною дозою 40 Гр (разова осередкова доза 1,8–2,0 Гр 5 разів на тиждень) рекомендована у випадках лімфосудинної інвазії, інвазії пухлини у підлеглі тканини більше 1/3 товщини шийки матки, низькодиференційованої форми. За наявності метастазів у видалених тазових лімфатичних вузлах — післяопераційне опромінення призначається у СОД 50–55 Гр, а за наявності інших факторів несприятливого перебігу (лімфосудинна інвазія, первинна розповсюдженість процесу, низькодиференційована форма) можливе проведення 3–4 курсів ад'ювантної хімотерапії препаратами платини, доксорубіцином, блеоцином, етопозидом та ін. 2. Последня променева терапія — альтернативний метод лікування (дистанційна променева терапія — 15–20 Гр на тт. ОАВ, 40 Гр на тт. В (можливо на фоні радіомодифікаторів), внутрішньопорожнинна променева терапія 50 Гр на тт.А (MDR), або сумарними дозами 70–75 Гр на т. А, 60–65 Гр на т. В (за наявності метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів — MDR).	До 3 До 3	До 14 До 70	До 10 До 30	До 1 До 1

Стадії захворювання	Обсяг стандартного лікування	Ліжко-дні до лікування	Загальний ліжко-день	Ускладнення, %	Летальність, %
Стадія ІВ2-ІІА (ІІІ) Т1в2-2аN0-1M0	При несприятливому перебігу (низькодиференційований рак, великий об'єм первинної пухлини, вік до 50 років, метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів) рекомендована хіміопроменева терапія як у плані радикального курсу послідовної променевої терапії, так і комбінованого лікування (неoad'ювантна й ад'ювантна)	До 3	До 70	До 30	До 1
Стадія ІІВ Т2вN0-1M0	1. Послдана променева терапія: — <i>дистанційна променева терапія</i> (можливо на фоні радіомодифікаторів) сумарними осередковими дозами 16–22 Гр на тт. ОАВ, 42–44 Гр на т. В; — <i>внутрішньопорожнинна променева терапія</i> — 50 Гр на тт. А (MDR) або за наявності метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів сумарними дозами 75 Гр на тт. А, 60–65 Гр на тт. В (MDR). 2. Комбіноване лікування (при наявності фіброміоми матки, пухлинних і запальних уражень придатків і неможливості проведення внутрішньопорожнинної променевої терапії): — <i>доопераційне хіміопроменеве лікування</i> (дистанційне опромінення малого таза разовою осередковою дозою 2 Гр 5 разів на тиждень сумарно до 30 Гр за 15 фракцій на фоні 5-флуороурацилу 170 мг/м ² внутрішньовенно болусно за 15–30 хв до лікування. За наявності матеріально-технічного забезпечення лікувального закладу можливе проведення неoad'ювантної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (препарати платини, доксорубіцин, блеомицин, етопозид, циклофосфамід); — <i>хірургічне лікування</i> через 2–3 тиж. (радикальна гістеректомія за Вертгеймом). В окремих випадках (наявність пухлинних клітин по краях макропрепарату та прогностично несприятливих гістологічних формах раку шийки матки) можливе додаткове післяопераційне дистанційне опромінення малого таза до СОД 50 Гр з урахуванням дози від передопераційної променевої терапії (2,0 Гр за фракцію), а також контактна променева терапія СОД 40–50 Гр на слизову оболонку піхви. При плануванні післяопераційної променевої терапії слід враховувати толерантність суміжних органів (уретра, сечовий міхур, пряма кишка). За несприятливого перебігу (низькодиференційований рак, цервікальна форма, великий об'єм первинної пухлини, вік до 50 років, метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів) рекомендована хіміопроменева терапія як у плані радикального курсу послідовної променевої терапії, так і комбінованого лікування (неoad'ювантна й ад'ювантна)	До 3	До 70 До 21 До 14	До 30 До 30 До 10	До 1 До 1 До 1
Стадія ІІІА Т3аN0M0	1. Послдана променева терапія (можливо на фоні радіомодифікаторів) — сумарними осередковими дозами 80–85 Гр на тт. А, 55–65 Гр на тт. В (MDR). При показаннях — <i>контактна променева терапія</i> на слизову оболонку середньої та нижньої 1/3 піхви. За наявності негативних факторів прогнозу — <i>ад'ювантна хіміотерапія</i> : монохіміотерапія — блеомицин 300 мг сумарно, або (3–4 курси): цисплатин 100 мг/м ² , блеомицин 40 мг/м ² , етопозид 130 мг/м² та інші схеми	До 3	До 70	До 30	До 1

Стадія ІІВ ТЗвN0M0	<p>1. Поєднана променева терапія (можливо на фоні радіомодифікаторів) — сумарними осередковими дозами 80–85 Гр в т. А, 65 Гр на т. В (MDR). За наявності негативних факторів прогнозу — <i>ад'ювантна</i> хіміотерапія: монохіміотерапія — блеоміцин 300 мг сумарно, або (3–4 курси): цисплатин 100 мг/м², блеоміцин 40 мг/м², етопозид 130 мг/м² та інші схеми.</p>	До 3	До 70	До 30	До 1
Стадія ІІІ ТЗа-vN1M0	<p>1. Поєднана променева терапія (можливо на фоні радіомодифікаторів) — сумарними осередковими дозами 80–85 Гр в т. А, 65 Гр на т. В (MDR). За відсутності протипоказань — <i>ад'ювантна</i> хіміотерапія: монохіміотерапія — блеоміцин 300 мг сумарно, або (3–4 курси): цисплатин 100 мг/м², блеоміцин 40 мг/м², етопозид 130 мг/м² та інші схеми</p>	До 3	До 70	До 30	До 1
Стадія Т4, будь-яке Т при М1	<p>1. Паліативні курси поліхіміотерапії: — блеоміцин 300 мг (монохіміотерапія) або дво- або трикомпонентні платиновмісні: цисплатин 100 мг/м², блеоміцин 60 мг/м², етопозид 200 мг/м²; — <i>SAP</i>: цисплатин 100 мг/м² кожні 3 тиж.; доксорубіцин 50 мг/м²; циклофосфамід 1000 мг/м²; — <i>PC</i>: цисплатин 100 мг/м² кожні 3 тиж.; циклофосфамід 1000 мг/м².</p> <p>2. Паліативні курси променевої терапії та поліхіміотерапії за відсутності протипоказань і доцільності їх застосування</p>				

Таблиця 4.8

Перелік оперативних втручань у хворих на рак шийки матки

Вид операції	Стадії	Особливості використання
Основний перелік оперативних втручань		
Конусоподібне вирізання шийки матки у молодих жінок після відповідного етіопатогенетичного лікування або проста гістеректомія при цервікальній локалізації процесу або інших несприятливих факторах (фіброміома матки, пухлини придатків)	Стадія 0 Tis, IA1 (інвазія < 3 мм) T1a1N0M0	
Екстирпація матки з придатками (без придатків) залежно від віку та наявності супровідної патології (фіброміома матки, пухлини придатків)	Стадія IA2 (інвазія 3–5 мм) T1a2N0M0	

Вид операції	Стадії	Особливості використання
Радикальна гістеректомія за Вертгеймом з придатками (без придатків)	Стадія ІВ1 (< 4 см) Т1В1N0M0	
Радикальна гістеректомія за Вертгеймом	Стадія ІВ2-ІІА (ІІ) Т1в2 -2а N0-1M0 Стадія ІІВ Т2вN0-1M0	
Додатковий перелік втручань, які можуть використовуватися при достатньому матеріально-технічному забезпеченні		
Трахелектомія		

Примітка. Протипоказання до оперативного втручання — термінальний стан хворого.

Таблиця 4.9

Особливості дозування та фракціонування променевої терапії та зон опромінення

Вид лікування	Загальна доза, фракціонування та зони опромінення	Особливості використання
Доопераційна променева терапія	<p>Доопераційна внутрішньопорожнинна променева терапія: РОД 10 Гр на т. А, сумарна — 20 Гр за 2 фракції з інтервалом 7 днів → через 24–48 год хірургічне лікування (радикальна гістеректомія за Вертгеймом).</p> <p>За неможливості проведення внутрішньопорожнинної променевої терапії — доопераційне хіміо-променево лікування (дистанційне опромінення малого таза РОД 2 Гр 5 разів на тиждень СОД 30 Гр за 15 фракцій на фоні флуороурацилу 170 мг/м² внутрішньовенно болюсно за 15–30 хв до лікування).</p>	
Ад'ювантна терапія після радикальних операцій	<p>На ділянку малого таза сумарно до 40 Гр (разова осередкова доза 2,0 Гр 5 разів на тиждень).</p> <p>Послдана променева терапія — метод вибору (дистанційна променева терапія — 40 Гр на т. В, внутрішньопорожнинна променева терапія 50 Гр на т. А (MDR)).</p> <p>Послдана променева терапія — альтернативний метод лікування: дистанційна променева терапія — 15 Гр на тт. ОАВ, 40 Гр на т. В (можливо на фоні радіомодифікаторів), внутрішньопорожнинна променева терапія 50 Гр на т. А (MDR), або СОД — 75 Гр на т. А, 65 Гр на т. В (за наявності метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів — MDR).</p> <p>Послдана променева терапія: дистанційна променева терапія (можливо на фоні радіомодифікаторів) сумарними осередковими дозами 15 Гр на тт. ОАВ, 42–44 Гр на т. В, внутрішньопорожнинна променева терапія — 50 Гр на т. А (MDR) або, за наявності метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів, сумарними дозами 75 Гр на т. А, 65 Гр на т. В (MDR).</p> <p>В окремих випадках (наявність пухлинних клітин по краях макропрепарату та при прогностично несприятливих гістологічних формах раку шийки матки) можливе додаткове післяопераційне дистанційне опромінення малого таза до сумарної осередкової дози 50 Гр з урахуванням дози від передопераційної променевої терапії (1,8–2,0 Гр за фракцією), а також контактна променева терапія сумарною осередковою дозою 40 Гр на слизову оболонку піхви. При плануванні післяопераційної променевої терапії слід враховувати толерантність суміжних органів (уретра, сечовий міхур, пряма кишка)</p>	

Самостійна променева терапія	<p>Внутрішньопорожнинна променева терапія (метод вибору) — 40 Гр на т. А (MDR) при соматичних протипоказаннях до хірургічного лікування.</p> <p>Внутрішньопорожнинна променева терапія (метод вибору) — 50 Гр на т. А (MDR) при соматичних протипоказаннях до хірургічного лікування.</p> <p>Посадана променева терапія (можливо на фоні радіомодифікаторів) — сумарними осередковими дозами 80–85 Гр на т. А, 65 Гр на тт. В (MDR). При показаннях — <i>контактна променева терапія</i> на слизову оболонку середньої та нижньої 1/3 піхви</p>
Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування	Дистанційне опромінення малого таза разовою осередковою дозою 2 Гр 5 разів на тиждень сумарно до 30 Гр за 15 фракцій на фоні флуороурацилу 170–340 мг/м ² внутрішньовенно болсно за 15–30 хв до лікування

Примітка. Протипоказання до променевого лікування — термінальний стан хворого.

Таблиця 4.10

Схеми медикаментозного лікування (хіміотерапія, гормонотерапія, імунотерапія)

Схеми медикаментозного лікування та дозування препаратів	Особливості використання
Основний перелік схем медикаментозного лікування	
1. Блеоміцин 300 мг сумарно, або (3–4 курси): цисплатин 100 мг/м ² , блеоміцин 40 мг/м ² , етопозид 130 мг/м ² з інтервалом 3 тиж.	
Блеоміцин 300 мг сумарно, або (3–4 курси): цисплатин 65 мг/м ² , блеоміцин 40 мг/м ² , етопозид 130 мг/м ² з інтервалом 3 тиж.	
Блеоміцин 300 мг (монохіміотерапія) або дво- або трикомпонентні платиновмісні: цисплатин 100 мг/м ² , блеоміцин 60 мг/м ² , етопозид 130 мг/м ² з інтервалом 3 тиж.	

Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів	Особливості використання
<p>2. САР: цисплатин 100 мг/м² кожні 3 тиж., доксорубіцин 50 мг/м², циклофосфамід 1000 мг/м².</p> <p>3. РС цисплатин 100 мг/м² кожні 3 тиж. Циклофосфамід 1000 мг/м²</p>	
<p>Неоад'ювантна внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія (препарати платини, доксорубіцин, блеоміцин, етопозид, циклофосфамід)</p>	<p>Додатковий перелік схем (можуть використовуватися при достатньому матеріально-технічному забезпеченні або проводитися коштом пацієнта)</p>

Примітка. Протипоказання до медикаментозного лікування — термінальний стан хворого.



Рис. 4.8. Рак шийки матки, стадія ІІВ. Стан після операції

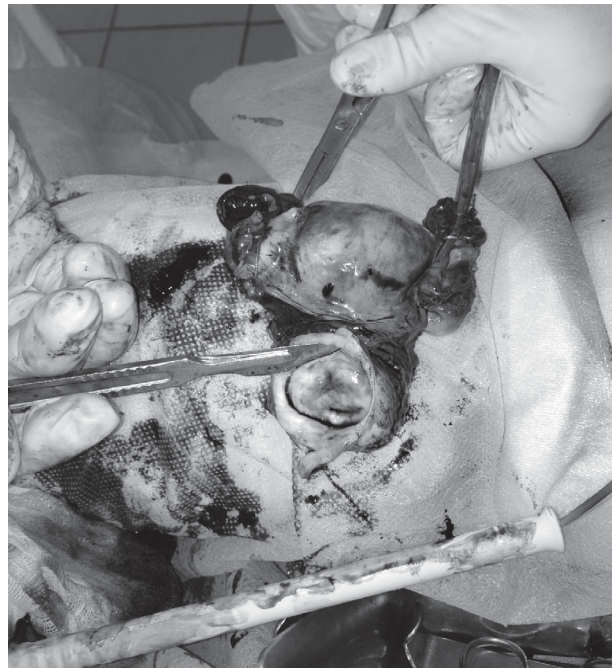


Рис. 4.7. Рак шийки матки, стадія ІА2. Стан після операції

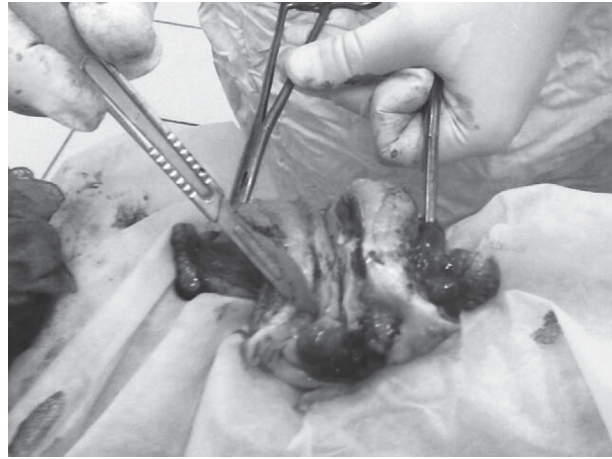


Рис. 4.6. Рак шийки матки, стадія ІА1. Стан після операції

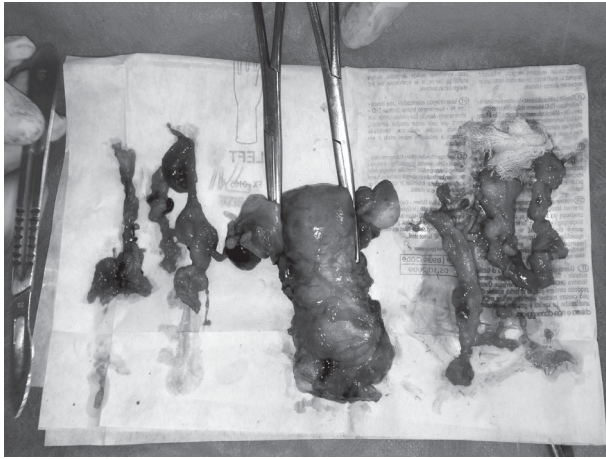


Рис. 4.9. Рак шийки матки, ендцервікальна форма. Стан після операції

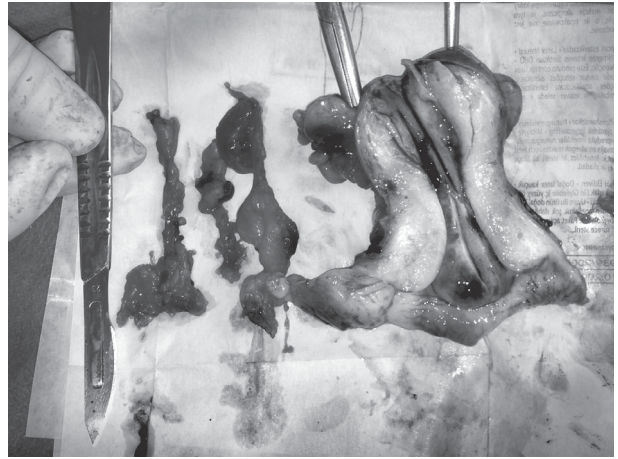


Рис. 4.10. Видалені матка з придатками та заочеревинними лімфовузлами з приводу раку шийки матки

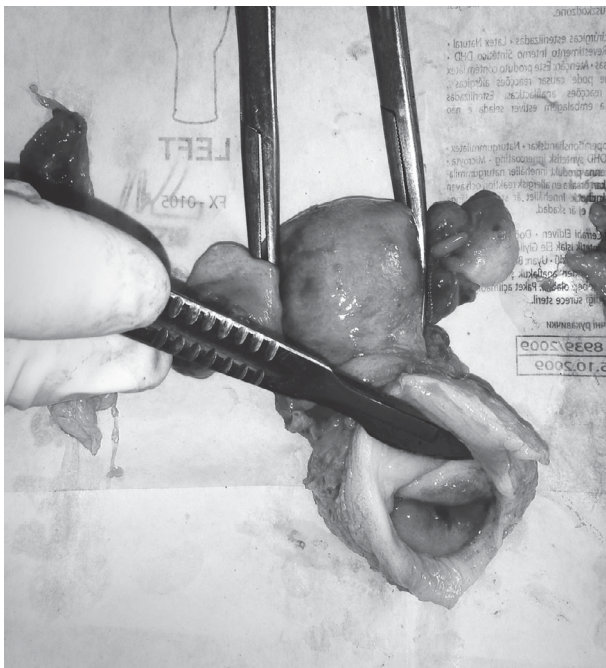


Рис. 4.11. Рак шийки матки, стадія ІІА. Стан після операції

деяких випадках доповнюють існуючі заходи профілактики раку шийки матки (періодичні огляди й обстеження — скринінг), а також не мають лікувального ефекту. З огляду на дану обставину, найбільш підходящий контингент для вакцинації цими вакцинами — дівчата, які ще не почали статеве життя (тобто 9–13 років). При цьому слід пам'ятати про те, що віддалені результати застосування вакцини ще не вивчені, а вплив такої вакцинації на імунну систему майбутньої матері остаточно не досліджений. Саме з цієї причини використання вакцин сьогодні викликає більше питань, ніж відповідей. Ми рекомендуємо лікарям дуже суворо підходити до відбору контингенту пацієнок для вакцинації проти ВПЛ, пам'ятаючи про те, що після 18 років будь-яка жінка, що живе статевим життям, уже вважається умовно інфікованою. У такому разі ефективність вакцинації дорівнює нулю.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Яка динаміка і структура захворюваності на рак шийки матки у світі та в Україні?
2. Які основні теорії виникнення та розвитку раку шийки матки?
3. Назвіть фактори ризику розвитку пухлинної патології шийки матки.
4. Перелічіть основні загальні й патогномічні клінічні симптоми раку шийки матки.
5. Які основні та додаткові методи діагностики раку шийки матки ви знаєте?
6. Назвіть можливі варіанти спеціального лікування раку шийки матки залежно від стадії відповідно до класифікації за системою TNM.
7. Перелічіть методи первинної та вторинної профілактики раку шийки матки.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Що з перерахованого нижче не належить до факторів ризику розвитку раку шийки матки?
 - a) раннє статеве дозрівання та раннє менархе (до 12 років);
 - b) ранній початок статевого життя (до 18 років);
 - c) пологи у віці до 20 і після 40 років;
 - d) рання менопауза (до 45 років);
 - e) тривале застосування оральних контрацептивів. (+)
2. Що з перерахованого нижче не належить до факторів ризику розвитку раку шийки матки?
 - a) часта зміна статевих партнерів жінкою або її чоловіком;
 - b) наявність ВПЛ або ВПГ-2-інфекції у жінки або її партнера;
 - c) відсутність статевої гігієни;
 - d) куріння;
 - e) пізня менопауза. (+)

3. Назвіть найчастіший гістологічний варіант раку шийки матки:

- a) стромальні пухлини;
- b) метастатичний рак шийки матки;
- c) плоскоклітинний рак; (+)
- d) аденокарцинома;
- e) недиференційований рак шийки матки.

4. Яка з перерахованих нижче клінічних характеристик не властива для раку шийки матки?

- a) на ранніх стадіях захворювання перебігає безсимптомно;
- b) одним із симптомів раку шийки матки є білі водяного характеру;
- c) найчастіший клінічний симптом — кровотечі;
- d) труднощі діагностики захворювання на ранніх стадіях; (+)
- e) болі внизу живота, що іррадіюють у поперекову та крижову ділянки.

5. Який з наведених нижче агентів є головним етіологічним фактором для раку шийки матки?

- a) ВПЛ; (+)
- b) ВПГ;
- c) цитомегаловірус;
- d) вірус Епштейна — Бар;
- e) токсоплазмоз.

6. Який метод дослідження не є обов'язковим при підозрі на рак шийки матки?

- a) цитологічне дослідження мазків з поверхні шийки матки та цервікального каналу;
- b) УЗД органів малого таза, черевної порожнини та заочеревинних лімфатичних вузлів;
- c) іригоскопія, рентгеноскопія шлунка; (+)
- d) кольпоскопія з прицільною біопсією;
- e) рентгенографія органів грудної клітки.

7. Який із методів спеціального лікування є неефективним при захворюванні на рак шийки матки?

- a) імунотерапія;
- b) гормонотерапія; (+)
- c) хірургічна операція;
- d) променева терапія;
- e) хіміотерапія.

8. Що з переліченого нижче ніколи не впливає на вибір обсягу оперативного лікування раку шийки матки?

- a) стадія захворювання;
- b) вік пацієнтки;
- c) репродуктивні наміри пацієнтки;
- d) давність захворювання; (+)
- e) ступінь диференціації пухлини.

9. Яка найбільш часто виконується операція у пацієнток, хворих на рак шийки матки?

- a) надпівхова ампутація матки з придатками;
- b) екстирпація матки з придатками;
- c) екстирпація матки з придатками, оментектомія;
- d) операція Дюкена;
- e) операція Вертгейма. (+)

10. Який з нижченаведених факторів не впливає істотно на прогноз перебігу раку шийки матки?

- a) вік пацієнтки;
- b) стадія захворювання за класифікацією TNM;
- c) ступінь диференціації пухлини;
- d) наявність супровідної соматичної патології; (+)
- e) гістологічний варіант пухлини.

11. Хвора 45 років скаржиться на контактні кровотечі протягом останніх 5 міс. При огляді у дзеркалах: шийка матки гіпертрофована, має вигляд кольорової капусти, кровоточить при торканні зондом. Бімануальне дослідження: шийка щільної консистенції. Тіло матки не збільшене, обмежено рухливе. Придатки не пальпуються, параметрії вільні. Склепіння глибокі. Найбільш імовірний діагноз?

- a) рак шийки матки; (+)
- b) рак тіла матки;
- c) формування фіброматозного вузла;
- d) шийкова вагітність;
- e) поліпоз шийки матки.

12. Який метод лікування використовують за наявності раку шийки матки II стадії?

- a) передопераційна променева терапія + операція Вертгейма + післяопераційна променева терапія; (+)
- b) комбіноване лікування: передопераційна хіміопроменева терапія + операція Вертгейма;
- c) екстирпація матки з придатками + хіміотерапія;
- d) передопераційна хіміотерапія + надпівхова екстирпація матки з придатками;
- e) усі відповіді правильні.

13. Який метод лікування використовують за наявності раку шийки матки I стадії у молодих дівчат?

- a) екстирпація матки з придатками;
- b) виконання широкої конізації шийки матки з одночасним фракційним діагностичним вишкрібанням слизової порожнини матки та цервікального каналу; (+)
- c) променеву терапію + конізацію шийки матки;
- d) конізацію шийки матки + хіміотерапію;
- e) усі відповіді правильні.

14. Які післяопераційні ускладнення можуть виникнути при виконанні операції Вертгейма?

- a) урологічні ускладнення: перев'язка сечовода, поранення сечовода, поранення сечового міхура, сечовідно-піхвові нориці, міхурово-піхвові нориці, тривала атонія сечового міхура, тимчасове нетримання сечі;
- b) лімфостаз нижніх кінцівок;
- c) післяопераційні заочеревинні лімфокісти, їх нагноєння;
- d) усі вищенаведені відповіді правильні; (+)
- e) немає правильної відповіді.

15. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Рак шийки матки, уражує шийку матки без переходу на тіло матки.

Краї резекції без ознак пухлинного росту». Яка стадія пухлини?

- a) I; (+)
- b) II;
- c) III;
- d) IV;
- e) немає правильної відповіді.

16. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Рак шийки матки уражує шийку матки без переходу на тіло матки. Глибина інвазії — 3,5 мм, найбільше горизонтальне розповсюдження — 5,5 мм. Краї резекції без ознак пухлинного росту». Яка стадія пухлини?

- a) IA2; (+)
- b) IA1;
- c) IB;
- d) IB1;
- e) немає правильної відповіді.

17. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Рак шийки матки уражує шийку матки без переходу на тіло матки. Глибина інвазії — 6,5 мм, найбільше горизонтальне розповсюдження — 8 мм. Краї резекції без ознак пухлинного росту». Яка стадія пухлини?

- a) IA2;
- b) IA1;
- c) IB; (+)
- d) IB1;
- e) немає правильної відповіді.

18. У хворій 69 років після інструментально-лабораторних досліджень був виявлений правобічний гідронефроз, зумовлений стисканням сечовода пухлиною. При бімануальному огляді: шийка матки має вигляд кольорової капусти, при пальпації відзначається інфільтрація параметральної клітковини. Яка стадія пухлини?

- a) IV;
- b) IIА;
- c) IIIА;
- d) IIIВ; (+)
- e) немає правильної відповіді.

19. Який хіміопрепарат є найактивнішим у разі раку шийки матки?

- a) «Гемзар»;
- b) «Іфосфамід»;
- c) «Цисплатин»; (+)
- d) «Таксотер»;
- e) усі відповіді правильні.

20. У якому варіанті може бути виконана променева терапія у хворих на рак шийки матки?

- a) дистанційне опромінення первинного осередку;
- b) дистанційне опромінення тазових лімфатичних вузлів;
- c) інтенсивне концентроване дистанційне опромінення в руховому режимі;
- d) усі вищенаведені відповіді правильні; (+)
- e) немає правильної відповіді.

21. Яке дослідження є основою ранньої діагностики раку шийки матки?

- a) цитологічне дослідження мазка шийки матки; (+)
- b) кольпоскопія;
- c) біопсія шийки матки;
- d) фракційне вишкрібання матки та цервікального каналу;
- e) усі відповіді правильні.

22. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Рак шийки матки, уражує шийку матки з переходом на тіло матки та на верхню третину піхви. Краї резекції без ознак пухлинного росту». Яка стадія пухлини?

- a) IIIС;
- b) IIIВ;
- c) IIIВ; (+)
- d) IV;
- e) немає правильної відповіді.

23. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Рак шийки матки, уражує шийку матки з переходом на тіло матки та на верхню третину піхви. Визначається інфільтрація параметрія. Краї резекції без ознак пухлинного росту». Яка стадія пухлини?

- a) IIIС; (+)
- b) IIIВ;
- c) IIIА;
- d) IV;
- e) немає правильної відповіді.

24. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Рак шийки матки з інвазією строми до 2,0 мм углиб і горизонтальним розповсюдженням до 5 мм. Краї резекції без ознак пухлинного росту». Яка стадія пухлини?

- a) T1a1; (+)
- b) T1a2;
- c) T2a;
- d) T3a;
- e) немає правильної відповіді.

25. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Рак шийки матки з інвазією строми до 5,0 мм углиб і горизонтальним розповсюдженням до 9 мм. Краї резекції без ознак пухлинного росту». Яка стадія пухлини?

- a) T1a1;
- b) T1a2; (+)
- c) T2a;
- d) T3a;
- e) немає правильної відповіді.

26. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Помірно диференційований рак шийки матки з інвазією строми до 5,0 мм углиб і горизонтальним розповсюдженням до 7 мм. Краї резекції без ознак пухлинного росту». Яка стадія пухлини?

- a) T1a1N0M0G1;
- b) T1a2N0M0G2; (+)
- c) T1a2N0M0G1;
- d) T3aN0M0G2;
- e) немає правильної відповіді.

27. До основних напрямів у лікуванні раку шийки матки належать всі перелічені, крім:

- a) методу поєднаної променевої терапії;
- b) комбінованого лікування;
- c) хірургічного лікування;
- d) хіміотерапії; (+)
- e) немає правильної відповіді.

28. Які ускладнення можуть виникнути при виконанні операції Вертгейма?

- a) сечовідно-піхвові нориці;
- b) лімфостаз нижніх кінцівок;
- c) заочеревинні лімфокісти, їх нагноєння;
- d) усі вищенаведені відповіді правильні; (+)
- e) перев'язка сечовода;

29. У чому полягає первинна профілактика раку шийки матки?

- a) в усуненні факторів ризику розвитку раку шийки матки; (+)
- b) у лікуванні раку шийки матки на початкових стадіях;
- c) у профілактичному огляді з кольпоскопією;
- d) усі вищенаведені відповіді правильні;
- e) немає правильної відповіді.

30. Назвіть основні заходи щодо вторинної профілактики раку шийки матки:

- a) усунення факторів ризику розвитку раку шийки матки;
- b) лікування раку шийки матки на початкових стадіях;
- c) профілактичний огляд з кольпоскопією; (+)
- d) усі вищенаведені відповіді правильні;
- e) немає правильної відповіді.

СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

А. Пацієнтка М., 53 роки, звернулася у поліклініку зі скаргами на періодичні болі внизу живота тягнучого характеру, переважно ліворуч, що іррадіюють у поперекову ділянку; періодичні здуття живота; часті запори, дискомфорт у животі. Відомо, що 5 років тому у пацієнтки була виявлена кіста лівого яєчника розмірами 78 × 65 × 55 мм, з приводу якої хвора пройшла протизапальне ліку-

вання і більше до гінеколога не приходила. На даний час при бімануальному дослідженні в гінекологічному кріслі та при УЗД органів малого таза і черевної порожнини у пацієнтки було виявлено пухлиноподібне утворення на ділянці лівих придатків матки (можлива підозра на рак шийки матки).

Які додаткові методи обстеження потрібно призначити пацієнтці?

Б. Пацієнтка С., 49 років, місяць тому була прооперована в гінекологічному відділенні ЦРЛ з приводу кісти правого яєчника в обсязі лапароскопічної правобічної аднексектомії. Післяопераційний період перебігав без ускладнень, проте при гістологічному дослідженні вилученого препарату була виявлена помірно-низькодиференційована серозна папілярна цистаденокарцинома яєчника.

Визначіть:

— необхідний обсяг додаткових досліджень для уточнення стадії та розповсюдженості пухлинного процесу;

— тактику подальшого супроводу пацієнтки.

В. Пацієнтка А., 25 років, звернулася до жіночої консультації за місцем проживання зі скаргами на сукровичні виділення зі статевих шляхів після статевого акту протягом 1 міс. Було взято мазки для цитологічного дослідження з поверхні шийки матки та цервікального каналу. Цитологічний висновок № 56443-7564: «Цитограма — 5-й тип мазка».

Який попередній діагноз у даної пацієнтки?

Вкажіть тактику її супроводу.

Які додаткові методи обстеження необхідно призначити пацієнтці?

Г. Пацієнтка К., 30 років, звернулася до жіночої консультації за місцем проживання зі скаргами на затримку менструації протягом 2 міс., нудоту, загальну слабкість. При УЗД органів малого таза виявлена маткова вагітність 8–9 тиж. Вагітність бажана. При цитологічному дослідженні виявлено преінвазивний рак шийки матки.

Визначіть:

— чи можлива подальша пролонгація вагітності;

— необхідний обсяг додаткових досліджень для уточнення діагнозу;

— тактику подальшого супроводу пацієнтки.

Розділ 5

ГІПЕРПЛАСТИЧНІ ПРОЦЕСИ ЕНДОМЕТРІЯ

Конкретні цілі заняття

У результаті засвоєння теми заняття студент повинен

знати:

- а) сучасні аспекти етіології та патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія;
- б) морфологічні варіанти гіперпластичних процесів ендометрія;
- в) основні клінічні симптоми гіперпластичних процесів ендометрія;
- г) комплекс діагностичних заходів у хворих з підозрою на гіперпластичні процеси ендометрія;
- д) тактику лікування пацієнок з гіперпластичними процесами ендометрія;

уміти:

- а) збирати докладний цілеспрямований анамнез для виявлення контингенту пацієнок із ризиком розвитку гіперпластичних процесів ендометрія;
- б) проводити бімануальний огляд зовнішніх і внутрішніх статевих органів пацієнок у гінекологічному кріслі, а також огляд у дзеркалах;
- в) оцінювати результати лабораторних досліджень, патогномонічні для гіперпластичних процесів ендометрія;
- г) оцінювати результати інструментальних досліджень, патогномонічні для гіперпластичних процесів ендометрія;
- д) правильно встановлювати діагноз гіперпластичних процесів ендометрія відповідно до класифікації;
- е) розробити правильний алгоритм супроводу пацієнок з гіперпластичними процесами ендометрія;
- ж) проводити заходи щодо первинної профілактики гіперпластичних процесів ендометрія серед населення.

5.1. ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ

Численні дослідження підтверджують, що у патогенезі передпухлинних станів ендометрія важливу роль відіграють гормональні порушення. Нормальні зміни слизової оболонки матки під час менструального циклу і зазначені вище патологічні зміни ендометрія зумовлені нервовими й ендокринними факторами, що перебувають між собою у складній різноманітній взаємодії.

Обидві системи, нервова й ендокринна, поєднуються гіпоталамусом, нейросекреторні клітини якого займають проміжне положення між суто нервовими та залозистими, тобто, з одного боку, їм властиво, як звичайній нервовій клітині, сприймати й передавати нервові імпульси, а з другого — продукувати і виділяти секрети (нейрогормони). Розрізняють два види гіпоталамних секретів, які впливають на гормонотвірні функції гіпофіза. Одні, що стимулюють виділення гіпофізарних гормонів, були названі рилізінг-факторами, або факторами дозволу; інші, які пригнічують і послаблюють виділення гормонів гіпофіза, дістали назву інгібітор-факторів. Гіпоталамус впливає на периферичний ендокринний апарат через гіпофіз, який, у свою чергу, виділяє гонадотропні гормони: фолікулостимулювальний (ФСГ), лютеїнізуючий (ЛГ) і пролактин.

До періоду статевого дозрівання базальна, або постійна, секреція гонадотропних гормонів відбувається без участі гіпоталамуса. При досягненні статевої зрілості гіпоталамічні секрети спричинюють послідовне (циклічне) підвищення продукції гонадотропних гормонів, що забезпечує ріст і дозрівання фолікула, овуляцію, утворення жовтого тіла та супроводжується підвищенням кількості естрогенів у I фазу менструального циклу і прогестерону й естрогенів — у II фазу циклу.

Нині виявлено механізми утворення як довгих (між яєчниками, ЦНС та гіпофізом), так і коротких (між рівнем ФСГ, ЛГ і рилізінг-факторами) зворотних зв'язків. Загальновизнано, що гіперпластичні зміни в ендометрії виникають внаслідок порушення нейроендокринної регуляції, в результаті чого різко змінюється співвідношення гонадотропних і статевих гормонів. У основі утворення гіперплазії ендометрія лежить порушення овуляції, що відбувається за типом персистенції (переживання) фолікулів або їх атрезії. Через відсутність овуляції випадає лютеїнова фаза циклу.

Зниження рівня прогестерону, який у нормі викликає циклічні секреторні перетворення ендометрія, призводить до того, що естрогени в результаті значного підвищення або при тривалому впливі спричинюють проліферативні зміни в слизовій оболонці матки. У репродуктивному та перименопаузальному періодах частіше визначається персистенція фолікулів. Однак може відбуватися й

атрезія одного або кількох фолікулів, які, не досягаючи зрілості, гинуть, а це призводить до зниження секреції естрогенів, що, у свою чергу, стимулює секрецію гонадотропінів і викликає ріст нових фолікулів і нове підвищення естрогенів. При атрезії фолікулів секреція естрогенів хвилеподібна, не досягає високих рівнів, разом із тим відзначається відносний надлишок естрогенів через зниження антиестрогенного впливу прогестерону. Тривала дія естрогенів призводить до надмірної проліферації ендометрія: слизова оболонка товщає, залози подовжуються, в них утворюються кістоподібні розширення.

У міру старіння організму збільшується активність гіпоталамуса, який регулює секрецію ФСГ, що зростає, спричинюючи компенсаторне посилення діяльності яєчників: вони починають у зростаючій кількості секретувати, замість класичних естрогенів (естрадіолу й естрону), так звані некласичні фенолстероїди, які виробляються переважно за рахунок розростання тека-клітин. Джерелом гіперестрогенії (особливо в менопаузі) слід вважати надмірну масу тіла й зумовлену цим підвищену ароматизацію андрогенів у естрогени у жировій тканині. Таким чином, неспецифічні для репродуктивної системи порушення жирового обміну опосередковано, через змінений стероїдогенез, призводять до гіперестрогенії та виникнення гіперпластичних процесів ендометрія.

5.2. КЛАСИФІКАЦІЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ

За даними зарубіжних дослідників, половина випадків розвитку раку ендометрія в пері- та постменопаузі є результатом малігнізації гіперпластичних процесів, причому частота і терміни малігнізації коливаються в широких межах (0,25–50 %) і значною мірою залежать від ступеня вираженості гіперпроліферації в ендометрії. Саме тому своєчасна діагностика й адекватна терапія гіперплазії ендометрія є запорукою успішної профілактики раку ендометрія.

Дотепер дискусійним залишається питання щодо трактування різних видів гіперплазій ендометрія як передракових станів і відповідно частоти їх малігнізації. У зв'язку з цим на особливу увагу заслуговують питання термінології, застосовуваної для оцінки різних видів гіперпроліферативних процесів ендометрія, що надзвичайно важливо для їх уніфікованої клінічної інтерпретації.

Відповідно до поширеної сьогодні класифікації, розробленої та затвердженої ВООЗ (1994), розрізняють:

- просту та комплексну неатипові гіперплазії ендометрія;
- просту та комплексну атипові гіперплазії ендометрія;
- аденокарциному.

Слід зазначити, що відповідно до даної класифікації ВООЗ (1994), якою донині користуються клініцисти і патологи в усьому світі, комплексна неатипова гіперплазія за старою класифікацією

ВООЗ (1975) відповідає поняттю «аденоматоз» і не ідентифікується з поняттям «атипія». Головною її відмінністю від простої гіперплазії є залозисте переповнення, тобто порушення балансу між проліферацією залоз і стромы, тимчасом як для простої гіперплазії характерне збільшення обсягу ендометрія з рівномірною проліферацією як залозистого, так і стромального компонентів. Укорінений зі старої класифікації синонім комплексної гіперплазії (аденоматозна гіперплазія ендометрія) донині використовується деякими гістологами пострадянського простору і при цьому часом розцінюється клініцистами як граничний стан ендометрія, що спричиняє часто необґрунтовану радикалізацію лікувальних заходів.

Відповідно до згаданої класифікації ВООЗ (1994), діагностичним критерієм передракових станів ендометрія є наявність цитологічної атипії. Ознаки клітинної атипії можуть відзначатися як на фоні простої, так і комплексної гіперплазії.

У даній класифікації гіперплазії ендометрія окремим не виділений термін «поліп ендометрія», тому що він трактується як результат продуктивного хронічного ендометриту, що потребує бактеріологічного обстеження й адекватного протизапального лікування. Гормональна терапія в цих випадках обумовлюється особливостями морфологічної структури ендометрія, що відбиває ті чи інші зміни ендокринного гомеостазу.

У численних дослідженнях останніх десятиліть було доведено, що прості та комплексна неатипові гіперплазії ендометрія є результатом абсолютної або відносної гіперестрогенії, тимчасом як атипова гіперплазія ендометрія являє собою прогресуюче моноклональне мутаційне ушкодження з незалежним від гормонального впливу локальним ростом. З урахуванням цього був запропонований термін «ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія» (Endometrial Intraepithelial Neoplasia, EIN), яку слід розглядати як передрак (табл. 5.1). Гістологічними ознаками інтраепітеліальної неоплазії є залозисте переповнення, тобто зменшення об'ємного співвідношення стромы залоз, при якому обсяг залозистого компонента становить більше 55 %.

Відповідно до EIN-класифікації, що базується на такому підході, розрізняють прості та комплексну неатипові гіперплазії ендометрія, що інтерпретуються як ендометріальна гіперплазія (Endometrial Hyperplasia, EH), яка є результатом естрогенної стимуляції і, отже, добре піддається гормональній терапії. Прості й комплексна атипові форми гіперплазії відповідають поняттю ендометріальної інтраепітеліальної неоплазії (EIN) і трактуються як передрак, що потребує індивідуального підходу і нерідко — хірургічного лікування.

Таким чином, визначальний фактор адекватної діагностики і вибору оптимальної тактики супроводу пацієнток з гіперплазією ендометрія — інтерпретація результатів гістологічних висновків. При інтерпретації таких висновків надзвичайно важливим є застосування уніфікованих методів оцінки ендометрія клініцистами й гістологами з використанням єдиної класифікації його патологічних станів і визначення їхньої функціональної катего-

Класифікація гіперплазій ендометрія (George L. Mutter, 1999)

Номенклатура ВООЗ (1994)	Номенклатура EIN	Функціональна категорія	Лікування
Проста неатипова гіперплазія Складна (комплексна) гіперплазія (аденоматоз без атипії)	Ендометріальна гіперплазія (ЕН)	Ефект відносної або абсолютної гіперестрогенії	Гормональна терапія
Проста атипова гіперплазія Складна (комплексна) атипова гіперплазія (аденоматоз з атипією)	Ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія (EIN)	Передрак	Гормональне або хірургічне лікування
Аденокарцинома	Аденокарцинома	Рак	Залежить від стадії

рії. Це стає можливим при достатньому розумінні природи нижчевикладених патологічних змін ендометрія, які відображають функціональні, циркуляторні, метапластичні зміни і ятрогенні впливи, тобто зміни, що відбуваються в ендометрії під впливом тих чи інших медикаментів.

Морфологічно гіперпластичні процеси в ендометрії характеризуються розростанням і зануренням шарів епітелію у підлягаючу тканину. Єдиним морфологічним критерієм різних форм гіперпластичних процесів ендометрія при патології ендометрія є характер залоз (табл. 5.2).

Залозиста, залозисто-кістозна гіперплазія. Для даної патології характерне зникнення розподілу ендометрія на базальний та функціональний шари. Між ендометрієм і міометрієм зберігається чітка межа, кількість залоз збільшена, їхня форма та розташування дуже нерівномірні. Частина залоз представлена у вигляді кіст, вистелених однорядним епітелієм із чітко обкресленим апікальним краєм клітин. Ядра овальні або трохи витягнуті, багаті на хроматин. У стромі є густа сітка аргірофільних волокон, самі клітини строми трохи збільшені. Гістологічна картина має вигляд швейцарського сиру. Поліпоподібна форма залозистої гіперплазії (поліпоз) утворюється внаслідок подальшого прогресування базальної гіперплазії. Слизова оболон-

ка потовщена, являє собою тканину, що кровоточить, з поліпоподібними виступами. Часто поліпоподібні розростання залоз набувають штопороподібного вигляду та розташовуються близько одне до одного — «спина до спини».

Ендометріальні поліпи (залозисті, залозисто-фіброзні). Форма поліпа частіше округла або овальна, є поділ на тіло і ніжку. Поліпи характеризуються розростанням покривного та залозистого епітелію разом із підлягаючою тканиною. Строма складається з фіброзних і гладком'язових елементів. Якщо фіброзні елементи переважають над залозистими, поліпи називаються залозисто-фіброзними. Поліпи можуть бути поодинокими та множинними, найчастіше вони розташовуються на ділянці дна і трубних кутів тіла матки. Зовнішня поверхня, як правило, гладка, рожевого кольору, але може бути строкатою на вигляд через наявні осередки виразок і крововиливів у результаті порушення кровообігу. При гістологічному дослідженні виявляються залози різної величини, що розподілені нерівномірно та не відображують фази менструального циклу, частина їх може проникати в міометрій (що ускладнює лікування); у стромі — численні фіброзні елементи й розширені кровоносні судини зі стовщеними склерозованими стінками. Діагностика поліпів ускладнюється, якщо

Класифікація гіперплазій ендометрія (ВООЗ, 2005)

Гіперплазія ендометрія			
Неатипова (без клітинної атипії)		Атипова (з клітинною атипією)	
Проста	Комплексна (аденоматозна)	Проста	Комплексна (аденоматозна)
— ендометрій збільшений в об'ємі; — структурно відрізняється від нормального ендометрія (залози і строма активні, залози розподілені нерівномірно, деякі — кістозно розширені); — є баланс між проліферацією залоз і строми; — кровоносні судини у стромі рівномірно розподілені; — атипія ядер відсутня	— більш виражений (порівняно з простою) ступінь проліферації залоз (велика кількість залоз у проміжній стромі); — залози структурно неправильної форми; — порушено баланс між проліферацією залоз і строми (залозисте переповнення); — атипія ядер відсутня	ознаки простої неатипової гіперплазії + атипія клітин	ознаки комплексної неатипової гіперплазії + атипія клітин
		Ознаки атипії клітин: — клітинна дисполяризованість; — неправильна стратифікація; — анізоцитоз; — гіперхроматизм ядер; — збільшення ядер; — розширення вакуоль; — еозинофілія цитоплазми	

у зскрібок потрапляє не весь поліп, а тільки його фрагменти (рис. 5.1, 5.2).

Атипова гіперплазія ендометрія. Ознаки атипового перетворення можуть бути виражені різною мірою та спостерігатися на всій поверхні гіперплазованої слизової оболонки або тільки на окремих її ділянках. Наявність осередку атипії у поліпі свідчить про аденоматозні поліпи. Атипія будови залоз виражається частіше у вигляді аденоматозу — надмірній густоті залоз, збільшенні їх кількості. Розширення залоз при цьому звичайно не дуже виражене. У більшості випадків залози сильно звивисті, з численними розгалуженнями і розташовуються так щільно одна біля одної, що місцями майже витісняють собою строму. Деякі залози розширені, мають сосочкові вирости в напрямку просвіту залози. На гістологічному зрізі вони дають картину, відому під назвою «залоза в залозі».

Атипія клітин епітелію залоз проявляється у їхній більшій чи меншій вираженій анаплазії, тобто такому перетворенні цих клітин, при якому вони стають молодшими, менш диференційованими, ніж початкові клітини циліндричного епітелію. Анаплазовані клітини залозистого епітелію втрачають здатність адекватно відповідати на гормональні впливи. Що більшими є прояви анаплазії, то вищою є здатність клітин до автономного, не-



Рис. 5.1. Поліп ендометрія



Рис. 5.2. Залозисто-фіброзний поліп ендометрія

керованого росту. Анаплазія залозистого епітелію проявляється у збільшенні розмірів клітин та їхніх ядер і більш світлому, блідому їх забарвленні. Іноді ядра забарвлюються поліхромно. Звертає на себе увагу підвищена тенденція до проліферації анаплазованого залозистого епітелію. Він може розташовуватися в кілька шарів, утворювати розгалуження та вирости у просвіті залоз.

Атипове перетворення епітелію може проявлятися також у вигляді акантозу — такої трансформації циліндричного епітелію залоз, при якій він стає схожим на БПЕ за зовнішнім виглядом клітинних елементів і за характером їхнього росту. Псевдоплоскоклітинний епітелій утворює вузлики, що випинаються у просвіті залоз, іноді заповнюючи їх майже повністю.

5.3. КЛІНІЧНА КАРТИНА ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ

Клінічно гіперпластичні процеси ендометрія проявляються порушенням менструальної функції. При розвитку захворювання можна спостерігати раптове настання кровотечі, при якому крововтрата сягає значного рівня, ослаблює хвору, призводить до анемії. В інших випадках кровотеча нерясна, але тривала, триває кілька тижнів, а іноді й місяців і також призводить до вторинної анемії. За своїм характером кровотечі у хворих із гіперпластичними процесами ендометрія можуть бути як ациклічними, так і циклічними. Ациклічні кровотечі частіше виникають після аменореї різної тривалості (від 6–8 тиж. до кількох місяців).

Іноді вони проявляються через 2–3 тиж. після закінчення попередньої менструації або кровотечі. У молодому віці при наявності аденоматозних поліпів і збереженні нормальної функції ендометрія спостерігаються міжменструальні кров'яні виділення. Циклічні кровотечі починаються у термін чергової менструації, тривають довго і супроводжуються явищами анемії (загальна слабкість, нездужання, запаморочення і т. д.). Кров'яні виділення, що виникли у постменопаузальному періоді, завжди повинні розцінюватися як ознака передракового стану або раку.

Деякі дослідники визначають настання менопаузи після 50 років більше ніж у половини хворих із гіперпластичними процесами ендометрія. Пізнє настання менопаузи подовжує період дії гормонів яєчників, переважно естрогенів, тому що у міру збільшення віку зростає частота ановуляторних циклів.

Добре відомий факт частого поєднання гіперплазії та раку ендометрія з ожирінням, гіпертонічною хворобою, діабетом, патологічною зміною функції печінки. Нерідко спостерігається поєднання патології ендометрія з негормональними проліферативними змінами в молочній залозі та з міомою матки, що вказує на спільність патологічних процесів, спричинених порушенням гормонального балансу.

Перелічені клінічні прояви дозволяють деяким авторам стверджувати, що гіперпластичні проце-

си ендометрія і рак ендометрія розвиваються у жінок певного типу, які мають протягом життя тривалі періоди гіперестрогенії через порушення гіпоталамо-гіпофізарної регуляції.

Таким чином, у більшості хворих з гіперпластичними процесами ендометрія визначаються сталість клінічних проявів ановуляції (дисфункціональні маткові кровотечі, безплідність як первинна, так і вторинна, пізні настання менопаузи), ендокринно-обмінні порушення у вигляді ожиріння, зниженої толерантності до глюкози, патологічні зміни функції печінки, гіпертонічна хвороба.

5.4. ДІАГНОСТИКА ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ

Діагностика гіперпластичних процесів ендометрія ґрунтується на даних анамнезу, об'єктивного обстеження (як загального, так і гінекологічного), допоміжних методах дослідження.

Обстеження хворих має бути комплексним. При вивченні даних анамнезу особливу увагу слід звернути на спадковість, особливості менструального циклу в минулому, стан дітородної функції, наявність загальносоматичних і гінекологічних захворювань. Необхідно детально виявити динаміку гіперпластичного процесу, його рецидивування, ретельно проаналізувати якість і ефективність попереднього лікування гіперпластичних процесів ендометрія.

Доцільно у хворих з гіперпластичними процесами ендометрія проводити обстеження у два етапи: 1-й етап — в амбулаторних умовах, 2-й, більш поглиблений, — у стаціонарі. Оскільки в етіології та патогенезі гіперпластичних процесів ендометрія особлива роль належить функціональному стану яєчників, широко застосовування в роботі лікаря жіночої консультації набули тести функціональної діагностики. Найбільш доступним і простим є вимірювання ректальної температури, на підставі даних якого можна визначити двофазність циклу.

Як первинне обстеження можна рекомендувати цитологічне дослідження аспіратів і змивів з порожнини матки.

Головним завданням цитологічного методу є виявлення і вивчення змін, які відбуваються у клітинах ендометрія, при гіперплазіях спостерігається збільшення ядер порівняно з розмірами клітини, поліморфізм величини та форми окремих клітин.

Більш глибоке обстеження проводиться у стаціонарі: воно включає загальноклінічне дослідження крові, біохімічне дослідження жирового, вуглеводного обміну, функціонального стану печінки, нирок і за показаннями — функцій щитоподібної та інших залоз.

Серед існуючих численних методів діагностики патології ендометрія найбільш вірогідним та об'єктивним слід вважати гістологічне дослідження зскрібків слизової оболонки цервікального каналу та порожнини матки, отриманих при фракційному діагностичному вишкрібанні. Розпізна-

вання передпухлинних станів ендометрія є одним із найскладніших розділів гістологічної діагностики, тому що такі стани виникають на фоні порушень гормонального балансу і мають певну морфологічну подібність.

Допоміжним методом до морфологічної характеристики ендометрія є імуногістохімічний метод, при якому показники мітотичного режиму можуть бути різні при однаковій гістологічній картині. Підвищення проліферативної активності тканини супроводжується зміною мітотичного режиму та появою патологічних форм мітозів, кількість яких значно збільшується у міру прогресування патологічного процесу. Ученими доведено, що критерієм переходу передракового стану в рак ендометрія слід вважати збільшення кількості патологічних мітозів до 30 % і вище (тобто кожна третя клітина ділиться неправильно). Цитологічні особливості в гіперплазованому ендометрії з'являються на 2–2,5 роки раніше, ніж формуються явні ознаки малігнізації.

Гістероскопія — метод безпосереднього огляду порожнини матки оптичним приладом. При гіперплазії можна побачити ендометрій, нерівномірно потовщений, іноді з поліпоподібними розростаннями та нерівною поверхнею. Кольори — від блідо-рожевого до яскраво-червоного, видно крововиливи та судини. Поліпи ендометрія: форма та величина їх дуже різноманітні (є округлі, довгасті, конусоподібні, витягнуті поліпи), розміри — від 0,5–1 до 3–6 см. Поверхня частіше гладка, рівна, у деяких місцях над поверхнею виступають кістозні утворення з тонкою стінкою. Поліпи частіше розташовуються у вічках маткових труб. Аденоматозні поліпи більш тьмяні, пухкі, з нерівною поверхнею.

Гістерографія — це рентгенологічний метод дослідження з попереднім введенням контрастної речовини в порожнину матки. При гіперплазії ендометрія характерною ознакою на рентгенограмі є нерівність контурів порожнини матки. Крім того, у багатьох хворих можуть відзначитися такі рентгенологічні симптоми, як дефекти наповнення, нерівномірна інтенсивність тіні в порожнині матки.

Таким чином, застосування допоміжних методів діагностики (цитоморфологічних, гістохімічних, ендоскопічних, рентгенологічних) дозволяє визначити ранні ознаки малігнізації ендометрія ще до появи морфологічних змін і клінічних симптомів захворювання. Ці методи мають більшу діагностичну значущість і дають можливість оцінювати ефективність лікування.

Диференційна діагностика гіперпластичних процесів ендометрія. У першу чергу необхідно виключити деякі загальні захворювання, що можуть супроводжуватися матковими кровотечами: захворювання крові, печінки, щитоподібної залози, надниркової залози. Потім необхідно виключити органічні ураження в яєчниках — гормонально-активні пухлини (текома, гранульозоклітинна пухлина, фіброма, пухлина Бреннера). У репродуктивному періоді маткові кровотечі можуть бути проявом порушення правильного перебігу вагітності (аборт, позаматкова вагітність, трофобластична хвороба), поліпа або ерозії шийки матки, раку тіла

матки. У літньому віці їх слід диференціювати зі злоякісним ураженням матки, гормонопродукуючою пухлиною яєчника, міомою матки.

5.5. МОНІТОРИНГ ХВОРИХ З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ

Відповідно до протоколу, затвердженого наказом МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676, лікування гіперплазії ендометрія включає такі етапи:

I етап — видалення зміненого ендометрія з подальшим морфологічним дослідженням. Деталізація подальшої тактики лікування проводиться залежно від виду патології ендометрія.

II етап — гормональна терапія, спрямована на супресію ендометрія із застосуванням гестагенів та/або аГнРГ. Тривалість терапії — 6 міс. із повторним гістологічним дослідженням кожних 3 міс. (у разі простої гіперплазії ендометрія можлива гістологія через 6 міс. за відсутності ультразвукових критеріїв гіперплазії). За наявності гіперплазії через 3 міс. терапії проводиться її корекція, а при атиповій гіперплазії рекомендована консультація онколога-гінеколога.

III етап — оптимізація гормонального статусу з метою запобігання подальшому розвитку гіперестрогенемії.

Жінкам репродуктивного віку рекомендовано:

— відновлення двофазного менструального циклу при необхідності збереження репродуктивної функції;

— застосування КОК з гестагеном, що має антипроліферативну дію на ендометрій;

— локальну гестагенну гормонотерапію (левоноргестрелвивільнююча внутрішньоматкова система).

У клімактеричному періоді проводиться менопауза, при необхідності — з використанням аГнРГ, а при показаннях до замісної гормонотерапії застосовують монофазні препарати, що містять гестаген з вираженим антипроліферативним ефектом, або проводиться замісна гормонотерапія на фоні локальної гормонотерапії.

IV етап — диспансерне спостереження протягом 5 років після ефективної гормональної терапії та протягом 6 міс. після оперативного лікування (УЗД органів малого таза виконують двічі на рік).

Протягом тривалого часу для лікування гіперплазії ендометрія з успіхом застосовують гестагени. Їхня дія спрямована на таке:

— пригнічення мітотичної активності ендометрія, що призводить до збільшення продукції естрадіол-конвертуючих ензимів;

— пригнічення інкорпорації тимідину клітинами ендометрія і зниження їхньої чутливості до естрогенів;

— зниження синтезу матричних металопротеїназ — ферментів, які забезпечують процеси ремоделювання в ендометрії;

— пригнічення активності інсуліноподібного фактора росту-1 шляхом підвищення продукції протеїну, який зв'язує його;

— підвищення активності тромбоспондину-1 — екстраклітинного медіатора, що пригнічує ангіогенез в ендометрії;

— пригнічення естроген-медійованої транскрипції онкогенів.

Перелічені вище механізми дії гестагенів сприяють залозистій супресії ендометрія.

Режими та схеми застосування різних прогестагенів зумовлюються біологічними ефектами різних доз препаратів, чутливістю до гестагенів епітелію та строми ендометрія в різні фази менструального циклу і відповідно метою, яку ставить перед собою клініцист, призначаючи лікування того чи іншого патологічного стану.

Слід пам'ятати, що ризик розвитку карциноми ендометрія значно підвищується за наявності ожиріння, метаболічного синдрому, хронічних захворювань печінки, рецидивних дисфункціональних маткових кровотеч, безплідності, хронічної ановуляції, синдрому полікістозних яєчників, естрогенпродукуючих пухлин яєчників, пізньої менопаузи, тривалого застосування тамоксифену, сімейного варіанта неоплазії молочної залози, яєчників, товстого кишечника. Тому для лікування гіперплазії ендометрія бажано вибирати метаболічно нейтральний гестаген, з огляду на обмінно-ендокринні ризики малігнізації гіперпластичних процесів, а також додаткові позитивні ефекти гестагену.

Нерідко гіперпроліферативні процеси матки, у т. ч. ендометрія, виникають на фоні хронічного запалення. Підвищена продукція факторів росту імунокомпетентними клітинами в осередку запалення стимулює мітотичну активність клітин і розвиток гіперпластичних процесів. Раніше проведені нами дослідження показали, що на фоні хронічного ендометриту змінюється експресія гестагенних рецепторів, які стають нечутливими до впливу прогестерону і його аналогів. Ці властивості, відіграючи важливу роль у розвитку гіперпластичних процесів, мабуть, нерідко стають також і причиною неефективності гестагенної терапії. Саме тому в комплекс лікування гіперпроліферативних процесів ендометрія на фоні хронічного ендометриту обов'язково повинна входити етіотропна протизапальна терапія.

З огляду на наведені вище результати останніх досліджень про те, що тривале застосування гестагенів може стимулювати розвиток муцинозних і світлоклітинних аденокарцином, у клінічній практиці з метою лікування комплексних гіперплазій ендометрія усе ширше застосовують аГнРГ. Головна дія цих препаратів ґрунтується на створенні медикаментозної менопаузи шляхом зниження продукції естрогенів і прогестерону в яєчниках за рахунок десенситизації рецепторів гіпофіза та зниження його гонадотропної функції. Зменшення продукції естрогенів веде до недорозвинення залоз ендометрія, гестагенів — залоз строми, а також до зниження вмісту рідини в клітинах і міжклітинних просторах та відповідно до атрофії ендометрія. Однак механізми дії аГнРГ не обмежуються блокадою стероїдогенезу в яєчниках. Сьогодні уже доведено, що препарати цієї групи пригнічують активність деяких факторів росту, зокрема епідермального фактора росту, знижують експресію рецепто-

рів до епідермального і трансформуючого факторів росту; підвищують експресію генів Fas і Fast; активізують апоптоз; гальмують захоплення тимідину міоцитами, зменшуючи проліферацію; пригнічують ароматазну систему, сприяючи зменшенню локальної продукції естрогенів, а також знижують чутливість до естрогенів.

Показання до застосування аГнРГ при лікуванні гіперплазій ендометрія:

- проста неатипова гіперплазія ендометрія в пери- та постменопаузі;
- рецидивний перебіг простої неатипової гіперплазії ендометрія в репродуктивному віці;
- комплексна неатипова гіперплазія ендометрія в репродуктивному віці та у перименопаузі;
- рецидивна неатипова комплексна гіперплазія ендометрія в репродуктивному періоді;
- атипова проста і комплексна гіперплазія ендометрія в репродуктивному віці;
- гіперплазія ендометрія у поєднанні з міомою матки та/або аденоміозом.

Недоліком медикаментозної менопаузи є можливість виникнення побічних ефектів, зумовлених дефіцитом естрогенів, що трохи обмежує їхнє застосування. У дослідженнях було виявлено, що низький рівень естрадіолу (нижче 30 нг/мл) знижує прогресію естрогензалежних процесів, але призводить до втрати кісткової маси та до виражених вегетативних проявів. Помірно високий рівень естрадіолу необхідний для запобігання остеопорозу, але спричинює різке прогресування гіперпроліферативних процесів. Цільовий рівень естрадіолу — близько 30 пг/мл, що є оптимальним для ефективного лікування і менш небезпечним з точки зору ймовірності втрати кісткової маси. Ефективність застосовуваних у сучасній клінічній практиці аГнРГ щодо гіперплазій ендометрія, ймовірно, забезпечується синергічністю гіпоестрогенного впливу й описаних вище додаткових механізмів дії. При цьому дослідження показали, що призначення такого препарату, як «Диферелін» (діюча речовина — трипторелін), супроводжується зниженням концентрації естрадіолу в сироватці крові саме до 30 пг/мл, що забезпечує і клінічний ефект, і мінімізацію побічних дій.

У разі неефективності консервативної терапії та при рецидивах гіперплазії ендометрія рекомендоване оперативне лікування. При неатипових формах гіперплазії ендометрія, особливо у жінок репродуктивного віку, в останні роки все частіше використовується гістероскопічна резекція або абляція ендометрія, а при атипових формах операцією першого вибору є екстирпація матки.

Показаннями до оперативного лікування хворих на гіперпроліферативні процеси ендометрія є:

- а) у репродуктивному періоді:*
 - атипова комплексна гіперплазія ендометрія при відсутності ефекту від консервативної терапії протягом 3 міс.;
 - проста атипова та комплексна неатипова гіперплазія ендометрія при неефективності консервативної терапії протягом 6 міс.;
- б) у клімактеричному періоді:*
 - комплексна атипова гіперплазія при встановленні діагнозу;

— проста атипова та комплексна неатипова гіперплазії за відсутності ефекту від консервативної терапії протягом 3 міс.

Слід акцентувати увагу на недоцільності неогрунтованого розширення показань до гістеректомії при гіперплазії ендометрія без попередньої консервативної терапії, особливо у пацієток віком до 45 років. Разом із тим важливо наголосити на можливості розширення вищезгаданих показань до оперативного лікування, визначаючи їх індивідуально у кожному конкретному випадку з урахуванням ступеня ризику можливої малігнізації. Сьогодні є можливості органозберігаючого хірургічного лікування гіперплазії ендометрія — резекція ендометрія із застосуванням електрохірургічної та радіохвильової енергії.

З огляду на омолодження даної патології і відкладання багатьма жінками реалізації репродуктивної функції на більш зрілий вік, усе важливішими стають дослідження з вивчення патогенетичних ланок гіперплазії ендометрія і ризиків її малігнізації, що потенційно розширює можливості органозберігаючої терапії.

Абляція (видалення) ендометрія включає електродеструкцію ендометрія за допомогою електродів з широкою основою та резекцію слизової оболонки за допомогою електрода-петлі. Абляція ендометрія кулястим електродом не дозволяє одержати тканину для морфологічного аналізу. Проте цей метод абсолютно безпечний щодо виникнення таких серйозних ускладнень, як поранення маткових судин і перфорація матки.

Гістерорезектоскопія (резекція слизової оболонки матки) дає можливість одержати матеріал для гістологічного дослідження, забезпечує глибоке вирізування ендометрія, однак пов'язана з високим ризиком поранення маткових судин і перфорації матки та зі значними технічними труднощами при вирізуванні ендометрія на ділянці дна. Гістерорезектоскопія є методом, альтернативним радикальному хірургічному втручанню, але не виключає проведення комплексної терапії гіперплазії ендометрія.

Перевагами гістерорезектоскопії є мала травматичність і зменшення тривалості операції.

Перш за все для припинення кровотечі та з діагностичною метою необхідно зробити фракційне вишкрібання слизової оболонки порожнини матки і цервікального каналу під гістероскопічним контролем. Вишкрібання — надзвичайно сильний подразник, дія якого впливає на функції статевих залоз. Після цього значно підвищується здатність матки реагувати на ендоекзогенні гормони. Крім того, саме вишкрібання має велике значення і при проведенні гормонотерапії у подальшому, оскільки сприяє видаленню патологічно зміненої слизової оболонки. Найціннішим цей метод є у поєднанні з гістероскопією. Видалення ендометрія без гістероскопії нерідко призводить до залишення патологічних осередків у матці і, отже, до помилкової діагностики рецидиву захворювання, що, у свою чергу, призводить до невиправданого оперативного лікування.

Усі жінки з проявами гіперпластичних процесів у матці повинні бути на обліку в лікарні протягом не менше 5 років.

Щоб запобігти розвитку гіперплазії ендометрія, важливо дотримуватися низькокалорійного харчування, більше рухатися і приділяти увагу заняттям фізичною культурою, вчасно лікувати кісти й пухлини яєчників, правильно підбирати методи контрацепції спільно з фахівцем.

Для профілактики лікар може призначати прийом гормональних препаратів, які істотно знижують ризик гіперплазії та раку ендометрія. Найкращі результати дає лікування комбінованими оральними контрацептивами.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Які основні теорії виникнення та розвитку гіперпластичних процесів ендометрія?
2. Назвіть фактори ризику розвитку гіперпластичних процесів ендометрія.
3. Перелічіть основні клінічні симптоми гіперпластичних процесів ендометрія.
4. Які основні та додаткові методи діагностики гіперпластичних процесів ендометрія ви знаєте?
5. Назвіть можливі варіанти лікування гіперпластичних процесів ендометрія.
6. Перелічіть методи первинної та вторинної профілактики гіперпластичних процесів ендометрія.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Який морфологічний критерій існує для розрізнення гіперпластичних процесів ендометрія?
 - a) кількість залоз;
 - b) форма залоз (+);
 - c) наявність базального шару;
 - d) наявність функціонального шару;
 - e) усі відповіді правильні.
2. Який стан найчастіше призводить до гіперплазії ендометрія?
 - a) гіпоестрогенія;
 - b) гіперестрогенія; (+)
 - c) тиреотоксикоз;
 - d) зниження продукції прогестерону;
 - e) усі відповіді правильні.
3. Які гормони виділяє гіпофіз?
 - a) фолікулостимулювальний;
 - b) лютеїнізуючий;
 - c) пролактин;
 - d) усі вищенаведені відповіді правильні; (+)
 - e) немає правильної відповіді.
4. Гонадотропні гормони в організмі жінки виконують таку функцію:
 - a) забезпечують ріст і дозрівання фолікула;
 - b) забезпечують овуляцію;
 - c) забезпечують утворення жовтого тіла;

- d) регулюють вироблення естрогенів і прогестерону в різні фази менструального циклу;
- e) усі відповіді правильні. (+)

5. В основі утворення гіперплазій ендометрія лежить:

- a) порушення овуляції;
- b) персистенція (переживання) фолікулів;
- c) атрезія фолікулів;
- d) випадання лютеїнової фази циклу;
- e) усі відповіді правильні. (+)

6. Джерелом гіперестрогенії (особливо в менопаузі) є:

- a) жирова тканина; (+)
- b) м'язова тканина;
- c) вітамінізоване харчування;
- d) хрящова тканина;
- e) усі відповіді правильні.

7. Які гіперпластичні процеси мають вигляд «швейцарського сиру»?

- a) залозисто-кістозна гіперплазія; (+)
- b) ендометріальні поліпи;
- c) атипова гіперплазія ендометрія;
- d) залозистий поліп ендометрія;
- e) усі відповіді правильні.

8. Яке розташування у порожнині матки є характерним для поліпа ендометрія?

- a) на ділянці дна та трубних кутів тіла матки; (+)
- b) по передній стінці матки;
- c) по задній стінці матки;
- d) біля внутрішнього зіву;
- e) усі відповіді правильні.

9. Для яких поліпів характерна наявність осередку атипії в їхній стромі?

- a) залозистих;
- b) залозисто-фіброзних;
- c) аденоматозних; (+)
- d) ендометріальних;
- e) усі відповіді правильні.

10. Для якого гіперпластичного процесу характерна гістологічна картина «залоза в залозі»?

- a) залозистої гіперплазії ендометрія;
- b) ендометріального поліпа;
- c) залозисто-фіброзного поліпа;
- d) усі вищенаведені відповіді правильні;
- e) немає правильної відповіді (+).

11. Який основний клінічний симптом гіперпластичного процесу ендометрія?

- a) болі внизу живота;
- b) порушення менструальної функції; (+)
- c) підвищення температури тіла;
- d) безплідність;
- e) усі відповіді правильні.

12. Яка екстрагенітальна патологія найчастіше поєднується з гіперпластичними процесами ендометрія?

- a) ожиріння;
- b) гіпертонічна хвороба;

- c) цукровий діабет;
- d) патологічні зміни функції печінки;
- e) усі відповіді правильні. (+)

13. Який метод діагностики є найбільш інформативним при гіперплазії ендометрія?

- a) фракційне діагностичне вишкрібання; (+)
- b) УЗД органів малого таза і черевної порожнини;
- c) КТ органів малого таза;
- d) цитологічне дослідження;
- e) усі відповіді правильні.

14. Який метод діагностики найбільш точно показує гістологічну картину при гіперплазії ендометрія?

- a) імуногістохімічний метод; (+)
- b) гістологічний метод;
- c) цитологічний метод;
- d) метод УЗД;
- e) усі відповіді правильні.

15. Який критерій переходу передракового стану в рак ендометрія?

- a) збільшення кількості патологічних мітозів до 20 % і вище (тобто кожна друга клітина ділиться неправильно);
- b) збільшення кількості патологічних мітозів до 40 % і вище (тобто кожна четверта клітина ділиться неправильно);
- c) збільшення кількості патологічних мітозів до 50 % і вище (тобто кожна п'ята клітина ділиться неправильно);
- d) збільшення кількості патологічних мітозів до 30 % і вище (тобто кожна третя клітина ділиться неправильно); (+)
- e) усі відповіді правильні.

16. Які методи діагностики використовують, щоб встановити діагноз «Гіперплазія ендометрія»?

- a) гістероскопію;
- b) УЗД органів малого таза;
- c) гістерографію;
- d) фракційне вишкрібання цервікального каналу та порожнини матки;
- e) усі відповіді правильні. (+)

17. Яка картина гіперпластичного процесу характерна при гістероскопії?

- a) ендометрій нерівномірно стовщений;
- b) поліпоподібні розростання та нерівна поверхня;
- c) кольори від блідо-рожевого до яскраво-червоного;
- d) характерні крововиливи та судини;
- e) усі відповіді правильні. (+)

18. З якими захворюваннями, що можуть супроводжуватися матковими кровотечами, потрібно проводити диференційну діагностику гіперпластичних процесів ендометрія?

- a) захворюваннями крові;
- b) захворюваннями печінки;
- c) раком шийки матки;
- d) раком ендометрію;
- e) усі відповіді правильні (+).

19. З якими захворюваннями необхідно диференціювати гіперпластичний процес у жінок в репродуктивному періоді?

- a) з порушеною вагітністю за типом абортів;
- b) з позаматковою вагітністю;
- c) з трофобластичною хворобою;
- d) з ерозією або поліпом шийки матки;
- e) усі відповіді правильні. (+)

20. З якими захворюваннями необхідно диференціювати гіперпластичний процес у жінок літнього віку?

- a) зі злякисними ураженнями матки;
- b) з гранульозоклітинною пухлиною яєчника;
- c) з пухлиною Бреннера;
- d) з міомою матки;
- e) усі відповіді правильні. (+)

21. Який метод лікування застосовують при матковій кровотечі у жінок у постменопаузальному періоді?

- a) гемостатичну терапію;
- b) токолітичну терапію;
- c) фракційне вишкрібання матки та цервікального каналу; (+)
- d) оперативне лікування;
- e) усі відповіді правильні.

22. Який метод лікування застосовують при матковій кровотечі у жінок в репродуктивному віці?

- a) гемостатичну терапію; (+)
- b) токолітичну терапію;
- c) фракційне вишкрібання матки та цервікального каналу; (+)
- d) оперативне лікування;
- e) усі відповіді правильні.

23. Який метод лікування спрямований на профілактику рецидивів гіперпластичного процесу ендометрія у молодих жінок?

- a) гормонотерапія; (+)
- b) УЗ-вплив на органи малого таза;
- c) магнітотерапія;
- d) бальнеотерапія;
- e) усі відповіді правильні.

24. Які гормональні препарати призначають жінкам репродуктивного віку з нормальною масою тіла при залозистій гіперплазії ендометрія?

- a) лікарські засоби з антигонадотропною дією;
- b) комбіновані оральні контрацептиви; (+)
- c) гестагени;
- d) гемостатичні препарати рослинного походження;
- e) усі відповіді правильні.

25. Які препарати належать до агоністів гонадотропін-рилізінг гормону?

- a) «Золадекс»;
- b) «Диферелін»;
- c) «Люкрин-депо»;
- d) «Бусерин-депо»;
- e) усі відповіді правильні. (+)

26. Які є показання для хірургічного лікування гіперпластичних процесів ендометрія?

- а) рецидивна (повторювана) гіперплазія ендометрія на фоні ожиріння, цукрового діабету, у поєднанні з міомою матки, аденоміозом;
- б) атипова (перекручена) гіперплазія ендометрія, особливо у поєднанні з міомою матки, аденоміозом;
- в) неефективність гормонотерапії;
- г) наявність атипової гіперплазії ендометрія у жінок після 50 років;
- д) усі відповіді правильні. (+)

27. Протягом якого часу всі жінки з проявами гіперпластичних процесів у матці повинні спостерігатися у гінеколога?

- а) не менше 5 років; (+)
- б) протягом 10 років;
- в) протягом 6 міс.;
- г) протягом 1 року;
- д) протягом усього життя.

28. Для профілактики розвитку гіперплазії ендометрія важливо:

- а) використовувати низькокалорійне харчування;
- б) займатися спортом;
- в) вчасно лікувати кісти і пухлини яєчників;
- г) правильно підбирати методи контрацепції;
- д) усі відповіді правильні. (+)

29. Які препарати застосовують для лікування гіперпластичних процесів?

- а) «Марвелон»;
- б) «Мерсилон»;
- в) «Логест»;
- г) «Жанін»;
- д) усі відповіді правильні. (+)

30. Які зміни характерні для анаплазії залозистого епітелію?

- а) збільшення розмірів клітин;
- б) збільшення ядер;
- в) більш світле або бліде забарвлення клітин;
- г) усі вищенаведені відповіді правильні; (+)
- д) немає правильної відповіді.

СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

А. До гінекологічного відділення звернулася хвора 48 років зі скаргами на рясну кровотечу зі статевих шляхів після затримки менструації протягом 5 міс., слабкість, запаморочення. В анамнезі 2 пологів, 5 штучних абортів, хронічний запальний процес придатків матки. Об'єктивно: шкірні покриви бліді, тахікардія. При гінекологічному дослідженні: зовнішні статеві органи розвинені правильно, без видимих запальних змін. Піхва містка, слизова оболонка складчаста. Шийка матки циліндрична, без особливостей. Тіло матки трохи збільшене, безболісне, рухоме; придатки з обох боків не визначаються. Виділення зі статевих шляхів кров'яністі, помірні.

Який попередній діагноз? Які додаткові обстеження слід призначити пацієнтці для уточнення діагнозу? Яка тактика супроводу даної пацієнтки?

Б. Хвора 38 років скаржиться на кров'яністі виділення зі статевих шляхів протягом 2 тиж. Менструації з 14 років, по 4–5 днів, через 28 днів, помірні, безболісні. В останні 3 міс. спостерігалися затримки менструації на 3–5 днів. Остання менструація почалася із затримкою на 2 тиж. і триває 14 днів до сьогодні. При бімануальному дослідженні: шийка матки циліндрична, епітелізована, зів закритий. Тіло матки нормальних розмірів, рухоме, безболісне. Придатки не пальпуються, параметрії вільні. Виділення кров'яністі, помірні.

Який найбільш імовірний діагноз? Яка тактика супроводу даної пацієнтки?

В. Хвора 37 років протягом 2 років страждає на порушення менструальної функції: менструації рясні, зі згустками, тривають 7–10 днів. Доставлена до гінекологічного відділення з матковою кровотечею. З анамнезу відомо, що 6 міс. тому через маткову кровотечу хворій було виконано фракційне діагностичне вишкрібання слизової оболонки порожнини матки та цервікального каналу. Гістологічний висновок № 103976: ділянки аденоматозу II–III ступенів із нерівномірною гіперплазією залоз ендометріального типу. При бімануальному дослідженні: шийка матки циліндрична, візуально не змінена, зів закритий. Тіло матки не збільшене, рухоме, безболісне. Придатки з обох боків не пальпуються, параметрії вільні. Виділення кров'яністі, помірні; УЗД органів малого таза та черевної порожнини: тіло матки розмірами 57 × 46 × 47 мм. М-ехо до 27 мм, неоднорідної структури. Яєчники не збільшені, без об'ємних утворень. Нирки не збільшені, чашково-мискова система не розширена, конкременти діаметром до 4–5 мм, кірковий шар без патологічних змін. Печінка за СКЛ 148 мм, без об'ємних утворень, паренхіма з помірним фіброзом.

Який найбільш імовірний діагноз? Яка тактика супроводу даної пацієнтки?

Г. Жінка 47 років скаржиться на помірні кров'яністі виділення зі статевих шляхів, що з'явилися після затримки менструації на 2 міс. і тривають вже 3-й тиждень. Піхвові дослідження: шийка чиста, матка не збільшена, рухома, безболісна, придатки не пальпуються, склепіння глибокі, безболісні; УЗД органів малого таза та черевної порожнини: тіло матки не збільшене, розмірами 52 × 56 × 45 мм. М-ехо до 17,4 мм, неоднорідної структури. Яєчники не збільшені, без об'ємних утворень. Нирки не збільшені, чашково-мискова система не розширена, конкременти діаметром до 4–5 мм, кірковий шар без патологічних змін. Печінка за СКЛ 148 мм, без об'ємних утворень, паренхіма з помірним фіброзом.

Який найбільш імовірний діагноз? Яка тактика супроводу даної пацієнтки?

Розділ 6

РАК ТІЛА МАТКИ

Конкретні цілі заняття

В результаті засвоєння теми студент повинен

знати:

- а) основні тенденції у структурі та динаміці захворюваності на рак тіла матки;
- б) сучасні теорії виникнення та розвитку раку тіла матки;
- в) фактори ризику виникнення та розвитку раку тіла матки;
- г) основні симптоми, характерні для раку тіла матки на ранніх і пізніх стадіях;
- д) міжнародну класифікацію раку тіла матки за системою TNM;
- е) необхідні методи лабораторної та інструментальної діагностики раку тіла матки;
- ж) методи спеціального лікування пацієнток, хворих на рак тіла матки;
- з) методи первинної, вторинної та третинної профілактики виникнення та розвитку раку тіла матки;

уміти:

- а) збирати докладний цілеспрямований анамнез для виявлення контингенту пацієнток із ризиком розвитку пухлинної патології ендометрія;
- б) проводити бімануальний огляд зовнішніх і внутрішніх статевих органів пацієнток у гінекологічному кріслі, а також огляд у дзеркалах;
- в) оцінювати результати лабораторних досліджень, патогномонічні для раку тіла матки;
- г) оцінювати результати інструментальних досліджень, патогномонічні для раку тіла матки;
- д) правильно встановлювати стадію раку тіла матки відповідно до міжнародної класифікації за системою TNM;
- е) розробляти правильний алгоритм супроводу пацієнток із верифікованим раком тіла матки залежно від стадії процесу;
- ж) проводити заходи щодо первинної профілактики раку тіла матки серед населення.

6.1. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ РАКУ ТІЛА МАТКИ

Незважаючи на пильну увагу до проблем діагностики та лікування раку тіла матки (раку ендометрія), захворюваність на дану патологію продовжує неухильно зростати як в Україні, так і в Одеській області. В Україні рак тіла матки посідає перше місце серед злоякісних новоутворень малого таза. За даними деяких авторів, в останні 20 років відзначається підвищення захворюваності на рак тіла матки на 80 %, що підтверджується також і нашими власними спостереженнями (табл. 6.1).

Сьогодні рак ендометрія є найчастішою інвазивною злоякісною пухлиною жіночого генітального тракту в розвинених країнах. У 2010 р. рак ендометрія в Україні становив 7,9 % у загальній структурі онкологічної захворюваності жіночого населення. З 1999 по 2010 рр. в Україні спостерігається зростання показника захворюваності на рак ендометрія з 22,2 до 28,5 на 100 тис. населення. В Одеській області відзначається аналогічна тенденція (з 23,2 до 29,2 на 100 тис. населення). Стандартний показник захворюваності на рак ендометрія у Великобританії зріс з 14,3 до 15,3 з 1999 по 2010 рр. Аналіз динаміки вікових показників захворюваності в Росії з 1990 по 2010 рр. виявив певну тенденцію до зниження частоти випадків раку

шийки матки на фоні збільшення кількості захворювань на рак ендометрія (на 28 %).

Незважаючи на численні дослідження, спрямовані на вивчення етіології та патогенезу передракової патології та раку ендометрія, в більшості країн світу, захворюваність на дану патологію продовжує неухильно зростати. За даними деяких авторів, в останні роки кількість знову виявлених випадків раку тіла матки щороку збільшується на 500, тимчасом як кількість захворілих на рак шийки матки знижується на 900 за рік. Крім того, протягом останніх 10 років значно знизився середній вік пацієнток з уперше виявленим раком ендометрія. Сьогодні виникнення та розвиток пухлинної патології слід розглядати з точки зору дисбалансу в нейро-ендокринно-імунній системі, стан і взаємодія основних ланок якої перебувають під генетичним контролем. Нині більшість вітчизняних і

Таблиця 6.1
Захворюваність на рак тіла матки
в Одесі й Одеській області за 2009–2011 рр.

Адміністративна територія	2009	2010	2011
Україна	26,3	28,5	—
Одеська обл.	25,3	26,6	29,2
Одеса	25,5	27,1	29,6

зарубіжних авторів сходяться на думці, що однією з головних причин низької ефективності лікування та профілактики раку тіла матки є недостатнє знання механізмів патогенезу захворювання.

Таким чином, знання основних механізмів виникнення та розвитку раку тіла матки, основних симптомів даного захворювання необхідне не тільки акушерам-гінекологам і онкогінекологам, а й лікарям терапевтичного профілю, а також сімейним лікарям для формування необхідного діагностичного алгоритму з метою раннього виявлення передракових захворювань і раку тіла матки, що дозволить вчасно й ефективно застосовувати необхідні методи спеціального лікування пацієнтів з цією патологією, поліпшивши тим самим результати лікування таких хворих.

В останні 20 років відзначається підвищення захворюваності на рак тіла матки на 80 %. Причому найвища зустрічальність даної патології — в індустріально розвинених країнах Заходу, а найменша — в Індії та країнах Південної Азії. Слід зазначити, що будь-який фактор, який підвищує вплив естрогенів на ендометрій без «прогестеронового захисту» (замісна гормональна терапія, ожиріння, ановуляторні менструальні цикли, естроген-секретуючі пухлини) підвищує ризик розвитку раку ендометрія, тимчасом як фактори, що знижують вплив естрогенів на ендометрій або підвищують рівні прогестерону (оральні контрацептиви, куріння), знижують імовірність виникнення раку тіла матки. Серед інших факторів ризику розвитку раку ендометрія слід вказати відсутність статевого життя, вагітностей і пологів, короткочасну лактацію або відмову від неї, обтяжений генеалогічний анамнез.

6.2. ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ РАКУ ТІЛА МАТКИ

До факторів ризику виникнення та розвитку раку ендометрія зараховують такі клінічні ознаки:

— безплідність і різні порушення оваріально-менструального циклу, пов'язані з ановуляцією, що призводить до гіперестрогенії на фоні зниження секреції прогестерону;

— відсутність пологів (при цьому ризик розвитку раку ендометрія в 2–3 рази вищий, ніж у тих, які народжували);

— пізня менопауза (якщо менопауза настає після 52 років, ризик виникнення раку тіла матки у 2,4 рази вищий, ніж тоді, коли менопауза настає до 49 років, що пояснюється зростанням з віком кількості ановуляторних менструальних циклів);

— ожиріння (ризик розвитку раку тіла матки зростає втричі, якщо маса тіла перевищує нормальну на 9,5–22,5 кг, та у 10 разів, якщо маса тіла підвищена більше ніж на 22,5 кг; це відбувається внаслідок більш активного перетворення андростендіону на естрон у підшкірній жировій клітковині, а отже, внаслідок гіперестрогенії);

— синдром Штейна — Левенталя, гормонопродуючі пухлини яєчників;

— неадекватне проведення замісної гормональної терапії в постменопаузальному періоді без за-

стосування прогестагенів, при цьому ризик виникнення раку тіла матки зростає в 4–8 разів. Цей ризик тим вищий, чим довше триває прийом естрогенів і чим більші їхні дози. Відомо, що при одночасному призначенні естрогенів і прогестагенів імовірність розвитку раку тіла матки практично не відрізняється від такої в популяції;

— застосування препарату «Тамоксифен» при лікуванні раку молочної залози (підвищує ризик виникнення раку тіла матки у 2–3 рази);

— цукровий діабет (у пацієток із цукровим діабетом рак тіла матки виявляється в 1,3–2,8 разу частіше, ніж у здорових);

— наявність в анамнезі гіперпластичних процесів ендометрія (особливо атипової гіперплазії ендометрія, коли ймовірність розвитку раку тіла матки протягом 10 років сягає 80 %);

— обтяжений генеалогічний анамнез (як за гінекологічною, так і за онкологічною патологією) — синдром Лінча II типу.

Існують два *патогенетичних варіанти розвитку раку тіла матки* — *гормонозалежний і гормон незалежний*.

Гормонозалежний варіант характеризується проявом хронічної гіперестрогенії у поєднанні з порушеннями вуглеводного та жирового обміну (ожиріння, цукровий діабет). Обмінно-ендокринні захворювання призводять до порушення секреції гонадотропних гормонів, внаслідок чого настає періодична або постійна ановуляція, що супроводжується відносною або абсолютною гіперестрогенією та прогестероновою недостатністю. Пухлина, що розвинулася за даним варіантом, як правило, високодиференційована, має повільний ріст і невисоку схильність до метастазування. Така пухлина високочутлива до гестагенів.

Гормон незалежний варіант характеризується тим, що обмінно-ендокринні порушення виражені нечітко або відсутні. У цьому разі є порушення в адаптаційному гомеостазі у вигляді гіперкортицизму, що призводить до імунідепресії (особливо Т-ланки імунітету), внаслідок чого відбувається зрив антибластоматозного імунологічного механізму захисту від раку. Характерна риса цього варіанта — поєднання фіброзу строми яєчників, гіпоестрогенії та атрофії ендометрія, на фоні якої виникають поліпи, атипова гіперплазія та рак. Пухлина, що розвилася за таким патогенетичним механізмом, як правило, низькодиференційована, має більшу автономність у розвитку, високу потенцію до метастазування, невисоку чутливість до гестагенів.

6.3. КЛАСИФІКАЦІЯ РАКУ ТІЛА МАТКИ

Класифікація раку тіла матки за системою TNM

T — первинна пухлина

Tx — недостатньо даних для оцінки первинної пухлини;

Tis — преінвазивна карцинома (carcinoma in situ).

T0 — первинна пухлина не визначається

T1 — пухлина обмежена тілом матки;

T1a — пухлина обмежена ендометрієм;
T1b — пухлина уражує не більше половини міометрія (рис. 6.1);

T1c — пухлина уражує більше половини товщини міометрія, без залучення серозної оболонки матки (рис. 6.2);

T2 — пухлина поширюється на шийку матки, але не за межі матки (рис. 6.3);

T2a — уражує лише ендцервікальні залози;

T2b — цервікальна стромальна інвазія;

T3 — пухлина розповсюджується за межі матки, але не за межі малого таза;

T3a — пухлина проростає у серозну оболонку та/або у придатки матки (безпосереднє розповсюдження або метастаз) та/або ракові клітини виявляються в асцитичній рідині або перитонеальних змивах;

T3b — пухлина розповсюджується на піхву (безпосереднє розповсюдження або метастаз);

T4 — пухлина проростає в слизову оболонку сечового міхура та/або товстої кишки.

N — регіонарні лімфатичні вузли

Регіонарними лімфатичними вузлами є тазові (гіпогастральні (внутрішні клубові та замикальні), загальні й зовнішні клубові, параметральні та сакральні), а також парааортальні вузли.

Nx — недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів;

N0 — немає ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

N1 — є метастази в тазові та/або парааортальні лімфатичні вузли.

Віддалені метастази

Mx — недостатньо даних для визначення віддалених метастазів;

M0 — віддалені метастази не визначаються;

M1 — є віддалені метастази (за винятком метастазів у піхву, серозну оболонку таза або придатки матки, але містять у собі метастази у внутрішньоочеревинні вузли, крім парааортальних).

pTNM — патоморфологічна класифікація (категорії pT, pN і pM відповідають категоріям T, N і M)

G — гістопатологічна градація

Gx — ступінь диференціації пухлини не може бути визначений;

G1 — високий ступінь диференціації;

G2 — проміжний ступінь диференціації;

G3 — низький ступінь диференціації;

G4 — недиференційована пухлина.

Групування за стадіями

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія IA	T1a	N0	M0
Стадія IB	T1b	N0	M0
Стадія IC	T1c	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія IIA	T2a	N0	M0
Стадія IIB	T2b	N0	M0
Стадія III	T3	N0	M0
Стадія IIIA	T3a	N0	M0
Стадія IIIB	T3b	N0	M0
Стадія IIIC	T1	N1	M0,
	T2	N1	M0,
	T3a, T3b	N1	M0
Стадія IVA	T4	Будь-яке N	M0
Стадія IVB	Будь-яке T	Будь-яке N	M1

Серед *морфологічних варіантів* раку ендометрія розрізняють такі:

а) аденокарцинома — трапляється у 80 % хворих (у 25 % випадків аденокарцинома поєднується з плоскоклітинною метаплазією);

б) муцинозний рак — виявляється у 5 % пацієнток;

в) прогностично несприятливі гістологічні варіанти (15 %):

— плоскоклітинний рак;

— світлоклітинний рак;

— папілярний серозний рак;

— недиференційований рак.



Рис. 6.1. Рак тіла матки, стадія IB



Рис. 6.2. Рак тіла матки, стадія IC



Рис. 6.3. Рак тіла матки, стадія II

6.4. КЛІНІЧНА КАРТИНА РАКУ ТІЛА МАТКИ

Клінічна характеристика раку тіла матки:

1. На ранніх стадіях перебігає **безсимптомно**.

2. Найбільш часта ознака раку тіла матки — кров'яні виділення зі статевих шляхів (менорагії або менометрорагії). Спочатку вони мають характер періодичних — виникають після фізичного навантаження, дефекації, трусської їзди, піхвового дослідження, статевого акту (контактні кровотечі). Пізніше мають постійний сукровичний характер. *Кров'яні виділення у постменопаузі — характерний симптом раку тіла матки* (рис. 6.4).

3. Білі — звичайно рясні, рідкі, серозні, гнійні або з домішкою крові. *Поява рясних серозних білей у жінок постменопаузального віку без супровідних запальних захворювань матки, придатків, піхви, шийки матки майже патогномонічна для раку тіла матки*.

4. Болі — пізній симптом захворювання. Частіше локалізуються внизу живота і попереково-крижової ділянки, мають переймоподібний або постійний характер. Болі, схожі на перейми, зумовлені спастичним скороченням мускулатури матки в результаті утруднення відтоку пухлинних мас, що розпадаються, або обтурації внутрішнього зів'язу та цервікального каналу зростаючою пухлиною. При ураженні пухлинно лімфовузлів, стискуванні та запаленні замикального або сідничного нервів болі мають постійний характер.

Нечасті скарги: свербіж зовнішніх статевих органів, підвищення температури тіла, прискорене сечовипускання.

6.5. ДІАГНОСТИКА РАКУ ТІЛА МАТКИ

Усім хворим із підозрою на рак тіла матки необхідно виконувати *фракційне діагностичне вишкрібання слизової оболонки порожнини матки та цервікального каналу під контролем гістероскопії*. Слід пам'ятати про те, що у 10 % випадків відзначаються хибнонегативні результати.

Алгоритм обстеження хворих на рак тіла матки також включає такі методи:

- УЗД органів малого таза та черевної порожнини, заочеревинних лімфатичних вузлів;
- комп'ютерну томографію органів малого таза;
- цистоскопію — щоб виключити зацікавленість сечового міхура у пухлинному процесі;
- іригоскопію (ректороманоскопію) — щоб виключити зацікавленість кишечника у пухлинному процесі;
- обов'язкову рентгенографію (рентгеноскопію) органів грудної клітки — щоб виключити метастатичне ураження легенів.

6.6. ЛІКУВАННЯ РАКУ ТІЛА МАТКИ

При лікуванні хворих на рак тіла матки застосовують хірургічний та комбінований методи і поєднують променевою терапією, гормонотерапією (табл. 6.2–6.6).



Рис. 6.4. Рак тіла матки, етап після операції

I стадія раку тіла матки. При високому та середньому ступені диференціювання пухлини лікування звичайно починають із хірургічної операції в обсязі екстирпації матки з придатками. Деякі автори пропонують виконувати розширену гістеректомію за Бохманом, що передбачає екстирпацію матки з придатками, видалення невеликої ділянки піхвової манжетки та висічення параметральної клітковини з розміщеними в ній клубовими лімфатичними вузлами. *В цьому разі ми не вважаємо обґрунтованим виконання гістеректомії за Бохманом, тому що така операція потребує високої кваліфікації хірурга і може призвести до тяжких ускладнень*. При ІВ–ІС стадії у поєднанні з низьким ступенем диференціації пухлини виконують розширену гістеректомію за Вертгеймом із подальшим проведенням променевої терапії у післяопераційному періоді.

II стадія раку тіла матки. Лікування починається з поєднано-променевої терапії, після якої протягом не більше ніж 6 тиж. проводиться екстирпація матки з придатками (переважно гістеректомія за Вертгеймом). Потім — післяопераційна променева терапія.

III стадія раку тіла матки. Дана стадія діагностується, як правило, інтраопераційно. Вибір методу лікування індивідуальний і залежить від особливостей місцево-регіонарного розповсюдження пухлини. При метастазах у придатки матки лікування необхідно починати з хірургічного етапу (розширена екстирпація матки з придатками та резекція великого сальника). При цьому обсяг операції у хворих з метастазами у придатки матки та регіонарні лімфатичні вузли визначається станом цервікального каналу. При переході пухлини за межі внутрішнього маткового зів'язу виконується розширена пангістеректомія за Вертгеймом, в інших випадках — розширена екстирпація матки

**Стандарти обстеження та лікування хворих на рак тіла матки
(Наказ МОЗ № 554 від 17.09.2007 р.)**

Таблиця 6.2

Стандартне обстеження хворих

Характер обстеження	ЛПЗ загальнолікарняної мережі	Консультативна поліклініка спеціалізованої установи	Стационар спеціалізованої установи
Обстеження первинних хворих	Терміни обстеження	3–10 днів	До 8 днів
	Обсяг обстежень	<ol style="list-style-type: none"> 1. Фізикальне обстеження. 2. Гінекологічне ректовагінальне дослідження. 3. Загальний і біохімічний аналіз крові, сечі. 4. Кольпоскопія. 5. Цитологічне дослідження. 6. Ультразвукове дослідження. 7. Роздільне діагностичне вишкрібання порожнини матки та цервікального каналу. 8. Рентгенографія органів грудної порожнини. 9. Обстеження на ВІЛ, сифіліс, вірусний гепатит. 10. Електрокардіографія 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Фізикальне обстеження. 2. Гінекологічне ректовагінальне дослідження. 3. Консультація щодо морфологічних препаратів з ЛПЗ. 4. Біопсія новоутворення з морфологічним підтвердженням (при відсутності морфологічного підтвердження пухлини). 5. При необхідності фіброгастроуденоскопія та колоноскопія. 6. Консультація уролога, цистоскопія, за показаннями — ескреторна урографія. 7. Комп'ютерна томографія. 8. Консультація хіміотерапевта, радіолога, анестезіолога і інших фахівців за показаннями
Обстеження при диспансеризації хворих	Кратність обстеження	Обов'язкові огляди кожні 3 міс. протягом першого року, наступні 2 роки — двічі на рік, із застосуванням спеціальних обстежень	
	Обсяг обстежень	<ol style="list-style-type: none"> 1. Фізикальне і гінекологічне обстеження. 2. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, заочеревини і малого таза та регіонарних лімфатичних вузлів. 3. Цитологічне дослідження. 4. За показаннями КТ 	<p>Поглиблене обстеження проводиться при необхідності уточнення даних, отриманих на попередніх етапах</p>

Схеми стандартного лікування хворих на рак ендометрію

Стадії захворювання	Обсяг стандартного лікування	Ліжко-дні до лікування	Загальний ліжко-день	Ускладнення, %	Летальність, %
Стадія T1aN0M0	Обсяг стандартного лікування 1. Хірургічне лікування — пангістеректомія. 2. Внутрішньопорожнинна променева терапія (метод вибору) — 50–60 Гр в т. А та на контур матки (MDR)	До 3 До 3	До 14 До 30	До 5 До 10	До 0,5 До 0,5
Стадія T1vN0M0 (поверхнева інвазія, локалізація пухлини у верхній частині слизової оболонки матки, G1)	1. Хірургічне лікування — пангістеректомія. 2. Внутрішньопорожнинна променева терапія (метод вибору) — 60 Гр в т. А і 80 Гр по контуру дна матки (MDR)	До 3 До 3	До 14 До 40	До 5 До 10	До 0,5 До 0,5
Стадія T1vN0M0 (інвазія до 1/2 міометрія, локалізація пухлини у нижній частині слизової оболонки матки, G2-3)	Комбіноване лікування: хірургічне лікування — розширена пангістеректомія → поєднана променева терапія: післяопераційна дистанційна променева терапія на ділянку малого таза — РОД 2,0 Гр, сумарна — 40–46 Гр; брахітерапія СОД 35–50 Гр на слизову оболонку піхви (MDR)	До 3 До 3	До 14 До 70	До 10 До 30	До 1 До 1
Стадія T1c-2aN0M0, G2-3 T2vN0M0, G1	Комбіноване лікування: хірургічне лікування — розширена пангістеректомія → поєднана променева терапія: післяопераційна дистанційна променева терапія на ділянку малого таза — 40–46 Гр (РОД — 2,0 Гр) + брахітерапія СОД — 35–50 Гр на слизову оболонку піхви (MDR)	До 3 До 3	До 14 До 70	До 10 До 30	До 1 До 1
Стадія T2vN0-N1M0 G3	Комбіноване лікування: хірургічне лікування — розширена пангістеректомія → поєднана променева терапія: післяопераційна дистанційна променева терапія на ділянку малого таза СОД 42–50 Гр (РОД — 2,0 Гр) + брахітерапія до СОД 35–50 Гр на слизову оболонку піхви (MDR). За наявності протипоказань до оперативного втручання в стадіях T1v-2vN0-N1M0 — <i>самостійний курс поєднаної променевої терапії</i> СОД 85–90 Гр в т. А, 50–55 Гр на тт. В + контактна променева терапія на слизову оболонку піхви до СОД 35–50 Гр (MDR); <i>поліхімотерапія:</i> доксорубіцин 50–60 мг/м ² + карбоплатин АUC 5 (або цисплатин 75–100 мг/м ²) + циклофосфамід 600 мг/м ² (4–6 курсів) карбоплатин АUC 5 (або цисплатин 75–100 мг/м ²) + гемцитабін 1000–1250 мг/м ² у 1-й та 8-й дні (4–6 курсів); карбоплатин АUC 5 (або цисплатин 75–100 мг/м ²) + паклітаксел 175 мг/м ² у 1-й день (4–6 курсів)	До 3 До 3	До 14 До 70	До 10 До 30	До 1 До 1

<p>Стадія Т3аN0-N1M0 G1-3</p>	<p>Комбіноване лікування: хірургічне лікування — розширена пангістеректомія + оментектомія, видалення парааортальних лімфатичних вузлів (за наявності їх метастатичного ураження) → <i>поєднана променева терапія:</i> післяопераційна дистанційна променева терапія на ділянку малого таза СОД 44 Гр (РОД — 2,0 Гр) + опромінення зони парааортальних лімфатичних вузлів до СОД 40 Гр при РОД 2,0 Гр → брахітерапія до СОД 35–50 Гр на слизову оболонку піхви (MDR); <i>поліхіміотерапія:</i> доксорубіцин 50–60 мг/м² + карбоплатин АUC 5 (або цисплатин 75–100 мг/м²) + циклофосамід 600 мг/м² (4–6 курсів), карбоплатин АUC 5 (або цисплатин 75–100 мг/м²) + гемцитабін 1000–1250 мг/м² в 1-й та 8-й дні (4–6 курсів), карбоплатин АUC 5 (або цисплатин 75–100 мг/м²) + паклітаксел 175 мг/м² в 1-й день (4–6 курсів)</p>	<p>До 3 До 3</p>	<p>До 14 До 70</p>	<p>До 10 До 30</p>	<p>До 1 До 1</p>
<p>Стадія Т3вN0-N1M0 G1-3</p>	<p>При виявленні метастатичного ураження парааортальних лімфатичних вузлів. Комбіноване лікування: хірургічне лікування — розширена пангістеректомія, видалення парааортальних лімфатичних вузлів → <i>поєднана променева терапія:</i> післяопераційна дистанційна променева терапія на ділянку малого таза СОД 45–50 Гр (РОД 2,0 Гр) + опромінення зони парааортальних лімфатичних вузлів до СОД 40 Гр при РОД 2,0 Гр → брахітерапія до СОД 35–50 Гр на слизову оболонку піхви (MDR) → <i>поліхіміотерапія:</i> доксорубіцин 50–60 мг/м² + карбоплатин АUC 5 (або цисплатин 75–100 мг/м²) + циклофосамід 600 мг/м² (4–6 курсів) карбоплатин АUC 5 (або цисплатин 75–100 мг/м²) + гемцитабін 1000–1250 мг/м² в 1-й та 8-й дні (4–6 курсів) карбоплатин АUC 5 (або цисплатин 75–100 мг/м²) + паклітаксел 175 мг/м² в 1-й день (4–6 курсів). При наявності протипоказань до оперативного втручання у стадіях Т3а-3вN0-N1M0 — <i>самостійний курс поєднаної променевої терапії</i> СОД 85–90 Гр у т. А, 55–60 Гр на т. В + дистанційне опромінення зони парааортальних лімфатичних вузлів (при виявленні їх метастатичного ураження) — до СОД 40 Гр при РОД 2,0 Гр → контактна променева терапія на слизову оболонку піхви до СОД 35–50 Гр (MDR)</p>	<p>До 3 До 3</p>	<p>До 14 До 70</p>	<p>До 10 До 30</p>	<p>До 1 До 1</p>

Стадії захворювання	Обсяг стандартного лікування	Ліжко-дні до лікування	Загальний ліжко-день	Ускладнення, %	Летальність, %
Стадія T4a-4bN0-N1M0-1	<p>Хірургічне лікування та променева терапія за індивідуальним планом. Гормоноterapia медросипрогестерону ацетатом 500 мг двічі на тиждень — 6 міс.; 500 мг 1 раз на місяць до 3 років разом із тамоксифеном 20 мг на добу.</p> <p><i>Поліхіміотерапія:</i> доксорубіцин 50–60 мг/м² + карбоплатин AUC 5 (або цисплатин 75–100 мг/м²) + циклофосфамід 600 мг/м² (4–6 курсів), карбоплатин AUC 5 (або цисплатин 75–100 мг/м²) + гемцитабін 1000–1250 мг/м² в 1-й та 8-й дні (4–6 курсів), карбоплатин AUC 5 (або цисплатин 75–100 мг/м²) + паклітаксел 175 мг/м² в 1-й день (4–6 курсів).</p> <p>За наявності протипоказань до оперативного втручання (нерезектабельність пухлини, ожиріння, екстрагенітальна патологія, що підвищує ризик оперативного втручання) в стадіях I–IV — <i>самостійний курс променевої терапії</i></p>	До 3 До 3	До 14 До 70	До 10 До 30	До 1 До 1

Таблиця 6.4

Перелік оперативних втручань у хворих на рак ендометрію

Вид операції	Стадії	Особливості використання
Основний перелік оперативних втручань		
Пангістеректомія	Стадія T1aN0M0 Стадія T1bN0M0	
Розширена пангістеректомія	Стадія T1bN0M0 (при інвазії міометрія $\geq 1/2$, локалізації пухлини в нижній третині слизової оболонки матки, G2-3) Стадія T1c-2aN0M0, G2-3 T2bN0M0 — G1 Стадія T2bN0-N1M0 G3	
Розширена пангістеректомія + оментектомія, видалення парааортальних лімфатичних вузлів (за наявності їх метастатичного ураження)	Стадія T3aN0-N1M0 G1-3 Стадія T3bN0-N1M0 G1-3	

Примітка. Протипоказання до оперативного втручання — термінальний стан хворої.

Таблиця 6.5

Особливості дозування та фракціонування променевої терапії та зон опромінення

Вид лікування	Загальна доза, фракціонування та зони опромінення	Особливості використання
Ад'ювантна променева терапія після радикальних операцій	<p>Стадія Т1аN0M0 (метод вибору) — 60 Гр в т. А та на контур матки (MDR).</p> <p>Стадія Т1вN0M0 (метод вибору) — 60 Гр в т. А і 80 Гр по контуру дна матки (MDR).</p> <p>Стадія Т1вN0M0</p> <p>Стадія Т1с-2aN0M0, G2-3</p> <p>T2вN0M0 — G1 на ділянку малого таза — РОД 2,0 Гр, сумарна — 40–46 Гр; брахітерапія СОД 35–50 Гр на слизову оболонку піхви (MDR).</p> <p>Стадія Т2вN0-N1M0 G3 на ділянку малого таза СОД 42–50 Гр (РОД — 2,0 Гр) + брахітерапія до СОД 35–50 Гр на слизову оболонку піхви (MDR)</p> <p>Стадія Т3aN0-N1M0 G1–3 на ділянку малого таза СОД 45–50 Гр (РОД — 2,0 Гр) + опромінення зони парааортальних лімфатичних вузлів до СОД 40 Гр при РОД 2,0 Гр → брахітерапія до СОД 35–50 Гр на слизову оболонку піхви (MDR)</p> <p>Стадія Т3вN0-N1M0 G1–3 на ділянку малого таза СОД 45–50 Гр (РОД — 2,0 Гр) + опромінення зони парааортальних лімфатичних вузлів до СОД 40 Гр при РОД 2,0 Гр → брахітерапія до СОД 40 Гр на слизову оболонку піхви (MDR)</p>	
Самостійна променева терапія	<p>За наявності протипоказань до оперативного втручання в стадіях Т1аТ1в-2вN0-N1M0 — <i>самостійний курс послідовної променевої терапії</i> СОД 85–90 Гр в тт. А, 50–55 Гр на тт. В + контактна променева терапія на слизову оболонку піхви до СОД 40 Гр (MDR).</p> <p>За наявності протипоказань до оперативного втручання в стадіях Т3а-3вN0-N1M0 — <i>самостійний курс послідовної променевої терапії</i> СОД 85–90 Гр в т. А, 55–60 Гр на т. В + дистанційне опромінення зони парааортальних лімфатичних вузлів (при виявленні їх метастатичного ураження) — до СОД 40 Гр при РОД 2,0 Гр → контактна променева терапія на слизову оболонку піхви до СОД 35–50 Гр (MDR)</p>	

Примітка. За наявності протипоказань до оперативного втручання (нерезектабельність пухлини, ожиріння, екстрагенітальна патологія, що підвищує ризик оперативного втручання) в стадіях I–IV — *самостійний курс променевої терапії*. Тактика та сумарні дози, а також послідовність хіміотерапії визначаються залежно від розповсюдженості процесу, стану хворої, наявності технічного та медикаментозного забезпечення клініки.

Схеми медикаментозного лікування (хіміотерапія, гормонотерапія, імунотерапія)

	Схеми медикаментозного лікування та дозування препаратів	Особливості використання
Основний перелік схем медикаментозного лікування	<p>Доксорубіцин 50–60 мг/м² + карбоплатин AUC 5 (або цисплатин 75–100 мг/м²) + циклофосфамід 600 мг/м² (4–6 курсів)</p> <p>карбоплатин AUC 5 (або цисплатин 75–100 мг/м²) + гемцитабін 1000–1250 мг/м² в 1-й та 8-й дні (4–6 курсів)</p> <p>карбоплатин AUC 5 (або цисплатин 75–100 мг/м²) + паклітаксел 175 мг/м² в 1-й день (4–6 курсів)</p> <p>Медоксипрогестерону ацетат 500 мг 2 рази на тиждень — 6 міс.; 500 мг 1 раз на місяць до 3 років разом з тамоксифеном 20 мг на добу</p> <p><i>Терапія супроводу:</i> протипловодні, еритропоетини, знеболювальні (ненаркотичні, наркотичні), антибактеріальні засоби.</p>	

Примітка. Протипоказання до медикаментозного лікування — термінальний стан хворої.

за Бохманом. У разі якщо є параметральні інфільтрати або метастази у піхву, метод вибору — поєднана променева терапія (рис. 6.5–6.8).

IV стадія раку тіла матки. Хворим зі стадією IVa при проростанні сечового міхура або прямої кишки внутрішньопорожнинне опромінення протипоказане. Необхідно поєднати дистанційну променеву терапію з гормональною та хіміотерапією. За наявності віддалених метастазів (стадія IVb) проводять поєднане променеве лікування первинної пухлини й одночасно гормональну терапію, яку можна у подальшому доповнити поліхіміотерапією.

6.7. ПРОФІЛАКТИКА РАКУ ТІЛА МАТКИ

Методи первинної профілактики раку тіла матки покликані усунути перераховані фактори ризику розвитку раку ендометрія (п. 6.2) і спрямовані на усунення гіперестрогенії: зниження маси тіла, компенсацію цукрового діабету, відновлення репродуктивної функції, нормалізацію менструальної функції, усунення причин ановуляції, своєчасне оперативне лікування при фемінізуючих пухлинах.

Однак найбільш дієвими є заходи вторинної профілактики, спрямовані на своєчасну діагностику та лікування фонових і передракових проліферативних процесів ендометрія: адекватне обстеження та лікування, скринінгове обстеження жінок 1 раз на рік із використанням трансвагінальної ехографії, формування груп ризику щодо раку ендометрія (на основі відомих факторів ризику) з регулярним наглядом (трансвагінальна ехографія й аспіраційна біопсія 1 раз на 6 міс.).

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Яка динаміка і структура захворюваності на рак тіла матки у світі та в Україні?
2. Які основні теорії виникнення та розвитку раку тіла матки?
3. Назвіть фактори ризику розвитку пухлинної патології тіла матки.
4. Перелічіть основні загальні та патогномонічні клінічні симптоми раку тіла матки.
5. Які основні та додаткові методи діагностики раку тіла матки ви знаєте?
6. Назвіть можливі варіанти спеціального лікування раку тіла матки залежно від стадії відповідно до класифікації за системою TNM.
7. Перелічіть методи первинної та вторинної профілактики раку тіла матки.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Що з перерахованого нижче не зараховують до факторів ризику розвитку раку тіла матки?
 - а) прийом комбінованих оральних контрацептивів; (+)

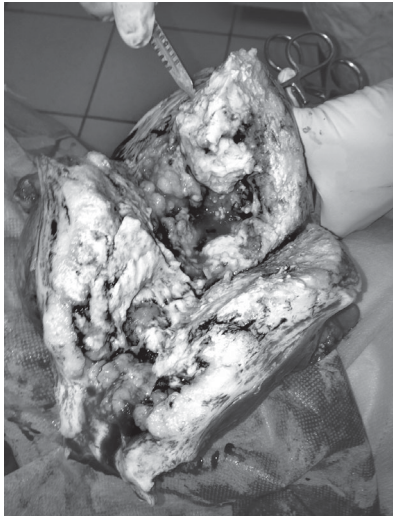


Рис. 6.5. Видалені матка з придатками з приводу раку тіла матки



Рис. 6.6. Ендофітний ріст пухлини при раку тіла матки



Рис. 6.7. Рак тіла матки стадії ІС: пухлина проростає усі шари тіла матки

- b) підвищену масу тіла;
- c) диспансерне спостереження з приводу цукрового діабету, гіпертонічної хвороби;
- d) пізню менопаузу (після 53 років);
- e) тривале носіння внутрішньоматкової спіралі.

2. Що з перерахованого нижче не зараховують до факторів ризику розвитку раку тіла матки?

- a) велику кількість абортів у анамнезі;
- b) прийом замісної гормональної терапії;
- c) генетичну схильність;
- d) куріння; (+)
- e) раннє менархе.

3. Назвіть найчастіший гістологічний варіант раку тіла матки:

- a) стромальні пухлини;
- b) метастатичний рак тіла матки;
- c) плоскоклітинний рак;
- d) аденокарцинома; (+)
- e) недиференційований рак шийки матки.

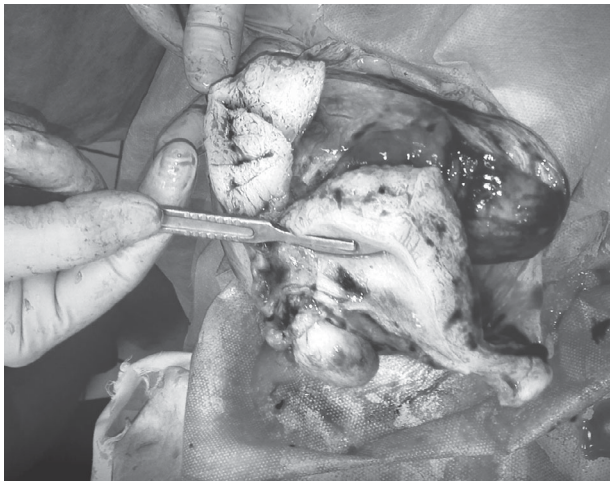


Рис. 6.8. Видалена матка з пухлинами в ділянці дна

4. Яка з перерахованих нижче клінічних характеристик не притаманна для раку тіла матки?

- a) відсутність симптомів на ранніх стадіях;
- b) білі водявого характеру;
- c) кровотечі;
- d) виявлення хвороби на пізніх (III + IV) стадіях у 75 % випадків; (+)
- e) болі внизу живота, що іррадіюють у поперекову та крижову ділянки.

5. Що з переліченого нижче є основним етіологічним фактором для раку тіла матки?

- a) вірус папіломи людини;
- b) вірус простого герпесу;
- c) порушення гормонального балансу між естрогенами та прогестероном; (+)
- d) вступ жінки у постменопаузальний період життя;
- e) часта зміна статевих партнерів і відсутність статевої гігієни.

6. Який метод дослідження не є обов'язковим при підозрі на рак тіла матки?

- a) цитологічне дослідження мазків із поверхні шийки матки та цервікального каналу;
- b) УЗД органів малого таза, черевної порожнини та заочеревинних лімфатичних вузлів;
- c) іригоскопія, рентгеноскопія шлунка; (+)
- d) фракційне діагностичне вишкрібання матки під гістроскопічним контролем;
- e) рентгенографія органів грудної клітки.

7. Який із методів спеціального лікування не є ефективним при лікуванні раку тіла матки?

- a) імунотерапія; (+)
- b) гормонотерапія;
- c) хірургічна операція;
- d) променева терапія;
- e) хіміотерапія.

8. Що з перерахованого нижче ніколи не впливає на вибір методу лікування раку тіла матки?

- a) стадія захворювання;
- b) наявність тяжкої супровідної патології (операбельність);
- c) репродуктивні наміри пацієнтки; (+)
- d) ступінь розповсюдження онкологічного процесу (резектабельність);
- e) ступінь диференціації пухлини.

9. Яку операцію найбільш часто виконують пацієнткам, хворим на рак тіла матки?

- a) надпівхову ампутацію матки з придатками;
- b) екстирпацію матки з придатками (+);
- c) екстирпацію матки з придатками, оментектомію;
- d) операцію Дюкена;
- e) трахелектомію з лімфаденектомією.

10. Який з нижченаведених факторів суттєво не впливає на прогноз перебігу раку тіла матки?

- a) вік пацієнтки;
- b) стадія захворювання за класифікацією TNM;
- c) ступінь диференціації пухлини;
- d) кількість пологів у анамнезі; (+)
- e) гістологічний варіант пухлини.

11. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Рак тіла матки, інвазія пухлини в міометрій менше ніж на 1/2 його товщини. Краї резекції — без ознак пухлинного росту». Яка стадія пухлини?

- a) IB; (+)
- b) IA;
- c) II;
- d) IV;
- e) немає правильної відповіді.

12. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Рак тіла матки, інвазія пухлини в міометрій більше ніж на 1/2 його товщини. Краї резекції — без ознак пухлинного росту». Яка стадія пухлини?

- a) IB;
- b) IA;
- c) IC; (+)
- d) IV;
- e) немає правильної відповіді.

13. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Рак тіла матки, інвазія пухлини в міометрій більше ніж на 1/2 його товщини з переходом на струму цервікального каналу. Краї резекції — без ознак пухлинного росту». Яка стадія пухлини?

- a) IB;
- b) IA;
- c) IB; (+)
- d) IA;
- e) немає правильної відповіді.

14. Який гормональний препарат найчастіше застосовують при раку тіла матки?

- a) «Депо провера»; (+)
- b) оральні контрацептиви;

- c) «Диферелін»;
- d) усі вищенаведені відповіді правильні;
- e) немає правильної відповіді.

15. Яка зі схем поліхіміотерапії, застосовуваних за наявності раку тіла матки, є найефективнішою:

- a) «Метотрексат» + «Блеоміцин»;
- b) «Паклітаксел» + «Топотекан»;
- c) «Доксорубіцин» + «Цисплатин»; (+)
- d) «Цисплатин гемзар»;
- e) усі відповіді правильні.

16. До факторів, які впливають на подальший прогноз, зараховують:

- a) ступінь диференціації раку ендометрія;
- b) глибину інвазії;
- c) наявність ракових емболів у лімфатичних щілинах;
- d) метастази в лімфатичних вузлах;
- e) усі відповіді правильні. (+)

17. До факторів, які впливають на виникнення метастазів раку ендометрія в лімфатичних вузлах, не належать:

- a) розміри пухлини;
- b) наявність пухлинних емболів;
- c) залучення до пухлинного процесу шийки матки;
- d) наявність рецепторів стероїдних гормонів у пухлині; (+)
- e) наявність пухлинних клітин у перитонеальній рідині.

18. До основних методів діагностики раку тіла матки зараховують:

- a) цитологічне дослідження мазків із піхви;
- b) гістоскопію та фракційне діагностичне вискрібання матки; (+)
- c) метросальпінгографію;
- d) УЗД органів малого таза;
- e) усі відповіді правильні.

19. Який метод лікування застосовують за наявності раку тіла матки IIIA стадії?

- a) розширену пангістеректомію із заочеревинною лімфаденектомією + променевою терапією;
- b) розширену пангістеректомію із заочеревинною лімфаденектомією + оментектомію + післяопераційну хіміопроменевою терапією; (+)
- c) розширену пангістеректомію + променевою терапією;
- d) хіміотерапію + гормонотерапію + пангістеректомію;
- e) немає правильної відповіді.

20. Основним методом лікування рецидивів раку тіла матки є:

- a) хіміотерапія;
- b) променева терапія; (+)
- c) гормонотерапія;
- d) релапаротомія, ревізія органів черевної порожнини і малого таза;
- e) усі відповіді правильні.

21. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Рак тіла матки, обме-

жений ендометрієм, без інвазії в міометрій. Краї резекції — без ознак пухлинного росту». Яка стадія пухлини?

- a) IB;
- b) IC;
- c) IA; (+)
- d) IV;
- e) немає правильної відповіді.

22. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Помірно диференційований рак тіла матки, з інвазією в міометрій більше 1/2 товщини міометрія. Краї резекції — без ознак пухлинного росту». Яка стадія пухлини?

- a) T1a1N0M01;
- b) T1cN0M02; (+)
- c) T1cN01G2;
- d) T1aN0M02;
- e) немає правильної відповіді.

23. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Високодиференційований рак тіла матки з інвазією в міометрій більше 1/2 товщини міометрія, у верхній третині піхви — метастатичний осередок до 0,5 см. Краї резекції — без ознак пухлинного росту». Яка стадія пухлини?

- a) T1a1N01G1;
- b) T1cN0M01; (+)
- c) T1cN01G1;
- d) T1aN0M02;
- e) немає правильної відповіді.

24. Який симптом є патогномонічним для раку тіла матки?

- a) рясні серозні білі у жінок постменопаузального віку без супровідних запальних захворювань матки; (+)
- b) кров'янисті виділення зі статевих шляхів у постменопаузальному періоді;
- c) болі внизу живота;
- d) усі вищенаведені відповіді правильні;
- e) немає правильної відповіді.

25. Яким пацієнткам протипоказана внутрішньопорожнинна променева терапія?

- a) у хворих із IVA стадією при проростанні сечового міхура або прямої кишки; (+)
- b) у хворих із IIIB стадією з розповсюдженням на піхву;
- c) у хворих із внутрішньочеревними метастазами;
- d) усі вищенаведені відповіді правильні;
- e) немає правильної відповіді.

26. До факторів ризику гормонозалежного раку тіла матки зараховують:

- a) безплідність, відсутність пологів в анамнезі, пізню менопаузу;
- b) ожиріння, цукровий діабет, артеріальну гіпертензію;
- c) спадкову обтяженість щодо раку з ендокринно-метаболічним патогенезом (рак молочної залози, ендометрія, яєчників, товстої кишки);
- d) гормонопродукуючі пухлини яєчника, замісну монотерапію естрогенами в постменопаузі, за-

стосування «Тамоксифену» при лікуванні раку молочної залози;

- e) усі відповіді правильні. (+)

27. Прогноз за наявності раку тіла матки в основному залежить від такого:

- a) морфологічної стадії;
- b) гістологічного типу пухлини, ступеня диференціації;
- c) переходу на шийку матки, глибини інвазії міометрія;
- d) пухлинних емболів у лімфатичних щілинах, метастазів у яєчники та лімфатичні вузли;
- e) усіх перелічених факторів. (+)

28. Які фактори ризику розвитку раку ендометрія покликані усунути методи первинної профілактики?

- a) ендокринні порушення;
- b) порушення репродуктивної функції;
- c) порушення менструальної функції;
- d) гіпертонічну хворобу;
- e) усі відповіді правильні. (+)

29. За наявності раку тіла матки віддалене метастазування можливе в усі органи, крім:

- a) легень;
- b) печінки;
- c) головного мозку;
- d) кісток;
- e) шлунка. (+)

30. Який основний симптом рецидиву раку тіла матки?

- a) кров'янисті та слизові виділення зі статевих шляхів;
- b) тупі болі в ділянці крижів, попереку, внизу живота; (+)
- c) підвищення температури тіла;
- d) усі вищенаведені відповіді правильні;
- e) немає правильної відповіді.

СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

А. Пацієнтка А., 59 років, звернулася до лікаря зі скаргами на періодичні болі внизу живота тягучого характеру, водяві виділення зі статевих шляхів протягом одного місяця, появу сукровичних виділень, що мажуться, зі статевих шляхів на фоні постменопаузи протягом останніх 5 років. Сукровичні виділення з'явилися після фізичного навантаження.

Якою має бути тактика супроводу даної пацієнтки? Які додаткові методи обстеження слід їй призначити?

Б. Пацієнтка К., 49 років, з приводу швидко зростаючої міоми матки місяць тому назад була прооперована в гінекологічному відділенні ЦРЛ в обсязі надпідвховай ампутації матки без придатків. Післяопераційний період перебігав гладко. Однак

при гістологічному дослідженні вилученого препарату була виявлена високо-помірнодиференційована аденокарцинома ендометрія, проліферативно-маткового типу.

Визначіть:

— необхідний обсяг додаткового дослідження для уточнення стадії та розповсюдження пухлинного процесу;

— тактику подальшого супроводу пацієнтки.

В. Пацієнтка А., 45 років, звернулася до лікаря зі скаргами на тривалі кров'янисті виділення зі статевих шляхів протягом одного місяця, у МКЛ за місцем проживання хворій було виконано фракційне лікувально-діагностичне вишкрібання слизової оболонки порожнини матки і цервікального каналу. Гістологічне дослідження № 123–76:

«G1–2 залозисто-солідний рак ендометрія з ознаками інвазії у строму».

Який діагноз у даної пацієнтки? Яка тактика її супроводу? Які додаткові методи обстеження слід призначити хворій?

Г. Пацієнтка К., 36 років, потрапила в гінекологічне відділення зі скаргами на тривалі болі внизу живота, тривалі та рясні менструації, загальну слабкість, нездужання. При УЗД органів малого таза виявлено: тіло матки трохи більше норми, гіперплазія ендометрія, неоднорідної суспектної структури. Яєчники не збільшені.

Визначіть:

— необхідний обсяг додаткових досліджень для уточнення діагнозу;

— тактику подальшого супроводу пацієнтки.

Конкретні цілі заняття

У результаті вивчення даної теми студент повинен

знати:

- а) основні тенденції в структурі та динаміку захворюваності на міому матки;
- б) сучасні теорії виникнення і розвитку міоми матки;
- в) фактори ризику виникнення та розвитку міоми матки;
- г) основні симптоми, характерні для міоми матки;
- д) класифікацію міоми матки;
- е) необхідні методи лабораторної та інструментальної діагностики міоми матки;
- ж) методи лікування пацієнок з міомою матки;
- з) методи первинної, вторинної та третинної профілактики виникнення і розвитку міоми матки;

уміти:

- а) збирати докладний цілеспрямований анамнез для виявлення контингенту пацієнок із ризиком розвитку міоми матки;
- б) проводити бімануальний огляд зовнішніх і внутрішніх статевих органів пацієнок у гінекологічному кріслі, а також огляд у дзеркалах;
- в) оцінювати результати лабораторних досліджень, патогномонічні для міоми матки;
- г) оцінювати результати інструментальних досліджень, патогномонічні для міоми матки;
- д) правильно встановлювати діагноз міоми матки відповідно до класифікації;
- е) розробити правильний алгоритм супроводу пацієнок з міомою матки;
- ж) проводити заходи щодо первинної профілактики міоми матки серед населення.

7.1. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ МІОМИ МАТКИ

Одним із найпоширеніших у гінекологічній практиці незапальних захворювань є міома матки. Сучасні дослідники вважають, що міома матки не є справжньою пухлиною. На думку деяких авторів, її слід розглядати як доброякісну, гормонально контрольовану гіперплазію м'язових елементів мезенхімального походження. Цей діагноз 20–40 % жінок у віці після 35 років лікар повідомляє при черговому огляді.

Літературні джерела містять такі дані про поєднання міоми матки з екстрагенітальними захворюваннями: ожирінням — у 64 % спостережень, захворюваннями серцево-судинної системи — у 60 %, порушеннями з боку шлунково-кишково-печінкового комплексу — у 40 %, гіпертонічною хворобою — у 19 % хворих, неврозами та неврозоподібними станами — у 11 %, ендокринопатіями — у 4,5 %. Дослідження, проведені деякими авторами, показують, що надмірна маса у поєднанні з низькою фізичною активністю та високою частотою стресів зараховується до факторів, які сприяють розвитку даного захворювання. При оцінці ризику виникнення міоми матки простежується генетична схильність до її розвитку.

Наведена у публікаціях частота поєднання міоми матки та гіперпластичних змін ендометрія коливається від 30,1 до 58 %. Міома матки поєдну-

ється із залозистою гіперплазією ендометрія у 25 % хворих, з атиповою гіперплазією — у 10,7 %, раком ендометрія — у 7 % хворих. Але гіперплазія ендометрія, що належить до найпоширеніших патологічних процесів матки, не може не поєднуватися з міомою матки в тому чи іншому відсотку спостережень. Відповідно до наведених даних, виникає питання про те, слід вважати поєднану патологію ендометрія та міометрія випадковим збігом різних процесів чи розглядати їх як єдиний стан репродуктивної системи, який проявляється гіперпластичними змінами гормонально залежних органів. На думку вчених, які вивчають гіперпластичні процеси гормонально залежних органів репродуктивної системи, однотипність преморбідного фону у пацієнок із різними поєднаннями доброякісних захворювань ендометрія та міометрія припускає подібність патогенетичних механізмів їхнього розвитку. Наведені у дослідженнях докази системності ураження при поєднаних гіперпластичних захворюваннях ендометрія та міометрія можуть бути доповнені даними літератури, які свідчать про виражені зміни гуморальної та клітинної ланок імунітету у таких хворих. Оцінюючи стан ендометрія у хворих на міому матки, слід розглядати комплекс факторів, здатних призводити до патологічних змін. Останні частково пов'язані з формою та ростом пухлини, а в основному зумовлені віковими й індивідуальними (преморбідними) особливостями організму, включаючи ендокринний статус. Частота

виникнення гіперпластичних процесів у слизовій оболонці матки залежить від тривалості існування пухлини.

7.2. ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ МІОМИ МАТКИ

Морфологічному вивченню міоми матки присвячено багато досліджень. Як свідчать класичні роботи з морфології жіночої репродуктивної системи, проведені ще у 30-ті роки К. П. Улезко-Строгановою, утворення зачатків міоматозних вузлів відбувається на ембріональному етапі, що підтверджується останніми дослідженнями. Розвиток систем гладком'язових клітин мезодермального походження (мюллерова протока) протягом внутрішньоутробного періоду відбувається до 30 тиж., тимчасом як диференціація гладком'язових клітин ендодермального походження (шлунково-кишкового тракту) закінчується у 12 тиж. Недиференційовані клітини, які потім проліферують і диференціюють у гладком'язові клітини матки, протягом тривалого періоду внутрішньоутробного розвитку можуть зазнавати впливу численних факторів з організму матері (тропних гормонів, статевих стероїдів, факторів росту) і навколишнього середовища. Малодиференційовані клітини, що зазнали впливу зовнішніх факторів протягом внутрішньоутробного розвитку, стають попередниками міом. Клітини-попередники зберігаються в міометрії та починають рости після менархе. Їхній ріст триває протягом багатьох років на фоні вираженої активності яєчників під дією як естрогенів, так і прогестерону. Разом із тим у результаті деяких досліджень було виявлено, що зачаток міоматозного вузла може утворюватися з трансформованих гладком'язових клітин міометрія та м'язової оболонки судин матки. Неопластична трансформація міометрія в міому відбувається під впливом соматичних мутацій нормального міометрія, статевих стероїдів і місцевих факторів росту. Незважаючи на те, що міоматозні клітини проявляють морфологічну подібність із клітинами міометрія, сучасні дослідження виявили розбіжності у структурі метаболізму цих тканин. Розвиток міом походить із зон росту, розташованих, як правило, навколо тонкостінної судини. Початкові клітини міоми диференціюються у міофібробласти, які потім трансформуються у м'яккі області і фіброласти.

У морфогенезі міоми матки розрізняють три послідовні стадії відповідно до особливостей її структурних компонентів і характеристик тканинного обміну:

— утворення активної зони росту (зачатка) у міометрії з активованим клітинним метаболізмом;

— ріст пухлини без ознак диференціації;

— ріст пухлини з диференціацією та дозріванням.

Сучасні дослідники виділяють прості та проліферуючі міоми матки, останні трапляються у кожній четвертій хворій з міомою матки. Міогенні елементи у проліферуючих міомах не атипові, але більш численні порівняно з міомами без ознак проліферації. Відзначено, що у простих міомах міто-

зи відсутні, а у проліферуючих міомах мітотична активність підвищена. Через це деякі дослідники відзначають, що проліферуючі міоми удвічі частіше виявляються у хворих зі швидкозростаючими пухлинами, ніж при помірному або повільному темпі росту пухлини. Вважається, що збільшення маси міоми матки за рахунок мітотичного поділу — процес, що трапляється досить рідко, оскільки навіть у найпідозрілиших проліферуючих міомах мітотичний індекс не перевищує 3 %.

Незважаючи на те, що міоматозні клітини проявляють подібність до клітин міометрія, сучасні дослідження виявили відмінності у структурі та метаболізмі цих тканин. На основі дослідження ультраструктури міоми матки було запропоноване таке трактування процесів, що відбуваються в міоматозній матці: спочатку розлади мікроциркуляції та наростання тканинної гіпоксії зумовлюють компенсаторні зміни в гладком'язових клітинах (збільшення гладкої цитоплазматичної сітки, зростання кількості мітохондрій, їхнє набрякання та ін.), потім настає декомпенсація (ішемічні зони в мітохондріях, ліпідне переродження, злипання міофібрил, вакуолізація ядра, дифузійний набряк); у подальшому розвивається набряк і починається руйнування клітин. Дистрофічні зміни в пухлині розглядаються авторами не як ускладнення в ході розвитку останньої, а як ланки єдиного процесу. Крім того, є дані, що дистрофічні зміни в тканині пухлини наростають через денервацію міоматозних вузлів, у яких не виявляються холін- і адренергічні нервові структури. Недавні дослідження молекулярної біології гладком'язових клітин пухлин матки з використанням технології аналізу ДНК підтвердили їх моноклональність.

Патогенез міоми матки залишається спірним і викликає багато питань. Існуючі теорії розвитку захворювання ґрунтуються на результатах лабораторних досліджень і пояснюють тією чи іншою мірою деякі ланки патогенезу даної патології.

Більшість авторів розрізняє *три патогенетичних варіанти розвитку міоми матки*: із залученням до патологічного процесу гіпоталамо-гіпофізарної системи, з вираженими порушеннями функції яєчників і переважними змінами функції матки. У хворих відзначається гіперсекреція ФСГ на 5–7-й день менструального циклу та ЛГ на 14-й день з одночасним зниженням екскреції ЛТГ на 21–22-й день циклу, естрогенів і прегнандіолу — протягом усього менструального циклу. Участь у патологічному процесі гіпоталамо-гіпофізарної системи підтверджується частим поєднанням міоми матки з дисгормональними захворюваннями молочних залоз і порушенням функції щитоподібної залози. Певну роль відіграють зміни функції печінки, залізодефіцитна анемія та інші фактори.

У розвитку міоми матки виняткового значення набувають генетичні фактори (припускається автосомно-рецесивний тип спадкування).

Розбіжності в характері мутацій доброякісних міом і лейоміосарком дозволяють припустити, що розвиток вузла спочатку відбувається одним із двох гістологічних шляхів, і цей принцип можна застосувати для ранньої діагностики та прогнозування росту пухлини.

Одне з центральних місць у проблемі патогенезу міоми матки посідає питання про особливості гормонального статусу та функціональний стан репродуктивної системи у міру розвитку захворювання. Проведені дослідження показали, що у 2/3 хворих гормональні параметри менструального циклу не відрізняються від відповідних нормативних показників. У хворих із недостатністю лютеїнової фази (НЛФ) та з ановуляторними циклами відзначаються зміни вмісту у крові ФСГ і ЛГ, що залежать більше від функціонального стану репродуктивної системи, ніж від наявності пухлини матки.

Вважається, що призначення агоністів гонадоліберину (декапептид, який утворюється в ядрах медіального гіпоталамуса) призводить до суттєвого зниження рівнів естрогенів і прогестерону та до зменшення розмірів міоми матки. Прийнято вважати, що цей ефект зумовлений впливом агоністів гонадоліберину на клітини-гонадотрофи аденогіпофіза, які секретують ФСГ та ЛГ. Проте в останні роки були отримані дані, які значно доповнили цю точку зору. У своїх дослідженнях М. Маріасіо et al. (2004) виявили у тканині міоматозних вузлів і нормального міометрія специфічні точки зв'язування гонадоліберину, що вказує, на думку авторів, на можливість прямої дії гонадоліберину і його агоністів на тканину міоми та міометрія.

Вважається, що соматотропін (гормон росту) також може відігравати роль ініціатора розвитку міоми матки. Це підтверджується тим, що у жінок із акромегалією частіше виникають міоми матки. Наявність мРНК-рецептора соматотропіну у тканині міометрія та міоми підтверджує можливість дії соматотропіну безпосередньо на міометрій, а не через синтез у печінці інсуліноподібного фактора росту I.

В останні роки з'являється все більше досліджень, присвячених пролактину. Вивчаючи особливості виділення пролактину при міомі матки, дослідники встановили, що у хворих до 40 років вміст пролактину у плазмі знаходиться в межах довірчого інтервалу норми здорових жінок, а у хворих після 40 років — значною мірою перевищує її. Виявлено, що клітини міоми матки також секретують пролактин. Проте роль цього гормону в патогенезі міоми матки і його вплив на ріст пухлини ще уточнюються. Блокатор прогестеронних рецепторів RU 486 пригнічує синтез пролактину в міоматозних вузлах та у нормальному міометрії. Вважається, що оскільки RU 486 спричинює гальмування росту міоматозних вузлів у певної групи хворих, пролактин, разом з прогестероном, може бути одним із факторів росту міоматозних вузлів.

Традиційна думка про провідну роль естрогенів у патогенезі міоми підтверджується даними сучасних досліджень. Вміст рецепторів естрадіолу та прогестерону у тканині міоми вищий, ніж у незміненому міометрії, і зазнає циклічних змін. Після тривалого лікування (3–4 міс.) агоністами гонадоліберину (гіпоталамічний рилізінг-фактор) відзначаються зменшення об'ємів міоматозних вузлів і значне зниження вмісту рецепторів естрогенів у міометрії та тканинах міоми, що підтверджує гіпотезу про роль естрогенів у патогенезі міоми. Вміст

естрогенів при міомі матки вивчався багатьма дослідниками, однак висновки, до яких вони дійшли, виявилися суперечливими. На думку деяких дослідників, значення має не стільки кількість виділюваних естрогенів, скільки порушення їх екскреції та метаболічного перетворення, а також якісного співвідношення між фракціями естрогенів. Проведені дослідження показали, що екскреція естрогенів у добовій сечі хворих на міому матки залежить від розміру пухлини та від характеру менструального циклу. При цьому автори відзначають, що переважною фракцією естрогенів є естріол. Ця особливість значно виражена у хворих із тенденцією до росту пухлини. Автори вважають, що перевага естріолу (Е3) у сумі естрогенів призводить до більш виражених змін міометрія, про що свідчить поява швидкозростаючих міом без порушення менструального циклу. При підвищеному вмісті естрадіолу (Е2) ушкоджується ендометрій, і клінічна картина характеризується невеликими розмірами пухлини та кровотечами.

Разом із тим за останні роки були накопичені дані, які свідчать про те, що прогестерон разом із естрогенами стимулює ріст міоми матки. Ці обидва гормони беруть участь у патогенезі міом, використовуючи протилежні шляхи. Протягом фолікулярної фази естрогени підсилюють експресію генів, які в нормі активні в міометрії при розвитку вагітності. За даними Г. А. Савицького і співавторів, збільшення маси міометрія може відбуватися як за рахунок гіперплазії гладком'язових клітин, яка ініціюється естрогенами, так і гіпертрофії цих клітин. Проте процес гіпертрофії гладком'язових клітин, аналогічний процесу їхньої гіпертрофії під час вагітності, може виникати тільки при поєднаному впливі порівняно високих концентрацій естрадіолу та прогестерону. Протягом лютеїнової фази прогестерон підвищує мітотичну активність міоми, особливо у молодих жінок. Крім того, прогестерон може впливати шляхом індукції продукції факторів росту та їхніх рецепторів. За даними деяких авторів, міоми найактивніше проліферують у секреторну фазу менструального циклу. При цьому індекс мітотичної активності в клітинах пременопаузальних міом значно вищий, ніж у постменопаузі.

Тканина міоми містить значно більше рецепторів до естрадіолу та прогестерону, ніж нормальна тканина матки. Це вказує на етіопатогенетичну роль прогестерону в розвитку міоми матки і підтверджується високим мітотичним індексом у клітинах тканини міоми в лютеїнову фазу. Вміст естрогенних рецепторів у міомі та нормальному міометрії не має істотних відмінностей, але вміст прогестеронних рецепторів у міомі вищий, ніж у звичайному міометрії. На підставі проведених досліджень виявлено, що всі тканини матки у жінок, які страждають на міому матки, реагують на коливання рівня статевих гормонів зміною концентрації своїх рецепторів; естрадіол індуктує утворення спочатку своїх рецепторів, а підйом рівня прогестерону в крові веде до зниження і естрогенних, і прогестеронних рецепторів. Відзначено, що величина індукції рецепторів у міометрії значно менша, ніж в ендометрії. Автори вважають, що це по-

в'язано з тим, що ендометрій набагато сильніше, ніж міометрій, реагує на гормональні впливи зміною своєї маси. За особливостями концентрації рецепторів естрадіолу і прогестерону та їхньої реакції на зміну гормональної стимуляції протягом циклу міома значно ближча до ендометрія, ніж до міометрія. Це, можливо, зумовлює її більшу, ніж у міометрія, потенцію росту при однаковому рівні гормонемії.

Присутність епідермального фактора росту (EFG), інсуліноподібного фактора росту 1 (IFG-1) і фактора росту тромбоцитів (PDGF AB) виявляється у тканинах міоми разом із їхніми рецепторами. Підвищений вміст факторів росту та їхніх рецепторів у міоматозній матці, що регулюють процеси васкуляризації, призводить до виникнення патологічних кровотеч. Припускають, що основну роль у цьому процесі відіграють фактор росту фібробластів, судинний ендотеліальний фактор росту, що трансформує бета-фактор росту, паратиреоїдний гормоноподібний протеїн і пролактин. Існуючі схеми лікування жінок із кровотечами, пов'язаними з міомою, ґрунтуються головним чином на застосуванні стероїдних гормонів. Фактори росту проявляють найвищу проліферативну активність у присутності прогестерону. Поглиблене розуміння патогенезу даного патологічного процесу дозволяє підвищити ефективність лікування, спрямованого на корекцію вмісту факторів росту в тканині пухлини. Патологічним стимулом, здатним порушити баланс факторів росту, може бути осередок ендометріозу в міометрії, навколо якого, особливо при осередковій і вузловій формах, завжди виявляється гіперплазія м'язової тканини та досить часто розвивається міома матки.

Результати морфологічних та імуногістохімічних досліджень тканин матки свідчать, що формування «зон росту» міоми відбувається навколо запальних інфільтратів та ендометріюїдних експлантатів у міометрії.

Численні дослідження вказують на зміни імунного статусу жінок із міомою матки. Вони стосуються диференціації імунокомпетентних клітин, синтезу інтерлейкінів, інтерферонів, активності системи комплементу та ін. Активність гуморального і клітинного імунітету знижена при швидкому рості міоми, супровідних хронічних інфекційних захворюваннях придатків матки, гіперпластичних процесах в ендометрії, при анемії та інших екстрагенітальній патології. Спостерігається вірогідний негативний кореляційний зв'язок між рівнем естрадіолу в сироватці крові й активністю Т-кілерів. На підставі цього припускають, що зниження активності клітинного імунітету може відігравати певну роль у патогенезі міоми матки.

Фундаментальні дослідження показали, що вирішальним фактором, що індукує розвиток гіперпластичних процесів ендометрія та міоми матки, є локальна гіперестрадіолемія, не збалансована локальною гіперпрогестеронемією. На думку деяких авторів, міома матки в умовах природної ановуляції є фактором ризику прискореного розвитку гіперпластичних процесів ендометрія. Разом із тим дані низки досліджень, виконаних в онкогінекологічних клініках, свідчать, що наявність міоми матки в клімактеричному та постменопаузаль-

ному періодах життя жінки розцінюється як фактор високого ризику малігнізації ендометрія.

Таким чином, сучасні дослідження значно розширюють наші уявлення про фактори ризику та механізми розвитку міоми матки. Комплексний підхід у вивченні міоми матки дозволяє одержати нові дані про розповсюдженість і причини даного захворювання.

Більше половини оперативних втручань у гінекологічних відділеннях виконуються з приводу міоми матки.

7.3. ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ МІОМИ МАТКИ

Сьогодні відомі такі фактори ризику, що сприяють виникненню міоми матки:

- пізні менархе;
- рясні менструації;
- висока частота медичних абортів;
- наявність екстрагенітальної патології (особливо серцево-судинної);
- наявність гінекологічних захворювань.

7.4. КЛАСИФІКАЦІЯ МІОМ МАТКИ

У клінічній онкогінекології застосовуються такі варіанти класифікації міом матки (рис. 7.1–7.6).

За локалізацією:

- міома тіла матки — 95 %;
- міома шийки матки (шийкова) — 5 %.

За формою:

- інтрамуральна (міжм'язова) — вузол розташовується в товщі міометрія (див. рис. 7.1);
- субмукозна (підслизова) — ріст у напрямку до порожнини матки (див. рис. 7.2);
- субсерозна (підчеревинна) — ріст у напрямку до черевної порожнини (див. рис. 7.3);
- змішана (поєднання двох, трьох форм росту). Діагноз повинен відображати поєднання цих форм: субмукозно-інтерстиціальна, інтерстиціально-субмукозна та ін. (див. рис. 7.4, 7.5);
- заочеревинна (при екзофітному рості з нижнього сегмента матки, перешийка, шийки матки);

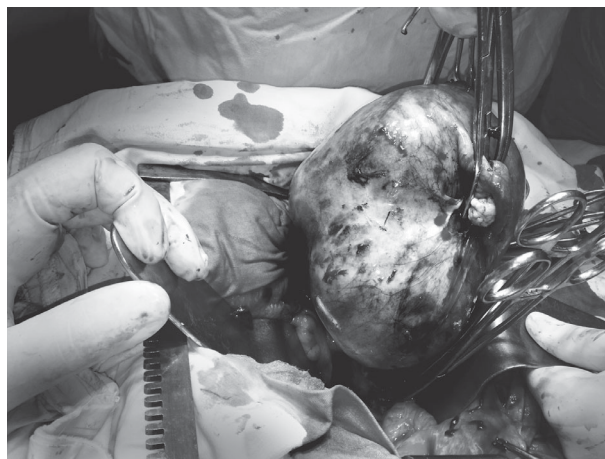


Рис. 7.1. Міома матки, інтрамуральний варіант

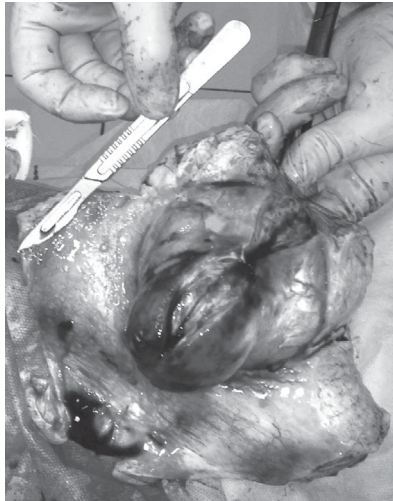


Рис. 7.2. Міома матки, субмукозний варіант



Рис. 7.3. Міома матки, субсерозний варіант

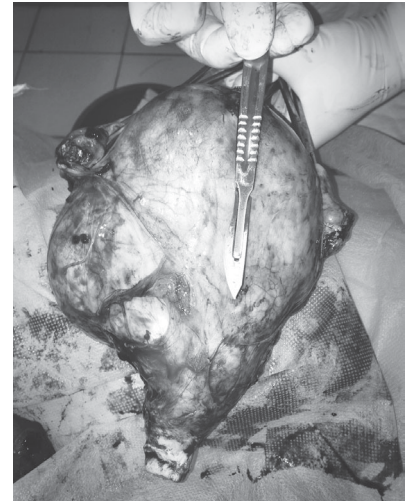


Рис. 7.4. Міома матки, змішана форма

— міжз'язкова (інтралігаментарна) — між листками широкої зв'язки.

Топографічна класифікація:

а) субмукозних вузлів:

— 0 тип — міоматозний вузол повністю у порожнині матки;

— I тип — менше 50 % об'єму міоматозного вузла розташовується міжм'язово, більша його частина розміщується у порожнині матки;

— II тип — більше 50 % об'єму міоматозного вузла розташовується міжм'язово, менша його частина — у порожнині матки;

б) субсерозних вузлів:

— 0 тип — міоматозний вузол на ніжці, розташований повністю в черевній порожнині;

— I тип — менше 50 % об'єму міоматозного вузла розташовується міжм'язово, більша його частина — в черевній порожнині;

— II тип — більше 50 % об'єму міоматозного вузла розташовується міжм'язово, менша його частина — в черевній порожнині.

Гістологічна класифікація:

— проста;

— клітинна;

— мітотично активна;

— химерна;

— атипова;

— ліпoleyоміома;

— епітеліоїдна;

— геморагічна;

— судинна;

— міксоїдна;

— міома з гематопоеитичними елементами.

Клінічна класифікація:

— клінічно незначущі міоми або міоми малих розмірів;

— малі множинні міоми матки;

— міома матки середніх розмірів;

— множинна міома матки з середнім розміром домінуючого вузла;

— міома матки великих розмірів;

— субмукозна міома матки;

— міома матки на ніжці;

— складна міома матки.

Серед субмукозних міом виділяють пухлини, що народжуються, коли ріст вузла відбувається в напрямку до внутрішнього зіву. Тривалий розвиток такого вузла призводить до розширення цер-

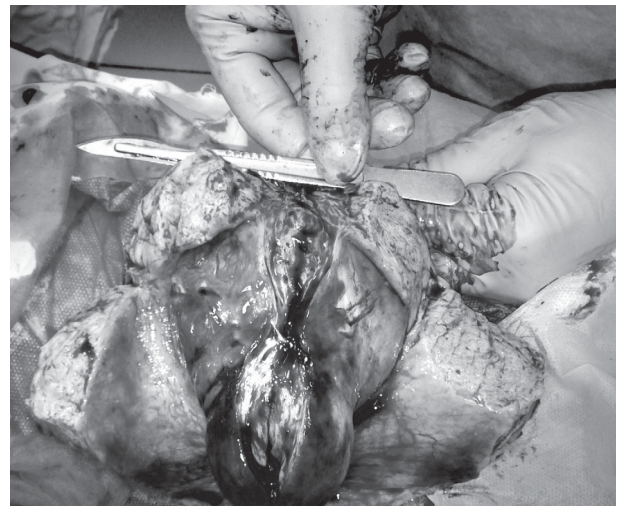


Рис. 7.5. Міома матки, змішана форма, стан після операції

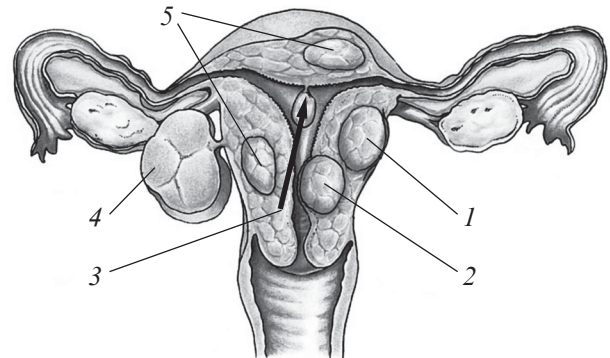


Рис. 7.6. Класифікація міом за їх розташуванням щодо матки: 1 — субсерозна міома; 2 — субмукозна міома; 3 — субмукозна міома на ніжці; 4 — субсерозна міома на ніжці; 5 — внутрішньостінкова міома

вікального каналу та нерідко супроводжується виходом пухлини в піхву (народження субмукозного вузла).

7.5. КЛІНІЧНА КАРТИНА МІОМИ МАТКИ

Нерідко міома матки триває безсимптомно. Основними симптомами міоми матки є порушення менструальної функції та функцій суміжних органів.

Гіперменструальний синдром характерний для субмукозної та множинної інтерстиціальної форм. Тривалість та інтенсивність маткових кровотеч із ростом міоми збільшуються. Пізніше можуть приєднуватися й ациклічні кровотечі. В результаті менструальних і міжменструальних кровотеч розвиваються хронічна постгеморагічна анемія, гіповолемія, міокардіодистрофія, зміни гемостазу, що призводить до порушень функцій життєво важливих органів.

Причинами кровотеч при міомі матки є зниження маткового тону та порушення скорочувальної здатності матки; збільшення поверхні, що менструє; гіперпластичні процеси ендометрія; порушення згортальної системи крові.

Болі внизу живота та у попереку можуть бути різного характеру. Гострі болі виникають при порушенні живлення вузла. При субмукозних вузлах можуть бути переймоподібні болі під час менструації. Ниючі болі характерні для інтерстиціальної та субсерозної форм і зумовлені розтяганням очеревини при рості вузлів і стисканням нервових сплетьєнь малого таза. Постійний і виражений больовий синдром супроводжує інтралігаментарні міоми внаслідок тиску на нервові сплетення на ділянці внутрішнього зіву. Найявністю болю, пов'язаною з менструацією, завжди дає підстави підозрювати поєднання міоми з ендометріозом.

Швидким ростом вважається збільшення розмірів міоми матки за один рік на 2–3 тиж. вагітності і більше. Причинами швидкого росту можуть бути: набряк вузла в результаті порушення крово- і лімфообігу; набуття злоякісності; розвиток дегенеративних змін і прискорення проліферації в тканині пухлини.

Порушення функції суміжних органів — сечового міхура (дизуричні розлади з можливим розвитком гідронефрозу та пієлонефриту) та прямої кишки (запори, лімфостаз нижніх кінцівок). Порушення функції сечового міхура і прямої кишки при міомі матки пояснюється не тільки механічним тиском (при великих розмірах пухлини по передній і задній стінках), а й анатомо-топографічною близькістю, спільністю іннервації, крово- та лімфообігу.

Білі — водяво-слизові виділення, звичайно спостерігаються при великих пухлинах. При некрозі слизової оболонки, що покриває субмукозний вузол, білі рідкі, смердючі, бурого кольору.

Різноманітність клінічних проявів при міомі матки зумовлена різною локалізацією та формою росту вузлів, поєднанням міоми з іншою генітальною (залозисто-кістозна гіперплазія, кісти та кісто-

ми яєчників, ендометріоз та ін.) та екстрагенітальною патологією, станом репродуктивної функції (безплідність, невиношування та ін.).

7.6. ДІАГНОСТИКА МІОМИ МАТКИ

Діагностика міоми матки в сучасних умовах не є складною. Характерний вік хворих, в анамнезі з'ясується спадкова схильність, порушення менструальної та дітородної функцій, наявність больового синдрому, ознак порушення функції сечового міхура і прямої кишки та ін.

При пальпації живота матка, збільшена до 12 тиж. і більше, визначається над лобком у вигляді щільного горбистого асиметричного утворення. При огляді у дзеркалах легко діагностується шийкова міома (зміщення зовнішнього зіву, нерівномірне збільшення, ущільнення та деформація шийки матки) або субмукозний вузол, що починає формуватися. При вагінальному дослідженні визначається щільна збільшена матка з дрібно- або великогорбистою поверхнею. Оцінка розмірів матки проводиться в тижнях вагітності (рис. 7.7).

Для уточнення діагнозу широко застосовується УЗД органів малого таза.

Крім того, УЗД (абдомінальна або трансвагінальна ехографія) дозволяє виявити міому матки на ранніх стадіях розвитку, здійснювати контроль за ефективністю лікування в динаміці. Високою є діагностична цінність КТ і ЯМР-томографії при міомах матки малих розмірів. Але ці методи дорогі, а тому малодоступні. Щодо диференційної діагностики високоінформативними є сучасні ендоскопічні методи діагностики — гістероскопія та лапароскопія.

Гістероскопія використовується для діагностики субмукозних вузлів, визначення стану ендометрія; можлива прицільна біопсія. Диференційну діагностику міоми матки проводять із саркомою, пухлинами яєчників, вагітністю, внутрішнім ендометріозом матки.

Якщо немає можливості провести УЗД, томографію, можна виконати гістеросальпінгографію.



Рис. 7.7. Пацієнтка із гігантською міомою матки

За наявності субмукозних вузлів виявляються дефекти наповнення й розширення порожнини матки. При обстеженні хворих на міому матки необхідна особлива онкологічна настороженість. Потрібно виключити пухлини яєчників, гіперпластичні передракові процеси, рак ендометрія та ін. Тому одним із важливих досліджень у комплексній діагностиці хворих на міому матки є ретельне роздільне діагностичне вишкрібання цервікального каналу та порожнини матки з подальшим гістологічним дослідженням зскрібка, результати якого багато в чому визначають тактику лікування хворої. Виконання ретельного роздільного діагностичного вишкрібання цервікального каналу та порожнини матки є обов'язковим перед оперативним лікуванням хворої. Вивчення гормональної активності яєчників, визначення гонадотропних, стероїдних та інших гормонів також має важливе значення для визначення тактики лікування.

7.7. ЛІКУВАННЯ МІОМИ МАТКИ

Як відомо, вибір методу лікування міоми матки залежить від розмірів пухлини, клінічної симптоматики, локалізації вузлів, віку пацієнтки та її репродуктивних планів, а також значною мірою — від фінансових можливостей жінки, технічної оснащеності клініки та професіоналізму лікарів.

Перед початком терапії необхідно визначити основні цілі лікування міоми матки:

- купірування симптомів міоми матки;
- відновлення репродуктивної функції;
- досягнення меностазу;
- профілактика розвитку онкологічної патології матки й ендометрія.

Ефективне органозберігальне лікування міоми матки залежить від правильного вибору лікувального методу. Це може бути або суто консервативний метод, або органозберігальна операція, або комбіноване використання медикаментозного та хірургічного методів (рис. 7.8).

Консервативна терапія міоми матки

Показання до консервативної терапії міоми матки:

1. Клінічно малосимптомний перебіг захворювання.
2. Наявність міоми матки і бажання жінки зберегти репродуктивну функцію.
3. Міоми матки, що не перевищують розміри 14 тиж. вагітності.
4. Субсерозне (на широкій основі) розташування вузла.
5. Міома матки, що супроводжується екстрагенітальними захворюваннями з високим анестезіологічним і хірургічним ризиком.
6. Консервативне лікування як підготовчий етап до операції або реабілітаційна терапія в післяопераційному періоді після консервативної міомектомії.

Виходячи з сучасних поглядів на патогенез міоми матки, запропоновано багато методів її консервативного лікування.

У патогенетичному лікуванні міоми матки застосовують негормональні препарати і гормональ-

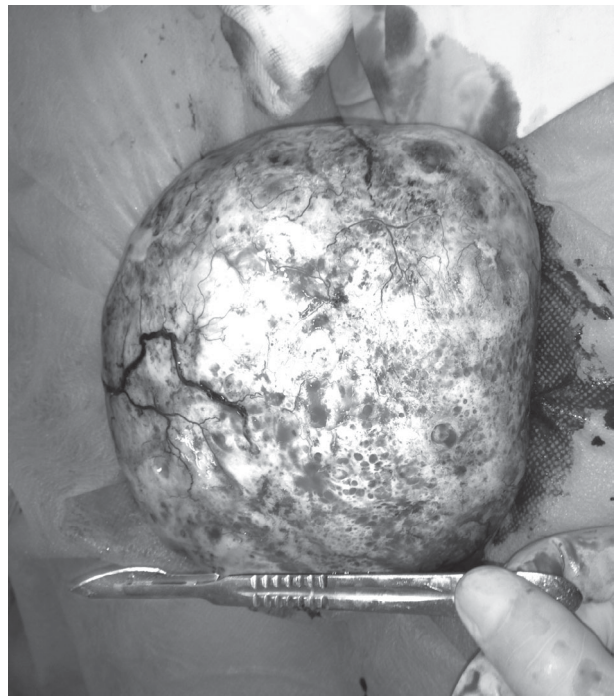


Рис. 7.8. Видалений міоматозний вузол

ну терапію, спрямовану на гальмування росту пухлини і профілактику виникнення ускладнень. Грунтуючись на результатах фундаментальних досліджень і сучасних поглядів на механізми розвитку міоми матки, фахівці використовують препарати антистресової й імунomodуючої дії, а також протизапальну, антиоксидантну, ангіопротекторну, антиагрегантну терапію, вітаміни та засоби, що поліпшують функціонування дренажних систем.

Найчастіше в лікуванні міоми матки застосовується гормональна терапія, використання якої базується на концепції гормонозалежності пухлини. Головним принципом такого лікування є створення абсолютної або відносної гіпоестрогенії (табл. 7.1).

Застосування прогестагенів та оральних контрацептивів ефективно, коли йдеться про усунення симптомів пухлини, особливо при мено- та метрорагії (при виключенні субмукозної локалізації вузла). Проте їхнє використання не впливає суттєво на розміри матки й іноді викликає побічні реакції у вигляді нудоти, головного болю та масталгії, а при тривалій терапії потребує ретельного моніторингу системи гемостазу.

Для мінімізації системних ефектів гестагенів запропоновано їх локальне уведення в порожнину матки за допомогою спеціальної внутрішньоматкової системи «Мірена», що виділяє в порожнину матки щодоби 20 мкг «Левоноргестрелу». Разом із ефективністю щодо клінічних симптомів міоми матки та профілактикою супровідної гіперплазії ендометрія, використання внутрішньоматкової системи «Мірена» не супроводжується системними побічними діями у вигляді головного болю, масталгії, нудоти, акне, гірсутизму тощо. Втім, локальна гормональна терапія суттєво не впливає на розміри матки та протипоказана за

Гормональна терапія міоми матки

Препарати	Поліпшення симптомів	Зменшення розмірів міоми матки	Максимальна тривалість застосування	Можливі побічні ефекти
Комбіновані оральні контрацептиви (за наявності тяжкої менструальної кровотечі)	Позитивний вплив	Відсутність ефекту	Необмежена за відсутності проти-показань з боку екстрагенітальних захворювань	Нудота, головний біль, масталгія
Аналоги гонадотропних рилізінг-гормонів (ГнРГ)	Позитивний вплив	Позитивний ефект	6 міс.	Симптом медикаментозної менопаузи
Внутрішньоматкова система з «Левоноргестрелом»	Позитивний ефект	Вплив не доведений	6 міс.	Нерегулярні мізерні менструації, експульсія
Прогестагени з вираженим впливом на ендометрій (при супровідній гіперплазії ендометрія)	Позитивний ефект	Вплив не доведений	6 міс.	Нудота, головний біль, масталгія
Синтетичний етистерон («Даназол»)	Досліджень недостатньо	Позитивний ефект	6 міс.	Андрогенні небажані ефекти

наявності субмукозного вузла, поліпа ендометрія або патології шийки матки.

Сьогодні доведена наявність прогестеронзалежних міом матки, тому є патогенетично обґрунтованим застосування препаратів антипрогестеронової дії («Міфепристон», «Уліпристал», «Азопризіл»). При застосуванні «Міфепристону» дозою 25 мг на добу протягом 3 міс, відзначається зменшення середнього об'єму матки на 26,5 %.

Виходячи із даних про можливий стимулювальний вплив на ріст міоми матки як естрогенів, так і прогестерону, найбільш патогенетично обґрунтованим методом у її лікуванні є препарати, що пригнічують синтез статевих стероїдів (як естрогенів, так і прогестерону).

Найпоширенішим методом блокади синтезу яєчникових стероїдних гормонів є створення тимчасової медикаментозної менопаузи шляхом призначення агоністів ГнРГ (аГнРГ). Блокуючи продукцію гонадотропних гормонів гіпофіза, препарати даної групи гальмують синтез естрогенів і прогестерону в яєчниках, створюючи стан керованої гіпогормонемії. На фоні естрогенного та прогестеронового дефіциту відбувається зменшення розмірів пухлини та редукція маткового кровотоку, що веде до зникнення або зменшення ступеня вираженості її симптомів. Крім того, аГнРГ пригнічують активність деяких факторів росту (особливо інсуліноподібного фактора росту 1, епідермального фактора росту), зменшують захоплення тимідину міоцитами, пригнічуючи клітинну проліферацію, а також знижують чутливість пухлини до естрогенів.

Агоністи ГнРГ високоефективні як щодо купірування симптомів міоми матки (припинення кровотеч, зниження ступеня вираженості болювого синдрому), так і щодо зменшення розмірів пухлини. При застосуванні аГнРГ відбувається зменшен-

ня розмірів міоми матки на 30–50 %. Проте їх використання обмежене побічними естрогендефіцитними ефектами (вегетосудинні та психопатологічні порушення), а при тривалому застосуванні — також і метаболічними (трофічні розлади — остеопенія та остеопороз). Тому препарати даної групи не рекомендується застосовувати більше 3–5 міс.

Позитивні ефекти аГнРГ оборотні, і як самостійний метод лікування ці лікарські засоби можуть бути рекомендовані лише пацієнткам перименопаузального віку з метою досягнення у них менопаузи. Найчастіше препарати цієї групи застосовуються у складі комплексної або комбінованої терапії як передопераційна підготовка.

Гіпогормональний фон можна створити також при застосуванні антигонадотропінів, що пригнічують секрецію ФСГ та ЛГ і гальмують стероїдогенез у яєчниках. Це призводить до зменшення розмірів міоми матки та купірує її симптоми. Представниками даної групи препаратів є «Даназол» і похідний 19-норстероїдів «Гестринон». Разом із тим застосування «Даназолу» обмежується його побічними андрогенними ефектами, що призводять до гіпертрихозу, появи акне та збільшення маси тіла.

Хірургічне лікування міоми матки

Потрібно пам'ятати, що ефективність консервативної терапії обмежується терміном її застосування, і більшість ефектів є оборотними, тому важливо своєчасно ухвалювати рішення про необхідність оперативного втручання з вибором найбільш раціональної органозберігальної методики.

Показання до хірургічного лікування міоми матки:

— великі розміри матки (більше 13–14 тиж. вагітності);

- субмукозна форма;
- гіперменструальний синдром, хронічна постгеморагічна анемія;
- швидкий ріст пухлини;
- субсерозний вузол на тонкій основі (ніжці) через високий ризик перекручення та розвитку некрозу;
- порушення функції суміжних органів;
- шийкова міома матки;
- поєднання міоми з іншими захворюваннями матки і придатків, що потребують хірургічного втручання;
- некроз вузла (операція в екстреному порядку);
- безплідність, причиною якої виявилася міома матки.

Обсяг оперативного втручання може бути різним — консервативна міомектомія, тотальна або субтотальна гістеректомія. Тотальну гістеректомію (екстирпацію матки) проводять за наявності супровідної патології шийки матки (фонові та передракові стани), при некрозі пухлини.

Найпопулярнішою органозберігальною операцією є консервативна міомектомія лапаротомним, лапароскопічним і вагінальним доступами, що дозволяє, з одного боку, повністю видалити патологічний осередок, а з другого — зберегти або відновити репродуктивну функцію.

Показаннями до консервативної міомектомії є:

- бажання жінки відновити фертильність або просто зберегти матку та менструальну функцію;
- безплідність або невиношування за наявності міоми матки і відсутності інших причин даної патології;
- симптомний перебіг ЛМ у репродуктивному віці.

Протипоказання до консервативної міомектомії такі:

- субмукозна локалізація фіброматозних вузлів 0 та I типу;
- дифузна міома матки або велика кількість вузлів (більше 8–10);
- злякисні новоутворення ендометрія та шийки матки;
- наявність інфекції в органах малого таза.

Лапароскопічна міомектомія менш травматична, але вона можлива лише при субсерозному або інтерстиціальному розташуванні фіброматозних вузлів, наявності не більше трьох вузлів і при діаметрі найбільшого вузла не більше 10 см.

Лапароскопічний доступ протипоказаний за наявності множинних інтрамуральних вузлів, особливо невеликих розмірів, тому що при даному доступі відсутня можливість пальпаторного пошуку цих вузлів у товщі міометрія. У таких випадках висока імовірність неповного видалення вузлів ЛМ.

Хоча лапароскопію через її безперечні хірургічні переваги можна вважати кращою, метою консервативної міомектомії є видалення усіх наявних міоматозних вузлів, тому конверсія в лапаротомію повинна розцінюватися хірургом не як невдача, а як етап, необхідний для більш цілковитого одужання пацієнтки.

Підвищити ефективність і поліпшити умови для здійснення консервативної міомектомії можна при

застосуванні комбінованої терапії, що складається з трьох етапів:

1-й етап — прийом аГнРГ протягом 2 міс.;

2-й етап — консервативна міомектомія;

3-й етап — застосування аГнРГ ще протягом 1–2 міс.

Показаннями до призначення аГнРГ як підготовчого етапу слід вважати:

— великі розміри пухлини з діаметром найбільшого вузла більше 5 см;

— наявність більше трьох фіброматозних вузлів або поєднання міоми матки з аденоміозом.

До напіврадикальних операцій належить дефундація, висока ампутація матки. Ці операції, позбавляючи жінку репродуктивної функції, дозволяють зберегти функцію менструальну. При вирішенні питання про обсяг операції враховується вік хворої, стан шийки матки, яєчників, ендометрія, репродуктивна функція. Молодим жінкам, які не реалізували репродуктивну функцію, проводиться консервативна міомектомія (енуклеація, вилучення вузла). Сучасним доступом є лапароскопічний, а при субмукозній формі міомектомія може бути виконана за допомогою гістерорезектоскопії. Видалення частини або одного (двох) яєчників проводиться за суворими показаннями (частіше кіста або кістома яєчника). Незмінні яєчники у будь-якому віці не видаляють. Субмукозний вузол видаляють через піхву шляхом відкручування.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Яка динаміка і структура захворюваності на міому матки у світі та в Україні?
2. Які основні теорії виникнення та розвитку міоми матки?
3. Назвіть фактори ризику розвитку міоми матки.
4. Перелічіть основні загальні та патогномонічні клінічні симптоми міоми матки.
5. Які основні й додаткові методи діагностики міоми матки ви знаєте?
6. Назвіть можливі варіанти спеціального лікування міоми матки.
7. Перелічіть методи первинної та вторинної профілактики міоми матки.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Жінка 37 років потрапила до стаціонару зі скаргами на переймоподібні болі внизу живота і кровотечу зі статевих шляхів. Об'єктивно: шкірні покриви бліді, Нв 90 г/л, при піхвовому дослідженні виявлена міома матки до 8 тиж. вагітності. При зондуванні порожнини матки виявлена деформація її субмукозним міоматозним вузлом, який знаходиться в дні матки. Яке лікування буде у даній ситуації найраціональнішим?

- a) лікування андрогенами;
- b) лікування естрогенами;

- c) оперативне лікування; (+)
- d) симптоматичне лікування;
- e) лікування гестагенами.

2. Хвора 46 років скаржиться на біль унизу живота, рясні менструації. При бімануальному дослідженні: шийка матки циліндрична, деформована старими післяпологовими розривами, гіпертрофована. Тіло матки збільшене до 15–16-тижневої вагітності, з нерівною поверхнею, щільне, рухливе, безболісне. Придатки не пальпуються. Склепіння глибокі, виділення слизові. Який метод лікування доцільно вибрати?

- a) екстирпацію матки; (+)
- b) вишкрібання матки;
- c) надпихову ампутацію матки;
- d) призначення гемостатичної терапії;
- e) консервативну міомектомію.

3. Жінка 38 років надійшла до стаціонару зі скаргами на переймоподібні болі внизу живота і кровотечу зі статевих шляхів. Об'єктивно: шкірні покриви бліді, Hb 80 г/л, при піхвовому дослідженні виявлена міома матки до 8 тиж. вагітності. При зондуванні порожнини матки виявлена деформація її субмукозним міоматозним вузлом, який знаходиться у дні матки. Яке лікування буде у даній ситуації більш раціональним?

- a) лікування андрогенами;
- b) лікування естрогенами;
- c) оперативне лікування; (+)
- d) симптоматичне лікування;
- e) лікування гестагенами.

4. Хвора 42 років скаржиться на біль унизу живота, рясні менструації. При бімануальному дослідженні: шийка матки циліндрична, деформована старими післяпологовими розривами, на передній губі — лейкоплакія. Тіло матки збільшене до 15–16-тижневої вагітності, з нерівною поверхнею, щільне, рухливе, безболісне. Придатки не пальпуються. Склепіння глибокі, виділення слизові. Який метод лікування доцільно вибрати?

- a) екстирпацію матки; (+)
- b) вишкрібання матки;
- c) надпихову ампутацію матки;
- d) призначення гемостатичної терапії;
- e) консервативну міомектомію.

5. Хвора 54 років, скаржиться на значні кров'яні виділення під час кожної менструації, тривалість яких 10–12 діб. Гінекологічний статус: на шийці матки — дисплазія, матка збільшена до 12 тиж. вагітності. Придатки збільшені. На УЗД виявлено інтрамуральний вузол величиною 3,5 см і кілька субсерозних вузлів матки. Правий яєчник кістозно змінений. Яке лікування потрібно призначити хворій?

- a) екстирпацію матки з придатками; (+)
- b) консервативне лікування;
- c) надпихову ампутацію матки без придатків;
- d) надпихову ампутацію матки з придатками;
- e) видалення вузла.

6. Хвора 62 років скаржиться на біль внизу живота, рясні менструації. При бімануальному дослідженні: шийка матки циліндрична, не деформована, на передній губі — ділянка ерозованого ектропіона. Тіло матки збільшене до 12–13-тижневої вагітності, з нерівною поверхнею, щільне, рухливе, безболісне. Придатки не пальпуються. Склепіння глибокі, виділення слизові. Який метод лікування доцільно вибрати?

- a) консервативну міомектомію;
- b) вишкрібання матки;
- c) надпихову ампутацію матки;
- d) призначення гемостатичної терапії;
- e) екстирпацію матки. (+)

7. Пацієнтку 46 років турбує часте сечовипускання. Патології з боку сечовивідної системи не виявлено. Бімануальне дослідження: матка збільшена до 14 тиж. вагітності, визначаються численні міоматозні вузли, по передній стінці матки — вузол діаметром до 8 см. Придатки не визначаються. Виділення слизові, помірні. Дані гістологічного дослідження слизової оболонки цервікального каналу: залозисто-фіброзний поліп тіла матки — поліпоз ендометрія. При кольпоскопії виявлено ектропіон шийки матки. Виберіть тактику:

- a) надпихова ампутація матки без придатків;
- b) екстирпація матки з придатками; (+)
- c) розширена екстирпація матки;
- d) надпихова ампутація матки з придатками;
- e) екстирпація матки без придатків.

8. До жіночої консультації звернулася жінка 38 років зі скаргами на тривалі та рясні менструації протягом півроку, тягнучий біль у нижніх відділах живота, кволість. При гінекологічному огляді тіло матки збільшене до 11–12 тиж. вагітності, щільне, рухливе, безболісне. В аналізі крові анемія, Hb = 90 г/л. Яку патологію можна запідозрити?

- a) міому матки; (+)
- b) рак тіла матки;
- c) вагітність;
- d) кістому яєчника;
- e) дисфункціональну маткову кровотечу.

9. До лікаря звернулася 46-річна жінка з діагнозом «міома матки». Менструальний цикл тривалістю 30–50 днів з 7-денною рясною кровотечею, міжменструальними кров'яними виділеннями. Який метод обстеження не є інформативним для визначення тактики лікаря?

- a) внутрішньовенна пієлографія;
- b) ультразвукове обстеження органів малого таза;
- c) загальний аналіз крові;
- d) біопсія ендометрія;
- e) гістеросальпінгографія. (+)

10. Хвора 47 років звернулася до жіночої консультації зі скаргами на рясні менструації. Остання менструація була 10 днів тому. При гінекологічному дослідженні: шийка матки циліндричної форми, деформована старими післяпологовими розривами; на передній губі — лейкоплакія. Тіло матки збільшене до 14–15 тиж. вагітності, з нерівною поверхнею, щільне, рухливе, безболісне. Придатки не

пальпуються. Склепіння глибокі. Виділення слизові. Який метод лікування доцільно призначити?

- a) екстирпацію матки; (+)
- b) гормонотерапію;
- c) надпихову ампутацію матки;
- d) гемостатичну терапію;
- e) консервативну міомектомію.

11. У 40-річної жінки скарги на інтенсивні переймоподібні болі під час менструації, що супроводжується підвищеною крововтратою. Для якого захворювання це характерно?

- a) субсерозної міоми;
- b) субмукозної міоми; (+)
- c) ретенційної пухлини яєчника;
- d) трофобластичної хвороби;
- e) раку яєчника.

12. Хвора 30 років, яка страждає на безплідність протягом 10 років, скаржиться на рясні тривалі менструації, що супроводжуються переймоподібними болями. При бімануальному дослідженні: матка збільшена відповідно до 8 тиж. вагітності, придатки не виявляються. При зондуванні порожнини матки визначається її деформація. Який найімовірніший діагноз?

- a) субмукозна міома матки; (+)
- b) хронічний ендометрит;
- c) метрорагія;
- d) альгодисменорея;
- e) маткова вагітність.

13. Хвора 40 років протягом року відзначає рясні менструації, що супроводжуються переймоподібними болями внизу живота. Під час чергової менструації проведено піхвове дослідження: у каналі шийки матки виявлено утворення діаметром до 5 см, щільної консистенції. Матка збільшена відповідно до 5–6 тиж. вагітності, звичайної консистенції, рухлива, болюча. Придатки не визначаються. Виділення кров'яністі, рясні. Який діагноз можна встановити?

- a) новоутворений субмукозний фіброматозний вузол; (+)
- b) аборт у ході;
- c) рак шийки матки;
- d) міома шийки матки;
- e) альгодисменорея.

14. Хвора 37 років зі скаргами на переймоподібні болі внизу живота, кровотечу зі статевих шляхів. Протягом останніх 4 років у пацієнтки відзначалися рясні менструації, що переходили у кровотечу. При бімануальному дослідженні: шийка матки згладжена, зовнішній зів прохідний до 4 см, у цервікальному каналі пальпується щільне пухлиноподібне утворення. Матка збільшена до 6 тиж., щільна, рухлива, болюча при зміщенні. Придатки без особливостей. Виділення зі статевих шляхів рясні, кров'яністі. Можливий діагноз:

- a) фіброїд, що народжується; (+)
- b) аборт у ході;
- c) міхуровий занос;
- d) некроз фіброматозного вузла;
- e) рак матки.

15. Хвора 43 років звернулася зі скаргами на постійні тупі болі внизу живота (переважно зліва), підвищення температури тіла до 38 °С. Протягом останніх 5 років жінка спостерігається з приводу субсерозної фіброміоми матки. При бімануальному дослідженні: матка збільшена до 10 тиж. вагітності, щільна, горбиста. Ліворуч від матки визначається утворення, що виходить із матки, розмірами 6 × 8 см, еластичної консистенції, різко болюче при пальпації. Придатки по обидва боки без особливостей. Можливий діагноз:

- a) саркома матки;
- b) позаматкова вагітність;
- c) піосальпінкс;
- d) кіста лівого яєчника, що нагноїлася;
- e) некроз фіброматозного вузла. (+)

16. Пацієнтку 40 років турбують переймоподібні болі внизу живота і рясні кров'яністі виділення зі статевих шляхів. Останніх 2 роки менструації тривають до 16 днів, рясні, зі згустками, болючі. При бімануальному дослідженні в каналі шийки матки визначається фіброматозний вузол діаметром 3 см, на тонкій ніжці, що йде у порожнину матки. Матка трохи більша норми, щільна, безболісна. Придатки матки по обидва боки не змінені. Виділення кров'яністі, помірні. Оберіть правильну тактику.

- a) відкручування народженого вузла; (+)
- b) гормональний гемостаз;
- c) циклічна вітамінотерапія;
- d) надпихова ампутація матки без придатків;
- e) екстирпація матки без придатків.

17. До гінеколога звернулася 32-річна жінка з приводу рясних тривалих менструацій протягом 3 міс. Бімануальне дослідження: тіло матки збільшене до 12 тиж. вагітності, деформоване, горбисте, щільної консистенції. Придатки не пальпуються. Гістологічне обстеження слизової оболонки матки: залозисто-кістозна гіперплазія ендометрія. Яка оптимальна лікувальна тактика?

- a) гормонотерапія;
- b) хірургічне лікування; (+)
- c) фітотерапія;
- d) променева терапія;
- e) циклічна вітамінотерапія.

18. До лікарні надійшла 38-річна жінка з матковою кровотечею, інтенсивним болем унизу живота. При огляді виявлено: у цервікальному каналі розташований міоматозний вузол, ніжка якого виходить із порожнини матки, матка куляста, завбільшки з 5-тижневу вагітність, придатки не пальпуються. Який план лікування?

- a) біопсія вузла;
- b) видалення вузла з гістологічним дослідженням; (+)
- c) екстирпація матки;
- d) надпихова ампутація матки;
- e) ампутація шийки матки разом із вузлом.

19. Пацієнтка 47 років хворіє на міому матки 8 років, не лікувалася. За останній рік пухлина

збільшилася до розмірів 15-тижневої вагітності. Тактика лікаря:

а) діагностичне вишкрібання слизової оболонки матки, оперативне лікування після гістологічного висновку; (+)

б) діагностичне вишкрібання слизової оболонки матки, диспансерне спостереження;

в) оперативне лікування ургентно;

г) призначити гормональну терапію;

д) ультразвукове дослідження, диспансерне спостереження.

20. У жінки з безплідністю в анамнезі виявлена інтрамуральна фіброміома розмірами до 6 см, що деформує порожнину матки. Який препарат краще призначити при консервативному лікуванні?

а) «Золадекс»; (+)

б) «Депо-провера» 150 мг;

в) «17-оксипрогестерону капронат»;

г) «Омнодрен»;

д) «Діане 35».

21. Жінка 28 років скаржиться на болі внизу живота та гіперполіменорею. В анамнезі одні пологи живим доношеним плодом. При бімануальному дослідженні в дні матки пальпується утворення твердої консистенції на ніжці, яке поєднується з маткою. Визначте тактику лікаря:

а) призначення препаратів заліза;

б) призначення гормональних препаратів;

в) діагностичне вишкрібання слизової оболонки матки;

г) міомектомія; (+)

д) гістеректомія.

22. Жінка 49 років звернулася зі скаргами на рясні кров'янисті виділення з піхви протягом 5 днів. Менструальний цикл не порушений. При дослідженні виявлена збільшена до 12 тиж. вагітності матка з нерівними контурами. Гемоглобін — 122 Г/л. Яке лікування не слід призначати?

а) гістеректомію;

б) ультразвукове дослідження;

в) антагоністи гонадоліберинів;

г) міомектомію; (+)

д) спостереження.

23. Хвора 38 років скаржиться на загальну слабкість, швидку стомлюваність, рясні та тривалі менструації. Знає про існування міоми матки протягом 3 років. При бімануальному дослідженні: шийка матки циліндричної форми, зовнішній зів пропускає кінчик пальця. Тіло матки збільшене до розмірів 14-тижневої вагітності, щільне при пальпації. Придатки матки не визначаються. Шийка матки у дзеркалах без патологічних змін. Виділення з піхви кров'янисті. Що з перерахованого найбільш доцільно провести?

а) екстирпацію матки;

б) гемостатичну терапію;

в) вишкрібання слизової оболонки матки;

г) енуклеацію міоматозного вузла;

д) надпівхову ампутацію матки. (+)

24. Хвора 40 років надійшла до гінекологічного відділення для хірургічного лікування з приводу підслизової міоми матки, менорагій. При бімануальному дослідженні: шийка матки гіпертрофована, деформована старими фліаками, тіло матки збільшене до 10 тиж. вагітності, щільне, безболісне, рухливе. Придатки по обидва боки не визначаються. Виділення зі статевих шляхів слизові, помірні. Оптимальний обсяг оперативного втручання:

а) екстирпація матки без придатків; (+)

б) надпівхова ампутація матки без придатків;

в) пангістеректомія;

г) консервативна міомектомія;

д) дефундація матки.

25. Пацієнтка 47 років хворіє на міому матки 8 років, не лікувалася. За останній рік пухлина виросла до розмірів 15-тижневої вагітності. Обсяг оперативного лікування:

а) екстирпація матки з придатками; (+)

б) енуклеація міоматозних вузлів;

в) надпівхова ампутація матки без придатків;

г) надпівхова ампутація матки з придатками;

д) екстирпація матки без придатків.

26. Хвора 27 років із первинною безплідністю надійшла до гінекологічного стаціонару для хірургічного лікування з приводу підслизової міоми матки на ніжці. Оптимальний обсяг операції:

а) гістеректомія;

б) дефундація матки;

в) надпівхова ампутація матки без придатків;

г) консервативна міомектомія; (+)

д) надпівхова ампутація матки, біопсія яєчників.

27. Хвора 45 років надійшла до гінекологічного стаціонару для хірургічного лікування з приводу підслизової міоми матки. При бімануальному дослідженні: шийка матки гіпертрофована, деформована; тіло матки збільшене до 8–9 тиж. вагітності, щільне, безболісне, придатки по обидва боки не змінені; виділення слизові. Оптимальний обсяг операції:

а) пангістеректомія;

б) надпівхова ампутація матки без придатків;

в) консервативна міомектомія;

г) екстирпація матки без придатків; (+)

д) дефундація матки.

28. Хвора 43 років надійшла до гінекологічного стаціонару для хірургічного лікування з приводу інтрамурально-субсерозної міоми матки. При бімануальному дослідженні: шийка матки гіпертрофована, деформована; тіло матки збільшене до 7–8 тиж. вагітності, щільне, безболісне, придатки по обидва боки не змінені; виділення слизові. Який фактор впливає на вибір обсягу операції?

а) локалізація міоматозного вузла;

б) розміри міоматозного вузла;

в) наявність залізодефіцитної анемії;

г) стан шийки матки; (+)

д) розміри тіла матки.

29. Хвора 43 років звернулася зі скаргами на постійні тупі болі внизу живота (більше зліва), підвищення температури тіла до 38 °С. Протягом останніх 5 років спостерігається з приводу субсерозної фіброміоми матки. При бімануальному дослідженні: матка збільшена до 10 тиж. вагітності, щільна, горбиста. Ліворуч від матки визначається утворення, що виходить із матки, розмірами 6 × 8 см, еластичної консистенції, різко болюче при пальпації. Придатки з обох боків без особливостей. Можливий діагноз:

- a) саркома матки;
- b) позаматкова вагітність;
- c) піосальпінкс;
- d) кіста лівого яєчника, що нагноїлася;
- e) некроз фіброматозного вузла. (+)

30. Хвора 37 років надійшла до гінекологічного відділення зі скаргами на інтенсивні переймоподібні болі внизу живота, кровотечу зі статевих шляхів. Протягом останніх 4 років у пацієнтки відзначалися рясні менструації, які іноді переходили у кровотечу. У гінеколога не спостерігалася. При бімануальному обстеженні: шийка матки згладжена, зовнішній зів прохідний для 4 см, у цервікальному каналі пальпується щільне пухлиноподібне утворення. Матка збільшена до 6 тиж. вагітності, щільна, рухлива, болюча при зміщенні. Придатки з обох боків без особливостей. Виділення зі статевих шляхів рясні, кров'яністі. Можливий діагноз:

- a) фіброїд, що народжується; (+)
- b) аборт у ході;
- c) міхуровий занос;
- d) некроз фіброматозного вузла;
- e) рак матки.

СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

А. Хвора 40 років скаржить на рясні менструації протягом року, що супроводжуються переймоподібними болями внизу живота. Під час чергової менструації проведено піхвове дослідження: у каналі шийки матки визначається утворення діаметром до 5 см, щільної консистенції. Матка збільшена до 5–6 тиж. вагітності, звичайної консистенції, рухлива, болюча. Придатки не визначаються. Виділення кров'яністі, рясні.

Який діагноз можна встановити? Яка тактика супроводу даної хворої?

Б. Хвора 37 років звернулася зі скаргами на переймоподібні болі внизу живота, кровотечу зі статевих шляхів. Протягом останніх 4 років у пацієнтки відзначалися рясні менструації, що переходили у кровотечу. При бімануальному дослідженні: шийка матки згладжена, зовнішній зів прохідний для 4 см, у цервікальному каналі пальпується щільне пухлиноподібне утворення. Матка збільшена відповідно до 6 тиж. вагітності, щільна, рухлива, болюча при зміщенні. Придатки без особливостей. Виділення зі статевих шляхів рясні, кров'яністі.

Встановіть можливий діагноз. Вкажіть, які методи обстеження потрібно призначити для уточнення діагнозу? Яка тактика супроводу хворої?

В. Хвора 43 років звернулася зі скаргами на постійні тупі болі внизу живота (більше зліва), підвищення температури тіла до 38 °С. Протягом останніх 5 років спостерігається з приводу субсерозної фіброміоми матки. При бімануальному дослідженні: матка збільшена до 10 тиж. вагітності, щільна, горбиста. Зліва від матки визначається утворення, що виходить із матки, розмірами 6 × 8 см, еластичної консистенції, різко болюче при пальпації. Придатки по обидва боки без особливостей.

Встановіть можливий діагноз. Які методи обстеження необхідно призначити для уточнення діагнозу? Яка тактика супроводу хворої?

Г. Пацієнтку 40 років турбують переймоподібні болі внизу живота і рясні кров'яністі виділення зі статевих шляхів. Останні 2 роки менструації тривають до 16 днів, рясні, зі згустками, болючі. При бімануальному дослідженні в каналі шийки матки визначається фіброматозний вузол діаметром 3 см, на тонкій ніжці, що йде в порожнину матки. Матка трохи більша норми, щільна, безболісна. Придатки матки по обидва боки не змінені. Виділення кров'яністі, помірні.

Назвіть можливий діагноз? Які методи обстеження необхідно призначити для уточнення діагнозу? Яка тактика супроводу хворої?

Д. До лікарні надійшла 38-річна жінка з матковою кровотечею, інтенсивним болем унизу живота. При огляді встановлено: у цервікальному каналі розташований міоматозний вузол, ніжка якого виходить із порожнини матки, матка куляста, завбільшки з 5-тижневу вагітність, придатки не пальпуються.

Назвіть можливий діагноз. Які методи обстеження слід призначити для уточнення діагнозу? Яка тактика супроводу хворої?

Конкретні цілі заняття

У результаті засвоєння теми заняття студент повинен

знати:

- а) основні тенденції в структурі та динаміку захворюваності на саркому матки;
- б) сучасні теорії виникнення та розвитку саркоми матки;
- в) фактори ризику виникнення і розвитку саркоми матки;
- г) основні симптоми, характерні для саркоми матки на ранніх і пізніх стадіях;
- д) міжнародну класифікацію саркоми матки за системою TNM;
- е) необхідні методи лабораторної та інструментальної діагностики саркоми матки;
- ж) методи спеціального лікування пацієнок із саркомою матки;
- з) методи первинної, вторинної і третинної профілактики виникнення та розвитку саркоми матки;

уміти:

- а) збирати докладний цілеспрямований анамнез для виявлення контингенту пацієнок із ризиком розвитку саркоми матки;
- б) проводити бімануальний огляд зовнішніх і внутрішніх статевих органів пацієнок у гінекологічному кріслі, а також огляд у дзеркалах;
- в) оцінювати результати лабораторних досліджень, патогномонічні для саркоми матки;
- г) оцінювати результати інструментальних досліджень, патогномонічні для саркоми матки;
- д) правильно встановлювати діагноз саркоми матки відповідно до класифікації;
- е) розробляти правильний алгоритм супроводу пацієнок із саркомою матки;
- ж) проводити заходи щодо первинної профілактики саркоми матки серед населення.

8.1. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ САРКОМ МАТКИ

Поняття саркоми (від грец. *sarcos* — «риб'яче м'ясо») було відоме ще в далеку давнину, коли під саркомою розуміли будь-яке «неприродне розрощення м'яса». Одні дослідники зараховують до саркоми тільки справжні сполучнотканинні пухлини, інші включають до цієї групи злоякісні новоутворення мезенхімального походження.

Першим автором, який описав саркому матки, слід вважати французького фізіолога Леберта (1845). У 1860 р. Вірхов демонстрував випадок поліпозної саркоми матки. М. І. Горвіц описав це захворювання у 1867 р., припускаючи спочатку рак шийки матки. У 1969 р. М. П. Толочиним була описана так звана гроноподібна саркома. Частота зустрічальності саркоми серед злоякісних пухлин коливається від 2 до 8 %. Саркоми становлять 1,4 % усіх пухлин і 4,3 % злоякісних пухлин матки. Частота саркоми матки щодо фіброміоми коливається від 0,3 до 10 % і у середньому, за даними О. І. Сереброва, становить 3,9 %. Вихідним матеріалом для саркоми можуть слугувати строма слизової оболонки матки, м'язова та сполучна тканина міометрія, елементи судин і мезенхімальні елементи.

Макроскопічно саркоматозні вузли бувають матовими, білуватого або сірувато-рожевого кольору, м'якуватої консистенції. Іноді вони ма-

ють характер мозкоподібної тканини з ділянками розпаду та некрозу. Часто спостерігаються такі вторинні зміни, як набряк тканини, слизове перетворення, гіаліноз і звапніння. Капсула в пухлині відсутня. Мікроскопічно для саркоми характерні численні клітинні елементи, кровonosні та лімфатичні судини, безліч безладно розташованих ядер, клітинний поліморфізм, багато мітозів.

Перша гістологічна класифікація пухлин жіночого статевого тракту, підготовлена ВООЗ, була видана у 1975 р. та відображала тогочасний рівень знань. За останні роки були накопичені нові факти, проведені значні клініко-морфологічні зіставлення, у повсякденну практику патологів увійшов метод імуногістохімії та широко впроваджуються в діагностику онкологічних захворювань визначення прогнозу і вибору терапії, молекулярно-генетичні методи. У 2003 р. була опублікована нова класифікація патології та генетики пухлин жіночої статевої системи за ред. F. A. Tavassoli і P. Devilee. Найчастіше у клінічній практиці трапляються карциносаркоми, лейоміосаркоми, ендометріальні стромальні саркоми. Частота зустрічальності різних типів саркоми матки неоднакова. Це пояснюється різними критеріями, застосовуваними для диференційної діагностики ендометріальних стромальних і гладком'язових пухлин.

Саркоми матки — рідкісні пухлини, що становлять менше 1 % від усіх злоякісних пухлин жіно-

чої статеві системи та 2,5 % від усіх злоякісних новоутворень тіла матки.

Саркоми матки є нечастими формами злоякісних пухлин матки (4,9 %) і виявляються з частотою 12 випадків на 100 тис. жіночого населення. Найчастіші гістологічні форми представлені лейоміосаркомами, ендометріальними стромальними саркомами та карциносаркомами. Середній вік хворих на лейоміосаркоми — 48–54 роки, на ендометріальні стромальні саркоми — 41–63 роки та на карциносаркоми — 62–67 років. Саркоми матки мають агресивний клінічний розвиток з високою частотою місцевих рецидивів і ще більшою — дистанційних. За даними Italian Cooperation Task Force, з 99 пацієнток із рецидивами сарком матки у 30 % локалізація пухлинних осередків була в малому тазу, у 44 % — дистанційно, у 25 % — у поєднанні. Медіана розвитку рецидиву, за винятком ендометріальних стромальних сарком низького ступеня злоякісності, залишає менше двох років у зворотній залежності від стадії, тимчасом як ендометріальні стромальні саркоми низького ступеня злоякісності можуть рецидивувати через більші часові інтервали — більше ніж через 20 років. Більшість дистанційних метастазів залучає легені, верхню половину живота, тимчасом як метастази в мозок виявляються рідко.

8.2. ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ САРКОМИ МАТКИ

Головними факторами ризику розвитку саркоми матки є:

- опромінення органів малого таза в минулому;
- расова належність (саркома матки частіше виявляються у представниць негроїдної раси);
- вік (найчастіше саркоми матки спостерігаються у жінок після 45 років, хоча можуть траплятися також у молодому віці);
- фактори ризику аналогічні факторам ризику розвитку раку тіла матки (ожиріння, різні варіанти замісної гормонотерапії, прийом «Тамоксифену», безплідність, цукровий діабет, раннє менархе, пізня менопауза).

8.3. КЛАСИФІКАЦІЯ САРКОМ МАТКИ

Саркоми жіночої статеві системи класифікуються залежно від їх гістологічних рис і, зокрема, типу або типів клітин, що їх становлять:

- пухлини, побудовані з клітин, в нормі присутніх у жіночій статевій системі, таких як гладком'язові та стромальні клітини, клітини судин, нервів і фіброзної тканини;
- пухлини, що складаються з клітин, які у нормі тут не виявляються (наприклад, поперечносмугасті м'язи, клітини кісткової та хрящової тканини), і пухлини, що розвиваються майже в будь-якому місці організму людини, такі як лімфома та гранулоцитарна саркома.

Мезенхімальними пухлинами тіла матки вважаються утворення, які розвиваються з тканин, що

мають мезодермальне походження або диференціюються у цьому напрямку. Диференціація звичайно здійснюється в бік ендометріальних стромальних клітин і гладком'язових клітин міометрія. Разом із тим можлива поява гетерологічних тканин, тобто мезенхімальної тканини, у нормі відсутньої в тілі матки (наприклад, поперечносмугастих м'язів, хряща або кістки). Змішані епітеліальні та мезенхімальні пухлини тіла матки складаються з доброякісних або злоякісних мезенхімальних елементів, що поєднуються з доброякісним або злоякісним епітелієм. Класифікація таких змішаних пухлин залежить від морфологічної оцінки обох компонентів.

Морфологічна класифікація неепітеліальних і змішаних пухлин та пов'язаних із ними ушкоджень

Чисті

I. Неепітеліальні пухлини та пов'язані з ними ушкодження.

- А. Ендометріальні стромальні пухлини (ЕСП).
 1. Стромальний вузлик.
 2. Стромальна саркома:
 - а) низького ступеня злоякісності (ендометріальний стромальний міоз (ЕСМ));
 - б) високого ступеня злоякісності (ендометріальна стромальна саркома).
- Б. Гладком'язові пухлини.
 1. Лейоміома:
 - а) клітинна;
 - б) епітеліоїдна (лейоміобластома);
 - в) химерна;
 - г) ліполейоміома.
 2. Гладком'язові пухлини з неясним злоякісним потенціалом.
 3. Лейоміосаркома (ЛМС):
 - а) епітеліоїдна (лейоміобластома);
 - б) міксоїдна.
 4. Інші:
 - а) внутрішньовенозний лейоміоматоз;
 - б) дифузійний лейоміоматоз;
 - в) дисемінований перитонеальний лейоміоматоз;
 - г) доброякісна метастазуюча лейоміома.

Змішані

В. Змішані ендометріальні та гладком'язові пухлини.

Г. Аденоматоїдні.

Д. Інші м'якотканинні пухлини (доброякісні та злоякісні).

1. Гомологічні.
2. Гетерологічні.

II. Змішані епітеліально-неепітеліальні пухлини.

А. Доброякісні.

1. Аденофіброма.
2. Аденоміома.

Б. Злоякісні.

1. Злоякісні мюллерівські змішані пухлини (злоякісні мезодермальні змішані пухлини, карциносаркоми):

- а) гомологічні;
- б) гетерологічні.

2. Аденосаркоми:
 - а) гомологічні;
 - б) гетерологічні.
3. Карцинофіброма.

III. Різноманітні пухлини і пов'язані з ними ушкодження.

Існує ще гістологічна класифікація сарком матки:

1. Лейоміосаркома — пухлина з тканини гладкої мускулатури матки (становить приблизно від 45 до 60 % усіх сарком матки). Виявляється у жінок після 40 років.

2. Ендометріальна стромальна саркома становить від 10 до 15 % усіх випадків сарком матки. Трапляється переважно у жінок репродуктивного віку (до 50 років), але може бути у дітей і підлітків.

3. Змішана мезодермальна (гетерологічна) пухлина спостерігається приблизно у 10–15 % випадків усіх сарком матки. Синонімами є мезенхімальна саркома, змішана мюллерова пухлина та ін.

4. Карциносаркома виявляється приблизно у 8 % усіх випадків сарком матки. Обов'язковою ознакою пухлини є поєднання епітеліального (аденокарцинома) та мезенхімального компонентів.

5. Ангіосаркома — дуже рідкісна форма саркоми матки й у більшості випадків виявляється в пері- або постменопаузальному віці.

6. Рабдоміосаркому також зараховують до рідкісних форм сарком матки.

7. Ембріональна рабдоміосаркома має ендочервікальне походження та частіше трапляється у дівчат і молодих жінок (середній вік — 18 років), проте може бути діагностована у будь-якому віці.

8.4. КЛІНІЧНА КАРТИНА САРКОМИ МАТКИ

Ендометріальні стромальні та споріднені пухлини

Ендометріальні стромальні пухлини складаються з клітин, що нагадують клітини ендометріальної строми проліферативної фази циклу і трапляються набагато рідше, ніж гладком'язові пухлини. Традиційно ендометріальні стромальні саркоми ділили на типи низького та високого ступенів злоякісності залежно від рівня мітотичної активності. Ендометріальні стромальні саркоми високого ступеня злоякісності вже не мають гістологічної подібності з ендометріальною стромою через втрату специфічної диференціації, тому було запропоновано називати їх недиференційованими ендометріальними саркомами. І в цій класифікації різниця між ендометріальною стромальною саркомою низького ступеня злоякісності та недиференційованою ендометріальною саркомою визначається не рівнем мітотичної активності, а поліморфізмом клітин і некрозом. Усі ендометріальні стромальні пухлини підрозділяються на доброякісні та злоякісні групи залежно від особливостей їхньої межі з нормальною тканиною. Пухлина, що відтісняє нормальні тканини, є доброякісним стромальним вузлом, тимчасом як інфільтруючі

пухлини визначаються як стромальні саркоми. Типова ендометріальна стромальна саркома низького ступеня злоякісності — індолентна пухлина з переплетеною судинною сіткою, мінімальною цитологічною атипією і нечастими мітозами. А недиференційована саркома — високоагресивна пухлина, що втрачає судинну сітку і характеризується вираженою цитологічною атипією та високою мітотичною активністю з частими патологічними мітозами. Разом з тим одна лише кількість мітозів (10 або більше на 10 полів зору великого збільшення мікроскопа) не є доведеною несприятливою прогностичною ознакою в ендометріальній стромальній саркомі низького ступеня злоякісності. Пухлинні клітини стромального вузла й ендометріальні стромальні саркоми низького ступеня злоякісності мають подібний імунофенотип. Вони віментин- і CD10-позитивні, фокально актинпозитивні. Звичайно вони негативні до десміну та h-кальдесмону. Ендометріальні стромальні саркоми гормонально чутливі, вони майже завжди позитивні до рецепторів естрогенів і прогестерону. У класифікацію включені соматичні генетичні зміни, що виявляються в більшості ендометріальних стромальних пухлин низького ступеня злоякісності та представлені злиттям двох генів «цинкових пальців» JAZF1 і JJAZ1 шляхом транслокації t.

Прогноз недиференційованої ендометріальної саркоми й ендометріальної стромальної саркоми низького ступеня злоякісності різний.

Ендометріальні стромальні саркоми низького ступеня злоякісності є індолентними пухлинами зі схильністю до розвитку місцевих рецидивів, звичайно через багато років після гістеректомії. Віддалені метастази розвиваються нечасто.

Навпаки, недиференційовані ендометріальні саркоми є високоагресивними пухлинами, і більшість хворих на момент встановлення діагнозу має розповсюдження захворювання за межі матки і помирає протягом 2 років. Ендометріальна стромальна саркома низького ступеня злоякісності — рідкісна пухлина матки і становить тільки 0,2 % від усіх злоякісних пухлин жіночого статевого тракту (рис. 8.1, 8.2).

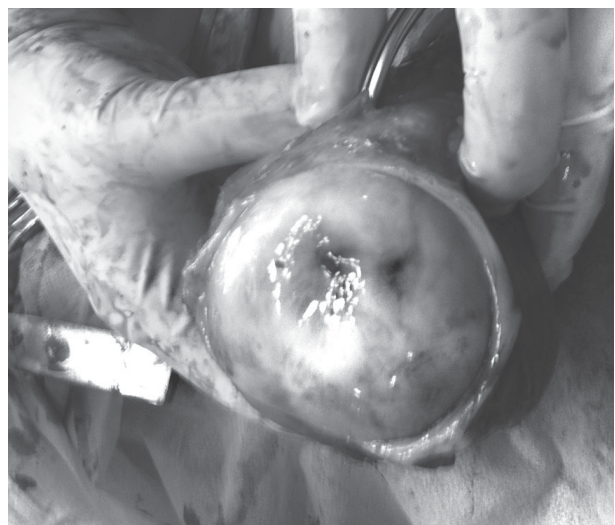


Рис. 8.1. Саркома матки, шийковий варіант



Рис. 8.2. Саркома матки, стан після операції

У цілому ендометріальні стромальні саркоми низького ступеня злоякісності уражують більше молодих жінок, ніж інші злоякісні пухлини матки; дослідження показали, що середній вік пацієнток становить 42–58 років, і лише 10–25 % хворих перебувають у перименопаузальному віці.

Ендометріальні стромальні саркоми низького ступеня злоякісності можуть рости у вигляді поодинокого, добре відмежованого та переважно інтрамурального вузла, але частіше інфільтрують міометрій із розповсюдженням до серозної оболонки у половині випадків. На розрізі пухлина жовта, жовто-коричнева, більш м'яка, ніж звичайна лейоміома. Іноді є ділянки кістозної та міксоїдної дегенерації, некрозу та крововиливів. У третини жінок з ендометріальною стромальною саркомою низького ступеня злоякісності на момент гістеректомії виявляється розповсюдження за межі матки, зокрема в судинах широкої зв'язки та придатків, і така саркома має червоподібний вигляд.

Ендометріальна стромальна саркома низького ступеня злоякісності звичайно є клітинною пухлиною, що складається з однакових дрібних овальних і веретеноподібних клітин типу ендометріальної строми без атипії та поліморфізму. Більшість пухлин характеризується низькою мітотичною активністю. Іноді трапляються випадки з 10 мітозами і більше на 10 полів зору великого збільшення мікроскопа, але високий мітотичний індекс сам по собі не змінює діагноз. Є численна сітка тонких дрібних артеріол, які нагадують спіральні артеріоли ендометрія пізньої секреторної фази циклу. У деяких випадках вираженим компонентом є клітини з пінистою цитоплазмою (пухлинні клітини та пінисті гістіоцити). В 11–40 % випадків ендометріальних стромальних пухлин трапляються залози ендометріального типу. Також можуть виявлятися структури на зразок статевого тяжа. В ендометріальних стромальних пухлинах можуть утворюватися фокуси гладком'язової диференціації.

Коли гладком'язовий компонент становить 30 % від пухлини або більше, ураження позначається як змішана ендометріальна стромальна та гладком'язова пухлина.

Диференційний діагноз включає стромальний вузол, інтравенозний лейоміоматоз, аденоміоз із рідкими залозами й аденосаркому. У біоптаті або зскрібку часто неможливо буває відрізнити ендометріальну стромальну саркому низького ступеня злоякісності від стромального вузла, непухлинної стромальної проліферації або клітинної лейоміоми. Ендометріальна стромальна саркома низького ступеня злоякісності характеризується прихованим перебігом і пізніми рецидивами; приблизно у половини хворих розвивається один рецидив або більше у порожнині таза або черевній порожнині через 3–5 років, але цей інтервал може збільшуватися до 20 років.

При 10 % пухлин I стадії спостерігаються легеневі метастази. П'ятирічна виживаність для ендометріальної стромальної саркоми низького ступеня злоякісності коливається від 67 % до майже 100 %. Кращим прогностичним показником розвитку рецидивів і виживаності для ендометріальних стромальних сарком є хірургічна стадія. Рецидивні та метастазуючі ендометріальні стромальні саркоми залишаються локалізованими протягом тривалого часу та підлягають успішному лікуванню за допомогою резекції, променевого лікування, прегестинової терапії або їхньої комбінації.

Ендометріальний стромальний вузол — ендометріальна стромальна пухлина, що характеризується чіткою межею та складається з пухлинних клітин, які нагадують ендометріальні стромальні клітини проліферативної фази циклу з більшою кількістю дрібних тонкостінних судин типу артеріол. Стромальний вузол розвивається у жінок 23–75 років (середній вік — 47 років). Приблизно третина жінок перебуває у постменопаузальному віці. Дві третини жінок надходять з аномальною матковою кровотечею та менорагією. Рідше відзначається біль у ділянці таза та черевної порожнини. Пухлина звичайно у вигляді поодинокого, добре відмежованого округлого або овального м'якого вузла жовтого або коричнево-жовтого кольору. Середній діаметр пухлини — 4 см (розміри можуть коливатися від 0,8 до 15 см). Приблизно дві третини пухлин розташовуються повністю інтрамурально без очевидного зв'язку з ендометрієм, 18 % ростуть у вигляді поліпів, інші локалізуються в ендометрії та міометрії. Гістологічно ендометріальний стромальний вузол відрізняється від ендометріальної стромальної саркоми низького ступеня злоякісності тільки відсутністю інфільтративної межі. Припустимі нечасті осередкові неправильності контуру у вигляді пальцеподібних виростів, які не перевищують 3 мм. Поряд із диференціацією у бік статевого тяжа можуть траплятися ділянки, що містять гладкі та поперечносмугасті м'язи.

Крім того, диференційний діагноз включає клітинну лейоміому. Наявність принаймні фокальних типових пухлинних гладком'язових пучків, великих товстостінних судин і виражена імунореактивність із десміном та h-кальдесмоном при негативному CD10 відрізняють клітинну лейоміому від стромаль-

ного вузла. Недиференційована ендометріальна саркома (недиференційована саркома матки) — саркома високого ступеня злоякісності, в якій відсутні риси специфічної диференціації та гістологічно подібність з ендометріальною стромою. Макроскопічно виявляється одне (або більше) поліпоподібне м'яке сіро-жовте утворення ендометрія з частими вираженими крововиливами та некрозами. Гістологічно пухлина характеризується вираженою клітинною атипією та численними мітозами з частими патологічними формами. Вона заміщає міометрій, на протигагу інфільтративному росту ендометріальної стромальної саркоми низького ступеня злоякісності, і їй не притаманна васкуляризація. Ця пухлина нагадує саркоматозний компонент карциносаркоми, тому можливість карциносаркоми й інших специфічних сарком необхідно виключити шляхом адекватного взяття матеріалу. Недиференційовані ендометріальні саркоми негативні до рецепторів естрогенів і прогестерону. Перебіг їх агресивний, і смерть у більшості випадків настає від дисемінації пухлини протягом 3 років після гістеректомії.

Лейоміосаркома — злоякісна пухлина з клітин із гладком'язовою диференціацією. Лейоміосаркома є найчастішою формою саркоми матки і становить трохи більше 1 % усіх злоякісних новоутворень цього органа. Захворюваність — 30,4 на 100 тис. жінок на рік, причому хвороба уражує майже винятково дорослих жінок. Середній вік пацієнток становить 50–55 років, і тільки 15 % хворих віком менше 40 років. Лейоміосаркоми тіла матки та лейоміоми мають схожу симптоматику. Лейоміосаркоми можуть розповсюджуватися локально, регіонально або шляхом гематогенної дисемінації. Місцеве та регіональне розповсюдження може призвести до утворення пухлинних мас на ділянці таза і стати причиною симптомів з боку шлунково-кишкового та сечового трактів. Гематогенно пухлина найчастіше дисемінує у легені. Ця пухлина тільки зрідка діагностується при дослідженні зскрібків ендометрія.

Лейоміосаркоми звичайно є поодинокими інтрамуральними утвореннями, не пов'язаними з лейоміомами, у середньому діаметром 8,0 см, м'якими, з погано визначуваними межами. Поверхня розрізу сіро-жовта або рожева із зонами крововиливів і некрозів. Звичайна лейоміосаркома — це клітинна пухлина, що складається з пучків веретеноподібних клітин із численною еозинофільною цитоплазмою. Ядра веретеноподібні, із закругленими кінцями, гіперхромні, з грубим хроматином і вираженими ядερцями. Критерієм для встановлення діагнозу лейоміосаркоми є наявність коагуляційного некрозу пухлинних клітин. За його відсутності для встановлення діагнозу потрібна дифузійна помірна або виражена клітинна атипія та кількість мітозів 10 на 10 полів зору великого збільшення мікроскопа. При кількості мітозів менше 10 можливість появи рецидиву невелика (менше 23 %) і розвиток його повільний. Ця група позначається як «атипова лейоміома з низьким ризиком розвитку рецидиву». Приблизно у 25 % пухлин виявляють інвазію судин. У рідкісних випадках у типових лейоміосаркомах присутні гігантські кліти-

ни, що нагадують остеокласти, і вираженим компонентом можуть бути ксантомні клітини. Діагноз «лейоміосаркома» потрібно встановлювати з великою обережністю у жінок до 30 років і тільки після виключення можливого прийому «Льюпроліду», що іноді буває причиною розвитку некрозу, ідентичного коагуляційному некрозу в пухлині.

Епітеліоїдний варіант. Епітеліоїдні лейоміосаркоми поєднують «епітеліоїдний» фенотип зі звичайними рисами злоякісності, тобто великою клітинністю, цитологічною атипією, некрозом пухлинних клітин і високою мітотичною активністю. Зокрема, епітеліоїдну диференціацію мають пухлинні клітини округлої конфігурації з еозинофільною або світлою цитоплазмою. Коли цитоплазма стає повністю прозорою, використовують термін «світлоклітинна».

Міксоїдний варіант. Міксоїдна лейоміосаркома — це велика драглиста пухлина, яка часто виглядає обмеженою при макроскопічному дослідженні. Гладком'язові клітини широко розділені міксоїдним матеріалом. Характерна низька клітинність є причиною наявності лише незначної кількості мітозів, що припадають на 10 полів зору великого збільшення мікроскопа у більшості міксоїдних лейоміосарком. Майже всі випадки міксоїдних лейоміосарком характеризуються клітинним поліморфізмом і збільшенням ядер. Ці пухлини часто інвазують міометрій та у нечастих випадках — кровоносні судини.

Лейоміосаркома є високозлоякісною пухлиною. Загальна 5-річна виживаність становить 15–25 %, 5-річна виживаність хворих із I або II стадією — 40–70 %. Більшість рецидивів виявляється протягом 2 років. Прогноз залежить від ступеня розповсюдженості лейоміосаркоми. Сьогодні не існує загально визнаної системи оцінки ступеня злоякісності лейоміосарком. Патологи повинні у своєму висновку вказувати наявність або відсутність позаматкового розповсюдження, залучення кровоносних судин, максимальний діаметр пухлини та величину мітотичного індексу. Категорію гладком'язових пухлин невизначеного злоякісного потенціалу, які не можна надійно діагностувати як доброякісні чи злоякісні на підставі звичайно використовуваних критеріїв, слід застосовувати в розумних межах, і ця категорія повинна зберігатися для гладком'язових пухлин, чий вид є невизначеним або ж невизначеною є оцінка діагностичного критерію, наприклад типу некрозу, або інтерпретація фігур мітозу. У цьому разі відповідний діагноз має різні клінічні наслідки. Гладком'язові пухлини реагують з антитілами до м'язово-специфічного актину, гладком'язового актину, десміну та кальдесмону. Аномальна імунореактивність до цитокератину часто спостерігається в нормальному міометрії та у гладком'язових пухлинах, причому розмір та інтенсивність реактивності залежать від використовуваних антитіл і фіксації шматочків. У гладком'язових пухлинах епітеліально-мембранний антиген негативний, фокально може виявлятися CD10-реактивність.

Змішані епітеліальні та мезенхімальні пухлини складаються з епітеліального та мезенхімального компонентів. Карциносаркома — це пухлина, що складається із суміші злоякісних епітеліальних і

мезенхімальних компонентів (синонімами є злоякісна мюллерова змішана пухлина; злоякісна мезодермальна змішана пухлина, метапластичний рак). Ці пухлини за існуючою домовленістю усе ще класифікуються як змішані, хоча зростаюча кількість фактів свідчить про те, що вони є моноклональними і їх слід вважати підвидами ендометріального раку. Карциносаркома є найчастішою пухлиною у цій групі змішаних епітеліальних і мезенхімальних новоутворень. Вона звичайно виявляється у літніх жінок у постменопаузальному періоді, хоча нечасті випадки можуть траплятися й у молодих пацієнток. Середній вік — 65 років, це вище, ніж вік хворих на лейоміосаркому. Менше 5 % хворих становлять жінки до 50 років.

Вивчення етіології карциносаркоми дозволило припустити, що інколи її розвиток пов'язують з попереднім опроміненням ділянки таза. В останні роки вказується на зв'язок між тривалою терапією «Тамоксифеном» і розвитком цієї пухлини матки. Найчастішими симптомами у хворих на карциносаркому є вагінальна кровотеча, наявність пухлини в черевній порожнині та біль у ділянці таза. Поліпоподібні карциносаркоми можуть випадати через шийку та виглядати як пухлина верхньої частини піхви. Найважливішим діагностичним методом є вишкрібання порожнини матки, але у 25 % випадків діагноз встановлюють після гістеректомії. Карциносаркоми матки звичайно виглядають як поліпоподібні великі пухлини з некрозами та крововиливами, які заповнюють порожнину матки та глибоко інвазують міометрій, часто поширюючись за межі органа. При утворенні в пухлині значної кількості хряща або кістки вона може набувати щільної консистенції. У рідкісних випадках ці пухлини розвиваються в доброякісному ендометріальному поліпі. Карциносаркоми часто метастазують у внутрішньочеревні та заочеревинні лімфовузли. Злоякісним епітеліальним елементом звичайно є залозистий, хоча в рідкісних випадках він може бути представлений плоскоклітинним або недиференційованим раком. Залозистий компонент може бути ендометріоїдним або неендометріоїдним, таким як серозний або світлоклітинний тип.

Саркоматозні елементи можуть бути гомологічними або гетерологічними. У гомологічних пухлинах мезенхімальний компонент звичайно представлений недиференційованою саркомою, лейоміосаркомою. Гетерологічні мезенхімальні елементи найчастіше складаються зі злоякісного хряща або злоякісних поперечносмугастих м'язів у формі рабдоміобластів, хоча у поодиноких випадках можуть бути й інші елементи, такі як остеосаркома та ліпосаркома. Взагалі як карциноматозний, так і саркоматозний елементи виявляються досить просто, хоча в окремих випадках той чи інший елемент може становити лише маленьку частину, яку можна виявити тільки після ретельного вирізання матеріалу. Будь-яка пухлина матки, що складається з саркоми високого ступеня злоякісності, особливо коли є гетерологічні елементи, має бути ретельно вирізана, і потрібно дослідити численні зразки, щоб виключити карциносаркому або саркоматозний ріст в аденосаркомі. У більшості випадків

два елементи чітко відмежовані, але іноді вони зливаються з утворенням перехідних форм.

У рідкісних випадках карциносаркома може бути виявлена в доброякісному ендометріальному поліпі. Були описані карциносаркоми з компонентом пухлини жовткового мішка, з рабдоїдним фенотипом, злоякісним нейроектодермальним компонентом, меланоцитарною та нейроендокринною диференціацією. Епітеліальні елементи карциносаркоми імунореактивні з антитілами до цитокератинів, а мезенхімальні — з віментином. Мезенхімальні елементи часто демонструють фокальне забарвлення антитілами до цитокератинів, тим самим припускаючи можливість епітеліального походження цього компонента. Звичайна подібність забарвлення TP-53 між епітеліальним і мезенхімальним компонентами свідчить на користь їх загального моноклонального походження. Забарвлення на десмін, *myoD1*, міоглобін і саркомерний актин може виявити рабдоміосаркоматозний мезенхімальний компонент. Хрящовий компонент звичайно позитивний з S100.

Слід зауважити, що клінічні, імуногістохімічні, ультраструктурні та молекулярні дослідження дають можливість припустити, що карциносаркоми є метапластичними раками, у яких мезенхімальний компонент зберігає принаймні деякі епітеліальні риси в більшості випадків. Хоча вони все ще класифікуються за домовленістю як змішані, ці пухлини краще розглядати як підтипи ендометріального раку. Їх не слід групувати гістогенетично або клінічно із саркомами матки. З другого боку, інші пухлини в цій групі (аденосаркома, карцинофіброма) вважаються справжніми змішаними пухлинами. Клінічний перебіг карциносаркоми матки звичайно агресивний, зі значно гіршим прогнозом, ніж у разі низькодиференційованого ендометріального раку. Характер розповсюдження звичайно аналогічний такому при ендометріальній стромальній саркомі високого ступеня злоякісності, і на момент звернення часто виявляється глибока інвазія міометрія та позаматкове ураження.

Клінічне стадіювання таке саме, як і для ендометріального раку. У різних дослідженнях показано, що прогностичними факторами є стадія пухлини і характеристика епітеліального компонента, а саме рак високого ступеня злоякісності, включаючи серозний і світлоклітинний, пов'язаний з гіршим прогнозом. Гістологічні риси мезенхімального компонента не визначають прогноз захворювання. Біологічна поведінка карциносарком матки ближча до поведінки ендометріальних раків високого ступеня злоякісності, ніж до сарком матки.

Карциносаркоми розповсюджуються переважно лімфатичними судинами, тимчасом як чисті саркоми матки метастазують гематогенно. Ретельне дослідження карциносарком матки показало, що метастази та фокуси в лімфатичних і кровоносних судинах часто містять карциноматозний компонент, тимчасом як суто саркоматозний компонент трапляється рідко. Хоча стадія пухлини є найважливішим прогностичним фактором, рецидиви можуть розвиватися навіть у тих випадках, коли відсутня інвазія міометрія. Пухлини, обмежені доброякісним поліпом, мають дещо кращий прогноз.

Аденосаркома — біфазна пухлина, що містить доброякісний епітеліальний і саркоматозний мезенхімальний компоненти. Аденосаркома виявляється у жінок будь-якого віку (середній вік — 58 років). Аденосаркоми були описані у жінок, які отримували терапію «Тамоксифеном» при лікуванні раку молочної залози, та у рідкісних випадках — після опромінення порожнини таза. Типовими симптомами у хворих на аденосаркому є вагінальна кровотеча, збільшення матки та наявність пухлинної тканини, що виступає із зовнішнього маткового зіву. Звичайно аденосаркоми ростуть у вигляді поліпоподібних мас, що поширюються у порожнину матки. У рідкісних випадках вони можуть розвиватися в міометрії — можливо, з аденоміозу. Пухлина може бути поодиноким або іноді утворювати множинні папілярні маси. Тканина пухлини коричневатая, з фокусами крововиливів і некрозів, часто з дрібними кістами. Більшість аденосарком не інвазує міометрій. Під малим збільшенням можна побачити рисунок, що нагадує листоподібну пухлину молочної залози. Ізольовані залози, часто розширені та стиснені у вигляді тонких щілин, розкидані серед мезенхімального компонента.

Характерною є конденсація стромы оточуючої залози та щілини. Саме в цих ділянках виявляється найвищий ступінь стромальної атипії та мітотичної активності. За визначенням, епітелій є доброякісним, і він може демонструвати фокальні метапластичні зміни. Мезенхімальним компонентом аденосаркоми є гомологічна стромальна саркома низького ступеня злоякісності, що містить різну кількість фіброзної тканини та гладких м'язів, переважно зі слабкою клітинною атипією. Мітозів у гіперклітинних ділянках звичайно більше одного на 10 полів зору великого збільшення мікроскопа. Елементи, подібні статевому тяжу, виявляються менше ніж у 10% аденосарком. Поперечно-смугасті м'язи (найчастіше), хрящ, жир та інші компоненти присутні приблизно в 10–15% пухлин.

Якщо чистий саркоматозний компонент (як правило, високого ступеня злоякісності) займає 25% або більше від усього обсягу пухлини, встановлюється діагноз «саркома». Епітеліальний компонент в аденосаркомі реагує з широким спектром антитіл до цитокератинів. Мезенхімальний компонент звичайно реагує фокально з антитілами до CD10 та у різному ступені — з гладком'язовими маркерами, десміном і кальдесмоном. Диференційний діагноз проводять з аденофібромою та (у дітей) ботріоїдною саркомою (ембріональною рабдоміосаркомою). Аденосаркома вважається пухлиною низького ступеня злоякісності, але рецидивує приблизно у 25–40% випадків, звичайно у порожнину таза або піхву, розвиток віддалених метастазів відзначається у 5% випадків. Метастази майже завжди містять тільки саркоматозний компонент, але в поодиноких випадках виявляється епітелій.

Факторами первинної пухлини, що вказують на несприятливий прогноз, є розповсюдження пухлини за межі матки, глибока інвазія міометрії в зовнішню його половину, саркоматозні розростання. Інвазія судин звичайно не виявляється, але її наявність є несприятливим фактором ризику. Не було виявлено зв'язку між рівнем мітотичної ак-

тивності та прогнозом. Потрібно здійснювати довге спостереження за хворими, тому що рецидиви можуть розвиватися через багато років. Більшість смертельних випадків фіксується через 5 років і більше після встановлення діагнозу.

Карцинофіброма — пухлина, що виявляється дуже рідко і є поєднанням злоякісного епітеліального та доброякісного мезенхімального компонентів. Мезенхімальний компонент звичайно фіброзний, але може бути гетерологічним. Поведінка даної пухлини охарактеризована недостатньо через невелику кількість випадків, але можна вважати, що вона залежить від стадії, глибини інвазії міометрії та гістологічного підтипу епітеліального компонента. Рідкісні мезенхімальні пухлини — різновид мезенхімальних пухлин (як доброякісних, так і злоякісних), які виявляються у матці і які не є ендометріальною стромальною, гладком'язовою або мезотеліальною пухлиною. Вони трапляються рідко та гістологічно ідентичні своїм аналогам, що розвиваються в інших місцях. До них належать рабдоміосаркома (ембріонального типу — у молодих жінок або поліморфна — у пацієнток середнього віку, зрідка альвеолярна), злоякісна фіброзна гістіоцитома, ангіосаркома, ліпосаркома, остеосаркома, хондросаркома, альвеолярна м'якотканнна саркома, саркома Юінга, злоякісна пухлина з оболонкою периферичних нервів, злоякісна пігментована нейроектодермальна пухлина дітей, PNET, гемангіоперицитотома, злоякісна рабдоїдна пухлина. Їхній діагноз ґрунтується на імуногістохімічному дослідженні.

Сучасна класифікація дозволяє ознайомитися зі спектром пухлин людини, їхньою морфологією, імуногістохімічною та молекулярно-генетичною характеристикою, диференційною діагностикою, епідеміологією, інформацією про клінічну поведінку, прогноз захворювання та прогнозовані фактори, що є основою для впевненого морфологічного діагнозу.

Стадія захворювання є найважливішим прогностичним фактором для всіх гістотипів, з 5-річною загальною виживаністю 50–55% для I стадії та 8–12% — для II–IV. Суттєвих розходжень залежно від гістотипу пухлини не встановлено, за винятком ендометріальних стромальних сарком низького ступеня злоякісності зі сприятливим прогнозом. Проте, за даними ретроспективного аналізу Italian Cooperation Task Force 249 історій хвороб пацієнток із саркомами матки, стадія, мітотична активність і гістотип є незалежними прогностичними факторами. За результатами дослідження Olach et al., прогноз гірший при лейоміосаркомах.

8.5. ДІАГНОСТИКА САРКОМИ МАТКИ

Діагностика саркоми матки досить складна. На ранніх стадіях розвитку клінічна картина саркоми нічим не відрізняється від клінічної картини фіброміоми матки або картини, характерної для гіперпластичних процесів у ендометрії (порушення менструального циклу за типом гіперполіменореї). Потрібне ретельне гістологічне дослідження вилученого поліпа ендометрія або зскрібка гіпер-

плазованої слизової оболонки матки. На особливу увагу заслуговує підслизове розташування фіброматозного вузла, що найчастіше схильний до саркоматозного переродження. З цією метою необхідно проводити метрографію або гістероскопію. Наявність у порожнині матки підслизових фіброматозних вузлів вказує на необхідність невідкладного хірургічного лікування. Швидкий ріст фіброми матки повинен насторожити лікаря, а швидке збільшення фіброматозних вузлів та їхня нерухомість указують на те, що фіброма переродилася в саркому, проросла фіброматозну капсулу і залучила до процесу суміжні органи та тканини (параметрій, пряму кишку, сечовий міхур).

Особливо утруднений діагноз саркоми, що розвивалася у фіброматозних вузлах (у 3–5 % випадків при ретельному гістологічному дослідженні у фіброматозних вузлах можна виявити початкові форми саркоми). Міцна капсула фіброми і бідне постачання її судинами ведуть до того, що саркома повільно прогресує та рідко метастазує. Очевидно, у вилучених фібромиах частіше трапляються замурувані в окремих вузлах перероджені саркоматозні ділянки, але їх гістологічно важко діагностувати через те, що в усіх випадках проводити серійне гістологічне дослідження множинних фібромио неможливо. Макроскопічно на розрізі тканина пухлини має вигляд м'яса вареної риби або тканини жовтих кольорів з окремими дрібними некротичними порожнинами або із жовтим чи прозорим вмістом, місцями м'якої, місцями щільної консистенції. На окремих ділянках саркоми, поряд із некробіозом тканини та крововиливами, при приєднанні інфекції відзначаються гіперемія, набряк, іноді місцями гнійне розплавлення пухлини (звичайне інфікування стафілококом).

Саркома шийки матки виявляється надзвичайно рідко. У цих випадках найчастіше клінічно встановлюється діагноз раку шийки матки і тільки гістологічно виявляється саркома. При саркомі шийки матки наявне пухлиноподібне розростання на ділянці передньої або задньої її губи з явищами некробіозу пухлини. Як правило, саркома шийки матки розвивається в каналі шийки матки на фоні фіброзних довгостроково існуючих поліпів, що некротизуються, або фіброми шийки матки. При огляді шийки матки саркома ззовні має вигляд раку і, як зазначалося вище, тільки при гістологічному дослідженні уточнюється діагноз. Тривалість перебігу хвороби від моменту появи перших ознак саркоми становить у середньому близько двох років. Хворі гинуть переважно від метастазів у легені (саркоматозна пневмонія) або від рясної маткової чи внутрішньочеревної кровотечі, а також від пієлонефриту й уремії (наслідки стискання сечоводів) або перитоніту (прорив саркоми в червну порожнину), рідше — від печінкової недостатності.

8.6. ЛІКУВАННЯ САРКОМИ МАТКИ

Хірургічне лікування. Тотальна абдомінальна гістеректомія із двосторонньою аднексектомією є стандартом лікування сарком матки. Двосторон-

ня аднексектомія може не виконуватися пацієнткам репродуктивного віку з локалізованим пухлинним процесом за відсутності макроскопічних змін у яєчниках. У дослідженнях, що проводилися за схемою «випадок — контроль», не було виявлено розходжень у безрецидивній і загальній виживаності серед хворих зі збереженими яєчниками і пацієток з вилученими яєчниками, прооперованих з приводу саркоми матки.

Лейоміосаркома. Тазова та/або парааортальна лімфаденектомія не рекомендована при лейоміосаркомах через рідке залучення лімфатичних вузлів при макроскопічно недисемінованих пухлинах. Найскладніша дилема виникає при встановленні діагнозу лейоміосаркоми після виконання консервативних операцій з приводу міоми матки у молодих жінок. Стандартним є виконання повторної операції з екстирпацією матки. Хоча описані поодинокі випадки успішних вагітностей після консервативних операцій при лейоміосаркомах, але, можливо, дані спостереження стосуються гладком'язових пухлин з неясною злоякісною потенцією (smooth muscle tumors of unknown malignant potential — STUMP). З огляду на можливість діагнозу лейоміосаркоми, рекомендується перед консервативним лікуванням міом (емболізацією маткових артерій, радіохвильовою абляцією, міомектомією) виконання УЗД, МРТ, гістероскопії з біопсією ендометрія.

Карциносаркома. Тазова та/або парааортальна лімфаденектомія рекомендована всім пацієнткам при карциносаркомах через високу частоту лімфогенного метастазування. У дослідженні GOG щодо вивчення прогностичних факторів при ранніх стадіях сарком матки позитивні лімфатичні вузли виявлено у 15 % зі 167 пацієток із гомологічними карциносаркомами та у 21 % зі 134 — із гетерологічними карциносаркомами.

На думку Temkin S. M. et al. (2009), селективна тазова і парааортальна лімфаденектомія та кількість вилучених вузлів корелюють із ризиком рецидиву та виживаністю. При карциносаркомі також рекомендоване повне хірургічне стадіювання, що включає перитонеальну цитологію, оментектомію, перитонеальну біопсію з подальшим виконанням пухлинної циторедукції.

Ендометріальна стромальна саркома. Стандартний обсяг операції — тотальна абдомінальна гістеректомія з двосторонньою аднексектомією. Навіть при низькому ступені злоякісності рекомендоване видалення яєчників з огляду на гормональний рецепторпозитивний статус даних пухлин. Суперечливим залишається питання про лімфаденектомію. Але у двох невеликих серіях досліджень залучення до метастазування перитонеальних лімфатичних вузлів досягало 33–45 % при первинних або повторних операціях.

Променева терапія. Зовнішнє опромінення таза широко використовується з ад'ювантною метою і, на думку багатьох клініцистів, знижує частоту локальних рецидивів без суттєвого впливу на загальну виживаність, тому що більшість пацієток із розвинутими місцевими рецидивами має і віддалені метастази.

Лейоміосаркома. Сьогодні ад'ювантна променева терапія не включається до стандарту лікування

лейоміосарком I та II стадій. Попередні результати дослідження EORTC (166 хворих) з рандомізації на тільки хірургічне лікування або поєднання з ад'ювантною тазовою променевою терапією не виявили розбіжностей у безрецидивній і загальній виживаності хворих.

Карциносаркома. У дослідження GOG 150 були включені 206 хворих на саркоми матки I, II, III та IV стадій (40 % I, II) після оптимальної циторедукції, рандомізовані на тотальне абдомінальне опромінення або 3 цикли «Іфосфаміду» з «Цисплатином». Частота рецидивів протягом 5 років у першій групі становила 58 %, у другій — 52 %, а 5-річна загальна виживаність — відповідно 34 та 47 %.

Ендометріальна стромальна саркома. Тільки у двох ретроспективних дослідженнях був позитивний ефект ад'ювантної променевої терапії, але кількість включених хворих невисока.

Хіміотерапія. Два найактивніших препарати при м'якотканинних саркомах — «Доксорубіцин» та «Іфосфамід». Доза-ефект при «Доксорубіцині» (більше 75 мг/м²) та «Іфосфаміді» (більше 2–10 г/м²) становить 20–35 %. Комбінація «Доксорубіцину» (50–60 мг/м²) з «Іфосфамідом» (57,5 г/м²) та «Дакарбазином» (850–900 мг/м²) дозволяє досягти відповіді у 25–47 % випадків при поширеному або рецидивному процесі. Рандомізовані дослідження не виявили переваг у доповненні до комбінації «Доксорубіцин»/«Дакарбазин іфосфаміду». Антипроліферативна активність даних препаратів вивчається при саркомах матки.

Лейоміосаркома. Препарати таргетної терапії знаходяться у стадії вивчення. Проспективне дослідження II фази щодо вивчення «Доксорубіцину» з «Бевацизумабом» у первинно нелікованих хворих із метастатичними м'якотканинними саркомами (40 % з яких — лейоміосаркоми матки) виявило низьку активність даного препарату (тільки 12 %) із високою кардіотоксичністю.

Ад'ювантна хіміотерапія. Метааналіз 14 досліджень з доксорубіцинової ад'ювантної терапії при м'якотканинних саркомах, проведених у 1990–2000 рр., продемонстрували збільшення безрецидивної та загальної виживаності. Останнє дослідження з вивчення ефективності 5 циклів «Епірубіцину» (60 мг/м² 2 дні) + «Іфосфаміду» (1,8 г/м² 5 днів) також показало збільшення 5-річної загальної виживаності. Кількість робіт з ад'ювантної хіміотерапії при саркомах матки незначна. Ранні нерандомізовані ретроспективні дослідження демонстрували ефект комбінації VAC («Вінкристин», «Актиноміцин Д», «Циклофосфамід») і CYVADIC («Вінкристин», «Доксорубіцин», «Циклофосфамід», «Дакарбазин»). Наступні роботи не виявили переваг ад'ювантної доксорубіцинової хіміотерапії або комбінації VAC. Єдине закінчене рандомізоване дослідження GOG серед 156 хворих на саркоми матки I та II стадій (8 циклів «Доксорубіцину» 60 мг/м² кожних 3 тиж. або спостереження) також не виявило розходжень у безрецидивній і загальній виживаності.

Платиновмісна хіміотерапія також пропонується деякими авторами в режимі ад'ювантної хіміотерапії карциносарком матки. Дворічна виживаність становила 92 % серед 23 хворих на карцино-

саркоми матки III стадії, хто одержував ад'ювантно «Цисплатин» (50 мг/м² 1-й день) + «Доксорубіцин» (50 мг/м² 1-й день) + «Етопозид» (100 мг/м² 1-й, 2-й дні).

Таким чином, з огляду на все вищенаведене, можна зробити такі висновки:

- саркоми матки являють собою рідкісну групу гетерогенних пухлин;
- тотальна гістеректомія з аднексектомією є стандартом хірургічного лікування більшості сарком матки;
- тазова та/або парааортальна лімфаденектомія рекомендована при карциносаркомах;
- дані щодо ефективності ад'ювантної променевої, хіміотерапії, гормонотерапії суперечливі;
- лікування рецидивів сарком матки індивідуальне, із включенням антрациклінів, «Іфосфаміду», «Цисплатину», таксанів, «Гемцитабіну».

8.7. ПРОФІЛАКТИКА САРКОМ МАТКИ

Первинна: лікування ожиріння, захворювань органів ендокринної та репродуктивної систем.

Вторинна профілактика полягає у своєчасному виявленні та видаленні фібромиоми матки, поліпів каналу шийки матки й ендометрія, а також у своєчасному лікуванні гіперпластичних процесів ендометрія.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Яка динаміка і структура захворюваності на саркому матки у світі та в Україні?
2. Які основні теорії виникнення і розвитку саркоми матки?
3. Назвіть фактори ризику розвитку саркоми матки.
4. Перелічіть основні загальні та патогномічні клінічні симптоми саркоми матки.
5. Які основні та додаткові методи діагностики саркоми матки ви знаєте?
6. Назвіть можливі варіанти спеціального лікування саркоми матки залежно від стадії відповідно до класифікації за системою TNM.
7. Перелічіть методи первинної та вторинної профілактики саркоми матки.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Характеристика саркоми матки, крім:
 - a) злоякісної пухлини;
 - b) швидкого росту пухлини;
 - c) частіше трапляються у молодих жінок; (+)
 - d) метастазування гематогенним і лімфогенним шляхом;
 - e) часто в саркомах виникають вторинні зміни (набряк, некроз, крововиливи).

2. Саркома матки може походити з усіх означених тканин, крім:
- міометрія;
 - нервових волокон; (+)
 - ендометрія;
 - кровоносних судин;
 - фіброзного вузла.
3. Чи можливе саркоматозне перетворення поліпа ендометрія?
- так; (+)
 - ні;
 - усі вищенаведені відповіді правильні;
 - немає правильної відповіді.
4. Який із перелічених симптомів не є характерним для клініки саркоми матки?
- кровотеча;
 - наростаюча кваліть;
 - диспепсичні розлади; (+)
 - втрата маси тіла;
 - зниження гемоглобіну.
5. Карциносаркома найчастіше метастазує:
- у пахові лімфатичні вузли;
 - у внутрішньочеревні та заочеревинні лімфовузли; (+)
 - у парааортальні лімфовузли;
 - у стегнові лімфовузли;
 - в усі перелічені лімфовузли.
6. Найчастішим симптомом саркоми матки є:
- болі внизу живота;
 - кров'янисті виділення зі статевих шляхів; (+)
 - відчуття дискомфорту в животі;
 - підвищення температури тіла;
 - усі перелічені ознаки.
7. Найкращим методом лікування при саркомі матки St. I є:
- променева терапія;
 - хіміотерапія + оперативне лікування;
 - хірургічне лікування; (+)
 - оперативне лікування + променева терапія;
 - хіміотерапія + променева терапія.
8. При карциносаркомі матки застосовують такий метод хірургічного лікування, як:
- тотальна гістеректомія з аднексектомією, тазова та/або парааортальна лімфаденектомія; (+)
 - надпівхова ампутація матки без придатків;
 - операція Бохмана;
 - екстирпація матки з придатками;
 - оптимальна циторедуктивна операція.
9. Що таке ендометріальний стромальний вузол?
- доброякісна ендометріальна стромальна пухлина; (+)
 - злоякісна пухлина з клітин із гладком'язовою диференціацією;
 - пухлина, що трапляється рідко та характеризується метастазами в легенях і лімфатичних вузлах;
 - вузли гладком'язових клітин без ознак атипії, що виходять із матки;
 - немає правильної відповіді.
10. При саркомі матки St. III найкращим методом лікування є:
- променева терапія;
 - оперативне лікування + хіміотерапія; (+)
 - хірургічне лікування;
 - оперативне лікування + променева терапія;
 - хіміотерапія + променева терапія.
11. Вихідним матеріалом для саркоми можуть слугувати:
- строма слизової оболонки матки;
 - м'язова та сполучна тканини міометрія;
 - елементи судин;
 - мезенхімальні елементи;
 - усе перелічене у вищезначених пунктах. (+)
12. Мікроскопічно для саркоми є характерними:
- численні клітинні елементи, кровоносні і лімфатичні судини;
 - безліч безладно розташованих ядер;
 - клітинний поліморфізм;
 - велика кількість мітозів;
 - усі перелічені ознаки. (+)
13. Яка з перерахованих пухлин має ендоцервікальне походження та частіше виявляється у дівчат і молодих жінок?
- ембріональна рабдоміосаркома; (+)
 - аденосаркома;
 - дифузійний лейоміоматоз;
 - метастазуюча лейоміома;
 - усі відповіді правильні.
14. Головними факторами ризику розвитку саркоми матки є:
- опромінення органів малого таза в минулому;
 - расова належність (негроїдна раса);
 - вік (після 45 років);
 - фактори ризику розвитку раку тіла матки (ожиріння, цукровий діабет, раннє менархе, пізня менопауза);
 - усі відповіді правильні. (+)
15. Запідозрити саркому можна за наявності таких клінічних ознак:
- швидкого росту пухлини матки або міоматозних вузлів;
 - ациклічних кровотеч;
 - рецидивування після видалення поліпів, субмукозних вузлів;
 - розвитку пухлини в культурі після надпівхової ампутації матки;
 - усі відповіді правильні. (+)
16. Найбільш інформативними методами діагностики саркоми матки є:
- УЗД органів малого таза;
 - роздільне діагностичне вишкрібання матки; (+)
 - мазки на цитологію з цервікального каналу;
 - дослідження онкомаркерів;
 - усі відповіді правильні.

17. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Саркома матки уражує тіло матки; цервікальний канал — без особливостей». Яка стадія пухлини?

- a) I; (+)
- b) II;
- c) III;
- d) IV;
- e) немає правильної відповіді.

18. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Саркома матки уражує тіло та шийку матки, пухлина проростає широку зв'язку матки із залученням до процесу придатків матки». Яка стадія пухлини?

- a) I;
- b) II;
- c) III; (+)
- d) IV;
- e) немає правильної відповіді.

19. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Саркома матки уражує тіло та шийку матки. Краї резекції без ознак пухлинного росту». Яка стадія пухлини?

- a) I;
- b) II; (+)
- c) III;
- d) IV;
- e) немає правильної відповіді.

20. Які хіміопрепарати найчастіше використовують при лікуванні саркоми матки:

- a) «Доксорубіцин» та «Іфосфамід»; (+)
- b) «Цисплатин» і «Вінкристин»;
- c) «Карбоплатин» та «Етопозид»;
- d) «Вінбластин» і «Вінорельбін»;
- e) «Паклітаксел» і «Вінбластин».

21. Хто першим із учених описав саркому матки?

- a) Леберт; (+)
- b) Вірхов;
- c) Горвіц — Толочинов;
- d) Серебров;
- e) немає правильної відповіді.

22. Які основні макроскопічні ознаки саркоми матки?

- a) матовий, білуватий або сірувато-рожевий колір;
- b) м'якувата консистенція;
- c) має характер мозкоподібної тканини з ділянками розпаду та некрозу;
- d) капсула у пухлини відсутня;
- e) усі відповіді правильні. (+)

23. Мікроскопічно для саркоми характерні такі ознаки:

- a) численні клітинні елементи, кровоносні та лімфатичні судини;
- b) безліч безладно розташованих ядер;
- c) клітинний поліморфізм;
- d) велика кількість мітозів;
- e) усі відповіді правильні. (+)

24. З якими пухлинними процесами слід диференціювати ендометріальні стромальні пухлини?

- a) стромальним вузлом;
- b) інтравенозним лейоміоматозом;
- c) аденоміозом із рідкими залозами;
- d) аденосаркомою;
- e) усі відповіді правильні. (+)

25. Які основні характеристики ендометріального стромального вузла?

- a) вузол має виражену межу;
- b) він складається з пухлинних клітин, які нагадують ендометріальні стромальні клітини проліферативної фази циклу;
- c) у вузлі є велика кількість дрібних тонкостінних судин типу артеріол;
- d) на це захворювання страждають жінки у постменопаузальному періоді;
- e) усі відповіді правильні. (+)

26. Лейоміосаркома найчастіше гематогенно дисемінує:

- a) у легені; (+)
- b) у печінку;
- c) у серце;
- d) у селезінку;
- e) в усі перелічені органи.

27. Яка з ознак не є характерною для міксоїдної саркоми?

- a) великий розмір і драглиста консистенція пухлини;
- b) клітинний поліморфізм;
- c) інвазія в міометрій;
- d) наявність у пухлини тонкостінної капсули; (+)
- e) усі відповіді правильні.

28. При яких стадіях лейоміосаркоми не рекомендована ад'ювантна променева терапія?

- a) При I та II стадіях; (+)
- b) при III та IV стадіях;
- c) при III стадії;
- d) при IV стадії;
- e) немає правильної відповіді.

29. З метою ад'ювантної хіміотерапії застосовують такі хіміопрепарати:

- a) «Доксорубіцин»; (+)
- b) «Вінкристин»;
- c) «5-Фторурацил»;
- d) «Карбоплатин»;
- e) немає правильної відповіді.

30. У лікуванні рецидивів сарком матки використовують такі цитостатики:

- a) антрацикліни;
- b) «Іфосфамід»;
- c) «Цисплатин»;
- d) таксани;
- e) усі відповіді правильні. (+)

СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

А. Пацієнтка А., 60 років, звернулася у поліклініку зі скаргами на втрату маси, загальну кволість, періодичні болі внизу живота тягнучого характеру, кров'янисті виділення зі статевих шляхів протягом 1 міс., появу сукроватих виділень, які мажуться, зі статевих шляхів на фоні постменопаузи протягом останніх 2 міс. З анамнезу відомо, що 15 років тому пройшла курс променевої терапії з приводу раку шкіри обличчя праворуч St I. p1N0M0, Кл. гр. III.

Яка тактика супроводу даної пацієнтки? Які додаткові методи обстеження слід призначити пацієнтці?

Б. Пацієнтка К., 62 роки, надійшла в онкогінекологічне відділення ООД зі скаргами на рясні кров'янисті виділення зі статевих шляхів у період менопаузи, невмотивовану втрату маси, загальну кволість, періодичні болі внизу живота. З анамнезу відомо, що хвора страждала на вторинну безплідність і міому матки. Захворювання проявилось швидким ростом пухлини до 19–20 тиж. вагітності за 3 тиж. Після обстеження хворої виконана пангістеректомія I типу. При розрізі видаленої матки виявлено у порожнині численні поліпозні розростання на широкій основі, з горбистою поверхнею, сірувато-білого кольору, що розтягують порожнину матки. Післяопераційний період перебігав спокійно. Однак при гістологічному дослідженні вилученого препарату була виявлена карциносаркома матки.

Визначте:

— необхідний обсяг додаткових досліджень для уточнення стадії та розповсюдженості пухлинного процесу;

— тактику подальшого супроводу пацієнтки.

В. Хвора К., 45 років, звернулася до поліклініки зі скаргами на періодичні болі внизу живота тягнучого характеру. З анамнезу відомо, що протягом останнього року була під наглядом гінеколо-

га з приводу міоми матки. При останньому бімануальному обстеженні міома матки відповідала 7–8 тиж. вагітності. Через 3 міс. після цього у зв'язку з погіршенням стану, посиленням болю внизу живота і тривалими кров'янистими виділеннями із статевих шляхів пацієнтка знову звернулася до гінеколога. Об'єктивно стан хворої середнього ступеня тяжкості, свідомість ясна. Шкірні покриви та видимі слизові оболонки бліді, вологі. При бімануальному обстеженні зовнішні статеві органи розвинені правильно, без видимих запальних змін. Півха містка, слизова оболонка складчаста. Шийка матки циліндрична з порушенням епітелізації за типом ектропіона діаметром до 1,5 см. Тіло матки збільшене відповідно 16–17 тиж. вагітності, горбисте, помірно болюче при пальпації. Придатки з обох сторін не збільшені, тяжисті, безболісні. Склепіння глибокі, безболісні.

Який попередній діагноз? Які додаткові методи обстеження слід призначити пацієнтці для уточнення діагнозу? Яка тактика супроводу даної пацієнтки?

Г. Пацієнтка Л., 65 років, звернулася до дільничного терапевта зі скаргами на підвищення температури, біль за грудниною, задишку у спокої, вологий кашель із виділенням великої кількості мокротиння. З анамнезу відомо, що 6 міс. тому в ЦРЛ у зв'язку з матковою кровотечею хворій виконана операція — нижньосередина лапаротомія, екстирпація матки з придатками. Післяопераційний період перебігав спокійно. Через місяць надійшла гістологічна відповідь: «Карциносаркома матки з некрозами та крововиливами у стромі, з інвазією у міометрій більше 1/2 товщини». Хвора направлена на консультацію до обласного онкологічного диспансеру, але через сімейні обставини пацієнтка туди не поїхала.

Визначте:

— необхідний обсяг додаткових досліджень для уточнення стадії та розповсюдженості пухлинного процесу;

— тактику подальшого супроводу пацієнтки.

Конкретні цілі заняття

У результаті засвоєння теми студент повинен

знати:

- а) основні тенденції в структурі та динаміку захворюваності на доброякісні пухлини яєчників;
- б) сучасні теорії виникнення й розвитку доброякісних пухлин яєчників;
- в) фактори ризику виникнення та розвитку доброякісних пухлин яєчників;
- г) основні симптоми, характерні для доброякісних пухлин яєчників;
- д) класифікацію доброякісних пухлин яєчників;
- е) необхідні методи лабораторної й інструментальної діагностики доброякісних пухлин яєчників;
- ж) методи спеціального лікування пацієток із доброякісними пухлинами яєчників;
- з) методи первинної, вторинної та третинної профілактики виникнення й розвитку доброякісних пухлин яєчників;

уміти:

- а) збирати докладний цілеспрямований анамнез для виявлення контингенту пацієток із ризиком розвитку пухлин яєчників;
- б) проводити бімануальне обстеження зовнішніх і внутрішніх статевих органів пацієток у гінекологічному кріслі, а також огляд у дзеркалах;
- в) оцінювати результати лабораторних досліджень, патогномонічні для пухлин яєчників;
- г) оцінювати результати інструментальних досліджень, патогномонічні для пухлин яєчників;
- д) правильно встановлювати діагноз пухлин яєчників відповідно до класифікації;
- е) розробити правильний алгоритм супроводу пацієток із пухлинами яєчників;
- ж) проводити заходи щодо первинної профілактики пухлин яєчників серед населення.

9.1. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ

Пухлини та пухлиноподібні утворення яєчників — патологія, що трапляється надзвичайно часто. За даними різних авторів, частота пухлин яєчників за останні 10 років зросла з 5–10 до 20–25 % усіх пухлин статевих органів. Сьогодні пухлини яєчників посідають друге місце серед інших пухлин жіночих статевих органів. Більшість пухлин яєчників є доброякісними (65–90 %). Своєчасне розпізнавання та видалення доброякісних пухлин є дієвою вторинною профілактикою раку яєчників. Середній вік хворих на пухлини яєчників — 35–45 років.

Певну роль у розвитку пухлин яєчників відіграє вік жінки. Більшість пухлин яєчників розвивається у віці від 30 до 55 років, частіше після 40 років, 50 % становлять пацієтки у постменопаузальному періоді. Ріст пухлини починається задовго до її виявлення. Кожна третя хвора спостерігається з приводу об'ємного утворення в придатках матки від кількох місяців до 4–5 років і безуспішно лікується від передбачуваного запалення придатків матки. Перенесені захворювання, преморбідний фон мають велике значення у зв'язку з порушенням рефлекторних взаємовідношень у системі гіпоталамус — гіпофіз — яєчник.

9.2. ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ

Факторами ризику розвитку пухлин яєчників є:
— раннє або пізнє менархе;
— пізнє (після 50 років) настання менопаузи;
— порушення менструального циклу;
— знижена репродуктивна функція жінки;
— безплідність, невиношування вагітності;
— хронічні запальні захворювання придатків матки.

В останні роки вивчають роль епідеміологічних і генетичних факторів у етіології пухлин яєчників. Певне значення мають навколишнє середовище, харчування, звички, звичаї. Доброякісні пухлини яєчників тією чи іншою мірою слід вважати передраковими, тому що більшість раків яєчників розвивається на фоні передуючих (переважно циліо-епітеліальних) кіст яєчників. Пухлини яєчників (доброякісні та злоякісні) можуть виникнути в будь-якому віці, у дівчат і навіть у дівчаток, але частіше з'являються в 40–50 років. За частотою вони посідають друге місце серед інших пухлин жіночих статевих органів, зі значним превалюванням доброякісних форм (75–80 %).

До епідеміологічних факторів, що визначають розповсюдження пухлин репродуктивної системи, можна зарахувати генетичну схильність, особли-

вості обміну речовин, спричинені структурою харчування, включаючи споживання вітамінів груп А, С, Е. Фактор харчування позначається на зміні гормонального статусу жінок. Багата на жири та білки їжа призводить до стимуляції ендокринної системи, зміни гормонального балансу в бік підвищення вмісту гонадотропних і стероїдних гормонів яєчника й у підсумку — до частішої появи новоутворень у гормонозалежних органах. У 36 % хворих відзначаються різні порушення менструальної функції. З екстрагенітальної патології, що сприяє виникненню пухлин яєчників (муцинозних), можна вказати ожиріння, цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози. В анамнезі у хворих на доброякісні пухлини яєчників відзначена висока частота хронічних запальних процесів геніталій, а також операцій на органах малого таза та черевної порожнини. Пізніше менархе збільшує ризик розвитку доброякісних пухлин яєчників. Малий ризик виникнення доброякісних пухлин яєчників відзначається при гіпоменструальному синдромі та використанні контрацептивів.

Крім того, до факторів ризику щодо виникнення доброякісних пухлин яєчників можна зарахувати відсутність статевого життя або його нерегулярність, застосування ВМС, первинну й вторинну безплідність (після абортів), артіфіціальні аборти, патологію в пологах, застосування біогенних стимуляторів, захворювання ШКТ, печінки, нирок.

Також до етіологічних факторів належать порушення гормональних взаємовідношень:

1. Підвищена секреція ФСГ як компенсація первинного ослаблення функції яєчників і гіпоестрогенії. Виникає спочатку дифузійна, потім осередкова гіперплазія та проліферація клітинних елементів. У хворих із гормонопродуруючими пухлинами відзначаються порушення менструального циклу або передчасна менопауза.

Фактори ризику гіперестрогенії:

- запальні процеси придатків матки;
- інфекційні захворювання;
- недостатність харчування.

2. Монотонна гіперестрогенія:

- фолікулярні кісти яєчників.

3. Спадкові ендокринопатії.

4. Вік.

5. Зміна чутливості тканин до дії нормальних концентрацій гормонів.

9.3. КЛАСИФІКАЦІЯ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ

1. Епітеліальні пухлини.

А. Серозні пухлини.

1. Доброякісні:

- а) цистаденома та папілярна цистаденома;
- б) аденофіброма й цистаденофіброма;
- в) поверхнева папілома.

2. Пограничні:

- а) цистаденома й папілярна цистаденома;
- б) поверхнева папілома;
- в) аденофіброма та цистаденофіброма.

3. Злоякісні:

- а) аденокарцинома, папілярна аденокарцинома та папілярна цистаденокарцинома;
- б) поверхнева папілярна карцинома;
- в) злоякісна аденофіброма та цистаденофіброма.

Б. Муцинозні пухлини.

1. Доброякісні:

- а) цистаденома;
- б) аденофіброма та цистаденофіброма.

2. Пограничні:

- а) цистаденома;
- б) аденофіброма та цистаденофіброма.

3. Злоякісні:

- а) аденокарцинома і цистаденокарцинома;
- б) злоякісна аденофіброма і цистаденофіброма.

В. Ендоетріодні пухлини.

1. Доброякісні:

- а) аденома та цистаденома;
- б) аденофіброма й цистаденофіброма.

2. Пограничні:

- а) аденома та цистаденома;
- б) аденофіброма та цистаденофіброма.

3. Злоякісні:

- а) карцинома; — аденокарцинома; — аденоакантома; — злоякісна аденофіброма та цистаденофіброма;

- б) ендометріодна стромальна саркома;
- в) мезодермальні (мюллерові) змішані пухлини, гомологічні та гетерологічні.

Г. Світлоклітинні (мезонефроїдні) пухлини.

1. Доброякісні:

- а) аденофіброма.

2. Пограничні.

3. Злоякісні:

- а) карцинома й аденокарцинома.

Д. Пухлини Бреннера.

1. Доброякісні.

2. Пограничні.

3. Злоякісні.

Е. Змішані епітеліальні пухлини.

1. Доброякісні.

2. Пограничні.

3. Злоякісні.

Ж. Недиференційована карцинома.

3. Некласифіковані епітеліальні пухлини.

II. Пухлини строми статевого тяжа.

А. Гранульозостромальноклітинні пухлини.

1. Гранульозоклітинна пухлина.

2. Група теком-фібром:

- а) текома;
- б) фіброма;
- в) не класифіковані.

Б. Андробластоми.

1. Високодиференційовані:

- а) тубулярна андробластома; пухлина з клітин Сертолі;
- б) тубулярна андробластома з нагромадженням ліпідів; пухлина з клітин Сертолі з нагромадженням ліпідів (ліпідна фолікулома Лесена);
- в) пухлина з клітин Лейдига; пухлина з хілузних клітин.

2. Проміжної диференціації.
3. Низькодиференційовані (саркоматоїдні).
4. З гетерологічними елементами.

В. Гінадробластома.

Г. Некласифіковані пухлини строми статевого тяжа.

III. Ліпідно-клітинні пухлини.

IV. Герміногенні пухлини.

А. Дисгермінома.

Б. Пухлина ендодермального синуса.

В. Ембріональна карцинома.

Г. Поліембріома.

Д. Хоріонепітеліома.

Е. Тератоми.

1. Незрілі.

2. Зрілі:

а) солідні;

б) кістозні:

— дермоїдна кіста;

— дерміоїдна кіста з малігнізацією.

3. Монодермальні (високоспеціалізовані):

а) струма яєчника;

б) карциноїд;

в) струма яєчника та карциноїд;

г) інші.

Ж. Змішані герміногенні пухлини.

V. Гонадобластома.

А. Чиста.

Б. Змішана з дисгерміномою та іншими формами герміногенних пухлин.

VI. Пухлини м'яких тканин, неспецифічні для яєчників.

VII. Некласифіковані пухлини.

VIII. Вторинні (метастатичні) пухлини.

IX. Пухлиноподібні процеси.

А. Лютеома вагітності.

Б. Гіперплазія строми яєчника та гіпертекозів.

В. Масивний набряк яєчника.

Г. Поодинокі фолікулярна кіста й кіста жовтого тіла.

Д. Полікістозні яєчники.

Е. Множинні лютеїнізовані фолікулярні кісти жовтого тіла.

Ж. Ендометріоз.

З. Поверхневі епітеліальні кісти-включення (гермінальні кісти-включення).

И. Прості кісти.

К. Запальні процеси.

Л. Параоваріальні кісти.

9.4. КЛІНІЧНА КАРТИНА ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ

Виниклі в яєчниках пухлини ростуть переважно в напрямку черевної порожнини, і у міру росту власна зв'язка яєчника, лійкотозова зв'язка та розташована між ними ділянка широкої зв'язки матки витягуються, утворюючи ніжку пухлини. Іноді й маткова труба входить до складу цієї ніжки. Що довша ніжка, то рухоміша пухлина і ймовірніша можливість перекуту ніжки. Значно частіше це відбувається при доброякісних пухлинах, рідше — при злоякісних. При перекуті ніжки виникають стискання судин, ішемія та некроз («гост-

рий живіт»); розрив пухлини або надриви, що призводять до спайок, імплантації в очеревину, псевдоміксому очеревини. Рідше пухлини ростуть усередину, розсовуючи листки широких зв'язок, тоді вони називаються інтралігаментарними. У міру росту вони нерідко зміщують і стискають сечоводи. Можливий також і псевдоінтралігаментарний ріст при розташуванні в тісному контакті із заднім листком широкої зв'язки. Як ускладнення може виникати нагноєння стінки або вмісту пухлини через приєднання вторинної інфекції. Гнійник може прорватися у пряму кишку або сечовий міхур з утворенням нориць.

Основні симптоми:

1. Ранні та відносно постійні симптоми пухлин яєчників (доброякісних і злоякісних) — больові відчуття, відзначаювані хворими як «потягування» у нижніх відділах живота, переважно односторонні. Іноді — відчуття тяжкості внизу живота, постійні або періодичні болі в животі без певної локалізації, іноді в підгруднинній ділянці або в підбер'ї. Болі можуть припинятися на більш-менш тривалі проміжки часу. Захворювання може проявлятися вперше раптовими гострими болями внаслідок перекуту ніжки пухлини або розриву її капсули. Болі не пов'язані з менструацією.

2. До порівняно ранніх, але нечастих симптомів захворювання належить розлад сечовипускання (полакіурія) або функції кишечника (метеоризм) внаслідок тиску навіть невеликої пухлини яєчника, розташованої спереду або за маткою.

3. Першим симптомом може бути збільшення живота або поява «затвердіння» в ньому.

4. Первинна безплідність.

5. Кволість і задишка. Тяжкість у животі.

6. Поєднання доброякісної пухлини яєчника, асцити й гідротораксу дістало назву «синдром Мейгса». Частіше він виникає при фібромах яєчника. Не завжди спостерігається повна триада. Після видалення пухлини випоти зникають.

7. У міру росту пухлини навіть при повній її доброякісності відмічається схуднення хворої.

8. Порушення менструального циклу (21,7%).

Доброякісні пухлини яєчників незалежно від будови мають багато подібних рис у клінічних проявах:

— пухлини яєчників частіше виникають безсимптомно у жінок після 40–45 років;

— специфічно вірогідних клінічних симптомів будь-якої пухлини не існує;

— при більш ретельному опитуванні пацієнтки можна виявити тупі ниючі болі різної вираженості внизу живота, у поперековій і паховій ділянках. Болі нерідко іррадіюють у нижні кінцівки та попереково-крижову ділянку, можуть супроводжуватися дизуричними явищами, зумовленими, очевидно, тиском пухлини на сечовий міхур, збільшенням живота;

— нападopodobні або гострі болі зумовлені перекутом ніжки пухлини (частковим або повним) або перфорацією капсули пухлини. Як правило, болі не пов'язані з менструальним циклом. Вони виникають внаслідок подразнення та запалення серозних покривів, спазму гладкої мускулатури порожнистих органів, подразнення нервових за-

кінчень і сплетьє судинної системи органів малого таза, а також через натяг капсули пухлини, порушення кровопостачання стінки пухлини. Больові відчуття залежать від індивідуальних особливостей ЦНС.

За характером росту розрізняють кісти і кістоми. Кісти — це доброякісні небластоматозні ретенційні утворення, що ростуть внаслідок нагромадження секрету (*retentio* — затримка). Кістоми — це доброякісні бластоматозні утворення, що ростуть за рахунок власної тканини. І кісти, і кістоми мають анатомічну та хірургічну ніжки. Анатомічна ніжка складається з трьох утворень: підвищувальної зв'язки яєчника (*lig. suspensorium ovarii*), власної зв'язки яєчника (*lig. ovarii proprium*) і частини широкої зв'язки (*mesovarium*). Хірургічна ніжка — це утворення, яке пересікається під час операції та включає в себе анатомічну ніжку та маткову трубу.

Епітеліальні пухлини

Серозні пухлини

Проста серозна цистаденома (гладкостінна циліоепітеліальна цистаденома, серозна кіста) — справжня доброякісна пухлина яєчника. Серозна цистаденома вкрита низьким кубічним епітелієм, під яким розташовується сполучнотканинна строма. Внутрішня поверхня вистелена війчастим епітелієм, здатним до проліферації. Макроскопічно поверхня пухлини гладенька, пухлина розташовується збоку від матки або в задньому склепінні. Частіше пухлина одностороння, однокамерна, овоїдної форми, тугоеластичної консистенції. Звичайний уміст пухлини представлений прозорою серозною рідиною солом'яного кольору. Мікроскопічно визначається добре диференційований епітелій трубного типу, який може ставати індивідуальним, сплюснено-кубічним у розтягнутих вміст утвореннях. Клінічно проявляє себе рідко.

Виявляється під час профоглядів або коли хворі звертаються з приводу тупих ниючих болів різної вираженості внизу живота, у поперековій або паховій ділянці. Болі нерідко іррадіюють у нижні кінцівки та попереково-крижову ділянку, можуть супроводжуватися дизуричними явищами. Болі, як правило, не пов'язані з менструальним циклом, виникають внаслідок подразнення та запалення серозних покривів, спазму гладкої мускулатури порожнистих органів, подразнення нервових закінчень і сплетьє судинної системи органів малого таза, а також через натяг капсули пухлини, порушення кровопостачання стінки пухлини. Цистаденома переходить у рак дуже рідко.

Папілярні цистаденоми — пухлини, для яких характерні сосочкові розростання на поверхні яєчника. Залежно від локалізації сосочків розрізняють форми: інвертуючу — сосочки розташовані по внутрішній поверхні капсули; евертуючу — по зовнішній поверхні капсули; змішану — по зовнішній і по внутрішній поверхні капсули. Строма їх може бути пухкою або щільною. Розростання можуть заповнювати більшу частину цистаденоми та нагадувати цвітну капусту, викликаючи підозру на злоякісний ріст. Розвиток папілярних цистаденом

характеризується звичайно двостороннім ураженням яєчників й інтралігаментарним розповсюдженням пухлини. Дуже часто вони супроводжуються асцитом. Клінічні симптоми з'являються раніше, ніж при гладкостінних, що зумовлено двостороннім ураженням й інтралігаментарним розміщенням пухлини. Папілярні цистаденоми можуть розповсюджуватися на великому просторі, дисемінувати очеревиною. Виникнення асциту пов'язане з розростанням сосочків по поверхні пухлини й по очеревині внаслідок порушення резорбтивної здатності очеревини матково-прямокишкового простору. Евертуючі папілярні цистаденоми набагато частіше бувають двосторонніми, і перебіг захворювання більш тяжкий. При цій формі вдвічі частіше виявляється асцит. Це дозволяє вважати евертуючу папілярну пухлину в клінічному відношенні більш тяжкою, ніж інвертуючу. Ускладненням папілярної цистаденоми може бути малігналізація.

Клініка змішаних епітеліальних пухлин не має суттєвих відмінностей від однокомпонентних епітеліальних пухлин. Епітеліальні пухлини виникають тільки після статевого дозрівання.

Сецернуюча циліоепітеліальна (серозна) цистама становить 20 % епітеліальних пухлин яєчників. Для цих пухлин характерна кругла або овоїдна форма, переважно одно- або двокамерна, з рівною поверхнею, рухома, одностороння, збоку або за маткою. Пухлина рідко досягає гігантських розмірів і може перетворюватися на злоякісну. Середній вік хворих — 40–45 років. Захворювання звичайно перебігає безсимптомно та виявляється несподівано при гінекологічному огляді або проявляється при перекруті ніжки гострим больовим синдромом, але приблизно у половини хворих — слабкими больовими відчуттями внизу живота. Іноді виникають порушення функції сечовидільної системи або кишечника. Асцит буває рідко. Серозну цистому легко сплутати з фолікулярною кістою яєчника. Вміст пухлини — світла прозора рідина.

Проліферуюча циліоепітеліальна цистама (папілярна цистаденома) становить приблизно 20 % від усіх циліоепітеліальних пухлин. Це переважно двосторонні багатоканерні утворення (їх виявляють звичайно при діаметрі 10–12 см), нерухомі внаслідок зрощень, рідше через інтралігаментарне розташування. У 10–20 % сосочкові розростання розміщуються на зовнішній поверхні та переходять на очеревину. Пухлини потенційно злоякісні. Середній вік пацієнток — 43–50 років. Характерні часте раннє виникнення больового синдрому, іноді поява асциту й диспептичних розладів (нудота, блювання, швидка насичуваність). Можливий мимовільний розрив папілярних цистом.

Лікування епітеліальних пухлин оперативне. Обсяг і доступ оперативного втручання залежать від віку хворої, розмірів і злоякісності утворення, а також супровідних захворювань.

При простій серозній цистаденомі у молодому віці припустиме вилушування пухлини із залишенням здорової тканини яєчника. У жінок старшого віку видаляють придатки матки з ураженою стороною. При простій серозній цистаденомі погранич-

ного типу у жінок репродуктивного віку видаляють пухлину з ураженої сторони з біопсією колатерального яєчника з оменектомією (видалення великого сальника). У пацієнок перименопаузального віку виконують надпіхвову ампутацію матки та/або екстирпацію матки з придатками й оменектомією.

Папілярна цистаденома внаслідок вираженості проліферативних процесів потребує більш радикальної операції. При ураженні одного яєчника, якщо папілярні розростання розташовуються лише на внутрішній поверхні капсули, у молодій жінки припустиме видалення придатків ураженої сторони та біопсія другого яєчника. При ураженні обох яєчників роблять надпіхвову ампутацію матки з обома придатками. Якщо папілярні розростання виявляються на поверхні капсули, у будь-якому віці здійснюється надпіхвова ампутація матки з придатками або екстирпація матки та видалення сальника.

При пограничній папілярній цистаденомі односторонньої локалізації у молодих пацієнок припустиме видалення придатків матки з ураженої сторони, резекція другого яєчника й оменектомія. У пацієнок перименопаузального віку виконують екстирпацію матки з придатками по обидва боки та видаляють сальник.

Муцинозні пухлини

Муцинозна цистаденома (псевдомуцинозна цистаденома) посідає за частотою друге місце після циліоепітеліальних пухлин і становить 1/3 доброякісних пухлин яєчника. Виявляється в усі періоди життя, частіше у постменопаузальному періоді. Пухлина покрита низьким кубічним епітелієм. Підлягаюча строма у стінці муцинозних цистаденом утворена фіброзною тканиною різної клітинної щільності, внутрішня поверхня вистелена високим призматичним епітелієм зі світлою цитоплазмою. Муцинозні цистаденоми майже завжди багатокамерні. Камери наповнені слизуватим або желеподібним вмістом жовтуватого, рідше бурого кольору. Справжнім муцинозним цистаденомам не властиві папілярні структури. Розміри муцинозної цистаденоми звичайно значні, трапляються й гігантські, діаметром 30–50 см. Зовнішня та внутрішня поверхні стінок мають рівну поверхню. Муцинозні (залозисті) цистоди виявляються удвічі рідше, ніж циліоепітеліальні й становлять 15 % від усіх пухлин яєчників. Середній вік хворих із цією патологією — 42–45 років. Гормональних властивостей ці пухлини не мають, але зниження дітородної функції відзначається у половини хворих. Часто муцинозні цистаденоми співіснують з іншими патологічними станами (фіброміома матки, аденоміоз, гіперплазія ендометрія). Набуття злоякісності зареєстровано у 7,5–25 %.

Муцинозні аденофіброми та цистаденофіброми — рідкісні різновиди муцинозних пухлин. Їхня структура подібна до структури серозних аденофібром яєчника, вони відрізняються тільки муцинозним епітелієм. Погранична муцинозна цистаденома потенційно злоякісна. Пухлини цього типу за формою схожі на кісти і за зовнішнім виглядом не мають істотних відмінностей від простих

цистаденом. Пограничні муцинозні цистаденоми — великі багатокамерні утворення з рівною внутрішньою поверхнею й осередково-сплощеною капсулою. Епітелій, що вистилає пограничні цистаденоми, характеризується поліморфізмом і гіперхроматозом, а також підвищеною мітогічною активністю ядер. Погранична муцинозна цистаденома відрізняється від муцинозного раку відсутністю інвазії пухлинного епітелію. При муцинозних пухлинах виникає порушення менструального циклу, відчуття тяжкості внизу живота, збільшення його об'єму, порушення функції суміжних органів у вигляді запорів і дизуричних явищ. Репродуктивна функція порушена у кожній п'ятій обстежуваній жінки (рис. 9.1).

Псевдоміксосома яєчника й очередини — рідкісний різновид муцинозної пухлини, що походить із муцинозних цистаденом, цистаденокарцином, а також із дивертикулів червоподібного відростка. Розвиток псевдоміксосоми пов'язаний з розривом стінки муцинозної пухлини яєчника або із проростанням і просочуванням всієї товщі стінки камери пухлини без видимого розриву. Захворювання спостерігається у жінок після 50 років. Розпізнати псевдоміксому до операції дуже важко. Характерних клінічних ознак, на підставі яких можна було б встановити діагноз, немає. Основна скарга хворих — біль унизу живота, частіше тупий, рідше нападоподібний. Захворювання нерідко починається під виглядом хронічного, рецидивного апендициту або пухлини черевної порожнини невизначеної локалізації. Відзначається приглушення перкуторного звуку по всьому животу, пальпаторно визначаються тістоподібність, характерний «колоїдний» тріск або хрускіт, оскільки колоїдні маси при псевдоміксомі не переливаються, як при асциті. Хворі скаржаться на втрату

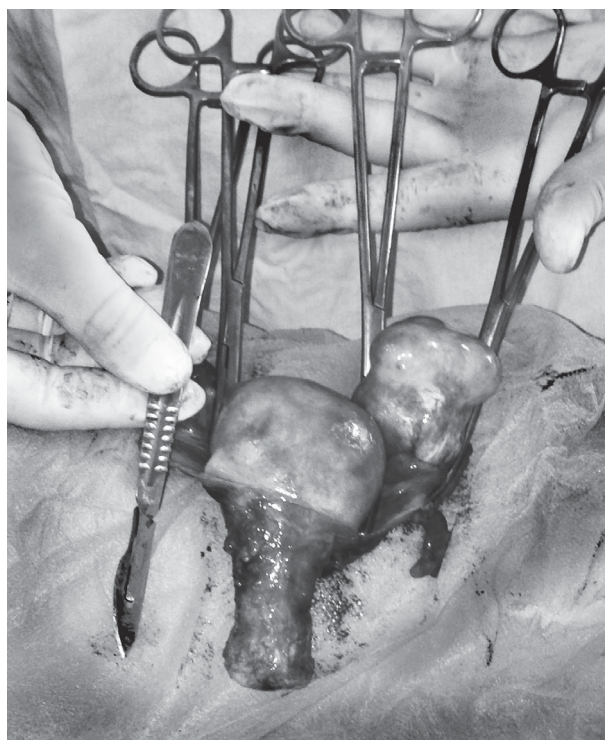


Рис. 9.1. Цистаденофіброма яєчника

апетиту, метеоризм, диспепсичні явища. Можливе формування кишкових нориць, поява набряків, розвиток кахексії, підвищення температури тіла, зміна формули крові. Смерть настає внаслідок наростаючої інтоксикації та серцево-судинної недостатності.

Сецернуюча муцинозна цистома. Без втручання розростається до гігантських розмірів. Частота двостороннього виникнення — 5–7%. Середній вік хворих — 50 років. Слабкі болі внизу живота. Нерідко єдиний симптом — збільшення живота. Пухлина одностороння, горбиста, щільна, рухлива при невеликих розмірах.

Псевдоміксом — однокамерна пухлина з тонкими стінками. Розриваючись, може спричинити псевдоміксому очеревини, для якої характерні болі в животі, його збільшення, пізніше — кахексію. Розрив іноді супроводжується різкими болями, а іноді відбувається непомітно для хворої. Клінічно злоякісні, тому що схильні нестримно прогресувати та рецидивувати. Схильні до набуття злоякісності.

Проліферуюча муцинозна цистома. Багатокамерна, але з перевагою дрібних камер. Становить 15% усіх псевдомуцинозних цистом. У 25% хворих із цією пухлиною спостерігаються асцит і спайки у черевній порожнині. Локалізація частіше двостороння.

Лікування муцинозної цистаденоми оперативне: видалення ураженого яєчника у пацієнок репродуктивного віку. У перед- і постменопаузальному періоді видаляють придатки по обидва боки разом із маткою. Прогноз сприятливий.

При псевдоміксомі рекомендована негайна радикальна операція з резекцією сальника та пристінкової очеревини з імплантатами, а також звільнення черевної порожнини від драглистих мас. Обсяг хірургічного втручання визначається станом хворої та залученням до процесу органів черевної порожнини. Прогноз при псевдоміксомі несприятливий. Можливі часті рецидиви, при яких рекомендоване повторне оперативне втручання. Хворі помирають від прогресуючого виснаження, оскільки не вдається повністю звільнити черевну порожнину від драглистих мас, що вилилися.

Ендометріюїдні пухлини

Доброякісні ендометріюїдні пухлини — це новоутворення, що трапляються надзвичайно рідко, і їхня діагностика пов'язана зі значними труднощами. Вважається, що в таких пухлинах не повинно бути цитогенної строми, інакше процес буде розцінюватися як ендометріоз. З другого боку, залозистий епітелій ендометрія позбавлений таких специфічних рис, які дозволили б ідентифікувати його без цитогенної строми. З цієї причини деякі дослідники вважають, що простих ендометріюїдних, наприклад муцинозних, кіст просто не існує.

Легше встановлюється діагноз ендометріюїдної цистаденопапіломи й ендометріюїдної аденофіброми. Обидві вони не мають будь-яких специфічних макроскопічних ознак. Під мікроскопом ендометріюїдна цистаденопапілома представлена кістозно розширеними залозами та сосочками ендометріюїдного типу з тонкими прошарками строми між ними, а в ендометріюїдній аденофібромі залози

розділені широкими прошарками строми. І в тому і в іншому випадку строма представлена веретеноподібними міофібробластоподібними клітинами та може бути склерозованою. Безпосередньо під епітелієм її вузький шар включає клітини з широкою світлою цитоплазмою, що містить ліпіди. Ці клітини нагадують елементи лютеїнізованої строми. При всіх доброякісних ендометріюїдних пухлинах можуть з'являтися ознаки плоскоклітинної диференціації. У плоскоепітеліальних структурах іноді виявляється некроз, який може супроводжуватися появою гігантських клітин стоннних тіл.

Пограничні ендометріюїдні пухлини (синонім — «ендометріюїдні новоутворення низького злоякісного потенціалу») також виявляються рідко. Звичайно це однобічний процес, пухлинні вузли можуть досягати 10–15 см у діаметрі. Їхня поверхня, як правило, рівна, на розрізі тканина має губчастий вигляд або містить дрібні кісти. У деяких випадках пухлина виглядає як багатокамерна кіста із сосочковими розростаннями по внутрішній поверхні. Клінічний перебіг таких новоутворень із мінімальними ознаками інвазії порівняно сприятливий. Ці залози можуть формувати криброзні структури. Іноді трапляються зони із плоскоклітинною диференціацією або тенденцією до її розвитку. Епітеліоцити поліморфні, їхні ядра різко збільшені, мають везикулярний вигляд.

Злоякісні ендометріюїдні пухлини. Ендометріюїдний рак виявляється у жінок 40–60 років. Приблизно в 1/2–1/3 випадків він споеднується з раком ендометрія, що розвивається синхронно чи метакронно, або *ендометріозом*. Макроскопічно вид ендометріюїдного раку мало специфічний. Найчастіше це однобічні кістозно-солідні пухлини з сосочковими розростаннями на внутрішній поверхні, іноді заповнені сіруватими масами різної консистенції. Характерне можливе поєднання пухлини з осередками ендометріозу, але слід пам'ятати, що ендометріоз може спостерігатися при багатьох новоутвореннях яєчника. Під мікроскопом типовий ендометріюїдний рак яєчника представлений тубулярно-кістозними структурами, вистеленими одним або кількома шарами високого призматичного епітелію з великими округлими гіперхромними ядрами. Ядра мають парабазальну локалізацію, цитоплазма епітеліоцитів еозинофільна, світла, на апікальній поверхні клітин багато ворсинок. Ці клітини дають позитивну реакцію на віментин і цитокератини 1, 5, 10 та 14. Крім того, на поверхні клітин або у просвіті залоз видно слиз. Трапляються широкі сосочки, що мають фіброзовану строма. Вистілку сосочків пронизують залозисті отвори. Іноді в комплексах ракової паренхіми виявляються скупчення клітин, що секретують слиз і місцями мають вигляд келихоподібних клітин. Строма ендометріюїдного раку часто містить клітини типу міофібробластів і скупчення лютеїнізованих клітин. Існує й безліч інших гістологічних типів ендометріюїдного раку: із плоскоклітинною метаплазією, секреторною активністю, сертоліомоподібною диференціацією, а також із оксифільними, в'їчастими та нейроендокринними клітинами (рис. 9.2).

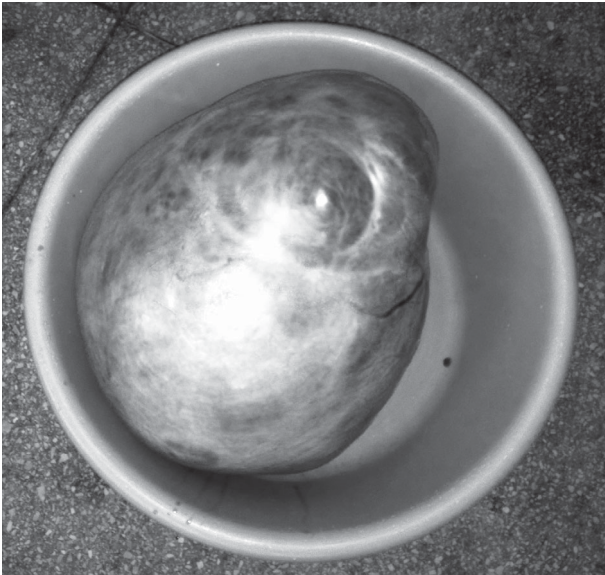


Рис. 9.2. Видалена пухлина яєчника

Світлоклітинні пухлини

Світлоклітинні пухлини (синонім — «мезонефроми») трапляються рідко. Вони часто поєднуються з ендометріозом. Вважають, що ці пухлини розвиваються з муллерового епітелію.

Доброякісні та пограничні варіанти пухлин характеризуються звичайно однобічним ураженням. Перші з них являють собою аденофіброми із залозисто-кістозними структурами. У цих структурах пухлинні клітини мають кубічну форму, світлу цитоплазму, що містить глікоген, і нагадують вони клітини нирково-клітинного раку. Виявляються елементи типу «оббивних цвяхів» із мізерною цитоплазмою та великими ядрами, що удаються у просвіт залоз. Місцями вистілка залоз сплоснена.

Пограничні типи світлоклітинних пухлин вирізняються лише більш розвиненими епітеліальними структурами та більшими ядрами пухлинних клітин. Іноді трапляються дрібні «розсипи» залоз, що безладно лежать у стромі, і ці ділянки розцінюються як перехід у рак.

Світлоклітинний рак має вигляд кістозно-солідної пухлини. На відміну від доброякісних варіантів, він може бути двостороннім. Ця пухлина метастазує в багато які з внутрішніх органів, прогноз у неї несприятливий. Під мікроскопом паренхіма світлоклітинного раку може бути представлена дрібними залозами, кістами, сосочками та солідним компонентом. Сосочки мають характерний вигляд, вони тонкі, дуже галузисті й мають гіалінізовані стрижні. Світлі та полігональні ракові клітини з ексцентрично розташованими ядрами можуть виявитися у складі будь-яких структур. Клітини ж, які мають вигляд «оббивних цвяхів», звичайно покривають сосочки. На апікальних кінцях цих клітин, а також у просвіті залоз і кіст міститься слиз. Місцями можуть виявлятися псамомні тільця. Іноді у стромі світлоклітинного раку спостерігається численна лімфоплазмозитарна інфільтрація, через що пухлина чимось схожа на дисгерміному. Світлоклітинний рак часто поєднуєть-

ся з аденофібромою яєчника, пограничними світлоклітинними пухлинами й ендометріюїдним раком.

Пухлини Бреннера

Ці пухлини становлять усього 1–2 % усіх новоутворень яєчників, частіше виявляються у жінок старше 40 років і приблизно у половини — випадково при патолого-анатомічному дослідженні. У 10–15 % випадків пухлини Бреннера бувають двосторонніми. Можливо, вони утворюються внаслідок метаплазії поверхневого епітелію вольфових проток. Пухлина складається з острівців перехідного епітелію (Вальтардові «гнізда») у щільній фіброзній стромі, через що зовні вона справляє враження солідної пухлини. У більшості випадків пухлина доброякісна, проте трапляються пограничні та злоякісні пухлини. Пухлина рідко буває великих розмірів, частіше вона не перевищує 2 см у діаметрі. Деякі пухлини Бреннера естрогенпродукуючі, у зв'язку з чим нерідко виникають аномальні маткові кровотечі. У хворих з типовою доброякісною та пограничною пухлиною Бреннера прогноз сприятливий, після операції настає одужання.

У 2 % спостережень відмічаються злоякісні форми захворювання, при яких звичайно уражується один яєчник. Поняття «пухлина Бреннера» включає новоутворення різного ступеня диференціації. Структурну специфічність має лише доброякісний варіант, який складається з двох компонентів: епітеліальних гнізд і клітинної стромі. Злоякісну пухлину Бреннера взагалі слід розцінювати як диморфний рак, у якому залозистий компонент представлений перехідно-клітинними структурами з ознаками внутрішньоклітинного слизоутворення, але при цьому зберігаються типові структури пухлини Бреннера.

Лікування полягає у радикальній операції в обсязі екстирпації матки з придатками, видаленні великого сальника, проведенні поліхіміотерапії за схемами із включенням препаратів платини. Деякі автори радять доповнювати лікування променевою терапією. Єдиної тактики для лікування цієї патології поки що не існує. Прогноз при малігнізації звичайно несприятливий, 3-річна виживаність становить 43 %.

Пухлини стромы статевого тяжа

До цієї групи належать пухлини, що складаються з клітин, які виникають із статевого тяжа або мезенхіми ембріональних гонад. Вони містять гранульозні клітини, тека-клітини, клітини Сертолі й Лейдига. При пухлинах стромы статевого тяжа спостерігається характерна клінічна картина порівняно з іншими пухлинами яєчників. У хворих цієї групи наявні різні гормональні порушення. До гормонально-активних пухлин яєчника зараховують гранульозоклітинні пухлини, текаклітинні пухлини, андробластоми. Гормонально-активні пухлини становлять у середньому 8,9 % від загальної кількості справжніх пухлин яєчників. Серед гормонально-активних пухлин найчастіше

виявляються тека- та гранульозоклітинні пухлини й андробластоми.

Гранульозоклітинна пухлина (фолікулома) виникає із гранульозних клітин фолікула або з диференціюючих залишків статевих тяжів. Пухлина є гормонально-активною і продукує естрогени. Пухлина має жовте забарвлення. На розрізі — солідна або комірчаста ніздрювата будова. Розміри пухлини варіюють від мікроскопічних включень у яєчнику до 40 см у діаметрі. При морфологічному дослідженні ендометрія виявляються гіперпластичні процеси: поліпи, залозисто-кістозна гіперплазія, аденоматоз (рис. 9.3).

Іноді гранульозоклітинні пухлини яєчників спричиняють виникнення раку ендометрія. Гранульозоклітинні пухлини можуть бути як доброякісними, так і злоякісними. Злоякісне перетворення гранульозоклітинних пухлин спостерігається у 4–25 % хворих. Злоякісна гранульозоклітинна пухлина — двостороннє малорухоме великого розміру утворення (діаметром більше 12 см) щільної консистенції, з вузлуватою поверхнею. У малому тазі виявляється виражений спайковий процес. Нерідко при цьому відбувається проростання капсули та розповсюдження на суміжні органи. Метастазує пухлина частіше у великий сальник, матку, труби, сечовий міхур, печінку. Прояви захворювання залежать від ступеня гіперестрогенії та від віку жінки. Звичайно визначаються болі внизу живота, збільшення його розмірів. У дівчаток при цих пухлинах нерідко спостерігається передчасне статеве дозрівання, виникають маткові кровотечі, рано з'являються вторинні статеві ознаки: оволодіння на лобку й у пахвових западинах, збільшення молочних залоз. Зовнішні статеві органи відповідають за своїм розвитком старшому віку. У молодих жінок розвиток пухлини супроводжується тимчасовою аменореєю, вслід за якою з'являються ациклічні кровотечі. При розвитку гранульозоклітинної пухлини у постменопаузі виникають маткові кровотечі. При гінекологічному дослідженні привертає увагу відсутність атрофічних змін зовнішніх статевих органів, матка злегка збільшена, на ділянці придатків визначається однобічне, тугоеластичне рухоме утворення. Гранульозоклітинна пухлина має чітку капсулу, на розрізі виражену часточковість і жовтий колір, осередкові



Рис. 9.3. Гранульозоклітинна пухлина яєчника

крововиливи та поля некрозу. У текоми капсула звичайно відсутня: на розрізі, як правило, визначається солідна будова, тканина із жовтуватим відтінком аж до інтенсивних жовтих кольорів. Осередки крововиливу, кісти — не типові. У більшості випадків текоми однобічні та рідко малігнізуються. Діаметр коливається від 5 до 10 см.

Текома. Текаклітинна пухлина виникає з текаклетини яєчника й належить до естрогенпродукуючих новоутворень. Текоми становлять 3,8 % усіх новоутворень яєчника. Перебіг захворювання мало чим відрізняється від прояву гранульозоклітинної пухлини. Текоми виникають у літньому віці (60 років і більше). В основному пухлини бувають однобічними. Їх розміри коливаються від невеликих до голівки немовляти. Форма пухлини округла або овальна, консистенція щільна. Характерним для цієї пухлини є асцит, який може виникнути як при доброякісному, так і при злоякісному перебігу захворювання. Злоякісний розвиток текоми частіше спостерігається у молодому віці. Термінове морфологічне дослідження під час хірургічного втручання дозволяє правильно визначити характер пухлини у більшості хворих і вирішити питання про обсяг операції. Текома виникає у періоди пери- та постменопаузи, але приблизно у 10 % хворих — до 30 років.

Клінічно ця пухлина проявляє себе матковими кровотечами, іноді вона поєднується з асцитом. Пухлинне утворення, як правило, однобічне. Макроскопічно текома являє собою щільні вузли, іноді на ніжці. Розміри вузлів варіюють від 2–3 до 25–30 см у діаметрі. На розрізі вони жовті або сірувато-жовті, часточкові, містять кісти з рівними внутрішніми стінками. В окремих випадках визначаються осередки некрозу та крововиливів. Під мікроскопом клітини текоми нагадують інтерстиціальні елементи яєчника. Вони овальні або округлі, іноді мають погано окреслені межі. У клітинах виявлена бліда цитоплазма з численними вакуолями, яка містить різну кількість включень жиру. Фігури мітозу звичайно відсутні або їх дуже мало. Пухлинні клітини формують пучки або муарові структури. У стромі текоми часто виявляють відкладення гіаліну та солей кальцію, іноді осередки міксоматозу. Лютеїнізована текома, разом із ознаками типової текоми або фіброми яєчника, має округлі, чітко окреслені осередки стероїд-продукуючих клітин. Означені клітини мають розвинену еозинофільну зернисту цитоплазму, а також округлі ядра. В окремих випадках їхня цитоплазма містить кристали Рейнке. Такий варіант пухлини називають стромальною лейдиго-клітинною пухлиною. Лютеїнізована текома, на відміну від звичайної, виявляється у молодших пацієнток, ніж звичайна текома, і може проявлятися гіперандрогенними біохімічними синдромами без ознак маскулінізації (рис. 9.4).

Фіброма яєчника. Це доброякісне утворення, що розвивається з його стромі. Пухлина округлої або овальної форми, однобічна, щільна, іноді інкрустована солями кальцію, з вузлуватою або рівною поверхнею. Розміри пухлини варіюють від мікроскопічно зумовленого утворення до голови дорослої людини. Колір пухлини білий, при некрозі —



Рис. 9.4. Текома яєчника

буро-червоний. Пухлина має ніжку, що створює умови для її перекручування. Звичайно фіброма яєчника виникає у жінок 40–50 років. Найхарактернішою для цієї групи пухлин є поява асцити. Іноді при фібромі яєчника паралельно з асцитом спостерігаються гідроторакс, анемія (тріада Мейгса). Причини виникнення асцити й гідротораксу невідомі. Проте припускають, що асцит виникає через проникнення трансудату з фіброми яєчника, тому що пухлина капсули не має. Поява гідротораксу, очевидно, зумовлена проникненням асцитичної рідини через міжклітинні щілини діафрагми. Фіброми яєчника у деяких хворих поєднуються з міомою матки. Діагноз звичайно встановлюють при мікроскопічному дослідженні вилученої пухлини (рис. 9.5).

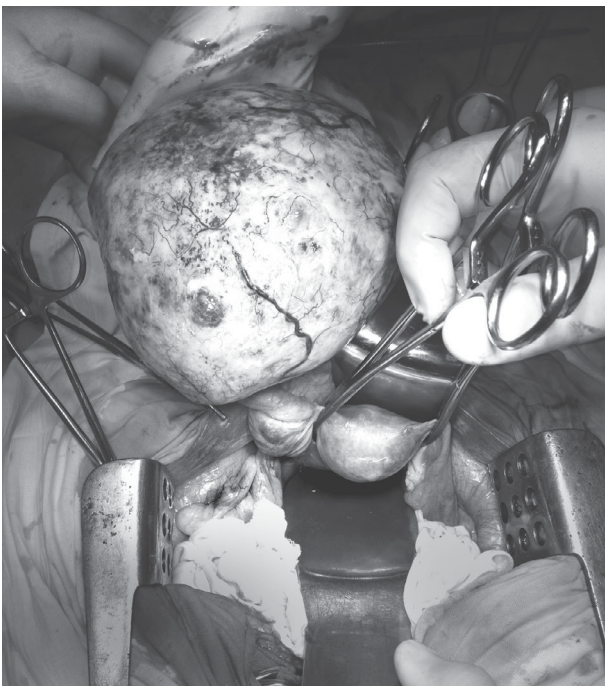


Рис. 9.5. Фіброма яєчника

Стромальна лютеома — невелика пухлина, що звичайно виникає у постменопаузальному періоді життя. Вона супроводжується явищами гіперестрогенемії, через що можуть розвинути гіперплазія ендометрія та маткові кровотечі. Це переважно однобічна пухлина, яка не перевищує 3 см у діаметрі та має вигляд чітко окресленого вузла. На розрізі тканина пухлини має сірувато-жовтий колір і осередки червонуватого або коричнюватого відтінку. Пухлину діаметром менше 0,5 см слід розцінювати як вузликовий гіпертекоз. Під мікроскопом видно, що вузол лютеоми побудований із лютеїнових клітин, які лежать дифузно або групами. У них невеликі округлі ядра з одним круглим ядерцем і розвиненою еозинофільною цитоплазмою, що містять включення ліпохрому та невелику кількість жиру.

Фібросаркома — це фібробластична пухлина, яка у типових випадках містить більше чотирьох фігур мітозу на 10 полів зору при великому збільшенні мікроскопа, а також характеризується значною ядерною атипією. Вона частіше виявляється у жінок похилого віку у вигляді однобічного великого новоутворення, яке має на розрізі солідну консистенцію, осередки крововиливів і некрозу.

Стромальноклітинні пухлини яєчника типу Сертолі (синонім — андробластоми). До цієї групи включені новоутворення, що виявляються рідко та містять у чистому вигляді або в різних поєднаннях клітини Сертолі, клітини, що нагадують епітелій сітки яєчника, фібробластоподібні елементи й клітини Лейдига різного ступеня диференціації. Пухлина яєчника з клітин Сертолі (синонім — сертоліома яєчника) виявляється рідко, у жінок різних вікових груп, переважно у 20–40-річних. Ураження звичайно однобічне, проявляється естрогенним або андрогенним ефектом. Іноді пухлина виробляє прогестини, зрідка навіть ренін, що призводить до артеріальної гіпертензії. Але усе ж таки майже у половині випадків пухлина гормонально-неактивна. Розміри пухлини варіюють від 1 до 30 см у діаметрі. На розрізі вона має жовтувато-коричневе забарвлення, іноді трапляються осередки кістозної дегенерації та крововиливів. Звичайно пухлина з клітин Сертолі доброякісна. Описані лише поодинокі спостереження з віддаленими метастазами та смертельним результатом. Під мікроскопом видно, що пухлина складається з клітин Сертолі, які формують тубулярні, трабекулярні або солідні структури. У типовому трабекулярному варіанті ці високі та кубічні епітеліоцити з овальними або округлими ядрами містять у деяких своїх ядрах щілини й невеликі ядерця. На більшості ділянок вони мають світлу, іноді еозинофільну цитоплазму. У ній часто нагромаджується жир. Пухлинні клітини формують анастомозуючі трубки та трабекули. Іноді в результаті їхньої проліферації просвіт у трубках зникає, і гіперхромні клітини з нерозвиненою цитоплазмою формують щільні солідні структури. Пухлина з клітин Сертолі — Лейдига виявляється у жінок в широкому віковому діапазоні, але частіше у молодих. Більше ніж у 1/3 спостережень вона має гормональну активність, переважно андрогенну. Новоутворення зви-

чайно однобічне, розміри щільного часточкового та жовтуватого пухлинного вузла значно варіюють. Паренхіма новоутворення складається з клітин Сертолі й елементів стромального походження, включаючи клітини Лейдига. У ній також часто виявляються гетерологічні елементи. Розрізняють два типи пухлини за напрямком і ще три типи — за ступенем гістологічної диференціації. Строма сосочків може бути гіалінізованою та нагадувати стрижні сосочків світлоклітинного раку або набряклою та скидатися на серозні пухлини. Сосочки та щілини вистелені сплещеними або кубічними клітинами, іноді з нагромадженням ядер.

Пухлина статевого тяжа з кільцеподібними трубками трапляється у поєднанні з синдромом Пейтца — Єгерса і як самостійна форма. Пухлина, пов'язана із зазначеним синдромом, звичайно множинна, дрібна та буває знахідкою на операції або автопсії. Ця форма пухлини, як правило, уражує обидва яєчники. Вік хворих звичайно до 30 років. Малігнізації не відбувається. Самостійна форма, як правило, буває однобічною, при цьому вузол сягає у діаметрі 30 см і більше. Макроскопічно являє собою пухлину солідної консистенції з жовтувато-помаранчевою поверхнею розрізу. На поверхні розрізу видні відкладення солей кальцію та ділянки кістозної дегенерації. Така форма часто супроводжується гормональною активністю, звичайно естрогенною. Іноді пухлинні клітини виробляють прогестерон, що призводить до децидуалізації ендометрія. Самостійна форма новоутворення здатна давати метастази як у регіонарні, так і у віддалені лімфатичні вузли. Під мікроскопом пухлина характеризується наявністю «гнізд» із трубок кільцеподібної форми, навколо яких орієнтовані клітини Сертолі. Просвіт трубок заповнений еозинофільною гіалінізованою масою. Гіалінозу може зазнати і строма пухлини. У хворих із синдромом Пейтца — Єгерса подібні «гнізда» мають невеликі розміри та лежать у тканині яєчника хаотично. У самостійній формі пухлини більші «гнізда» з вищеописаною будовою можуть поєднуватися зі структурами мікрофолікулярної гранульозоклітинної пухлини та високодиференційованим варіантом пухлини з клітин Сертолі. Характерним також є запінення, що набуває іноді дуже інтенсивного та розповсюдженого характеру.

Стероїдоклітинна пухлина яєчників не класифікована, являє собою неоднорідну групу новоутворень, побудованих зі з'єднань елементів, що нагадують клітини Лейдига, у яких, шоправда, відсутні кристали Рейнке, і елементів, що нагадують клітини сітчастої зони кори надниркової залози. Такі пухлини виявляються у жінок будь-якої вікової групи, частіше у віці 30–40 років. Вони звичайно продукують андрогени, хоча можуть виробляти естрогени, прогестин, кортизол і навіть альдостерон. Ураження звичайно однобічне, зрідка двобічне. Макроскопічно пухлина солідної консистенції, що не перевищує в діаметрі 10 см, має на розрізі часточковий вигляд, жовтий або коричнюваточервоний колір, іноді з осередками кроволивів і кістозної дегенерації. Як правило, пухлина має добро-

якісний характер. Дуже рідко відмічається злоякісний перебіг, переважно у хворих старшого віку. Під мікроскопом тканина новоутворення складається з полігональних або округлих клітин із чіткими межами цитоплазми, яка може бути еозинофільною, зернистою або дуже багатою на включення жиру, аж до перснеподібної форми. Ядра цих клітин округлі, іноді дрібні, найчастіше з добре помітними ядерцями. Залежно від кількості й характеру строми пухлинні клітини формують різні структури — дифузійні, гніздові, трабекулярні, які лежать у фіброзній або міксоматозній стромі, що іноді містить відкладення солей кальцію. Навколо пухлини в ураженому органі, а також в іншому яєчнику помітні поля гіпертекозу. Злоякісна форма пухлини виражається у підвищеній мітотичній активності (більше двох фігур мітозу на 10 полів зору при великому збільшенні мікроскопа) та виражених ознаках ядерної атипії.

Андробластома (аденобластома). Виникає із зачатків статевої залози з потенційно чоловічим напрямком розвитку, має маскулінізуючу властивість. Маскулінізуючі пухлини становлять 0,4 % усіх новоутворень яєчників. Прийнято розрізняти недиференційований, диференційований і проміжний типи пухлини. Для недиференційованого типу пухлини характерна велика кількість клітин Лейдига, що зумовлює виражений вірилізуючий ефект. При диференційованому типі в пухлині переважають трубчасті утворення, що мають клітини, подібні сертолієвим. Цей вид пухлини трапляється дуже рідко. Проміжний тип пухлини має змішану будову. Маскулінізуючі пухлини виявляються в будь-якому віці, але найчастіше у 20–30 і 50–70 років. У клінічному перебігу маскулінізуючих пухлин можна виділити період дефемінації з подальшим розвитком явищ вірилізації. У жінок репродуктивного віку на початку захворювання менструації стають нечастими, мізерними, переходять в аменорею. Одночасно настає атрофія молочних залоз, матки, безплідність, статура стає чоловікоподібною, спостерігається ріст волосся на обличчі, грудях, кінцівках. На шкірі обличчя з'являються акне, змінюється тембр голосу, він стає грубим. Формується гіпертрофія клітора, відбувається облісіння за чоловічим типом, знижується або зникає статевий потяг. Усі ці ознаки розвиваються протягом кількох років, рідко швидше — протягом кількох місяців. Явища дефемінації зумовлені надмірним утворенням андрогенів (тестостерону), що пригнічують фолікулоstimулювальну функцію гіпофіза, внаслідок чого кількість естрогенів знижується і тим самим створюються умови для розвитку маскулінізації.

При гінекологічному дослідженні визначається щільне однобічне округлої або овальної форми утворення розміром від мікроскопічного до 30 см у діаметрі. На розрізі пухлина жовтого кольору з різними відтінками. Діагноз устанавлюють на підставі вираженої клінічної картини, даних загального огляду та гінекологічного дослідження, тестів функціональної діагностики, рівня гормонів, УЗД і лапароскопії. Пухлина може мати кістозні варіанти й у таких випадках нагадує цистаденому яєчників. Звукопровідність пухлин звичайна.

Зіставлення анамнестичних даних, ехографічної картини з візуалізованою патологією ендометрія (особливо у постменопаузальному віці) допомагає встановити правильний діагноз.

Гінадробластома містить високодиференційовані структури гранульозоклітинної пухлини та пухлини з клітин Сертолі — Лейдига. Для верифікації цієї форми необхідно, щоб об'єм кожного компонента становив не менше 10 % від усього об'єму новоутворення. Перебіг пухлини доброякісний, прогноз сприятливий. При правильному стадіюванні після односторонньої аднексектомії захворювання перебігає доброякісно. У разі дисемінованого процесу проводять таке саме лікування, що й при інших пухлинах строми статевого тяжа (радикальну операцію з подальшою хімотерапією).

Некласифіковані пухлини статевого тяжа та строми яєчника — це новоутворення, що виявляються досить рідко (становлять 5–10 % від усіх пухлин строми статевого тяжа) і є проміжною формою між гранульозоклітинною пухлиною та пухлиною з клітин Сертолі й Лейдига. Це збірна і не всіма визнана група помірно- та низькодиференційованих новоутворень, в яких трапляються елементи як статевого тяжа, так і строми яєчника. Даних літератури щодо лікування цієї патології дуже мало. Тактика лікування ідентична такій при гранульозоклітинній пухлині яєчників.

Герміногенні пухлини

Приблизно 30 % від усіх первинних новоутворень яєчників становлять герміногенні пухлини. Вони представлені широким спектром новоутворень, які походять із герміногенних клітин і включають у себе: недиференційовані пухлини; форми, що нагадують неембріональні структури; пухлини, що містять зрілі та незрілі похідні одного ембріонального листка чи більше або єдиного, винятково мезодермального листка.

Дисгермінома

Дисгермінома (семінома яєчника) — злоякісна пухлина яєчника з вираженою подібністю до відповідної тестикулярної пухлини. Дисгерміноми становлять близько 1–2 % пухлин яєчників, найчастіше виявляються у віці від 10 до 30 років, приблизно у 5 % випадків — до 10 років і дуже рідко — після 50 років. Дисгермінома становить близько 3 % злоякісних пухлин. Вона являє собою найчастішу злоякісну пухлину при вагітності. Складається з клітин, морфологічно подібних до примордіальних фолікулів. Вважають, що дисгерміноми походять із первинних герміногенних елементів. У нормі на момент народження всі статеві клітини знаходяться у складі примордіальних фолікулів; статеві клітини, що не утворюють фолікулів, гинуть. Якщо цього не відбувається, статеві клітини набувають здатності до безконтрольної проліферації і дають початок пухлині. Дисгермінома виникає у підлітків і молодих жінок при загальному та генітальному інфантилізмі з пізнім менархе. Часто спостерігаються аномалії зовнішніх статевих органів. Пухлина, як правило, одностороння. Двобічна дисгермінома нерідко поєднується з го-

надобластоною. Типова дисгермінома представлена солідною пухлиною округлої або овоїдної форми з рівною білястою фіброзною капсулою. Пухлина може досягати значних розмірів, повністю заміщаючи тканину яєчника, дисгермінома при невеликих вузлах має різну консистенцію (рис. 9.6, 9.7).

На розрізі тканина пухлини жовтувата, блідо-бура з рожевим відтінком. Більші пухлини звичайно строкаті через крововиливи й осередки некрозу різної давності. Клінічні прояви не мають специфічних ознак. Гормональна активність дисгерміноми не властива.

Скарги хворих неспецифічні, іноді з'являються тупі тягучі болі внизу живота, загальне нездужання, дизуричні явища, кволість, сонливість, стомлюваність, нерідко порушений менструальний цикл: тривала аменорея може замінюватися матковими кровотечами. Дисгермінома схильна до швидкого росту, метастатичного розповсюдження та проростання в суміжні органи.

Метастазування звичайно відбувається лімфогенним шляхом з ураженням лімфатичних вузлів загальної клубової артерії, дистальної частини черевної аорти та надключичних лімфатичних вузлів. Гематогенні метастази виявляються в термінальній стадії захворювання, частіше в печінці, легенях, кістках. Прояви метастазів дисгерміноми схожі на картину первинної пухлини. Діагноз встановлюється на підставі клінічного перебігу захворювання, даних дворучного гінекологічного дослідження, УЗД і морфологічного дослідження вилученого макропрепарату. При гінекологічному дослідженні пухлина розташовується звичайно за



Рис. 9.6. Жінка із дисгерміномою яєчника



Рис. 9.7. Дисгермінома яєчника

маткою, частіше однобічна, округла, з нечіткими контурами, щільна, горбиста, від 5 до 15 см (частіше досягає великих розмірів), у початковій стадії рухома, безболісна.

Дуже допомагає УЗД. На ехограмах пухлина має ехопозитивну середньої ехогенності, переважно часточкову будову. Усередині новоутворення часто знаходяться ділянки дегенеративних змін, контури нерівні, форма неправильна. При доплерометричному дослідженні виявляються множинні ділянки васкуляризації як по периферії, так і у центральних структурах пухлини: з низьким індексом резистентності (ІР нижче 0,4).

Лікування дисгерміоми — тільки хірургічне, з подальшою променевою терапією. Доцільно використовувати лапаротомний доступ. При однобічній пухлині без ознак розповсюдження за межі ураженого яєчника у молодих жінок, які планують мати у майбутньому дітей, можна обмежитися видаленням придатків матки з ураженої сторони. Пацієнткам перименопаузального віку виконують екстирпацію матки з придатками, видаляють сальник. Під час операції не можна порушувати цілісність капсули, оскільки це значно погіршує прогноз.

При розповсюдженні пухлини за межі яєчника рекомендована більш радикальна операція — видалення матки з придатками та сальника з подальшою рентгенотерапією. Збільшені лімфатичні вузли підлягають видаленню, а їхня ділянка — рентгенотерапії. Як первинна пухлина, так і метастатичні вузли добре піддаються рентгенотерапії. Чисті форми дисгерміоми високочутливі до променевої терапії, що й визначає порівняно сприятливий прогноз захворювання.

При правильному лікуванні можливе повне одужання. Сьогодні 5-річна виживаність хворих із однобічною інкапсульованою дисгерміою без метастазів сягає 90 %. У прогностичному плані — несприятливі метастази й проростання за межі яєчника, великі розміри та двобічна локалізація дисгерміоми.

Пухлина жовткового мішка

Пухлина жовткового мішка (синонім — пухлина ендодермального синуса) звичайно виявляється у 20–30-річних жінок, хоча може уражувати й дітей на першій декаді їхнього життя. Макроскопічно пухлина являє собою велике новоутворення із середнім діаметром вузла 15 см і рівною зовнішньою поверхнею. На розрізі тканина має солідно-кістозну будову, визначаються її пухка консистенція, сірувато-жовтий колір, численні зони некрозу та крововиливів. Іноді поверхня розтину може мати вигляд бджолиних стільників. Пухлина майже завжди однобічна, хоча в незначній кількості випадків у протилежному яєчнику визначаються осередки зрілої тератоми. Пухлина жовткового мішка широко метастазує.

Під мікроскопом пухлина вирізняється надзвичайно строкатою будовою, що відображає різні стадії розвитку екстраембріональних структур і початок формування мезодерми (елементів шлунково-кишкового тракту й печінки). Її паренхіма складається з безлічі епітеліальних комплексів, біль-

ша частина яких має ретикулярну будову із сіткоподібними порожнинами, між якими лежать солідні шари. Основна маса пухлинних клітин має світлу цитоплазму, гіперхромні ядра та великі ядерця. Вони дають позитивну реакцію на альфа-фетопротейн та альфа-1-антитрипсин. У цитоплазмі та поза клітинами визначаються еозинофільні краплі, а також ШІК-позитивні гіаліноподібні кулі. У просвіт кіст удаються поодинокі сосочки, у стромальних стрижнях яких видно великі судини. Сосочки вкриті клітинами різної форми та розміру: циліндричними, кубічними, сплюсненими, а також клітинами, схожими на обивні цвяхи. Строма пухлини може бути міксоматозною, нагадувати ембріональну мезенхіму.

Інший різновид мікроскопічних структур у пухлині жовткового мішка — це так звані полівезикулярно-жовткові структури. Вони представлені безліччю везикулярних структур, що лежать у пухкій мезенхімі. Кожен пухирець може бути перехоплений асиметричною перетяжкою, що розділяє його на дві частини. Більша частина звичайно вистелена сплюсненими клітинами, менша — високим епітелієм.

Ембріональний рак

У яєчнику ця форма герміногенних пухлин трапляється дуже рідко. Уражує осіб 4–38 років. Макроскопічно пухлина являє собою вузли з рівною поверхнею, до 20 см у діаметрі, м'які на дотик. На розрізі виявляється тканина солідної консистенції з кістами, заповненими слизом, а також осередками некрозу та крововиливів. Пухлина має звичайно однобічну локалізацію. Під мікроскопом у залозистих, тубулярних, папілярних і солідних структурах пухлинної паренхіми спостерігаються великі клітини з амфотільною цитоплазмою та добре вираженими клітинними межами, що формують солідні гнізда або вистилають залози й сосочки. Ядра клітин везикулярні, округлі, з товстою мембраною та великими ядерцями. Трапляються гіалінові кулі й поодинокі клітини синцитіотрофобласта. Характерна позитивна реакція на цитокератини, плацентарну лужну фосфатазу, іноді альфа-фетопротейн (рис. 9.8).

Поліембріома

Виявляється рідко у дітей і у молодих жінок. Макроскопічно: видно червоно-коричневі вузли



Рис. 9.8. Герміногенна пухлина яєчника

м'якої консистенції, на розрізі губчасті, з мікроструктурами, місцями з крововиливами. Пухлина злоякісна, схильна до метастазування. Під мікроскопом: пухлина представлена безлічно дрібних комплексів, які нагадують ранній ембріон із зародковим диском, амніоном, жовтковим мішком, елементами хоріона. Строма між зазначеними комплексами набрякла, рідко фіброзна. Невелика частина утворення може бути представлена елементами тератом або пухлини жовткового мішка.

Хоріокарцинома

Складається із цитотрофобластів та синцитіотрофобластів і розвивається в яєчнику з клітин гермінального походження. Пухлини виявляються у препубертатному періоді, спричинюючи розвиток клінічної картини передчасного статевого дозрівання, а у старшому віці супроводжуються нерегулярними матковими кровотечами, швидким збільшенням молочних залоз і секрецією молочива. У плазмі крові визначається підвищений вміст хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену, естрогенів, андрогенів і прогестерону. Пухлина високозлоякісна, і тривалість захворювання становить від кількох тижнів до 1 року. Смерть настає від метастазів у легені або інші органи. Інтенсивна хімотерапія у деяких випадках приводить до ремісії захворювання. Хоріокарцинома в ізольованому вигляді в яєчнику трапляється дуже рідко. Частіше вона проявляється як один із компонентів інших герміногенних пухлин, хоча й існують нечасті типи трофобластичних пухлин яєчника, що виникають із осередків ектопічної яєчкової вагітності. Хоріокарцинома виникає у дітей і жінок молодого віку. Через продукцію хоріонічного гонадотропіну вона може проявитися раннім статевим дозріванням у дітей, менструальними порушеннями, набряканням молочних залоз. У дорослих жінок хоріокарцинома яєчника іноді супроводжується андрогенним ефектом. Під мікроскопом видно, що пухлина складається з клітин цито- і синцитіотрофобласта, іноді з домішкою проміжного трофобласта, часто серед розширених судин синусоїдного типу. Ці клітини дають позитивну реакцію на хоріонічний гонадотропін і плацентарний лактоген. Диференціювати таку пухлину слід від метастазу хоріокарциноми з матки й осередків позаматкової, особливо оваріальної, вагітності.

Тератоми яєчників

Залежно від диференціації тканин тератоми ділять на зрілі та незрілі (тератобластома). Зріла тератома підрозділяється на солідну (без кіст) і кістозну (дермоїдна кіста).

Розрізняють і монодермальні (високоспеціалізовані) тератоми — струму яєчника та карциноід яєчника, їхня будова ідентична звичайній тканині щитоподібної залози й кишкових карциноїдів.

Зріла кістозна тератома є однією з найпоширеніших пухлин у дитячому і юнацькому віці, пухлина може виявлятися навіть у немовлят, що побічно свідчить про її тератогенне походження. Зріла тератома трапляється в репродуктивному віці, у постменопаузальному періоді (як випадкова зна-

хідка). Вона складається з добре диференційованих похідних усіх трьох зародкових листків із переважанням ектодермальних елементів. Цим визначається термін «дермоїдна кіста».

Дермоїдна кіста яєчника належить до зрілих тератом і серед пухлин яєчників виявляється у 8 % хворих. Найчастіше пухлина з'являється у віці 20–40 років. Загальний стан хворої порушується рідко. Іноді визначаються болі або відчуття тяжкості внизу живота, які виникають при великих розмірах пухлини.

Дермоїдна кіста — однобічне, рідше двобічне утворення сірувато-білуватого кольору з рівною поверхнею, що має велику рухомість за рахунок довгої ніжки, яка створює сприятливі умови для перекручення. Ріст кісти повільний, звичайно вона не досягає великих розмірів. При пальпації виявляються ділянки еластичної консистенції, що чергуються зі щільнішими. Кіста розташовується нерідко у передньому склепінні. На розрізі дермоїдна кіста являє собою тонкостінне утворення, яке містить сало, волосся, зачатки очей. Внутрішня поверхня рівна, в одній із ділянок є виступ — паренхіматозний горбик, у якому нерідко знаходять зрілі тканини та рудиментарні органи (зуби, кістки та ін.). Мікроскопічно стінка дермоїдної кісти складається зі щільної, місцями гіалінізованої сполучної тканини. Внутрішня поверхня кісти або не має епітелію, або вкрита циліндричним одношаровим миготливим епітелієм. Головний горбик покритий шкірою з волоссям і сальними залозами. Під шкірою знаходиться шар жирової тканини та щільна сполучна тканина з різними включеннями.

Капсула дермоїдної кісти щільна, фіброзна, різної товщини, поверхня рівна, блискуча. Тератома на розрізі нагадує мішок, що містить густу масу, яка складається із сала та волосся, а нерідко трапляються і добре сформовані зуби. Внутрішня поверхня стінки вистелена циліндричним або кубічним епітелієм. При мікроскопічному дослідженні визначаються тканини ектодермального походження — шкіра, елементи невральної тканини — глія, нейроцити, ганглії. Симптоматика дермоїдних кіст мало відрізняється від симптоматики доброякісних пухлин яєчників.

Дермоїдна кіста не має гормональної активності, рідко зумовлює скарги. Больовий синдром відзначається в незначній кількості спостережень. Загальний стан жінки, як правило, не змінюється. Іноді з'являються дизуричні явища, відчуття тяжкості внизу живота. У деяких випадках трапляється перекручення ніжки дермоїдної кісти, виникає симптоматика «гострого живота», що потребує екстреного оперативного втручання. Порівняно рідкісним автоімунним ускладненням зрілих тератом яєчника є анемія. Її розвиток пов'язують із кровотворною тканиною у структурі пухлини, що виробляє антигенно-змінені еритроцити. У таких випадках після видалення пухлини настає повне одужання. Дермоїдна кіста нерідко поєднується з іншими пухлинами та пухлиноподібними утвореннями яєчників. Надзвичайно рідко при зрілій тератомі виникає злоякісний процес, переважно плоскоклітинний рак.

Зріла солідна тератома — порівняно рідкісна пухлина яєчників, виявляється переважно у дітей і молодих жінок. Більшість зрілих тератом містить пухлинні елементи незрілих тканин, і за цією ознакою їх зараховують до злоякісних пухлин. Солідні тератоми цілком складаються зі зрілих тканин, вони доброякісні та мають сприятливий прогноз. Диференціювати пухлину дозволяє тільки широке гістологічне дослідження. Діагноз установлюють на підставі клінічного перебігу захворювання, дворучного гінекологічного дослідження, застосування УЗД із ЦДК, лапароскопії. При гінекологічному дослідженні пухлина розташовується переважно спереду від матки і має округлу форму з рівною поверхнею та довгу ніжку. Пухлина зрілої тератоми становить від 5 до 15 см. Ехографія сприяє уточненню діагнозу зрілих тератом (виражений акустичний поліморфізм). Зрілі тератоми мають гіпоехогенну будову з солітарним ехогенним включенням, з чіткими контурами. Безпосередньо за ехогенним включенням розташовується акустична тінь.

Незріла тератома характеризується наявністю елементів із більш низькою диференціацією, ніж у зрілих. Вони являють собою перехідну стадію до тератобластом. Ця форма пухлини частіше піддається злоякісному перетворенню. Виявлення рухливої кісти яєчника, що розташовується спереду від матки, звичайно наводить на думку про можливість наявності дермоїдної кісти. Діагноз підтверджується під час операції.

Тератобластома (незріла тератома) належить до злоякісних новоутворень яєчника. Пухлина надзвичайно незріла, диференціація низька. Незріла тератома трапляється набагато рідше, ніж зріла.

Пухлина має тенденцію до швидкого росту і може сягати значних розмірів. При мікроскопічному дослідженні визначається у поєднанні похідних усіх трьох зародкових шарів. Поверхня розрізу звичайно строката, від блідо-сірого до темно-бурого кольорів. При огляді визначаються кістки, хрящі, волосся, жирові маси.

Пухлина звичайно розташовується збоку від матки, однобічна, неправильної форми, нерівномірно м'якої, місцями щільної консистенції залежно від переважного типу тканин і некротичних змін, великих розмірів, з горбистою поверхнею, малорухома, чутлива при пальпації. При проростанні капсули імплантується в очеревину, дає метастази в заочеревинні лімфатичні вузли, легені, печінку, головний мозок. Метастази незрілої тератоми, як і основна пухлина, звичайно складаються з різних тканинних елементів із найбільш незрілими структурами.

Хворі скаржаться на болі внизу живота, загальну кволість, млявість, підвищену стомлюваність, зниження працездатності. Менструальна функція частіше не порушена. В анамнезі крові визначаються зміни, властиві злоякісним пухлинам. При швидкому рості клінічна картина через інтоксикацію, розпад і метастазування пухлини схожа на загальносоматичне захворювання. Це часто призводить до неадекватного лікування. На момент розпізнавання пухлина вже буває за давненою.

Застосування ехографічного дослідження може сприяти уточненню діагнозу. Ехографічні картини свідчать про змішану, кістозно-солідну будову незрілої тератоми з нерівними нечіткими контурами. Подібно до всіх злоякісних варіантів пухлин, незріла тератома має хаотичну внутрішню будову з вираженою неоваскуляризацією. Максимальна систолічна швидкість кровотоку знижує індекси периферичного опору (ІР нижче 0,4).

Лікування хірургічне. Припустимі надпихлова ампутація матки з придатками та видалення сальніка. Незрілі тератоми малочутливі до променевої терапії, але іноді реагують на комбіновану хімотерапію. Прогноз несприятливий.

Монодермальні тератоми. Струма яєчника — це тератома, яка складається винятково або у значній мірі з тканини щитоподібної залози. Виявляється у 40–60-річних жінок, хоча зрідка уражує жінок інших вікових груп. Ріст пухлини іноді супроводжується асцитом (за типом синдрому Мейгса) і дуже рідко — симптомами тиреотоксикозу. Струма яєчника — звичайно однобічна пухлина, хоча іноді поєднується з дермоїдною кістою в іншому яєчнику. Макроскопічно зовнішня поверхня струми рівна, консистенція її тканини еластична. Поверхня розрізу — коричнювата, коричнювато-червона, іноді з вираженим зеленим відтінком, зрідка вона містить заповнені колоїдом кісти. Під мікроскопом у пухлині спостерігаються осередки нормальної тканини щитоподібної залози, а також зони, що мають будову зоба. Дуже часто виявляються кістозні порожнини, іноді позбавлені вистілки. Нерідкі крововиливи, ксантоматоз, склероз, відкладення солей кальцію, осередки остеогенезу. Злоякісна струма яєчника найчастіше має картину папілярного раку. Злоякісну струму яєчника слід диференціювати від дуже рідкісної патології — метастазу раку щитоподібної залози в яєчник.

Пухлина є однокамерною кістою (рідко спостерігається багатокамерна будова), завжди доброякісна й лише зрідка проявляє ознаки малігнізації. У структуру дермоїдних кіст включений так званий дермоїдний горбик.

Лікування зрілих тератом хірургічне. Обсяг і доступ оперативного втручання залежать від величини об'ємного утворення, віку пацієнтки та супровідної генітальної й екстрагенітальної патології. У молодих жінок і дівчаток по можливості слід обмежитися частковою резекцією яєчника в межах здорової тканини (кістектомія), переважно слід використовувати лапароскопічний доступ із застосуванням евакууювального мішечка. Пацієнткам перименопаузального віку рекомендована надпихлова ампутація матки з придатками з обох боків. Припустимо видалення придатків матки з ураженої сторони, якщо матка не змінена. Прогноз сприятливий.

Карциноїд

За будовою карциноїд звичайно відповідає аналогу іншої локалізації. Первинний карциноїд яєчників майже у 90 % випадків пов'язаний із тератомою цього парного органа. Розрізняють кілька типів карциноїду: інсулярний, трабекулярний, струмальний

типи і карциноїд із келихоподібних клітин. Нейроектодермальні пухлини є структурними аналогами відповідних новоутворень центральної нервової системи. Звичайно це кістозно-солідна пухлина, що сягає у діаметрі 20 см і більше. Її зовнішня поверхня може бути вкрита сосочками. Солідні ділянки мають м'яку консистенцію, жовтувато-сірий, коричневий або рожевий кольори. У пухлині є багато осередків крововиливів і некрозів. Дуже рідко трапляється двостороннє ураження. За мікроскопічною будовою ця пухлина ідентична відповідним аналогам у центральній нервовій системі.

Струмальний карциноїд — пухлина, що містить тканину щитоподібної залози та карциноїдні клітини, тобто клітини ендодермального й нейроектодермального походження. Крім того, описані пухлини яєчника, що секретують АКТГ-подібні пептиди та перебігають із клінічною картиною синдрому Іценко — Кушинга, а також пухлини, які секретують паратгормон і супроводжуються клінічною картиною гіперкальціємії. Лікування карциноїду яєчника хірургічне.

Змішані злоякісні герміногенні пухлини

Приблизно до 10 % від усіх злоякісних герміногенних пухлин яєчника становлять змішані злоякісні герміногенні пухлини. Для правильного планування хіміотерапії особливо важливим є виділення чистої дисгерміноми та у поєднанні з іншими злоякісними компонентами: пухлиною ендодермального синуса, ембріональним раком і хоріокарциномою.

Гонадобластома

Пухлина розвивається у хворих із дисгенезією гонад і наявністю в каріотипі Y-хромосоми або її частини. Частіше хворіють дівчата і молоді жінки. Перебіг захворювання супроводжується первинною аменореєю, гіпоплазією статевих органів, ознаками вірилізації. Гонадобластома в 1/3 випадків являє собою двобічну пухлину. Її діаметр варіює від мікроскопічного до досить великого (10 см). Характерною ознакою є відкладення солей кальцію, іноді дуже масивне. Під мікроскопом видно, що пухлина складається з двох основних типів клітин — великих зародкових, які відповідають елементам дисгерміноми або семіноми, і дрібних, що нагадують незрілі клітини Сертолі. Крім того, у стромі звичайно виявляються клітини, схожі на клітини Лейдига, однак вони не містять кристалів Рейнке. Герміногенні клітини мають великі розміри, округлу форму, світлу або злегка зернисту цитоплазму й округле везикулярне ядро з ядерцем. Незрілі клітини Сертолі або гранульозні клітини дрібніші, вони округлі та містять округлі, овальні або довгасті ядра. Обидва типи клітин формують «гнізда», в яких похідні статевого тяжа можуть розташовуватися по-різному.

Пухлиноподібні процеси в яєчниках

До доброякісних небластоматозних пухлин, які виявляються найчастіше, належать фолікулярна, лютеїнова (кіста жовтого тіла), ендометріодна (шоколадна), параоваріальна кісти, пухлиноподіб-

ні утворення, що виникли внаслідок запального процесу.

Фолікулярна кіста розвивається з первинного яєчникавого фолікула. Має рівну поверхню та тонку капсулу. Зсередини капсула кісти вкрита одним або двома шарами клітин кубічного епітелію. Вміст фолікулярної кісти — прозора рідина лимонно-жовтого кольору, що не містить слизу або муцину. Кіста росте в бік черевної порожнини. Клінічно фолікулярна кіста може проявити себе матковими кровотечами через гіперпродукцію естрогенів, які призводять до гіперпластичних процесів у слизовій оболонці матки, незначним тягнучим болем унизу живота, а при перекрученні ніжки кісти — переймоподібним болем. Неускладнена фолікулярна кіста невеликих розмірів, як правило, розвивається без симптомів, її виявляють при гінекологічному огляді.

Лікування фолікулярної кісти полягає в застосуванні комбінованих оральних контрацептивів, які гальмують гонадотропну стимуляцію яєчників, з одночасним спостереженням за ростом кісти за допомогою ультразвукового сканування. Оперативне видалення рекомендоване в тих випадках, коли розміри кісти не зменшуються протягом 3 міс. лікування, тим паче якщо наростають симптоми надмірної естрогенізації.

Кіста жовтого тіла є функціональною кістою яєчника, яку іноді називають «кістозним жовтим тілом». Кіста жовтого тіла звичайно буває однобічною, діаметром до 5 см, має складчасту поверхню, забарвлена в жовті кольори, містить прозору або геморагічного характеру рідину. Кіста жовтого тіла утворюється під впливом надлишку гонадотропних гормонів, можливо, пролактину. Не виключена роль запального процесу на ділянці придатків матки, що призводить до порушення лімфо- та кровообігу на ділянці жовтого тіла. Кіста жовтого тіла продукує підвищену кількість прогестерону, і оскільки вона існує довше, ніж звичайне жовте тіло, у жінок за наявності цього утворення виникає затримка чергової менструації.

Лікування кісти жовтого тіла полягає у проведенні протизапальних заходів. Якщо ефект відсутній, рекомендоване оперативне лікування лапароскопічним доступом. Така тактика виправдана у зв'язку з неможливістю виключити справжню пухлину яєчника іншими способами.

Ендометріодна (шоколадна) кіста звичайно буває невеликого розміру, містить густу рідину темно-коричневого кольору, супроводжується масивними запальними спайками з суміжними органами. Кіста є результатом імплантації в яєчник ендометрія, занесеного матковими трубами з порожнини матки. Ендометрій розвивається на поверхні яєчників і проходить усі фази менструального циклу — аж до виділення менструальної крові. Навколо яєчника утворюються асептичні запальні спайки з навколишньою очеревиною й органами. Клінічно ендометріодна кіста супроводжується больовим синдромом. Біль пов'язаний із менструальним циклом, наростає під час менструації, стихає або зникає після менструації. При розриві капсули ендометріодної кісти розвивається клініка гострого живота.

Лікування ендометріоїдної кісти полягає у її видаленні, коагуляції ендометріоїдних гетеротопій очеревини, маткових труб і зв'язок. У післяопераційному періоді проводиться регуляція гіпофізарно-яєчникових взаємовідношень. З цією метою застосовують «Данол», «Даназол», «Декапептил» та інші препарати, що знижують секрецію гонадотропінів.

Параоваріальна кіста розвивається з каналців придатка яєчника. Кіста локалізується між листками широкої зв'язки матки (інтралігаментарно), частіше вона однобічна, гладкостінна, округлої форми, однокамерна. Вміст кісти серозний, схожий на трансудат. Клінічно довго себе не проявляє через повільний ріст. При збільшенні до значних розмірів з'являється больовий синдром з явищами компресії — розпираючий біль унизу живота й у попереку (з боку кісти).

Лікування параоваріальної кісти полягає у проведенні оперативної лапароскопії. При неускладненій кісті операція полягає в енуклеації кісти з розсіченням листка широкої зв'язки матки (краще попереду) з інтралігаментарного простору. При цьому яєчник і маткова труба зберігаються. Незважаючи на значну деформацію та розтягнення маткової труби, завдяки добрій ретракційній здатності маткова труба скорочується та відновлює свою колишню форму.

9.5. ДІАГНОСТИКА ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ

Діагностика пухлин яєчників може викликати труднощі через відсутність патогномонічних симптомів на ранніх стадіях захворювання. Злоякісні новоутворення не мають явних клінічних ознак, які б відрізняли їх від доброякісних пухлин. У зв'язку з цим особливо увагу слід приділяти пацієнткам групи високого ризику з розвитку пухлин яєчника. Це жінки з порушенням функції яєчників, які довгостроково перебувають під спостереженням з приводу тубооваріальних запальних утворень, рецидивних гіперпластичних процесів ендометрія в постменопаузі, раніше оперовані з приводу доброякісних пухлин яєчників, пацієнтки з порушенням фертильної функції. Частіше виявляються двобічні пухлини, овоїдної або неправильної форми, з горбистою поверхнею, щільної консистенції, різної величини, обмежено рухомі або нерухомі, безболісні або чутливі при пальпації. Захворювання буває двобічним у 30–100 % випадків. При двобічних пухлинах, як правило, є виражений асцит. Ректовагінальне дослідження необхідне для визначення інвазії ракового процесу в параректальну та параметральну клітковину.

Сучасна діагностика злоякісних пухлин яєчників включає трансвагінальну ехографію із застосуванням акустичних випромінювачів, які мають високу роздільну здатність при безпосередньому зіткненні скануючої поверхні датчика з досліджуваним об'єктом, і колірне доплерівське картування, що дозволяє візуалізувати кровотік органа. Вимірювання кровотоку в систолу та діастолу дозволяє судити про резистентність кровотоку

шляхом обчислення показників периферичного судинного опору.

Ехографічна картина відображає об'ємне утворення значних розмірів, неправильної форми, без чітко візуалізованої капсули, з множинними перегородками та розростаннями. Візуалізовані перегородки, як правило, неоднакової величини, у малому тазі й у черевній порожнині визначається вільна рідина (асцит).

При колірній доплерографії у злоякісних пухлинах яєчника виявляють безліч судин (зони неоваскуляризації) як по периферії, так і у центральних структурах пухлини на перегородках і у папілярних розростаннях із низькою резистентністю кровотоку (PR менше 0,4).

Комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія поступаються УЗД через складність дослідження і дороговизну обладнання.

На комп'ютерних томограмах злоякісні пухлини візуалізуються як об'ємні утворення з нерівними, горбистими контурами, з неоднорідною внутрішньою структурою (ділянки рідинної та м'якотканинної щільності), стовщеною капсулою з внутрішніми перегородками неоднакової товщини. Комп'ютерна томографія дозволяє визначити чіткі межі між маткою, сечовим міхуром і кишечником і тим самим виявити спайковий процес у малому тазі.

Точно визначити стадію раку яєчника за допомогою МРТ можна не завжди через біологічні особливості пухлин. Лапароскопія дозволяє зробити біопсію з морфологічним дослідженням гістіотипу матеріалу та цитологічне дослідження перитонеальної рідини.

Вміст пухлиноасоційованих антигенів у сироватці крові хворих корелює з перебігом захворювання. Найбільший інтерес викликають маркери СА-125, СА-19.9, СА-72.4; СА-125 виявляється у 78–100 % хворих на рак яєчників, особливо при серозних пухлинах. Його рівень перевищує норму (35 МО/мл) тільки в 1 % жінок без пухлинної патології яєчників і у 6 % хворих із доброякісними пухлинами. Концентрація СА-125 підвищена у 82 % хворих на рак яєчника. При початкових формах пухлинного процесу специфічність СА-125 невисока, тому пухлинний маркер не можна використати як скринінг-тест. Більшу цінність СА-125 має як контроль ефективності лікування розповсюджених форм захворювання та при подальшому моніторингу. У 80–85 % пацієнток діагноз можна встановити за допомогою перелічених методів, хоча в деяких випадках остаточний діагноз можна визначити тільки під час лапаротомії.

При обстеженні хворих із підозрою на злоякісну пухлину яєчників застосовують:

- УЗД черевної порожнини, щитоподібної залози, молочної залози;
- мамографію;
- рентгеноскопію, гастроскопію, які дозволяють виключити первинний осередок у шлунку або кишечнику;
- іригоскопію;
- рентгеноскопію органів грудної клітки (для виключення метастазів).

Стадію злоякісного процесу, крім означених методів, дозволяє уточнити хромоскопія (особливо

при великих нерухомих пухлинах яєчника). Хворих із діагностованою або підозрюваною пухлиною яєчника (незалежно від стадії) необхідно оперувати.

Діагностика пухлин яєчника ґрунтується на даних аналізу, клінічній картині та даних об'єктивного обстеження. У клініці досить інформативні симптоми відзначаються тільки при гормонопродуруючих і ускладнених пухлинах. З-поміж об'єктивних даних інформативними є дворучні піхво-черевностінкові та піхво-ректальні методи. Впровадження у практичну медицину ультразвукової діагностики, застосування піхвових датчиків відіграло важливу роль у діагностиці пухлин яєчників та інших статевих органів. Ехоскопічна картина визначає наявність пухлини та її морфологічну будову. Основним додатковим методом діагностики є лапароскопія. Остаточний діагноз можна встановити на підставі гістологічного дослідження біопсійних матеріалів або вилученої пухлини.

Обстеження при пухлині яєчників:

1. Бімануальне дослідження, що не втрачає своєї актуальності навіть за наявності сучасної апаратури. Утворення може бути горбисте, нерухоме за рахунок спайкового процесу тощо.

2. Огляд у дзеркалах: шийка матки доступна для дослідження, можна оглянути ендометрій, взяти аспірат.

3. Пункція черевної порожнини й одержання змиву, який досліджується цитологічно.

4. Під контролем УЗД проводять пункцію утворення, а потім знову цитологічне дослідження.

5. УЗД (абдомінальний датчик, вагінальний датчик).

6. Сьогодні не використовуються пневмопельвіографія (дозволяє побачити яєчники), гістеросальпінгографія (дозволяє побачити матку та труби, але яєчників при цьому не видно).

7. Комп'ютерна томографія, ЯМРТ — більш точні, пошарові дослідження, що дозволяють виявити метастази у лімфовузлах.

8. Дослідження кишечника з метою виявлення пухлини (ректороманоскопія, іригоскопія), молочних залоз (мамографія, УЗД), стану ендометрія.

9. Оскільки існує можливість метастатичного раку яєчників (зі шлунка, товстого кишечника — метастаз Крукенберга, підшлункової залози), необхідно дообстежити органи ШКТ.

10. Визначення пухлинних маркерів.

11. Лапароскопія.

9.6. УСКЛАДНЕННЯ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ

Найважчим ускладненням доброякісних пухлин яєчника є їх *злоякісне перетворення*. Найнебезпечнішими у цьому сенсі є ціліоепітеліальні папілярні кістоми, рідше — муцинозні та зовсім рідко — дермоїдні кісти яєчника. На початкових стадіях малігнізації характерної клініки немає, тому при виявленні кістоми яєчника слід порушувати питання про оперативне лікування.

Перекручення ніжки пухлини. Анатомічна ніжка пухлини складається з розтягнутих лійкотазо-

вої та власної зв'язок яєчника і частини заднього листка широкої зв'язки. В ніжці проходять судини, що живлять пухлину (яєчникова артерія), лімфатичні судини та нерви. Хірургічна ніжка — це утворення, яке доводиться пересікати під час операції. Її утворюють анатомічна ніжка та маткова труба. При повному перекрученні ніжки пухлини різко порушуються кровопостачання та живлення в пухлині, виникають крововиливи і некроз, що клінічно проявляється картиною гострого живота: раптовий різкий біль, дефанс м'язів передньої черевної стінки, позитивний симптом Щоткіна — Блюмберга, часто нудота або блювання, парез кишечника, затримка випорожнень, рідше — пронос. Температура тіла підвищена, пульс частий, відзначаються блідість, холодний піт, тяжкий загальний стан, зниження артеріального тиску.

Перекрутитися може ніжка будь-якої кістоми. Рухомі пухлини, які не з'єднані з суміжними тканинами, найнебезпечніші у цьому сенсі. При перекрученні пухлина збільшується внаслідок крововиливу та набряку. Спроби її зміщення призводять до виникнення різкої болючості. Такі випадки потребують термінового оперативного втручання — видалення пухлини. Запізніле оперативне втручання призводить до некрозу пухлини, приєднання вторинної інфекції, зрощення з суміжними органами, обмеженого перитоніту, що в подальшому ускладнює виконання операції, або до розлитого перитоніту. Часткове перекручення ніжки пухлини супроводжується усіма вищезгаданими проявами, які виражені незначно і можуть зникати навіть без оперативного лікування.

Нагноєння стінки або вмісту пухлини виникає дуже рідко. Інфекція проникає лімфогенно або гематогенно, найчастіше з кишечника, а можливо, і з інших вогнищ інфекції. При виникненні гнійника утворюються перифокальні спайки. Гнійник може прорвати в кишечник або сечовий міхур із подальшим утворенням відповідних норичь. Нагноєння супроводжується симптомами гнійної інфекції (гарячкою, лейкоцитозом, перитонеальними симптомами).

Крововиливи відбуваються частіше в стінку, рідше — в порожнину пухлини. Вони, як правило, супроводжуються посиленням болю. До оперативного лікування та гістологічного дослідження практично не діагностуються.

Розрив капсули кістоми виникає рідко, часом при прямій механічній травмі, а також через грубе дослідження. Характеризується гострим болем, кровотечею, шоком. Бімануально визначається відсутність пухлини, яка до цього чітко пальпувалася. Розрив може призвести до імплантації елементів пухлини на очеревині (особливо це стосується муцинозної кістоми яєчника).

9.7. ПРОФІЛАКТИКА ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ

Застосування пероральних контрацептивів може понизити ризик розвитку пухлин яєчників.

Профілактичні заходи включають регулярні огляди (двічі на рік) у гінеколога із застосуванням ультразвукового дослідження малого таза. Дина-

мічне спостереження за хворими підвищеної групи ризику (хронічні запальні захворювання статевих органів, порушення менструальної функції, наявність ендокринопатій у анамнезі).

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Назвіть фактори ризику розвитку пухлинної патології яєчників.
2. Перелічіть основні класифікаційні форми пухлин яєчників.
3. Назвіть основні види епітеліальних пухлин яєчників та їх симптоми.
4. Вкажіть основні види муцинозних пухлин яєчників та їх симптоми.
5. Перелічіть головні загальні та патогномонічні клінічні симптоми ендометріодних та світлоклітинних пухлин яєчників.
6. Проведіть диференційну діагностику між пухлинами Бреннера та пухлинами строми статевого тяжа.
7. Перелічіть основні клінічні симптоми герміногенних пухлин яєчників.
8. Які основні та додаткові методи діагностики доброякісних пухлин яєчників ви знаєте?
9. Назвіть можливі варіанти лікування доброякісних пухлин яєчників залежно від гістологічної класифікації.
10. Перелічіть методи профілактики виникнення та розвитку доброякісних пухлин яєчників.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Яка з перерахованих пухлин найчутливіша до променевої терапії?
 - a) серозна цистаденокарцинома;
 - b) ендометріодний рак;
 - c) гонадобластома;
 - d) адренобластома; (+)
 - e) дисгермінома.
2. Для клініки пухлин яєчників є характерним:
 - a) порушення менструального циклу;
 - b) безплідність;
 - c) біль;
 - d) відсутність патологічних симптомів; (+)
 - e) усе перераховане.
3. Лікування пухлин яєчників полягає у такому:
 - a) фізіолікуванні;
 - b) хірургічному лікуванні; (+)
 - c) гормонотерапії;
 - d) сануючому лікуванні;
 - e) усі відповіді правильні.
4. При лікуванні кістоми яєчника у вагітної доцільне:
 - a) диспансерне спостереження;
 - b) хірургічне лікування під час вагітності; (+)
 - c) хірургічне лікування після термінових пологів;
 - d) усі вищенаведені відповіді правильні;
 - e) немає правильної відповіді.

5. Адекватним обсягом операції при кісті яєчника у жінки 25 років є:
 - a) аднексектомія;
 - b) енуклеація кісти яєчника; (+)
 - c) надпівхова ампутація матки із придатками;
 - d) надпівхова ампутація матки без придатків;
 - e) екстирпація матки.
6. Адекватним обсягом операції при кістомі яєчника у жінки 52 років є:
 - a) енуклеація кісти;
 - b) аднексектомія;
 - c) надпівхова ампутація матки із придатками; (+)
 - d) надпівхова ампутація матки без придатків;
 - e) екстирпація матки.
7. Для гранульозоклітинної пухлини яєчника не є характерним:
 - a) порушення менструального циклу;
 - b) гідроторакс; (+)
 - c) гіперплазія ендометрія;
 - d) «омолодження» жінки в постменопаузі;
 - e) усе перераховане.
8. Пацієнтка 29 років перенесла хірургічне лікування з приводу доброякісної серозної епітеліальної пухлини яєчника. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Що необхідно призначити в реабілітаційному періоді?
 - a) гормонотерапію та протеолітичні ферменти; (+)
 - b) антибактеріальну терапію й адаптогени;
 - c) лазеротерапію й ензимотерапію;
 - d) магнітотерапію та вітамінотерапію;
 - e) подальше спостереження непотрібне.
9. Які онкомаркери слід визначати у крові пацієнтки із підозрою на рак яєчників?
 - a) СА-125;
 - b) РЕА;
 - c) ХГЛ;
 - d) усі перераховані; (+)
 - e) РСА.
10. Клінічним проявом якої пухлини яєчників є синдром Мейгса?
 - a) фіброми; (+)
 - b) гранульозоклітинної пухлини;
 - c) дисгерміноми;
 - d) муцинозної цистаденоми;
 - e) зрілої тератоми.
11. Методом вибору при кісті яєчника більше 8 см у жінки 25 років є:
 - a) аднексектомія;
 - b) енуклеація кісти яєчника (+);
 - c) надпівхова ампутація матки із придатками;
 - d) надпівхова ампутація матки без придатків;
 - e) екстирпація матки.
12. Методом вибору при пухлині яєчника у жінки 52 років є:
 - a) енуклеація кісти;
 - b) аднексектомія (+);
 - c) надпівхова ампутація матки із придатками;
 - d) надпівхова ампутація матки без придатків;
 - e) екстирпація матки.

13. Гормонопродукуючі (маскулінізуючі) пухлини яєчників проявляються:

- a) аменореєю;
- b) гіпертрофією клітора;
- c) вірильним синдромом;
- d) правильні відповіді — а та b;
- e) усі відповіді правильні (+).

14. При підозрі на злоякісне ураження яєчника у преклімактеричному періоді адекватним обсягом лікування вважається:

- a) видалення придатків матки на стороні ураження з інтраопераційним цитологічним дослідженням пухлини (+);
- b) надпівової ампутація матки з придатками та резекцією великого сальника;
- c) екстирпація матки з придатками;
- d) видалення матки без придатків;
- e) надпівової ампутація матки з придатками.

15. До лікаря звернулася хвора 30 років зі скаргами на періодично виникаючі болі внизу живота, у поперековій та лівій паховій ділянках, які мають тупий, ниючий характер. Температура 36,6 °С. Біль не пов'язаний із менструацією. При піхвовому дослідженні: матка нормальної величини, безболісна. Зліва на ділянці придатків пальпується пухлиноподібне утворення з чіткими контурами, тугоеластичної консистенції, діаметром до 10 см, при зрушенні безболісне. Яка патологія наявна в даному випадку?

- a) пухлина товстого кишечника;
- b) субсерозна фіброміома матки;
- c) яєчникова вагітність ліворуч;
- d) лівосторонній гнійний сальпінгоофорит;
- e) пухлина лівого яєчника (+).

16. Жінка 27 років скаржиться на порушення менструального циклу протягом 3 міс., нерегулярні болі внизу живота. При бімануальному дослідженні на ділянці правих придатків матки визначається округле утворення тугоеластичної консистенції, безболісне, діаметром 7 см. Дані ультразвукового дослідження: у правому яєчнику рідинне утворення діаметром 4 см, однокамерне, гладкостінне. Вкажіть метод лікування.

- a) видалення правого яєчника;
- b) видалення пухлини яєчника;
- c) призначення комбінованих оральних контрацептивів протягом 3 міс., повторний огляд; (+)
- d) протизапальна терапія;
- e) клиноподібна резекція яєчників.

17. Пацієнтка 29 років перенесла хірургічне лікування з приводу доброякісної серозної епітеліальної пухлини яєчника. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Що необхідно призначити в реабілітаційному періоді?

- a) гормонотерапію та протеолітичні ферменти; (+)
- b) антибактеріальну терапію й адаптогени;
- c) лазеро- й ензимотерапію;
- d) магніто- й вітамінотерапію;
- e) подальше спостереження не потрібне.

18. Дівчинка 7 років звернулася зі скаргами на збільшення молочних залоз, оволосіння та незначні кров'янисті виділення з піхви протягом трьох днів. При обстеженні виявлена пухлина правого яєчника, розміром 12 × 10 × 10 см, малоболісна. Яка тактика супроводу пацієнтки?

- a) хірургічне лікування; (+)
- b) гормональна терапія;
- c) хімотерапія;
- d) променева терапія;
- e) диспансерне спостереження в жіночій консультації протягом 5 міс.

19. Жінка 30 років звернулася до гінеколога з метою профогляду. Скарг немає. В анамнезі: пологи — 1, аборт — 1. Менструальний цикл не порушений. Об'єктивно: шийка матки циліндричної форми, тіло матки нормальних розмірів, щільне, рухливе, безболісне. По обидва боки від матки пальпуються пухлини (8 × 10 см ліворуч, 10 × 12 см праворуч), тугоеластичної консистенції, з рівною поверхнею, рухомі, безболісні. Параметрії вільні. Рідина в черевній порожнині не визначається. Найбільш імовірний діагноз?

- a) рак Крукенберга;
- b) міоматозні вузли на ніжці;
- c) ендометріоз яєчників;
- d) черевна вагітність;
- e) двобічні пухлини яєчників. (+)

20. Гінекологічний статус дівчинки віком 2,5 року: зовнішні геніталії розвинені відповідно 8-літньому віку. При ректальному дослідженні виявлено: шийка та тіло матки розташовані над входом у малий таз. Співвідношення шийки до тіла матки 1:2 (шийка — 1 см, тіло матки — 2 см), придатки праворуч збільшені (2 × 3,5 см), щільні, рухомі, поверхня їх рівна, ліворуч придатки не змінені. Виконано вилущування пухлини правого яєчника. Етіологічний фактор передчасного статевого дозрівання?

- a) хронічна інфекція;
- b) спадкова схильність;
- c) естрогенсекретуюча пухлина надниркової залози;
- d) гормонопродукуюча пухлина правого яєчника; (+)
- e) пухлина гіпоталамуса.

21. До лікаря звернулася хвора 30 років зі скаргами на періодично виникаючі болі внизу живота, у поперековій ділянці та лівій паховій ділянці, що мають тупий, ниючий характер. Болі не пов'язані з менструацією. При бімануальному дослідженні: матка нормальної величини, безболісна. Ліворуч на ділянці придатків пальпується пухлиноподібне утворення з чіткими контурами, тугоеластичної консистенції, діаметром до 10 см, при зрушенні безболісне. Передбачуваний діагноз:

- a) пухлина лівого яєчника; (+)
- b) субсерозна міома матки;
- c) лівостороння яєчникова вагітність;
- d) лівосторонній піосальпінкс;
- e) пухлина товстого кишечника.

22. Хвора скаржиться на різкі болі внизу живота, що виникли після фізичного навантаження. Остання менструація закінчилася тиждень тому. Шкірні покриви бліді. Язик обкладений білим нальотом. Живіт напружений, позитивні симптоми подразнення очеревини. У хворой вимушене положення тіла. При піхвовому дослідженні пальпується не збільшена та безболісна матка, зміщена вліво. Праворуч від матки пальпується утворення діаметром до 12 см, різко болісне. Симптом Промптова позитивний. Попередній діагноз?

- a) пухлина правого яєчника з порушенням живлення; (+)
- b) правобічний піосальпінкс;
- c) порушена правобічна трубна вагітність;
- d) апоплексія правого яєчника;
- e) субсерозна вузлувата міома матки з некрозом вузла.

23. У жінки 40 років під час профілактичного огляду при бімануальному дослідженні виявлена пухлина яєчника. Захворювання не супроводжується клінічними проявами. Які додаткові методи дослідження необхідні для підтвердження діагнозу?

- a) ультразвукове дослідження органів малого таза; (+)
- b) тести функціональної діагностики;
- c) пневмоперитонеографія;
- d) вимірювання базальної температури;
- e) пункція черевної порожнини через задню склепіння піхви.

24. Ургентно надійшла хвора зі скаргами на гострий біль унизу живота, що виник при фізичному навантаженні; підвищення температури тіла; загальну кволість. З анамнезу відомо, що під час медогляду була виявлена пухлина яєчника ліворуч. Об'єктивно: шкірні покриви бліді, пульс до 120 уд./хв, АД 90/60 мм рт. ст. При бімануальному й ультразвуковому дослідженні на ділянці придатків пухлина не виявлена. У дугласовому просторі визначається велика кількість вільної рідини. Який можливий діагноз?

- a) хвороба полікістозних яєчників;
- b) порушена трубна вагітність;
- c) перекут ніжки пухлини лівого яєчника;
- d) розрив кісти яєчника; (+)
- e) апоплексія лівого яєчника.

25. Пацієнтка 30 років зі скаргами на біль у лівій клубовій ділянці, який почався після різких рухів 5 год тому. *Menses* 3 тиж. тому. При пальпації живіт болісний у нижніх відділах, більше ліворуч. Симптом Пастернацького негативний по обидва боки. Матка нормальних розмірів, в *anteflexio*, при зрушенні виникає біль у ділянці лівих придатків. Праві придатки чітко не пальпуються. Ліворуч від матки визначається пухлиноподібне утворення, різко болісне при пальпації. Найбільш імовірний діагноз?

- a) перекут ніжки кістоми лівого яєчника; (+)
- b) порушена позаматкова вагітність;
- c) лівостороння ниркова колька;
- d) некроз субсерозного фіброматозного вузла;
- e) апоплексія лівого яєчника.

26. Хвора 38 років зі скаргами на періодично виникаючі болі внизу живота, переважно ліворуч. Менструальна функція не порушена. У хворой хронічне запалення придатків матки, лікувалася амбулаторно. Матка в *anteflexio*, не збільшена, безболісна; праворуч придатки не визначаються, ліворуч пальпується утворення овоїдної форми розміром 10 × 12 см із рівною поверхнею, тугоеластичної консистенції, рухоме, безболісне; склепіння глибокі; виділення слизові. Який діагноз найбільш імовірний?

- a) загострення хронічного сальпінгоофориту з тубооваріальним утворенням ліворуч;
- b) міома матки з підочеревинним розташуванням одного з вузлів;
- c) кістома лівого яєчника; (+)
- d) рак яєчників;
- e) ендометріодна кіста лівого яєчника.

27. Хвора 38 років зі скаргами на періодично виникаючі болі внизу живота, переважно ліворуч. Менструальна функція не порушена. У хворой хронічне запалення придатків матки, лікувалася амбулаторно. Матка в *anteflexio*, не збільшена, безболісна; праворуч придатки не визначаються, ліворуч пальпується овоїдної форми утворення розміром 10 × 12 см з рівною поверхнею, тугоеластичної консистенції, рухоме, безболісне; склепіння глибокі; виділення слизові. Яке дослідження рекомендоване в амбулаторних умовах?

- a) ультразвукове дослідження внутрішніх статевих органів;
- b) рентгенологічне або ендоскопічне дослідження шлунка та кишечника;
- c) розширена кольпоскопія;
- d) усе перелічене вище. (+)
- e) нічого з переліченого вище.

28. Хвора 38 років зі скаргами на періодично виникаючі болі внизу живота, переважно ліворуч. Менструальна функція не порушена. У хворой хронічне запалення придатків матки, лікувалася амбулаторно. Матка в *anteflexio*, не збільшена, безболісна; праворуч придатки не визначаються, ліворуч пальпується овоїдної форми утворення розміром 10 × 12 см з рівною поверхнею, тугоеластичної консистенції, рухоме, безболісне; склепіння глибокі; виділення слизові. Тактика лікаря жіночої консультації?

- a) направити хвору в онкологічний диспансер для вирішення питання про тактику лікування;
- b) поставити хвору на диспансерний облік, рекомендувати повторний огляд через 1 міс.;
- c) провести курс антибактеріальної терапії, у разі відсутності ефекту — госпіталізувати;
- d) негайно госпіталізувати хвору для виконання оперативного втручання;
- e) планова госпіталізація хворой для хірургічного лікування. (+)

29. Пухлиною яєчника, яка найчастіше малігнізується, є:

- a) муцинозна цистаденома;
- b) фіброма;
- c) серозна цистаденома; (+)

- d) текома;
- e) тератома.

30. До гормонально активних пухлин яєчників не належать:

- a) зріла тератома; (+)
- b) гранульозоклітинна пухлина;
- c) дисгермінома;
- d) тека-клітинна пухлина;
- e) андробластома.

31. Начастішим ускладненням при доброякісних пухлинах яєчників є:

- a) порушення функції суміжних органів;
- b) крововилив у порожнину пухлини;
- c) розрив капсули;
- d) нагноєння вмісту;
- e) перекрут ніжки пухлини. (+)

СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

А. У жінки 40 років під час профілактичного огляду при бімануальному дослідженні виявлена

пухлина яєчника. Захворювання не супроводжується клінічними проявами. При гінекологічному огляді: у дзеркалах — слизова оболонка піхви без запальних явищ, шийка матки без видимої патології. При бімануальному дослідженні: тіло матки не збільшене, рухоме, безболісне. Придатки ліворуч не збільшені, тяжисті. На ділянці правих придатків визначається пухлиноподібне утворення 7 × 9 см, рухоме, помірно болісне при пальпації. Склепіння глибокі, вільні.

Які додаткові методи дослідження необхідні для підтвердження діагнозу?

Б. Хвора 38 років зі скаргами на періодично виникаючі болі внизу живота, переважно ліворуч. Менструальна функція не порушена. У хворої хронічне запалення придатків матки, лікувалася амбулаторно. Матка в *anteflexio*, не збільшена, безболісна; праворуч придатки не визначаються, ліворуч пальпується овоїдної форми утворення розміром 10 × 12 см з рівною поверхнею, тугоеластичної консистенції, рухоме, безболісне; склепіння глибокі; виділення слизові.

Ваш попередній діагноз, алгоритм обстеження. Який метод лікування потрібно застосувати в цьому випадку?

Конкретні цілі заняття

У результаті засвоєння теми студент повинен

знати:

- а) основні тенденції в структурі та динаміку захворюваності на рак яєчників у світі та в Україні;
- б) сучасні теорії виникнення та розвитку раку яєчників;
- в) фактори ризику виникнення та розвитку раку яєчників;
- г) основні симптоми, характерні для раку яєчників на ранніх і пізніх стадіях;
- д) міжнародну класифікацію раку яєчників за системою TNM;
- е) необхідні методи лабораторної та інструментальної діагностики раку яєчників;
- ж) методи спеціального лікування пацієнок, хворих на рак яєчників;
- з) методи профілактики виникнення та розвитку раку яєчників;

уміти:

- а) збирати докладний цілеспрямований анамнез для виявлення контингенту пацієнок із ризиком розвитку пухлинної патології яєчників;
- б) проводити бімануальний огляд зовнішніх і внутрішніх статевих органів пацієнок у гінекологічному кріслі, а також огляд у дзеркалах;
- в) проводити комплексну оцінку результатів лабораторних досліджень і виявляти зміни, характерні для раку яєчників;
- г) проводити комплексну оцінку результатів інструментальних досліджень і виявляти зміни, характерні для раку яєчників;
- д) правильно встановлювати стадію раку яєчників відповідно до міжнародної класифікації за системою TNM;
- е) розробляти правильний алгоритм супроводу пацієнок із верифікованим раком яєчників залежно від стадії процесу;
- ж) здійснювати заходи з первинної профілактики раку яєчників серед населення.

10.1. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ РАКУ ЯЄЧНИКІВ

Сьогодні злоякісні пухлини яєчників посідають одне з лідируючих місць у структурі онкологічних захворювань репродуктивної системи жінок. Проблема діагностики та лікування злоякісних новоутворень яєчників є однією з найважливіших в онкогінекології. У більшості хворих на рак яєчників захворювання виявляється на пізніх стадіях, а результати лікування залишаються невтішними. Незважаючи на високу чутливість багатьох сучасних методів діагностики, їх специфічність недостатня для диференціації доброякісного та злоякісного процесів у яєчниках. Отже, сьогодні жоден із наявних на озброєнні у клініциста діагностичних методів не може забезпечити досить ефективного скринінгу для раннього виявлення злоякісних пухлин даної локалізації, подібний, наприклад, до цитологічного дослідження у сукупності з кольпоскопією у разі раку шийки матки. Більше того, у зв'язку з тим, що рак яєчників більше ніж у 75 % випадків діагностується на пізніх стадіях, дана патологія є основною причиною летального кінця в онкогінекології. Так, у 2010 р. показник захворю-

ваності на рак яєчників в Україні становив 15,8 на 100 тис. жіночого населення, при цьому показник смертності сягав 9,8 на 100 тис. жіночого населення. Порівняно з аналогічними даними 2000 р., необхідно відзначити відсутність позитивної динаміки зазначених показників. Слід зауважити, що 31,9 % жінок померли протягом 1 року від моменту встановлення діагнозу «рак яєчників» у 2010 р., тимчасом як у 2005 р. даний показник становив 35,2 %. Загальна п'ятирічна виживаність хворих на рак яєчників не перевищує 35–40 %. Наводить на роздуми також і зниження питомої ваги раку яєчників I–II стадій, виявленого у 2010 р. (33,3 %), порівняно з 2005 р. (34,7 %). Таким чином, знати основні механізми виникнення та розвитку раку яєчників, основних симптомів даного захворювання конче необхідно не тільки акушерам-гінекологам і онкогінекологам, а й лікарям терапевтичного профілю, а також сімейним лікарям для формування необхідного діагностичного алгоритму з метою раннього виявлення раку яєчників, що дозволить вчасно й ефективно застосовувати необхідні методи спеціального лікування пацієнтів із даною патологією, поліпшивши тим самим результати лікування таких хворих.

За даними Міжнародного агентства з вивчення раку, щороку у світі реєструється більше 165 тис. нових випадків раку яєчників і більше 100 тис. жінок гинуть від злоякісних новоутворень яєчників. Якщо питома вага (%) раку яєчників у онкологічній захворюваності жінок в усіх країнах світу приблизно однакова, то частота захворюваності на 100 тис. жіночого населення дуже варіює. В Європі, особливо у північних країнах і Великобританії, а також у Північній Америці стандартизовані показники захворюваності найвищі (10 і більше на 100 тис.).

У Центральній і Південній Америці, Африці й Азії, включаючи індустріальні країни, такі як Японія (але крім Ізраїлю), ці показники значно нижчі (7 і менше на 100 тис.). За останні 20 років рівні захворюваності на рак яєчників у більшості країн із високим ризиком (Великобританія, Канада, Скандинавські країни, США) залишаються стабільними і навіть трохи знижуються. Разом з тим відзначається підвищення захворюваності у країнах із низьким ризиком, таких як Японія, Індія, Сінгапур, а також у деяких країнах Південної та Східної Європи (Португалія, Іспанія, Польща). У Росії щорічно рак яєчників виявляють більше ніж у 11 тис. жінок (10,17 на 100 тис.). Тут він посідає сьоме місце в структурі загальної онкологічної захворюваності (5 %) і третє — серед гінекологічних пухлин після раку тіла та шийки матки. За останні 10 років у країні стався приріст захворювання на 8,5 %.

Аналізуючи захворюваність на рак яєчників у країнах СНД, слід зазначити, що саме у південних країнах (за винятком Казахстану) відзначається чітка тенденція до збільшення захворюваності на рак яєчників, тимчасом як у північних країнах (Росія, Білорусь) приріст захворюваності на рак яєчників значно нижчий. Досить цікаво складається ситуація щодо захворюваності на рак яєчників в Україні, де з 2000 по 2005 рр. даний показник знаходиться на стабільно високому рівні за відсутності будь-якої динаміки.

Разом із тим з 2007 по 2009 рр. відзначається тенденція до зниження захворюваності на рак яєчників як в Україні, так і в Одеській області (табл. 10.1).

Аналізуючи епідеміологію раку яєчників в Україні, слід зазначити, що лідерами щодо захворюваності в 2010 р. стали: Донецька область (17,3 на 100 тис. населення), Севастополь (18,0 на 100 тис. населення), Київська область (18,6 на 100 тис. населення), Кіровоградська область (18,94 на 100 тис. населення), Запорізька область (19,07 на 100 тис. населення). При цьому нижчі показники відзначалися у Миколаївській (13,9 на 100 тис. населення), Житомирській (13,3 на 100 тис. населення), Чернігівській (12,7 на 100 тис. населення), Чернівецькій (12,1 на 100 тис. населення) і Закарпатській (11,1 на 100 тис. населення) областях.

Досить цікавим є зіставлення й аналіз динаміки захворюваності на рак яєчників і летальності до 1 року з моменту встановлення діагнозу (табл. 10.2, 10.3).

Слід наголосити, що інтерпретація результатів щодо захворюваності на рак яєчників українцям утруднена, особливо в економічно розвинених країнах.

Таблиця 10.1

Динаміка захворюваності на рак яєчників (на 100 тис. населення)

Адміністративна територія	2007	2008	2009	2010
Одеська область	14,7	14,4	14,0	15,1
Україна	15,6	15,5	15,3	15,8

Таблиця 10.2

Динаміка летальності до 1 року від раку яєчників (на 100 тис. населення)

Адміністративна територія	2007	2008	2009	2010
Одеська область	25,1	20,8	19,8	30,2
Україна	32,3	31,9	32,3	31,9

Таблиця 10.3

Епідеміологія раку яєчників

Адміністративна територія	2009	2010	2011
Україна	15,3	15,8	—
Одеська обл.	14,0	15,1	14,4
Одеса	13,6	12,4	15,4

З одного боку, необхідно зважати на широке застосування оральних контрацептивів, які мають протективний ефект, подібний до ефекту пологів і лактації. З другого боку, скорочення в цивілізованих країнах кількості вагітностей і пологів, яке призводить до «безупинної овуляції», можливо, сприяє підвищенню ризику розвитку неоплазії в яєчнику, як і застосування препаратів, що стимулюють овуляцію при лікуванні безплідності, та естрогенів у терапії клімактеричних розладів. Крім того, не можна не враховувати і фактор харчування. Підвищене споживання тваринних білків у раціоні не виключає збільшення ризику захворювання на рак яєчників.

За показниками смертності рак яєчників випереджає рак тіла та шийки матки, посідаючи 5-те місце серед причин смерті від усіх пухлин у жінок. У більшості індустріальних країн світу рак яєчників має найвищі показники смертності з-поміж усіх гінекологічних пухлин, що пов'язано з пізньою діагностикою захворювання. Летальність хворих на рак яєчників на першому році після встановлення діагнозу дорівнює 35 %. За зведеними даними популяційних ракових реєстрів країн Європи, однорічна виживаність хворих на рак яєчників становить 63 %, трирічна — 41 %, п'ятирічна — 35 %. За останнє десятиліття відзначене в Європі збільшення п'ятирічної виживаності хворих на злоякісні пухлини яєчників на 3 % (з 32 до 35 %), а в США — на 4 % (з 36 до 39 %) пояснюється не стільки поліпшенням діагностики, скільки ефективним застосуванням платинової хіміотерапії в лікуванні дисемінованих форм раку яєчників і герміногенних пухлин. Ризик захворіти на рак яєчників про-

тягом життя становить 1,5 %, і одна зі 100 жінок може померти від цього захворювання.

10.2. ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ РАКУ ЯЄЧНИКІВ

Факторами ризику розвитку раку яєчників є такі:

- порушення оваріально-менструального циклу (раннє менархе, рання або пізня менопауза);
- обтяжена спадковість (сімейний рак яєчників);
- прийом препарату «Кломіфен» для індукції овуляції при лікуванні безплідності;
- запліднення *in vitro*;
- кровотечі у постменопаузальному періоді;
- жінки-*virgo*, що не вагітніли; жінки, що вагітніли, але не народили;
- операції з приводу доброякісних пухлин інших локалізацій, із залишенням або резекцією одного чи обох яєчників у анамнезі;
- ускладнення вагітності (гестози, інфекції) у матері можуть призвести до антенатальних уражень фолікулярного апарату яєчників плода, створюючи тим самим ризик розвитку раку яєчників;
- хворі, що одержали лікування з приводу раку молочної залози;
- хронічні запалення придатків матки, що спостерігаються з приводу міоми матки, доброякісних пухлин і кіст яєчників.

Етіологія злоякісних пухлин яєчників невідома, хоча неабияку роль у виникненні захворювання відіграють гормональні та генетичні фактори. Відомо, що вагітність і пологи знижують ризик виникнення захворювання, тимчасом як безплідність підвищує його. Гормональні препарати, що стимулюють овуляцію та застосовуються протягом року, підвищують ризик розвитку захворювання в 2–3 рази. Згідно з так званою овуляторною гіпотезою, ризик виникнення раку яєчників прямо пропорційний кількості репарацій покривного епітелію яєчників після овуляторних циклів протягом усього життя жінки. Рак молочної залози в анамнезі підвищує ризик захворіти на рак яєчників в 2–4 рази. Отже, у тих регіонах, де рак молочної залози посідає лідируючі позиції, необхідно ретельніше ставитися до скринінгу раку яєчників серед пацієнток.

Слід наголосити, що сьогодні отримані переконливі дані, які свідчать про безсумнівну роль генетичних факторів у етіології раку яєчників.

Сімейний рак яєчників (включаючи більш віддалений ступінь спорідненості, ніж перший) може розвиватися у молодих жінок і бути винятково летальним. У зв'язку з цим пацієнткам із сімейним раком в анамнезі рекомендується проводити профілактичну оофоректомію у віці старше 35 років. Наявність у сімейному анамнезі випадків раку молочної залози, ендометрія або кишечника (полінеоплазії) також підвищує ризик розвитку оваріальної карциноми. Профілактичного ефекту щодо раку яєчників досягають за умови тривалого застосування комбінованих оральних контрацептивів (індукція ановуляції).

10.3. КЛАСИФІКАЦІЯ РАКУ ЯЄЧНИКІВ

Морфологічна характеристика. Епітеліальні пухлини розвиваються у більшості випадків (85 %) первинного раку яєчника. Герміногенні (зародково-клітинні) пухлини становлять близько 8–10 %, стромальні — 4 % випадків оваріального раку.

Метастатичний рак яєчників виникає у 15 % випадків (найчастішими є метастази раку молочної залози, ендометрія, кишечника та шлунка).

У кожному другому випадку епітеліальні пухлини яєчників є папілярними серозними утвореннями, які при їхньому виявленні вже, як правило, мають метастази у верхні відділи живота. Так, серозний тип раку яєчників утворюється у 50 % випадків; муцинозний, ендометріодний і недиференційований — у 15 % випадків кожний; світлоклітинний — у 5 % випадків. Муцинозні пухлини, що становлять 15 % усіх епітеліальних неоплазм, мають гістологічні ознаки, подібні таким при аденокарциномах кишечника й ендодерміксу. Такі пухлини, як правило, обмежені порожниною таза і за своїми розмірами найбільші серед первинних епітеліальних карцином. Ендометріодний рак яєчника гістологічно подібний до раку ендометрія. Поєднання первинного раку ендометрія з раком яєчника виникає у 20 % випадків у пацієнток із карциномою тіла матки. Іноді утворення ендометріодної оваріальної карциноми може бути пов'язане з ендометріозом яєчників.

Світлоклітинні пухлини також пов'язані з ендометріозом яєчників і становлять 5 % усіх епітеліальних неоплазій. Вони, як правило, білатеральні та пов'язані з первинною аденокарциномою ендометрія.

Метастази раку яєчника мають схожу гістологічну морфологію та біологічну характеристику (швидкість росту, резистентність до хіміотерапії, виживаність хворих).

Класифікація раку яєчників за системою TNM

T — первинна пухлина

T_x — недостатньо даних для оцінки первинної пухлини.

T₀ — первинна пухлина не визначається

T₁ — ріст пухлини обмежений тільки яєчниками;

T_{1a} — пухлина уражує один яєчник, капсула інтактна, відсутні ознаки пухлини на зовнішній поверхні яєчника; в асцитичній рідині або змивах з очередини відсутні злоякісні клітини;

T_{1b} — пухлина уражує обидва яєчники, капсула інтактна, відсутні ознаки пухлини на зовнішній поверхні яєчника; в асцитичній рідині або змивах з очередини відсутні злоякісні клітини;

T_{1c} — пухлина обмежена одним або двома яєчниками за наявності однієї з таких характеристик: розрив капсули, ознаки пухлини на поверхні одного або обох яєчників, наявність злоякісних клітин в асцитичній рідині або змивах з очередини;

T₂ — пухлина містить у собі один або обидва яєчники з розповсюдженням на таз;

T_{2a} — розповсюдження та/або метастазування в матку та/або одну чи обидві маткові труби; в ас-

цитичній рідині або змивах з очеревини відсутні злюкисні клітини;

T2b — розповсюдження на інші органи таза; в асцитичній рідині або змивах з очеревини відсутні злюкисні клітини;

T2c — розповсюдження на таз (2a або 2b) із наявністю злюкисних клітин у асцитичній рідині або змивах з очеревини;

T3 — пухлина уражує один або обидва яєчники з мікроскопічно підтвердженими перитонеальними метастазами поза межами таза;

T3a — мікроскопічні перитонеальні метастази поза межами таза;

T3b — макроскопічні перитонеальні метастази поза межами таза, але вони не перевищують 2 см у діаметрі;

T3c — макроскопічні перитонеальні метастази поза межами таза, що перевищують 2 см у діаметрі.

N — регіонарні лімфатичні вузли

Регіонарними лімфатичними вузлами є гіпогастральні (замикальні), загальні та зовнішні клубові, латеральні сакральні, парааортальні, а також пахові вузли.

Nx — недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів;

N0 — немає ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

N1 — є метастази в регіонарних лімфатичних вузлах.

M — віддалені метастази

Mx — недостатньо даних для визначення віддалених метастазів;

M0 — віддалені метастази не визначаються;

M1 — є віддалені метастази.

pTNM — патоморфологічна класифікація

(категорії pT, pN і pM відповідають категоріям T, N і M).

G — гістопатологічна градація

Gx — ступінь диференціації пухлини не може бути визначено;

GВ — погранична злюкисність;

G1 — високий ступінь диференціації;

G2 — середній ступінь диференціації;

G3 — низький ступінь диференціації.

G4 — недиференційована пухлина.

Групування за стадіями

Стадія I	T1	N0	M0
Стадія IA	T1a	N0	M0
Стадія IB	T1b	N0	M0
Стадія IC	T1c	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія IIA	T2a	N0	M0
Стадія IIB	T2b	N0	M0
Стадія IIC	T2c	N0	M0
Стадія III	T3	N0	M0
Стадія IIIA	T3a	N0	M0
Стадія IIIB	T3b	N0	M0
Стадія IIIC	T3c	N0	M0
	Будь-яке T	N1	M0
Стадія IV	Будь-яке T	Будь-яке N	M1

10.4. КЛІНІЧНА КАРТИНА РАКУ ЯЄЧНИКІВ

Серед клінічних особливостей раку яєчників слід виділити такі:

а) безсимптомність на ранніх стадіях;

б) агресивність;

в) раннє метастазування.

Клінічні симптоми з'являються на задованих розповсюджених стадіях процесу:

— швидка стомлюваність, кволість, пітливість, схуднення, погіршення загального стану, утруднене дихання (внаслідок появи випоту в черевній порожнині та плеврі). При великих пухлинах з некрозом може збільшуватися ШОЕ без лейкоцитозу, субфебрильна температура (іноді фебрильна — до 38 °С);

— болі тупі ниючі з'являються через механічну дію пухлини на суміжні тканини. Локалізація — внизу живота, рідше — під грудьми або у підбер'ї. Болі бувають постійними, але можуть і припинятися на певний час, іноді виникає відчуття розпирання живота;

— збільшення об'єму живота — одна з перших ознак захворювання. Може виникати як за рахунок пухлинного утворення в малому тазі, так і за рахунок асцити (рис. 10.1);

— порушення оваріально-менструального циклу за типом дисфункціональних маткових кровотеч, зменшення кількості сечі, запори з'являються при процесі, що далеко зайшов (рис. 10.2–10.4).

Відсутність патогномонічних симптомів на ранніх стадіях захворювання, широта вікової групи захворілих жінок — усе це значно ускладнює діагностику раку яєчників, у зв'язку з чим хворі найчастіше надходять на лікування до стаціонару з розповсюдженими стадіями процесу. Тому особливого значення набуває визначення груп ризику розвитку раку яєчників. Такі пацієнтки (що мають описані вище фактори ризику) 1–2 рази на рік повинні проходити обстеження за скринінг-програмою: ректовагінальне обстеження; УЗД органів малого таза (з обов'язковим використанням вагінального датчика), черевної порожнини; визначення пухлинних маркерів; за необхідності — пункція черевної порожнини через заднє склепіння піхви.



Рис. 10.1. Хвора зі злюкисною пухлиною яєчника

10.5. ДІАГНОСТИКА РАКУ ЯЄЧНИКІВ

«Золотим стандартом» ранньої та своєчасної діагностики раку яєчників є УЗД органів малого таза і черевної порожнини (з обов'язковою трансвагінальною ехографією) у поєднанні з визначенням пухлинних маркерів (СА-125, СА-19-9) у сироватці крові та з діагностичною лапароскопією.

При проведенні УЗД запідозрити рак яєчників можна за безладними ехо-сигналами, а також за наявністю численних ехо-негативних тіней округлої форми у тканині яєчників.

СА-125 виявляють у 78–100 % хворих на рак яєчників, особливо при серозних пухлинах. Рівень його, що перевищує норму (35 МО/мл), відзначається тільки в 1 % жінок без пухлинної патології яєчників і у 6 % хворих із доброякісними пухлинами. За наявності раку яєчників підвищення концентрації СА-125 реєструється у 82 % випадків і при епітеліальних пухлинах негінекологічної локалізації — у 23 %, чутливість — у 73 % (при III–IV стадіях — 96 %), специфічність — у 94 %.

Лапароскопія обґрунтовано зарекомендувала себе як важливий діагностичний метод при розпізнаванні новоутворень яєчників. Вона з успіхом використовується як до початку лікування хворої, так і для оцінки його ефективності. За допомогою лапароскопії вдається візуально розглянути вісцеральну та парієтальну очеревину. При цьому оцінюється стан нижньої поверхні діафрагми, великого та малого сальників, печінки й інших органів черевної порожнини. Вдається чітко характеризувати розміри яєчників, наявність пухлинних розростань на їх зовнішній поверхні, ступінь залучення кишечника до пухлинного процесу й інші особливості. Надзвичайно важливою є можливість одержання матеріалу для цитологічного та гістологічного дослідження. Разом із тим лапароскопія не може бути використана як хірургічний метод лікування раку яєчників.

Сьогодні вже немає сумнівів у тому, що в основі будь-якого злоякісного процесу лежать ушкодження генетичного апарату у статевій і соматичній клітинах, які роблять ці клітини чутливими до впливу канцерогенних факторів зовнішнього середовища, здатних запустити процеси малігнізації. Залежно від того, в якій клітині відбулася первинна мутація — статевій чи соматичній, рак може бути спадковим або неспадковим.

Розв'язання проблеми ранньої діагностики та профілактика раку сьогодні гальмуються через відсутність організаційної системи, здатної контролювати захворюваність населення за допомогою специфічних профілактичних заходів, до яких належить медико-генетичне консультування, що поєднує в собі клінічну медицину та генетику. Одним із головних завдань медико-генетичного консультування є виявлення і диспансеризація осіб, схильних до високого ризику розвитку раку через його спадкову зумовленість. Сьогодні вирішення питання ранньої (доклінічної) діагностики пов'язане з досягненнями молекулярної генетики, завдяки яким з'явилася можливість виявляти гени, що визначають спадкову схильність до розвитку злоякісних



Рис. 10.2. Рак яєчників

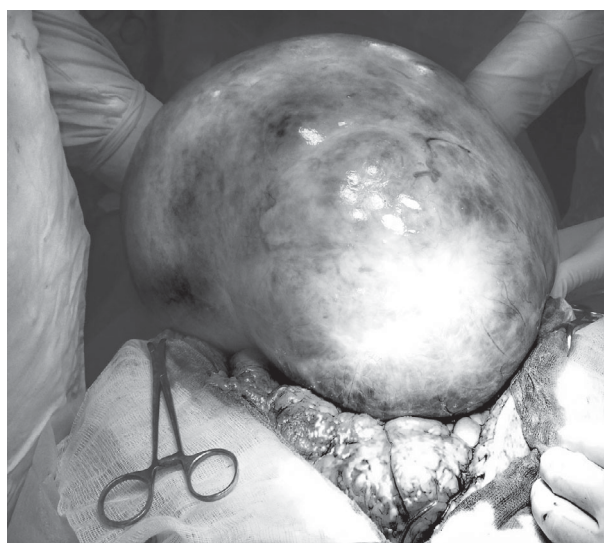


Рис. 10.3. Злоякісна пухлина яєчника

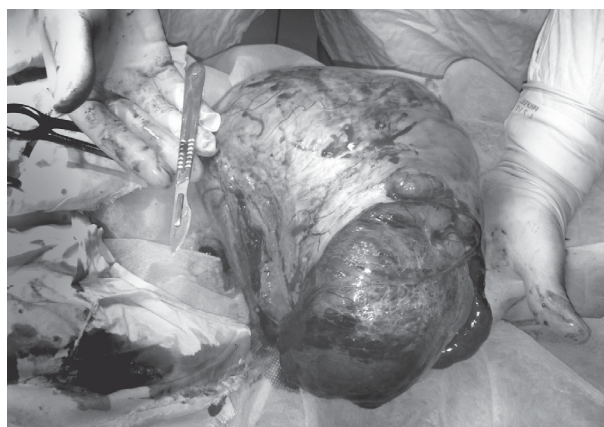


Рис. 10.4. Рак яєчників,
стан після видалення пухлини

новоутворень. Чітко встановлено, що ризик виникнення раку в осіб, які успадкували ген схильності, іноді сягає 100 %. ДНК-діагностика дає змогу провести ранню діагностику та профілактику спадкових злоякісних новоутворень органів репродуктивного тракту (у тому числі і яєчників) на основі спеціалізованого медико-генетичного консультування, що складається з таких етапів:

- 1) генетичний скринінг (виявлення та реєстрація родин, обтяжених злоякісними новоутвореннями);
- 2) генетичне консультування (ідентифікація генетичного діагнозу та прогнозу захворювання);
- 3) формування груп генетичного ризику та їхній клініко-генетичний моніторинг (рання діагностика та профілактика раку).

Тестування генів схильності до раку яєчників у клінічно здорових родичок пацієнток із наявністю даної патології набуває величезного значення в сучасній медицині, у тому числі й у гінекології. Ми вважаємо, що такі спеціалізовані служби медико-генетичного консультування повинні брати участь у комплексі заходів щодо оцінки стану яєчників у пацієнток будь-якої вікової групи.

Таким чином, сьогодні проблема адекватної, своєчасної і якісної діагностики пухлинної патології яєчників дуже актуальна. Існуючі різноманітні підходи до оцінки стану яєчничкової тканини у пацієнток різних вікових періодів застосовуються не повною мірою через недоступність більшості з них звичайним гінекологічним стаціонарам. Така неповноцінна діагностика призводить до безлічі негативних результатів у лікуванні та до сумних наслідків як для самої пацієнтки, так і для лікаря, що її лікує. Слід зазначити, що лише комплексний індивідуальний підхід до оцінки стану яєчників, що включає всі найсучасніші досягнення як клінічної, так і фундаментальної медицини, зможе допомогти клініцисту при розв'язанні головного завдання сучасної онкології — вторинної профілактики онкологічних захворювань, яка полягає у своєчасній діагностиці та патогенетично обґрунтованому ефективному лікуванні передракових захворювань, до яких належать доброякісні пухлини яєчників.

Активне впровадження нових медичних технологій у процес діагностики пухлиноподібних захворювань яєчників протягом останнього десятиліття привело до поліпшення якості та до підвищення частоти виявлення означеної патології. Разом із тим результати лікування даної групи захворювань на сучасному етапі розвитку медицини залишають бажати кращого. Висока частота рецидивів захворювання, збільшення частоти виникнення та розвитку патології в ранньому репродуктивному періоді зумовлюють актуальність пошуку патогенетично обґрунтованої стратегії і тактики супроводу пацієнток із пухлиноподібними захворюваннями яєчників.

Серед *додаткових методів діагностики раку яєчників*, які дозволяють не тільки верифікувати діагноз, а й оцінити ступінь розповсюдження пухлини для проведення адекватного лікування, слід виділити такі:

— комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія;

— цитологічне дослідження (випіт із черевної та плевральної порожнин, змиви або випоти з дугласового простору, аспірати з порожнини матки, мазки з поверхні екто- й ендоцервіксу, пунктати з лімфатичних вузлів, мазки-відбитки з поверхні очеревини, великого сальника, печінки, діафрагми, пухлини яєчників);

— рентгенологічні методи діагностики (рентгеноскопія, рентгенографія органів грудної кліт-

ки, рентгенографія шлунка та кишечника, екскреторна урографія);

— ендоскопічні методи діагностики (фіброгастроскопія, колоноскопія, ректороманоскопія, іригоскопія, цистоскопія) з додатковою прицільною біопсією.

Візуальне ураження яєчників і розповсюдження пухлини на верхні відділи живота спостерігаються лише при III стадії хвороби. Наявність ретроперитонеального раку — більш несприятлива прогностична ознака порівняно з інтраабдомінальним. У 70 % випадків рак яєчника при діагностиці вже має III стадію. Другим важливим прогностичним фактором після визначення стадії захворювання є ступінь диференціації пухлини (ступінь 1 — високодиференційована; ступінь 2 — помірно-диференційована; ступінь 3 — низькодиференційована).

Шляхи розповсюдження. Рак яєчників посідає I місце серед усіх злоякісних новоутворень, які розповсюджуються у вигляді метастазів усіма можливими шляхами: континуальним (із проростанням у суміжні органи); імплантаційним (трансцеломічним — через очеревину в брижі кишечника, праву частину діафрагми, сальник); лімфо- та гематогенним (типові місця метастазів — легені та печінка). Ретроперитонеально рак яєчника розповсюджується в парааортальні й тазові лімфатичні вузли.

Найчастіше відбувається дисемінація процесу на очеревині. Появу розростань на поверхні яєчничкової пухлини або порушення її цілісності вважають фактором, що сприяє дисемінації ракових клітин. Лімфогенним шляхом процес переходить на маткову трубу та матку, тазові та парааортальні лімфовузли. Гематогенний шлях метастазування більш рідкісний і, як правило, пізній. До регіонарних лімфовузлів належать пахові, замікальні, загальні та зовнішні клубові, крижові та парааортальні (рис. 10.5).

Маркери пухлини. У зв'язку з високою частотою малігнізуючих зародковоклітинних пухлин, які можуть утворюватися до менархе, у підлітків, дівчат у віці 19–20 років визначають рівень їхніх маркерів (α -фетопроїєїн, β -ХГЛ, лактатдегідрогеназа). Рівень СА-125 у плазмі крові є антигенною детермінантою оваріальної карциноми, але, на жаль, неспецифічною та недостатньо чутливою. Цей тест використовують також як скринінговий пацієнткам при їх відносній нечутливості до хіміотерапії. Для диференційної діагностики ендометріозу та раку яєчників доцільнішим є комплексне дослідження рівнів СА-125, СА-19-9 та РЕА. Зникнення СА-125 під час терапії не є доказом регресії пухлини, це пов'язано з наявністю даного антигену у дуже малій кількості, яку не можна визначити існуючими методами.

10.6. ЛІКУВАННЯ РАКУ ЯЄЧНИКІВ

При лікуванні хворих на злоякісні пухлини яєчників застосовують комбінований (хірургічна операція + хіміотерапія, неoad'ювантна хіміотерапія + хірургічне втручання, хіміотерапія + проме-

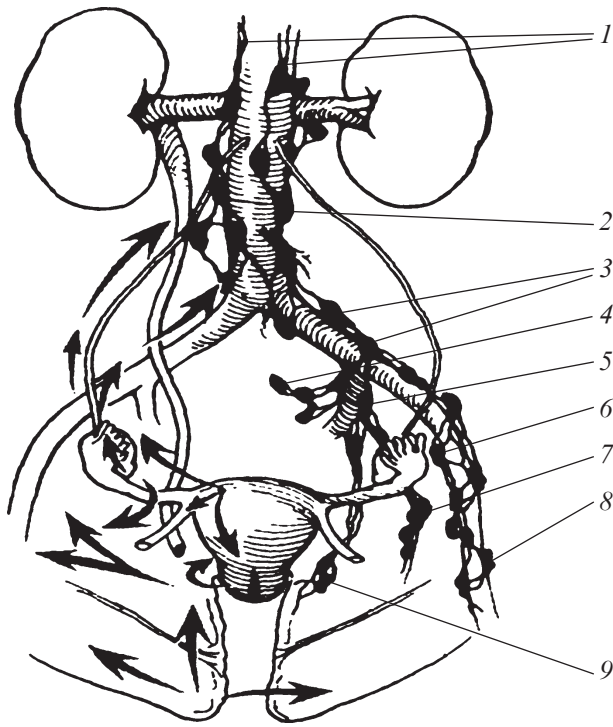


Рис. 10.5. Шляхи лімфогенного метастазування при раку яєчників: 1 — поперекові лімфатичні стовбури; 2 — парааортальні лімфовузли; 3 — загальні клубові лімфовузли; 4 — крижові лімфовузли; 5 — внутрішні клубові лімфовузли; 6 — зовнішні клубові лімфовузли; 7 — затульні лімфовузли; 8 — пахові лімфовузли; 9 — приматкові лімфовузли

неве лікування) та комплексний методи спеціального лікування. Вибір методу лікування залежить від стадії захворювання та від загального стану хворої (табл. 10.4–10.8).

При I стадії раку яєчників застосовують комбіноване лікування. Виконують екстирпацію матки з придатками та резекцію великого сальника. Великий сальник видаляють навіть за відсутності візуальних змін, оскільки метастази в сальник можуть бути мікроскопічними (рис. 10.6–10.8).

При цьому роблять змиви з очеревини (з подальшим цитологічним дослідженням), виконують біопсію очеревини та біопсію парааортальних лімфатичних вузлів. У молодих жінок, які ще не народжували, можливе обмеження обсягу оперативного втручання до одностороннього видалення придатків матки. Обов'язковим є проведення післяопераційної хіміотерапії, потім — підтримувальна хіміотерапія.

При II стадії раку яєчників застосовують комбіноване лікування, що включає екстирпацію матки з придатками з резекцією великого сальника й обов'язкову післяопераційну та профілактичну поліхіміотерапію.

При III та IV стадіях раку яєчників застосовують комплексне лікування, яке починається з хіміотерапії, після чого здійснюється хірургічний етап лікування. По можливості слід прагнути до проведення екстирпації матки з придатками, резекції великого сальника і видалення метастатичних

вузлів. За відсутності технічних можливостей (наявність зрощень, розростань пухлини) здійснюється будь-який доступний обсяг хірургічного втручання з максимальним видаленням пухлинних мас і одночасним дрениванням черевної порожнини для подальшого внутрішньочеревного уведення хіміопрепаратів у післяопераційному періоді. У подальшому обов'язково проводиться післяопераційна поліхіміотерапія, бажано в комплексі з імунотерапією та гормонотерапією. Вибір хіміопрепаратів залежить від гістологічного типу пухлини, ступеня її розповсюдження, загального стану пацієнтки та функції окремих її органів, а також від особливостей побічної дії ліків. Останнім часом у лікуванні хворих на злоякісні пухлини яєчників набули широкого застосування похідні платини й таксонів. Застосування променевого лікування як одного з компонентів комплексної терапії дозволяє вірогідно збільшити показники тривалості життя пацієнток, хворих на рак яєчників.

Оперативне лікування хворих на рак яєчників повинне забезпечити:

- 1) установлення стадії захворювання;
- 2) видалення первинної пухлини та максимально можливу резекцію всіх її метастазів (рис. 10.9, 10.10).

Досвід роботи з хворими на рак яєчників дає можливість стверджувати, що сьогодні при проведенні оперативного лікування хірурги не приділяють належної уваги визначенню стадії захворювання незалежно від того, де була прооперована хвора: у загальнохірургічному стаціонарі районної лікарні чи у спеціалізованому відділенні провідної онкологічної клініки. Головною причиною цього є відсутність єдиного, загальновизнаного в Україні протоколу операції, якого зобов'язаний дотримуватися будь-який хірург, що оперує, при підозрі на рак яєчників.

Наприклад, у США та Європі вважається за необхідне виконувати такі оперативні та діагностичні заходи при підозрі на рак яєчників:

- серединний розтин;
 - взяття на цитологічне дослідження асцитичної рідини, а за її відсутності — змивів із тазової очеревини, діафрагми, малого та великого сальників;
 - екстирпація матки, двостороння сальпінго-оваріоектомія;
 - видалення великого сальника;
 - апендектомія;
 - ретельний огляд та опис стану тонкої і товстої кишок, брижі, парієтальної та вісцеральної очеревини, включаючи капсулу печінки, сечового міхура, селезінки, шлунка, підшлункової залози, нирок;
 - біопсія всіх підозрілих ділянок;
 - видалення або біопсія лімфовузлів таза та заочеревинних лімфовузлів (тільки пальпації недостатньо);
 - множинні біопсії очеревини, що покриває сечовий міхур і стінки таза, малого сальника, брижі тонкої та товстої кишки, діафрагми.
- Правильне стадіювання хвороби дозволяє розділити хворих на рівноцінні прогностичні групи, визначити оптимальну для кожної стадії тактику лікування й у подальшому проводити порівняння результатів лікування (рис. 10.11).

**Стандарти обстеження та лікування хворих на рак яєчників
(Наказ МОЗ № 554 від 17.09.2007 р.)**

Таблиця 10.4

Стандартне обстеження хворих

Вид обстеження	ЛПЗ загальнолікарняної мережі	Консультативна поліклініка спеціалізованої установи	Стационар спеціалізованої установи
Терміни обстеження	3–10 днів	До 7 днів	3 дні
Обсяг обстежень	<ol style="list-style-type: none"> 1. Анамнез хвороби та життя. 2. Фізикальне обстеження. 3. Гінекологічне ректовагінальне дослідження. 4. Загальний і біохімічний аналіз крові, сечі. 5. Кольпоскопія. 6. Мазок з цитологічним дослідженням. 7. Ультразвукове дослідження. 8. Діагностичне роздільне вишкрібання слизової оболонки цервікального каналу та порожнини матки. 9. Пухлинний маркер СА-125. 10. Обстеження на вірус імунодефіциту людини, вірусний гепатит, сифіліс. 11. Електрокардіографія. 12. Рентгенографія органів грудної клітки. 13. За показаннями цитологічне дослідження перитонеальної рідини 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Анамнез хвороби та життя. 2. Фізикальне обстеження. 3. Гінекологічне ректовагінальне дослідження. 4. Дослідження молочних залоз, щитоподібної залози. 5. Фіброгастроудоденоскопія. 6. Колоноскопія. 7. Огляд уролога, цистоскопія. 8. Екскреторна урографія. 9. Комп'ютерна томографія. 10. Пухлинний маркер СА-125 та інші пухлинні маркери за показаннями. 11. Консультація щодо морфологічних препаратів із ЛПЗ (у хворих оперованих в ЛПЗ). 12. За показаннями цитологічне дослідження перитонеальної рідини. 13. Консультація хіміотерапевта, радіолога, анестезіолога та інших фахівців за показаннями 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Фізикальне обстеження. 2. Контрольні дослідження та повторні консультації фахівців — за показаннями. 3. Стандартне обстеження хворих при неможливості амбулаторного дообстеження. 4. Консиліум
Кратність обстеження	Обов'язкові огляди кожні 3 міс. протягом першого року, наступні 2 роки — двічі на рік, із застосуванням спеціальних обстежень		
Обсяг обстежень	<ol style="list-style-type: none"> 1. Фізикальне і гінекологічне обстеження 2. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, заочеревини, малого таза та регіонарних лімфатичних вузлів. 3. Пухлинні маркери. 4. За показаннями КТ 	Обстеження проводиться при необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі	Поглиблене обстеження проводиться при необхідності уточнення даних, отриманих на попередніх етапах

Схеми стандартного лікування хворих на рак яєчника

Стадія захворювання	Обсяг стандартного лікування	Ліжко-дні до лікування	Загальний ліжко-день	Ускладнення, %	Летальність, %
Стадії IA, B G1-G2 (крім світлоклітинного гісто типу)	Хірургічне втручання: екстирпація матки з придатками, резекція великого сальника та ревізія черевної порожнини, біопсія лімфатичних вузлів з метою адекватного стадіювання. Консервативна тактика (як виняток): у молодих хворих на рак яєчників IA стадії, які бажають зберегти фертильність, при високодиференційованих карциномах (G1): однокіч-на аднексектомія, оментектомія → ретельне диспансерне спостереження → після наро-дження дитини або закінчення дітородного віку → операція в повному обсязі	До 4	До 10–12	До 2	До 1
Стадії IA, B G3, IC, IIA, B, C, усі стадії світлоклітин-ного раку	Хірургічне втручання: екстирпація матки з придатками та резекція великого сальника, комбіновані операції + ад'ювантна хімотерапія I лінії (див. табл. 10.8). Проводяться 6 курсів хімотерапії за однією зі схем. У разі клінічного прогресування за-хворювання або високого рівня маркера СА-125 після операції та ад'ювантного лікування варто переходити на хімотерапію II лінії (див. табл. 10.8). За наявності асцити — парацентез, встановлення в черевну порожнину катетера для ева-куації асцити та проведення ендабдомінальної ХТ. При лікуванні хворих з ексудативним плевритом ефективні похідні платини, а також пре-парати, що вводяться ендабдомінально або внутрішньоплеврально	До 4	До 16	До 10	До 1
Стадії III–IV	Циторедуктивна операція (екстирпація або надпівхова ампутація матки з придатками, оментектомія, видалення, по можливості, всіх інших осередків пухлини: в черевній по-рожнині, заочеревинному просторі, лімфатичних вузлах) → 6 курсів хімотерапії I лінії. Наявність пухлинного плевриту не змінює тактики лікування. У хворих з нерезекта-бельними пухлинами, метастазами в печінку, легені, надключичні лімфатичні вузли, при масивному ураженні середостіння, наявності асцити більше 5 л — неоад'ювантна хімоте-рапія 2–3 курси з подальшим вирішенням питання щодо операції	До 4	До 21	До 20	До 2
Лікування хворих на рецидиви раку яєчників	Хімотерапія за схемами, що проводилися при первинному лікуванні, доцільна, як-що інтервал до рецидиву тривав понад 6 міс. У разі початку прогресування пухлин-ного процесу під час первинного лікування або до 6 міс. після його закінчення, не-обхідна зміна режиму хімотерапії. Якщо на першому етапі не використовували так-сани, доцільне їх застосування у монотерапії, в інших випадках застосовують хіміо-терапію II лінії. Повторні циторедуктивні операції доцільні при подальшому прогресуванні пухлинного процесу: наявності локалізованого пухлинного вузла, молодому віку хворої та тривалості безрецидивного періоду після закінчення хімотерапії (понад 12 міс.). В інших випадках можлива променева терапія на ділянку пухлини, разова осередкова доза 2 Гр до сумарної осередкової дози 40–50 Гр	До 4	До 21	До 20	До 5

Перелік оперативних втручань у хворих на рак

Основний перелік оперативних втручань	Вид операції	Стадія	Особливості використання
Основний перелік оперативних втручань	Пангістеректомія та оментектомія з гістологічним дослідженням усієї вилученої пухлини	Граничні пухлини яєчників	
	Однобічна сальпінго-оваріоектомія та оментектомія	При I стадії захворювання та бажанні хворої зберегти репродуктивну функцію	
	Екстирпація матки з придатками, резекція великого сальника	Стадії IA, B G1-G2 (крім світлоклітинного гістотипу): Стадії IA, B G3, IC, IIA, B, C, усі стадії світлоклітинного раку	
	Циторедуктивна операція (екстирпація, або надпівхова ампутація матки з придатками, оментектомія, видалення, по можливості, всіх інших осередків пухлини: в черевній порожнині, заочеревинному просторі, лімфатичних вузлах. При показаннях — комбіновані хірургічні втручання	Стадії III–IV	
Додатковий перелік втручань, які можуть використовуватися при достатньому матеріально-технічному забезпеченні	Комбіновані хірургічні втручання (парааортальна лімфаденектомія, резекції кишечника, печінки, спленектомія, перитонектомія та ін.)		

Примітка. Протипоказання до оперативного втручання: термінальний стан хворої.

Особливості дозування і фракціонування променевої терапії та зон опромінення

Вид лікування	Загальна доза, фракціонування та зони опромінення	Особливості використання
Променева терапія в схемах хімопроменевого лікування	На залишкову пухлину разова осередкова доза 2 Гр до сумарної осередкової дози до 35–50 Гр і на метастази в лімфатичні вузли (надключичні, середостінні, заочеревинні, пахвинні та ін.).	

Примітка. Протипоказання до оперативного втручання: термінальний стан хворої.

Схеми медикаментозного лікування (хіміотерапія, гормонотерапія, імунотерапія)

Основний перелік схем медикаментозного лікування	Схеми медикаментозного лікування та дозування препаратів	Особливості використання
<p>Хіміопрепарати I лінії <i>Монохіміотерапія:</i> Цисплатин — 75–100 мг/м² в/в краплинно з гідратацією та форсованим діурезом кожні 3 тиж. Карбоплатин АUC 5–6 в/в краплинно кожні 4 тиж*. *Примітка. Враховуючи значну відмінність площі під фармакокінетичною кривою кліренсу креатиніну (AUC) у хворих із нормальною та порушеною нирковою функцією, рекомендують дозу карбоплатину розраховувати за формулою: Доза карбоплатину = AUC · (кліренс креатиніну + 25). Кліренс креатиніну = K · (140 – вік) · маса тіла (кг) / креатиніну сироватки крові (моль) (Sopcroft&Gault, 1978). K = 1,05 для жінок. AUC (площа під кривою) при використанні карбоплатину в комбінаціях дорівнює 4–6, при монохіміотерапії — 5–7.</p> <p><i>Комбінована хіміотерапія:</i> СР. Цисплатин — 75 мг/м² у 1-й день або 20 мг/м² на добу впродовж 5 днів, циклофосфамід — 600–750 мг/м² у 1-й день, кожні 3 тиж. СС. Циклофосфамід — 600 мг/м² в/в у 1-й день, карбоплатин — АUC 5–6 в/в у 1-й день, кожні 3–4 тиж. САР. Цисплатин — 75 мг/м² в/в у 1-й день, доксорубіцин — 40–50 мг/м² в/в у 1-й день, циклофосфамід — 600 мг/м² в/в у 1-й день, кожні 3 тиж. Проводяться 6 курсів хіміотерапії за однією зі схем. У разі клінічного прогресування захворювання або високого рівня маркера СА-125 після операції та ад'ювантного лікування варто переходити на хіміотерапію II лінії. Після евакуації ексудату з плевральної порожнини: цисплатин 40–50 мг, тіофосфамід — 20–40 мг, флуороурацил — 0,75–1 г (або їх комбінація), блеоміцин — 30–60 мг, мітоксантрон — 25–50 мг.</p> <p>Хіміопрепарати II лінії: <i>Монохіміотерапія:</i> Доксорубіцин — 75–100 мг/м² в/в 1 раз на 3 тиж. Паклітаксел — 175 мг/м² 3-годинною в/в інфузією кожні 3 тиж. з премедикацією кортикостероїдами, антигістамінними препаратами і блокаторами H₂-гістамінних рецепторів: 20 мг дексаметазону всередину або в/м за 12 і 6 год і 300 мг циметидину або 50 мг ранітидину та 50 мг димедролу в/в за 30–60 хв до введення. Необхідно використовувати спеціальні інфузійні системи, що не містять полівінілхлориду. Доцетаксел — 75–100 мг/м² 1-годинна в/в інфузія кожні 3 тиж. Оксаліплатин — 135 мг/м² в/в 2-годинна інфузія кожні 3 тиж., розчиняти в 5%-му розчині глюкози. Доксорубіцин ліпосомальний 50 мг/м² в/в кожні 3 тиж. Вінорельбін — 25–30 мг/м² в/в щотижня впродовж 8–10 тиж. Гемцитабін — 800–1250 мг/м² в/в у 1, 8, 15-й день 28-денного циклу. Топотекан — 1,5–2 мг/м² на добу впродовж 5 днів в/в 30-хвилинна інфузія кожні 3 тиж. Іринотекан — 250–350 мг/м² 30-хвилинна в/в інфузія кожні 3 тиж.</p>		

Основний перелік схем медикаментозного лікування	Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів	Особливості використання
<p>Хіміопрепарати, які використовуються для лікування герміногенних пухлин яєчника</p>	<p><i>Комбінована хіміотерапія:</i> TP: Паклітаксел — 175 мг/м² 3-годинна в/в інфузія з премедикацією, цисплатин — 75 мг/м² в/в краплинно з гідратацією кожні 3 тиж. або: Паклітаксел — 175 мг/м² 3-годинна в/в інфузія з премедикацією + карбоплатин — AUC 5–6. DC: Доцетаксел — 75 мг/м² у 1-й день + карбоплатин — AUC 5–6 або цисплатин — 75 мг/м² в 1-й день кожні 3 тиж. Hexa-SAF: Гексаметилмеламін — 150 мг/м² всередину щодня з 1-го по 14-й день. Циклофосамід — 150 мг/м² усередину щодня з 1-го по 14-й день. Метотрексат — 40 мг/м² в/в у 1-й і 8-й дні. Флуороурацил — 600 мг/м² в/в у 1-й або 8-й дні кожні 4 тиж. IP: Іфосфамід — 3000–4000 мг/м² в/в (+ мекна) в 1-й день, цисплатин — 60 мг/м² в/в у 1-й день, кожні 4 тиж. GP: Гемцитабін — 1000 мг/м² в 1, 8, 15-й день, цисплатин — 75 мг/м² в 1-й або 8-й день, кожні 2 тиж. VP: Вінорельбін — 25 мг/м² в 1-й і 8-й день, цисплатин — 75 мг/м² в 1-й або 8-й день, кожні 3 тиж.</p>	
<p>Хіміопрепарати, які використовуються для лікування герміногенних пухлин яєчника</p>	<p>Хіміотерапія I лінії BER: Блеоміцин — 30 мг в/в або в/м 1 раз на тиждень протягом 12 тиж. Етопозид (VP-16) — 100 мг/м² в/в краплинно щодня з 1-го по 5-й день. Цисплатин — 20 мг/м² в/в краплинно щодня з 1-го по 5-й день, кожні 3 тиж. PV або VBC: Вінбластин — 3 мг/м² в/в у 1-й і 2-й дні. Блеоміцин — 15 мг/м² щодня безперервно в/в інфузією протягом 24 год в 1, 2 і 3-й день, цисплатин — 20 мг/м² в/в краплинно у 4, 5, 6, 7, 8-й дні, кожні 3 тиж. VPIC: Етопозид — 100 мг/м² в/в краплинно в 1, 2 і 3-й дні, іфосфамід — 1500 мг/м² в/в краплинно щодня з 1-го по 5-й день з месною у стандартному режимі, цисплатин — 20 мг/м² в/в краплинно щодня з 1-го по 5-й дні, кожні 3 тиж. VI: Етопозид — 100 мг/м² в/в краплинно з 1-го по 3-й день. Іфосфамід — 1500 мг/м² в/в краплинно щодня з 1-го по 5-й день з месною в стандартному режимі.</p> <p>Хіміотерапія II лінії IAS: Вінбластин — 3 мг/м² в/в у 1-й і 2-й дні. Дактиноміцин — 0,5 мг/м² в/в у 1, 2 і 3-й день, циклофосфамід — 800 мг/м² в/в у 3-й день</p>	
<p>Терапія супроводу</p>	<p>Специфічні антидоти (кальцію фолінат), протиблювотні (метоклопрамід, ондансетрон, тропісетрон), радіопротектори (аміфостин), колонієстимулювальні фактори за показаннями, цефансин, еритропоетини, знеболювальні (ненаркотичні, наркотичні), антибактеріальні засоби</p>	
<p>Додатковий перелік схем (можуть використовуватися при достатньому матеріально-технічному забезпеченні або провадитися коштом пацієнта)</p>	<p>При достатньому матеріально-технічному забезпеченні лікувального закладу: <i>хіміотерапія I лінії схема TP:</i> Паклітаксел — 175 мг/м² 3-годинна в/в інфузія з премедикацією, цисплатин — 75 мг/м² в/в краплинно з гідратацією кожні 3 тиж. Використання біотерапії, антиангіогенних факторів. <i>Терапія супроводу:</i> етіол.</p>	

Примітка. Протипоказання до оперативного втручання: термінальний стан хворой.

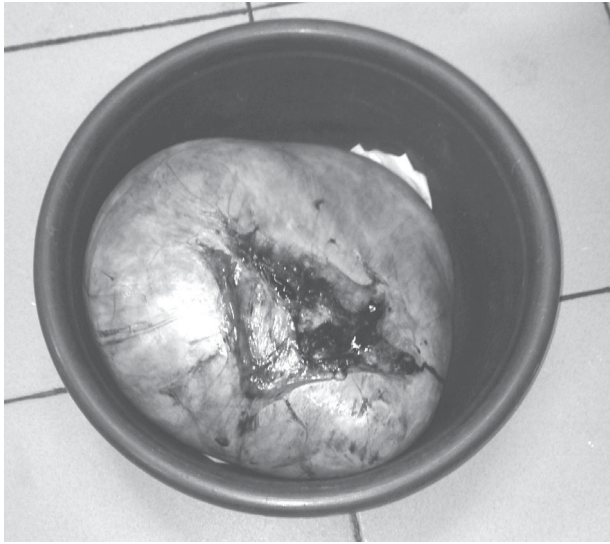


Рис. 10.6. Видалена злоякісна пухлина яєчника



Рис. 10.7. Видалена серозна цистаденокарцинома яєчника

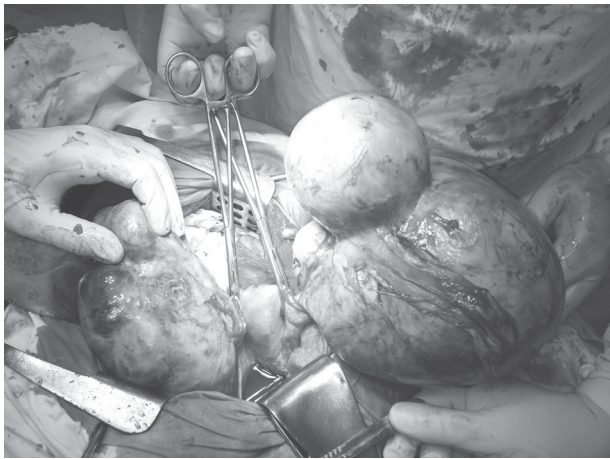


Рис. 10.8. Серозна цистаденокарцинома яєчників



Рис. 10.9. Оперативне втручання з приводу раку яєчників



Рис. 10.10. Серозно-папілярна цистаденокарцинома яєчника

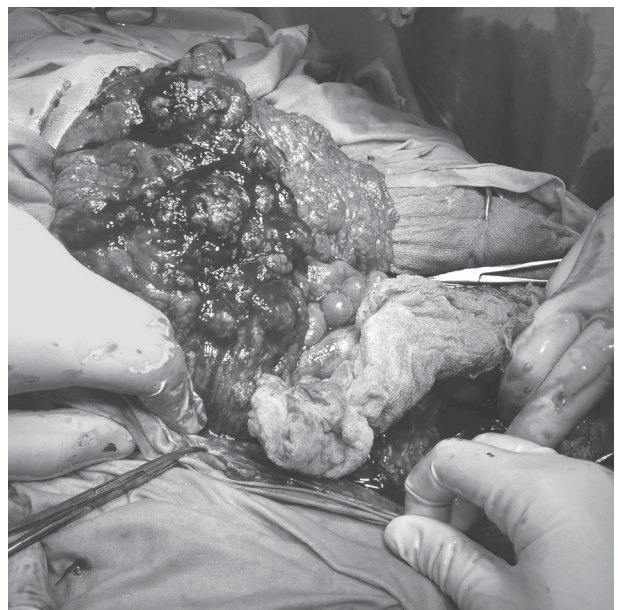


Рис. 10.11. Метастатичне ураження великого сальника при раку яєчників

Другою метою оперативного лікування розповсюдженого раку яєчників є видалення або максимальна резекція як власне первинної пухлини, так і всіх її метастазів. Видалення основної маси пухлини поліпшує загальний стан хворих завдяки зменшенню інтоксикації, а також нормалізації функції кишечника. Крім того, циторедукція підвищує ефективність подальшої хіміотерапії внаслідок зменшення кількості пухлинних клітин, у тому числі й резистентних до хіміотерапії, переходу більшої частини клітин, які залишилися, з фази спокою у фазу поділу і видалення погано васкуляризованих ділянок пухлини, до яких складно дістатися протипухлинним препаратом (рис. 10.12).

Розміри пухлинних утворень після циторедуктивної операції суттєво впливають на результати подальшої терапії та прогноз пацієнтки. Так, середня тривалість життя хворих із розмірами залишкових пухлинних вузлів менше 0,5 см становить 40 міс., а при розмірах 0,5–2 см та більше 2 см — 18 і 6 міс. відповідно. Саме тому оптимально виконаною циторедуктивною операцією вважається та, при якій максимальні розміри пухлинних утворень, що залишилися, не перевищують 2 см. У деяких центрах оптимальною вважають таку циторедукцію, коли розміри пухлинних утворень, що залишилися, становлять менше 1 см. Щоб досягти такої циторедукції, хірургу часом доводиться виконувати множинні резекції кишки, печінки, селезінки, сечового міхура, діафрагми, використовувати ультразвуковий аспіратор і лазерний коагулятор для видалення дрібних дисемінатів. Зрозуміло, що циторедуктивні операції вважаються технічно складними та потребують високої кваліфікації хірурга, що спеціалізується на онкогінекології. Незважаючи на все це, частота виконання оптимальної циторедукції у провідних клініках світу становить 23–54 %, і тільки окремі хірурги досягаються цього у 75–90 % хворих.

Залишається незрозумілим значення циторедуктивної операції у хворих із IV стадією раку яєчників. Більшість авторів згодні з тим, що при загальному задовільному стані хворих є доцільною спроба максимального видалення маси пухлини на першому етапі з наступним проведенням хіміотерапії.

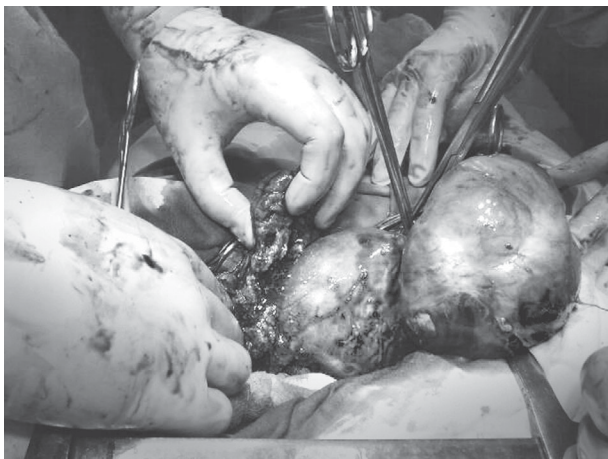


Рис. 10.12. Оперативне втручання з приводу муцинозної цистаденокарциноми

Перша лінія хіміотерапії. У зв'язку зі свідомо нерадикальним характером циторедуктивної операції всім хворим на рак яєчників ІС–ІV стадій рекомендоване проведення хіміотерапії. Останніми роками відбувається інтенсивний пошук найбільш ефективної комбінації для проведення першої лінії хіміотерапії. При аналізі результатів лікування, опублікованих у літературі останнім часом, впадає в око істотне збільшення тривалості життя хворих на розповсюджений рак яєчників. Якщо наприкінці 80-х — початку 90-х рр. середня тривалість життя становила 18–24 міс., то в більшості останніх досліджень цей показник збільшився до 30–38 міс.

Можна запропонувати два пояснення цього феномена. По-перше, покращилася якість виконання циторедуктивних операцій, внаслідок чого значно скоротилися розміри залишкових утворень і об'єм залишкової пухлинної маси після виконання оперативного втручання.

Друга причина пов'язана з появою нових протипухлинних препаратів, активних у разі раку яєчників. До таких препаратів належать, зокрема, таксани («Паклітаксел» і «Доцетаксел»).

Таким чином, сьогодні в розпорядженні клініциста є багато ефективних препаратів і режимів для лікування хворих на розповсюджений рак яєчників. Як першу лінію хіміотерапії можна використовувати комбіновані режими («Карбоплатин» – «Паклітаксел», «Цисплатин» – «Паклітаксел», «Карбоплатин» – «Доцетаксел» або САР) або монотерапію препаратами платини («Цисплатин» 100 мг/м² кожних 3 тиж. 6 курсів або 50 мг/м² щотижня протягом 9 тиж., «Карбоплатин» АУС х 5–7 кожних 3–4 тиж. 6 курсів). Хворим, які одержали на першому етапі лікування режими без включення таксанів, обов'язково слід включати таксани в другій лінії хіміотерапії. При призначенні вищевказаних препаратів і комбінацій у повних дозах і рекомендованих інтервалах можна розраховувати на одержання середнього часу до прогресування 15–17 міс. і середньої тривалості життя 30–36 міс.

Невирішеним залишається питання про оптимальну тривалість хіміотерапії першої лінії. Сьогодні можна рекомендувати індивідуальний підхід у кожному конкретному випадку. На етапі хіміотерапії першої лінії потрібно прагнути досягнення повної регресії зі зникненням усіх проявів хвороби, а також нормалізації рівня СА-125, потім варто закріпити досягнутий ефект проведенням ще 2–3 додаткових курсів. При досягненні часткової регресії потрібно продовжувати хіміотерапію до моменту, коли протягом двох останніх курсів відзначається стабілізація процесу, оцінюючи стан хворої за розмірами залишкових пухлинних мас і концентрацією пухлинних маркерів. Слід зазначити, що в цих випадках у більшості хворих кількість курсів лікування становитиме від 6 до 12, але не менше 6. У разі стабілізації обсяг лікування можна обмежити 6 курсами, після завершення яких потрібно припинити терапію до ознак прогресування або продовжити її з використанням режимів другої лінії залежно від загального стану хворої та її ставлення до подальшого проведення

хіміотерапії. При прогресуванні хвороби необхідно переходити на режими другої лінії хіміотерапії.

Друга лінія хіміотерапії. Багаторічний досвід доводить, що хіміотерапія другої лінії дозволяє контролювати симптоми захворювання у більшості хворих (у тому числі й резистентних до похідних платини), істотно збільшувати тривалість ремісії та життя окремих хворих із високою чутливістю до платинових похідних, але вона не здатна вилікувати. Таким чином, для більшості хворих хіміотерапія другої лінії набуває паліативного характеру.

Арсенал протипухлинних засобів, використовуваних для проведення хіміотерапії другої лінії, надзвичайно широкий. До них належить «Паклітаксел», «Доцетаксел», «Топотекан», «Ліпосомальний доксорубіцин», пероральний «Етопозид», «Вінорельбін», «Гемцитабін», «Оксаліплатин», «Альтретамін», «Іфосфамід». Настільки великий перелік препаратів — це, скоріше за все, свідчення того, що жоден із них не дозволяє досягти тривалих ремісій у більшості пацієнток. Ефективність коливається від 12 до 40 % при середній тривалості життя 9–12 міс.

Рішення про вибір препаратів для хіміотерапії другої лінії повинне базуватися, у першу чергу, на визначенні чутливості пухлини до похідних платини після хіміотерапії першої лінії. Інтервал між закінченням терапії першої лінії та прогресуванням захворювання більше 6 міс. свідчить про високу чутливість пухлини до похідних платини. Таким хворим для лікування рецидивів потрібно призначати комбінацію похідних платини та нові препарати з тих, які використовуються для проведення другої лінії хіміотерапії. В окремих хворих із тривалістю ремісії більше 12 міс. можливе проведення хіміотерапії другої лінії тією самою комбінацією, що використовувалася на етапі індукції. Частота об'єктивного ефекту при використанні комбінації похідних платини (частіше «Карбоплатину» через його меншу токсичність) і нових препаратів становить 30–50 % при середній тривалості життя хворих 12–14 міс. У хворих із резистентними (інтервал менше 6 міс.) або рефрактерними до «Цисплатину» пухлинами яєчника для проведення хіміотерапії слід вибирати препарати, що раніше не використовувалися на етапі індукції. Похідні платини цим хворим не призначаються. У даному разі частота об'єктивного ефекту не перевищує 20–25 % при середній тривалості життя 6–10 міс.

10.7. ПРОФІЛАКТИКА РАКУ ЯЄЧНИКІВ

1. Первинна:

а) своєчасні пологи (перші пологи до 20–24 років знижують ризик виникнення гормонозалежних пухлин; також встановлено, що для жінок, які народили, ризик знижений на 30–70 % порівняно з тими, що не народили);

б) використання оральних контрацептивів, що знижують відносний ризик розвитку раку яєчників (зі збільшенням тривалості використання їхній протективний ефект посилюється);

в) превентивна аднексектомія у разі сімейного раку яєчників;

г) тривала лактація є превентивним фактором розвитку раку яєчників.

2. Вторинна:

а) формування, регулярне спостереження та своєчасне лікування груп ризику з розвитку раку яєчників;

б) кожній жінці, особливо після 40 років, раз на рік необхідно проводити УЗД органів малого таза (з обов'язковим використанням вагінального датчика).

10.8. СКРИНІНГ РАКУ ЯЄЧНИКІВ

Рання діагностика раку яєчників залишається головною нерозв'язаною проблемою в онкогінекології. Успішні масові обстеження населення з метою виявлення ранніх форм онкологічних захворювань (скринінг) спрямовані на зниження захворюваності та смертності від них. Наявні сьогодні діагностичні тести для виявлення раку яєчників не можуть бути запропоновані для рутинних скринінгових програм. Будь-який пропонований скринінг, спрямований на виявлення злоякісної пухлини, має відповідати певним вимогам, запропонованим експертами ВООЗ: 1) повинен існувати надійний скринінг-тест, що реєструє доклінічну фазу захворювання; 2) розвиток захворювання до клінічної фази має бути досить довгим; 3) повинні існувати можливості для морфологічної верифікації захворювання; 4) методи обстеження мають бути прийнятні для населення (доступні, чутливі та специфічні, не повинні давати ускладнень); 5) необхідна загальноприйнята стратегія лікування виявлених хворих; 6) лікування виявленого захворювання має бути ефективним; 7) витрати на скринінг хворих, включаючи уточнення діагнозу та лікування, повинні бути економічно виправдані щодо загальних витрат національної охорони здоров'я.

На жаль, пропоновані скринінгові програми для виявлення раку яєчників не відповідають більшості вимог, сформульованих експертами ВООЗ до рутинних скринінгів у онкології. По-перше, дотепер не вирішені питання щодо патогенезу захворювання, а саме залишається неясним питання прогресії доброякісної кісти яєчника у граничну, а тієї, у свою чергу, в інвазивну карциному. По-друге, пропоновані діагностичні тести не є суто специфічними для виявлення раку яєчника, особливо на ранніх стадіях, тому що дають високий відсоток хибнопозитивних результатів. По-третє, остаточно не визначена лікувальна тактика при різному ступені розповсюдження пухлинного процесу, а результати лікування раку яєчників залишаються незадовільними.

Головною з трьох перелічених причин, через які жоден варіант скринінгу не може бути рекомендований для діагностики раку яєчників, залишається недостатня чутливість і специфічність трьох основних діагностичних методів: пальпації, піхвового ультразвукового дослідження малого таза та

визначення концентрації СА-125 у крові. Скринінг із використанням цих методів не дозволяє встановити остаточний діагноз, проте допомагає виявити пацієнтів із потенційно високим ризиком щодо раку яєчників. Якщо при скринінгу виникає підозра, то для встановлення остаточного діагнозу необхідна хірургічна процедура, а саме лапароскопія або лапаротомія.

Хоча пальпація (ректовагінальна) залишається рутинною процедурою в діагностиці раку яєчника, вона не може бути визнана ефективною у сучасних скринінгових програмах з метою виявлення доклінічних стадій захворювання. Основний акцент у пропонованих скринінгах робиться на визначення пухлинного маркера та транспіхвове ультразвукове дослідження. Разом із тим, крім випадку із раком яєчників, підйом рівня СА-125, як вже зазначалося, може бути пов'язаний із цирозом, панкреатитом, ендометріозом, міомою матки, доброякісними кістами яєчників. У популяційному дослідженні у Швеції при щорічному обстеженні 5550 жінок старше 40 років у 175 були зафіксовані підйоми СА-125 вище 35 МО/мл, що потребувало у подальшому динамічного визначення СА-125 один раз на 3 міс. і трансабдомінального ультразвукового дослідження один раз на 6 міс. У 6 жінок був виявлений рак яєчників. Транспіхвове дослідження є більш специфічним у скринінгу раку яєчників, що підтверджується даними обстеження 3000 жінок постменопаузального віку у США. Для зменшення кількості хибнопозитивних результатів триває вивчення можливостей одночасної кольорової доплерометрії, що дозволяє оцінити стан кровотоку яєчників, але цінність цього методу у великомасштабних скринінгах ще залишається неясною.

У популяційному дослідженні в Англії 22 000 жінок-волонтерів (із виключенням спадкового анамнезу) брали участь у скринінгу, що включав визначення СА-125, у разі підвищення якого вище 30 МО/мл проводилося ультразвукове обстеження. Жінкам, в яких при цьому методом ехографії виявляли зміни в яєчниках, виконували лапаротомію. У 11 з них був виявлений рак яєчників, але 8 пацієток уже мали III або IV стадію захворювання. Метааналіз кількох неконтрольованих скринінгових програм, які включали обстеження понад 36 000 жінок, показав, що з 29 випадків виявленого під час скринінгу раку яєчників тільки у 12 хворих була I стадія. Незважаючи на початий скринінг, для 17 хворих на рак яєчників прогноз захворювання буде вкрай несприятливим незалежно від методів лікування. Сьогодні в США для оцінки ефективності скринінгу з метою раннього виявлення раку яєчників Національний раковий інститут проводить проспективне рандомізоване дослідження, в якому будуть зіставлені результати стандартного обстеження зі щорічним визначенням СА-125 і транспіхвовим ультразвуковим дослідженням. Дослідження заплановане на 10 років з обстеженням 76 000 жінок віком від 60 до 74 років. Європейське міжнародне дослідження з координативним центром у Лондоні запланувало рандомізоване дослідження, в якому будуть порівнюватися результати скринінгу, що включає транс-

піхвове ультразвукове дослідження з подальшою доплерометрією та визначенням СА-125, зі стандартним клінічним обстеженням. У дослідження будуть включені 120 000 жінок постменопаузального віку. У зв'язку з недостатньою чутливістю та зі специфічністю наявних методів у діагностиці раку яєчників нині експерти ВООЗ до завершення проспективних рандомізованих досліджень не рекомендують проводити скринінг усього населення через його низьку ефективність. Рішення прийняте на підставі того, що часто спостережувані хибнопозитивні результати призводять до непотрібного дорогого обстеження та лапаротомій, які можуть стати причиною ускладнень, причому навіть із летальним кінцем. Незначна кількість виявлених хворих із захворюваннями на ранніх стадіях не може переважити можливого ризику ускладнень і високої вартості даних скринінгів. Виключення можуть становити пацієтки зі спадковим сімейним синдромом. Сьогодні у Великобританії проводяться дослідження з оптимальної скринінгової стратегії при спадковому раку яєчника. У дослідження тривалістю 5 років планується залучити 3000 жінок віком 25–64 років із помірним ризиком виникнення раку яєчників (див. табл. 10.4), яким рекомендується щорічне обстеження з виконанням транспіхвового ультразвукового дослідження та визначенням СА-125. Крім пропонованої скринінгової програми для жінок зі спадковою схильністю до виникнення раку яєчника, у США цим пацієткам рекомендують профілактичну оварієктомію після дітонародження або після 35-літнього віку. Роль оварієктомії у жінок із високим ризиком розвитку спадкового раку яєчника у профілактиці захворювання залишається дискусійною, тому що у цих жінок і після оварієктомії ризик розвитку перитонеальної карциноми екстрагонадного походження залишається високим.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Яка динаміка і структура захворюваності на рак яєчників у світі та в Україні?
2. Які основні теорії виникнення та розвитку раку яєчників?
3. Назвіть фактори ризику розвитку пухлинної патології яєчників.
4. Перелічіть основні загальні та патогномонічні клінічні симптоми раку яєчників.
5. Які основні та додаткові методи діагностики раку яєчників ви знаєте?
6. Назвіть можливі варіанти спеціального лікування раку яєчників залежно від стадії відповідно до класифікації за системою TNM.
7. Перелічіть методи первинної та вторинної профілактики раку яєчників.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Що з переліченого нижче не належить до факторів ризику розвитку раку яєчників?

- a) порушення гормонального статусу пацієнтки;
- b) генетична схильність;
- c) вплив іонізуючого випромінювання;
- d) тривале застосування оральних контрацептивів; (+)
- e) вірусні інфекції.

2. До найчастішого гістологічного варіанта раку яєчників належать:

- a) стромальні пухлини;
- b) метастатичний рак яєчників;
- c) епітеліальні пухлини; (+)
- d) герміногенні пухлини;
- e) недиференційований рак яєчників.

3. Що з переліченого нижче не є характерним для раку яєчників?

- a) агресивний перебіг захворювання;
- b) відсутність патогномічних симптомів на ранніх стадіях;
- c) захворювання найчастіше діагностується на ранніх стадіях; (+)
- d) труднощі УЗД-діагностики захворювання;
- e) субфебрилітет і втрата маси тіла (симптоми пізніх стадій захворювання).

4. Який з наведених маркерів пухлинного росту не є інформативним для раку яєчників?

- a) СА-125;
- b) СА-19-9;
- c) β -ХГЛ;
- d) РЕА;
- e) PSA. (+)

5. Який метод дослідження не є обов'язковим при підозрі на рак яєчників?

- a) визначення пухлинних маркерів;
- b) УЗД органів малого таза;
- c) іригоскопія, рентгеноскопія шлунка;
- d) фіброbronхоскопія; (+)
- e) рентгенографія органів грудної клітки.

6. Який з методів спеціального лікування не є ефективним при раку яєчників?

- a) імунотерапія;
- b) гормонотерапія; (+)
- c) хірургічна операція;
- d) променева терапія;
- e) хіміотерапія.

7. Що з переліченого нижче ніколи не впливає на вибір обсягу оперативного лікування раку яєчників?

- a) стадія захворювання;
- b) вік пацієнтки;
- c) репродуктивні наміри пацієнтки;
- d) давність захворювання; (+)
- e) ступінь диференціації пухлини.

8. Яка операція найчастіше виконується у пацієнток, хворих на рак яєчників?

- a) надпівхова ампутація матки з придатками;
- b) екстирпація матки з придатками;
- c) екстирпація матки з придатками, оментектомія; (+)

- d) операція Дюкена;
- e) операція Вертгейма.

9. Комбінація яких препаратів є найефективнішою при лікуванні раку яєчників у післяопераційному періоді?

- a) «Цисплатин» + «Паклітаксел»; (+)
- b) «Цисплатин» + «Кселода»;
- c) «Метотрексат» + «Циклофосфамід»;
- d) «Доксорубіцин» + «Паклітаксел»;
- e) «Таксотер» + «Вінкрестин».

10. Який із нижченаведених факторів не впливає істотно на прогноз перебігу раку яєчників?

- a) вік пацієнтки;
- b) стадія захворювання за класифікацією TNM;
- c) ступінь диференціації пухлини;
- d) наявність супровідної соматичної патології; (+)
- e) гістологічний варіант пухлини.

11. Яка з перерахованих пухлин є найчутливішою до променевої терапії?

- a) серозна цистаденокарцинома;
- b) ендометріюїдний рак;
- c) гонадобластома;
- d) адренобластома;
- e) дисгермінома.

12. Хірургічно встановити стадію раку яєчників допомагають усі нижченаведені процедури, крім:

- a) перитонеальної цитології;
- b) біопсії тазових і парааортальних лімфатичних вузлів;
- c) вирізання сальника;
- d) поперечного розтину нижньої частини черевної стінки; (+)
- e) біопсії протилежного яєчника.

13. Для клініки раку яєчників характерна така ознака:

- a) збільшення об'єму живота;
- b) порушення менструального циклу;
- c) болі;
- d) відсутність патологічних симптомів;
- e) усе перелічене. (+)

14. Для діагностики раку яєчників найінформативнішими є дані:

- a) вагінального дослідження;
- b) лапароскопії; (+)
- c) УЗД;
- d) МСГ;
- e) немає правильної відповіді.

15. Лікування раку яєчників полягає в застосуванні:

- a) фізіолікування;
- b) хірургічного лікування; (+)
- c) гормонотерапії;
- d) сануючого лікування;
- e) усіх перелічених заходів.

16. Радикальним обсягом операції за наявності раку яєчників є:

- a) надпівхова ампутація матки з придатками;
- b) надпівхова ампутація матки з придатками + резекція великого сальника;
- c) екстирпація матки з придатками;
- d) екстирпація матки з придатками + оментектомія; (+)
- e) аднексектомія.

17. При лікуванні раку яєчників не застосовують:

- a) променеву терапію;
- b) хіміотерапію;
- c) фізіолікування;
- d) фітотерапію; (+)
- e) усі перелічені засоби.

18. Третя стадія раку яєчників — це:

- a) пухлина, обмежена яєчниками;
- b) пухлина, обмежена придатками;
- c) метастази в регіонарні лімфовузли;
- d) метастази в очеревину;
- e) метастази у великий сальник. (+)

19. Перша стадія раку яєчників — це:

- a) пухлина, обмежена яєчниками; (+)
- b) пухлина, обмежена придатками;
- c) метастази в регіонарні лімфовузли;
- d) метастази в очеревину;
- e) усі відповіді правильні.

20. Хвора 52 років надійшла до гінекологічного відділення через скарги на кволість, тягучі болі внизу живота. Постменопауза 1,5 року. В анамнезі одні пологи та два аборти, хронічне запалення придатків матки. При огляді відзначається збільшення розмірів живота, притуплення перкуторного звуку в бічних відділах. При піхвовому дослідженні: матка невеликих розмірів, зміщена вправо; ліворуч і позаду від неї пальпується горбисте безболісне малорухоме утворення щільної консистенції розміром до 10–12 см. Попередній діагноз?

- a) генітальний ендометріоз;
- b) кістома лівого яєчника;
- c) тубооваріальний абсцес;
- d) субсерозна міома матки;
- e) рак яєчників. (+)

21. Хвора 52 років надійшла до гінекологічного відділення через скарги на кволість, тягучі болі внизу живота. Постменопауза 1,5 року. В анамнезі одні пологи та два аборти, хронічне запалення придатків матки. При огляді відзначається збільшення розмірів живота, притуплення перкуторного звуку в бічних відділах. При піхвовому дослідженні: матка невеликих розмірів, зміщена вправо; ліворуч і позаду від неї пальпується горбисте безболісне малорухоме утворення щільної консистенції розміром до 10–12 см. Призначте жінці обстеження:

- a) пункція черевної порожнини через задне склепіння піхви з цитологічним дослідженням аспірату;
- b) визначення пухлинних маркерів у крові;
- c) трансагінальна ехографія;
- d) ірігоскопія;
- e) усі перелічені обстеження. +

22. Хвора 52 років надійшла до гінекологічного відділення через скарги на кволість, тягучі болі внизу живота. Постменопауза 1,5 року. В анамнезі одні пологи і два аборти, хронічне запалення придатків матки. При огляді відзначається збільшення розмірів живота, притуплення перкуторного звуку в бічних відділах. При піхвовому дослідженні: матка невеликих розмірів, зміщена вправо; ліворуч і позаду від неї пальпується горбисте безболісне малорухоме утворення щільної консистенції розміром до 10–12 см. Якою має бути тактика супроводу хворої?

- a) комбінована антибактеріальна та інфузійна терапія;
- b) видалення правих придатків матки за допомогою лапароскопії з подальшою гормональною терапією;
- c) череворозтин, надпівхова ампутація матки з придатками;
- d) поліхіміотерапія у поєднанні з променевою терапією;
- e) череворозтин, пангістеректомія, резекція сальника, післяопераційна поліхіміотерапія. (+)

23. Хвора 52 років звернулася до гінеколога зі скаргами на ниючі болі та тяжкість внизу живота, загальну кволість, поганий апетит, значну втрату маси за останні півроку. Менструальний цикл не порушений. При бімануальному дослідженні: шийка та тіло матки — без патологічних змін. По обидва боки від матки визначаються пухлиноподібні утворення, обмежені в рухливості, без чітких контурів, з горбистою поверхнею, розмірами з жіночий кулак. Є виділення з піхви (білі). Найімовірніший діагноз:

- a) загострення хронічного аднекситу;
- b) ендометріоз;
- c) кістоми яєчників;
- d) туберкульоз жіночих статевих органів;
- e) рак яєчників. (+)

24. До гінеколога жіночої консультації звернулася хвора 48 років зі скаргами на ниючі болі, тяжкість у нижніх відділах живота, значне збільшення живота за останні 4 міс. Менструації без відхилень від норми. При гінекологічному дослідженні виявлено: шийка матки без відхилень від норми, матка збільшена до 7–8 тиж. вагітності, безболісна, малорухома. По обидва боки від матки пальпуються нерухомі пухлини розмірами 10–12 см, щільної консистенції, з нерівною поверхнею. У черевній порожнині визначається багато вільної рідини. Який найбільш імовірний діагноз?

- a) рак яєчників; (+)
- b) цироз печінки;
- c) доброякісні пухлини яєчників;
- d) тубооваріальний абсцес;
- e) генітальний ендометріоз.

25. Хвора 42 років звернулася зі скаргами на тупий біль унизу живота, кволість, погіршення апетиту і зниження маси тіла за останні 3 міс. на 18 кг, збільшення живота. При обстеженні виявлено: асцит, на ділянці правих придатків матки пальпується щільна, горбиста, обмежена в рухливості.

ті пухлина. У клінічному аналізі крові — підвищення ШОЕ до 50 мм/год. Можливий діагноз?

- a) правобічний аднексит;
- b) позаматкова вагітність;
- c) фіброміома матки;
- d) кістома яєчника;
- e) рак яєчника. (+)

26. Хвора 56 років зі скаргами на загальну кволість, тупі болі внизу живота, метеоризм, збільшення живота. Менопауза 5 років. В анамнезі хронічний аднексит. При огляді відзначається збільшення живота, притуплення перкуторного звуку в бічних відділах живота. При піхвовому дослідженні: матка невеликих розмірів, зміщена вправо; ліворуч і позаду неї пальпується горбистий щільний малорухомий безболісний конгломерат діаметром до 14 см. Задне склепіння згладжене. Придатки окремо не пальпуються. Попередній діагноз?

- a) рак яєчників; (+)
- b) субсерозна міома матки;
- c) кістома лівого яєчника;
- d) тубооваріальний абсцес;
- e) генітальний ендометріоз.

27. Хвора 57 років скаржиться на кволість, тягучі болі внизу живота. Постменопауза 1,5 року. При огляді відзначається збільшення розмірів живота, притуплення перкуторного звуку в бічних відділах. При піхвовому дослідженні: матка невеликих розмірів, зміщена вправо; ліворуч і позаду неї пальпується горбисте безболісне малорухоме утворення щільної консистенції розміром до 10–12 см. У черевній порожнині — вільна рідина. Попередній діагноз?

- a) рак яєчників; (+)
- b) генітальний ендометріоз;
- c) кістома лівого яєчника;
- d) тубооваріальний абсцес;
- e) субсерозна міома матки.

28. Хвора 68 років надійшла зі скаргами на болі внизу живота, зниження маси тіла, збільшення об'єму живота, значну кволість. При бімануальному обстеженні матка та придатки чітко не визначаються через збільшений живіт. При УЗД на ділянці правих придатків виявлено утворення діаметром до 10 см, без чітких контурів, багато вільної рідини в черевній порожнині. Вкажіть діагноз?

- a) рак яєчника; (+)
- b) фіброміома матки;
- c) ендометріоз;
- d) саркома матки;
- e) гострий аднексит.

29. Хвора 42 років звернулася зі скаргами на тупий біль унизу живота, кволість, погіршення апетиту і зниження маси тіла за останні 3 міс. на 18 кг, збільшення живота. При обстеженні виявлені: асцит, на ділянці правих придатків матки пальпується щільна, горбиста, обмежена в рухомості пухлина. У клінічному аналізі крові — підвищення ШОЕ до 50 мм/год, СА-125 — 678 МО/мл. Можливий діагноз?

- a) правобічний аднексит;
- b) позаматкова вагітність;

- c) фіброміома матки;
- d) кістома яєчника;
- e) рак яєчника. (+)

30. Обсяг оперативного втручання при раку яєчників II–III стадій полягає в такому:

- a) двосторонній аднексектомії;
- b) розширеній екстирпації матки (операція Вертгейма);
- c) надпихвовій ампутації матки з придатками;
- d) екстирпації матки з придатками та резекції великого сальника; (+)
- e) пангістеректомії.

СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

А. Пацієнтка М., 53 років, звернулася до поліклініки зі скаргами на періодичні тягучі болі внизу живота, більше ліворуч, що іррадіюють у поперекову ділянку; періодичні здуття живота; часті запори; дискомфорт у животі. Відомо, що 5 років тому у пацієнтки була виявлена кіста лівого яєчника розмірами 78 × 65 × 55 мм, з приводу якої жінка пройшла протизапальне лікування і більше до гінеколога не приходила. Зараз при бімануальному дослідженні в гінекологічному кріслі та при УЗД органів малого таза і черевної порожнини у пацієнтки було виявлено пухлиноподібне утворення на ділянці лівих придатків матки (можлива підозра на рак яєчників).

Які додаткові методи обстеження слід призначити пацієнтці?

Б. Пацієнтка С., 49 років, місяць тому була прооперована в гінекологічному відділенні ЦРЛ з приводу кісти правого яєчника в обсязі лапароскопічної правобічної аднексектомії. Післяопераційний період перебігав спокійно, але при гістологічному дослідженні вилученого препарату була виявлена помірно-низькодиференційована серозна папілярна цистаденокарцинома яєчника.

Визначте:

— необхідний обсяг додаткових досліджень для уточнення стадії та розповсюдженості пухлинного процесу;

— тактику подальшого супроводу пацієнтки.

В. Пацієнтка Л. 48 років надійшла зі скаргами на періодичні тягучі болі внизу живота, збільшення живота. Перераховані вище скарги з'явилися протягом останніх 3 міс. У зв'язку з цим хвора звернулася за допомогою в гінекологічне відділення ЦРЛ. При бімануальному обстеженні: зовнішні статеві органи розвинені правильно, без запальних змін. Піхва ємна, слизова оболонка складчаста. Шийка матки циліндрична, візуально не змінена. Тіло матки та придатки окремо пропальпувати неможливо через збільшений в об'ємі живіт. Продовженням шийки матки є щільноеластична горбиста пухлина, що займає всю порожнину малого таза та черевну порожнину до пупка, обмежено рухома через розміри пухлини, помірно болісна при пальпації. Склепіння вкорочені, безболісні.

У зв'язку з цим хворій була виконана операція в обсязі надпівкової екстирпації матки з придатками. Результат післяопераційного гістологічного дослідження — G1–2 аденокарцинома одного з яєчників. На краях резекції та в другому яєчнику ознак пухлинного росту немає.

Який діагноз? Який обсяг оперативного втручання необхідно було виконати в даній ситуації? Яка тактика супроводу даної пацієнтки?

Г. Пацієнтка М., 54 років, звернулася до гінекологічного відділення зі скаргами на періодичні тягучі болі внизу живота, нездужання, слабкість, швидку втрату маси. Перелічені вище скарги з'яви-

лися протягом останніх 5 міс. При бімануальному обстеженні: зовнішні статеві органи розвинені правильно, без запальних змін. Піхва ємна, слизова оболонка складчаста. Шийка матки циліндрична, візуально не змінена. Тіло матки не збільшене, рухоме, безболісне при пальпації. На ділянці правих придатків пальпується щільноеластична пухлина розмірами 6 x 5 x 7 см, рухома, помірно болісна при пальпації. Придатки зліва не збільшені, тяжисті, безболісні. Склепіння глибокі, безболісні. СА-125 — 690 МО/мл.

Який попередній діагноз? Які додаткові обстеження слід призначити пацієнтці для уточнення діагнозу? Яка тактика супроводу даної пацієнтки?

Конкретні цілі заняття

У результаті засвоєння теми студент повинен

знати:

- а) основні тенденції в структурі та динаміку захворюваності на рак маткової труби у світі та в Україні;
- б) сучасні теорії виникнення та розвитку раку маткової труби;
- в) фактори ризику виникнення і розвитку раку маткової труби;
- г) основні симптоми, характерні для раку маткової труби на ранніх і пізніх стадіях;
- д) міжнародну класифікацію раку маткової труби за системою TNM;
- е) необхідні методи лабораторної та інструментальної діагностики раку маткової труби;
- ж) методи спеціального лікування пацієнок, хворих на рак маткової труби;
- з) методи первинної, вторинної та третинної профілактики виникнення і розвитку раку маткової труби;

уміти:

- а) збирати докладний цілеспрямований анамнез для виявлення контингенту пацієнок із ризиком розвитку раку маткової труби;
- б) проводити бімануальний огляд зовнішніх і внутрішніх статевих органів пацієнок у гінекологічному кріслі, а також огляд у дзеркалах;
- в) оцінювати результати лабораторних досліджень, патогномонічні для раку маткової труби;
- г) оцінювати результати інструментальних досліджень, патогномонічні для раку маткової труби;
- д) правильно встановлювати стадію раку маткової труби відповідно до міжнародної класифікації за системою TNM;
- е) розробляти правильний алгоритм супроводу пацієнок із верифікованим раком маткової труби залежно від стадії процесу;
- ж) проводити заходи щодо первинної профілактики раку маткової труби серед населення.

**11.1. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ
РАКУ МАТКОВОЇ ТРУБИ**

Рак маткової труби є рідкісним захворюванням, яке виявляється в 0,11–1,18 % пацієнок з онкогінекологічною патологією. Частота його виявлення залежить від цільової спрямованості діяльності установи, якості морфологічної служби, частоти надходження хворих із заданими стадіями хвороби, коли виявити первинний осередок пухлини неможливо.

**11.2. ФАКТОРИ
РИЗИКУ РОЗВИТКУ
РАКУ МАТКОВОЇ ТРУБИ**

У виникненні раку маткової труби важливе значення, мабуть, мають запальні захворювання придатків матки. Швидше за все це стосується септичної інфекції, яка є причиною безплідності у жінок. У 38,4 % хворих на рак маткової труби в анамнезі були вказівки на перенесений раніше запальний процес у придатках матки. Не можна виключити припущення, що застій умісту маткових труб, обумовлений їхньою непрохідністю, є однією з причин виникнення злоякісної пухлини.

Думка про важливу роль туберкульозної інфекції у виникненні захворювання не знаходить клі-

нічного підтвердження, тому що це захворювання у жінок, хворих на рак маткової труби, трапляється не частіше, ніж у загальній популяції. При аналізі 95 історій хвороби жінок із первинним раком маткової труби тільки в одній з них був діагностований туберкульоз зовнішніх статевих органів.

Шийка, тіло матки та маткові труби мають однакове ембріональне походження — вони виникають із муллерової протоки, проте частота їхнього ураження злоякісними пухлинами зовсім різна.

В останні роки рак маткової труби був виявлений у деяких хворих на рак молочної залози, що приймали тривалий час «Тамоксифен».

Не можна повністю виключити і вплив генетичних факторів на виникнення раку маткової труби. Так, вказівка на наявність сімейних форм раку різних органів була у 10,5 % пацієнок, хоча в жодній з родичок не було раку маткової труби.

**11.3. КЛАСИФІКАЦІЯ
РАКУ МАТКОВОЇ ТРУБИ**

Класифікація раку маткової труби базується на адаптованій класифікації FIGO (1992). Визначення категорій T, N та M відповідає стадіям FIGO, тому для порівняння наводяться обидві класифікації.

Класифікація раку маткової труби за системою TNM

T — первинна пухлина

T_x — недостатньо даних для оцінки первинної пухлини;

T_{is} — преінвазивна карцинома (*carcinoma in situ*);

T0 — первинна пухлина не визначається;

T1 — пухлина обмежена матковою трубою;

T1a — пухлина обмежена однією матковою трубою без проростання серозної оболонки, без асцити;

T1b — пухлина обмежена двома трубами, без проростання серозної оболонки, без асцити;

T1c — пухлина обмежена однією або двома трубами із проникненням у/через серозну оболонку або з наявністю пухлинних клітин в асциті чи змиві з черевної порожнини;

T2 — пухлина втягує одну або обидві труби та розповсюджується на таз;

T2a — розповсюдження та/або метастази в матці та/або яєчниках;

T2b — розповсюдження на інші структури таза;

T2c — розповсюдження на таз (2a або 2b) з наявністю пухлинних клітин у асциті або змиві з черевної порожнини;

T3 — пухлина уражує одну або обидві маткові труби з імплантацією очеревиною поза тазом та/або метастазами в регіонарних лімфатичних вузлах;

T3a — мікроскопічні метастази очеревиною за межами таза;

T3b — макроскопічні метастази очеревиною до 2 см у найбільшому вимірі та/або метастази в регіонарних лімфатичних вузлах;

T3c — метастази очеревиною більше 2 см у найбільшому вимірі та/або метастази в регіонарних лімфатичних вузлах.

N — регіонарні лімфатичні вузли

Регіонарними лімфатичними вузлами є тазові (гіпогастральні (внутрішні клубові та затульні), загальні та зовнішні клубові, параметральні й сакральні), а також парааортальні вузли.

N_x — недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів;

N0 — немає ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

N1 — є метастази в тазові та/або парааортальні лімфатичні вузли.

M — віддалені метастази

M_x — недостатньо даних для визначення віддалених метастазів;

M0 — віддалені метастази не визначаються;

M1 — є віддалені метастази.

pTNM — патоморфологічна класифікація

(категорії pT, pN і pM відповідають категоріям T, N і M).

G — гістопатологічна градація

G_x — ступінь диференціації пухлини не може бути визначений;

G1 — високий ступінь диференціації;

G2 — проміжний ступінь диференціації;

G3 — низький ступінь диференціації;

G4 — недиференційована пухлина.

Групування за стадіями

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія IA	T1a	N0	M0
Стадія IB	T1b	N0	M0
Стадія IC	T1c	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія IIA	T2a	N0	M0
Стадія IIB	T2b	N0	M0
Стадія IIC	T2c	N0	M0
Стадія III	T3	N0	M0
Стадія IIIA	T3a	N0	M0
Стадія IIIB	T3b	N0	M0
Стадія IIIC	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a, T3b,	N1	M0
	T3c		
Стадія IV	Будь-яке	Будь-яке	M1
	T	N	

11.4. КЛІНІЧНА КАРТИНА РАКУ МАТКОВОЇ ТРУБИ

Найчастіший і порівняно ранній симптом — патологічні виділення зі статевих шляхів. Він відзначається у 50–90 % хворих на первинний рак маткової труби, а за нашими даними — у 55,8 % хворих.

Виділення зі статевих шляхів мають різний характер: серозний, серозно-гнійний, серозно-кров'янистий (вигляд м'ясних помий). Вони частіше з'являються при ранніх стадіях пухлини, коли проходність маткової труби збережена. Об'єм виділень зі статевих шляхів може бути неоднаковим: від таких, що мажуться, до профузних, що потребують постійної зміни прокладок.

Болі внизу живота, що виникають переважно на стороні ураження, є також частою ознакою первинного раку маткової труби. Звичайно болі ниючого характеру, зумовлені розтяганням стінок маткової труби рідиною, що накопичилася в її просвіті через непрохідність органа.

Вміст маткової труби може спорожнитися через матку та піхву, що призводить до появи симптому переміжної водянки маткової труби (*hydrops tubae profluens*). Якщо цього не відбувається, то болі можуть мати характер «тубарної коліки» через розтягання органа рідиною, що накопичилася. У просвіті маткової труби збирається кров (гематосальпінкс), яка іноді витікає в черевну порожнину через ампулярний отвір маткової труби.

Одним із симптомів розповсюдженого раку маткової труби є асцит. Кількість асцитичної рідини може коливатися від 300 мл до десятків літрів. Поява асцити як першої ознаки захворювання відзначається у 8 % пацієнток.

Макроскопічно пухлина маткової труби являє собою утворення різної величини та форми. У де-

яких хворих є тільки стовщення маткової труби, іноді ж пухлина розростається до дуже великих розмірів. Консистенція пухлини тугоеластична, місцями щільна, що залежить від кількості рідини, яка накопичилася в ній.

Ракові розростання біля основи мають щільну консистенцію. Поверхневі відділи, випнуті у просвіт маткової труби, звичайно сосочкової будови, більш пухкі.

Мікроскопічно рак маткової труби може мати папілярну або альвеолярну форму, частіше змішану — папілярно-альвеолярну. Пухлина розвивається з циліндричного епітелію слизової оболонки маткової труби. Описано одиничні спостереження плоскоклітинного раку маткової труби.

Існують 3 шляхи розповсюдження раку маткової труби:

- лімфогенний;
- імплантаційний;
- гематогенний.

Лімфогенне розповсюдження виявляється найчастіше.

При метастатичному ураженні плеври може виникнути гідроторакс. Метастатичне ураження лімфатичних вузлів може бути першою клінічною ознакою первинного раку маткової труби.

Ураження очеревини пухлиною трапляється значно рідше, це пов'язано із закриттям ампулярного відділу маткової труби. Відтік лімфи при цьому відбувається в поперекові лімфатичні вузли та через круглу зв'язку матки в пахові лімфатичні вузли. Частота ураження поперекових лімфатичних вузлів сягає 30%. Набагато рідше метастази з'являються у клубових лімфатичних вузлах — усього в 5% випадків. У казуїстичних випадках були відзначені ізольовані метастази пухлини в шийних лімфатичних вузлах за відсутності ознак ураження черевної порожнини.

За наявності раку маткової труби відзначаються також ураження деяких органів малого таза: матки, її зв'язкового апарату, яєчників, піхви. У 2/3 хворих пухлина не розповсюджується за межі малого таза.

Швидка генералізація пухлинного процесу починається з моменту ураження яєчників, при цьому уражуються парієтальна та вісцеральна очеревина, сальник, печінка, діафрагма. Описано випадки метастазування в ділянку пупка, головний мозок.

11.5. ДІАГНОСТИКА РАКУ МАТКОВОЇ ТРУБИ

Захворювання до операції розпізнається рідко (лише у 1–15%). Частота встановлення правильного діагнозу багато в чому залежить від типу закладу, до якого звертається хвора. Так, у спеціалізованих онкологічних та університетських клініках частота встановлення точного діагнозу до операції та гістологічного дослідження вилученої пухлини значно вища, ніж в інших лікувальних установах.

Симптоми пухлинного ураження маткової труби виникають значно раніше на відміну від таких у разі раку яєчника, що зумовлено наявністю сполучення між просвітом маткової труби і зовнішнім середовищем через порожнину матки, канал шийки матки та піхву.

При розпізнаванні раку маткової труби суттєве значення мають результати цитологічного дослідження. Дослідження зскрібка ендометрія або використання гістероскопії не дозволяє виявити ознак злоякісної пухлини, тільки наявність у цитологічному мазку ракових клітин дає підставу припустити захворювання маткової труби.

Лапароскопічне дослідження дозволяє визначити збільшення маткової труби без уточнення характеру патологічного процесу.

Діагностувати рак маткової труби не завжди просто, навіть під час череворозтину. Виявлення пухлинного ураження маткової труби полегшує діагностику, але слід мати на увазі, що на ранніх стадіях пухлинного процесу маткова труба може мати нормальний вигляд, а пухлинне ураження розпізнається тільки за порушенням її цілісності. Маткова труба може бути збільшена в діаметрі до значних розмірів як за рахунок самої пухлини, так і внаслідок рідини, що накопичилася в ній.

Змінена пухлиною маткова труба може мати різну форму. Частіше вона буває ретортоподібною, але може мати неправильну форму через зрощення із суміжними органами. Рівень антигену СА-125 може бути підвищений, але це підвищення може відзначитися не в усіх хворих. Найбільш важливим є його визначення в ході динамічного спостереження після проведеного лікування.

Рак маткової труби слід диференціювати від злоякісних новоутворень яєчника, міоми та раку тіла матки, запальних пухлин органів малого таза.

11.6. ЛІКУВАННЯ РАКУ МАТКОВОЇ ТРУБИ

Хворим на рак маткової труби проводять, головним чином, хірургічне лікування. Розріз черевної стінки має бути достатнім для повноцінного обстеження черевної порожнини. Після входження в черевну порожнину потрібно одержати аспірат (змив) для цитологічної оцінки. При асциті слід провести цитологічне дослідження асцитичної рідини (рис. 11.1–11.3).

Операція полягає у видаленні матки з придатками та великим сальником (див. рис. 11.3). Обмежити лікування тільки операцією можна при локалізації пухлини в межах слизової оболонки маткової труби (*cancer in situ*). Якщо неможливо видалити всю пухлину, потрібно провести циторедуктивну операцію з видаленням основних пухлинних мас. Післяопераційна терапія подібна тій, яку застосовують у разі раку яєчників.

Широкого застосування набули лікарські протипухлинні засоби. Останнім часом призначають комбіновану хімотерапію з використанням похідних таксанів і платини: схему TP — «Паклітаксел» («Таксол») + «Цисплатин» або «Карбопла-



Рис. 11.1. Рак маткової труби

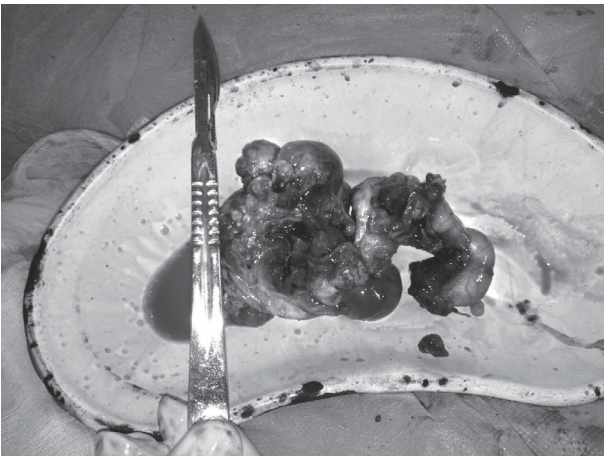


Рис. 11.2. Придатки матки, видалені з приводу раку матки

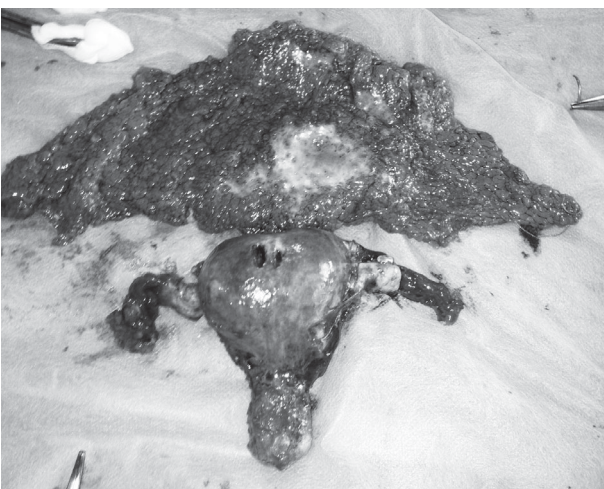


Рис. 11.3. Придатки матки та великий сальник, видалені з приводу раку маткової труби

тин»; СР («Циклофосфан» + «Цисплатин») або СС («Циклофосфан» + «Карбоплатин»).

Схема ТП: «Паклітаксел» («Таксол») — 135–175 мг/м² у вигляді 3-годинної внутрішньовенної інфузії з премедикацією, потім «Цисплатин» — 75 мг/м² внутрішньовенно краплинно з гідратацією кожних 3–4 тиж.

Схема ГС: «Паклітаксел» («Таксол») — 135–175 мг/м² у вигляді 3-годинної внутрішньовенної інфузії з премедикацією, потім карбоплатин АУС-5–6 внутрішньовенно кожних 3–4 тиж.

Схема СР: «Цисплатин» — 100 мг/м² у 1-й день або по 20 мг/м² протягом 5 днів + «Циклофосфан» — 600–750 мг/м² у 1-й день. Повторні курси через 3–4 тиж.

Для лікування хворих на рак маткової труби можуть бути використані радіоактивні препарати. Їх уводять внутрішньочеревно: радіоактивний фосфор або колоїдне золото.

Питання про доцільність проведення променевої терапії є спірним. Є. Є. Вишневська рекомендує після операції дистанційну гамма-терапію з опроміненням зони малого таза: разова доза — 2 Гр, сумарна — 35–40 Гр.

План лікування хворих на рак маткової труби залежно від стадії захворювання може бути визначений так.

При ураженні пухлиною тільки слизової оболонки та за відсутності ракових клітин у змивах із черевної порожнини можна обмежитися екстирпацією матки з придатками й оментектомією. Якщо у змивах виявлені пухлинні клітини, необхідно провести хіміотерапію або ввести інтраперитонеально радіоактивні препарати (³²P або ¹⁹⁸Au).

Хворим на рак маткової труби I стадії виконують екстирпацію матки з придатками, оментектомію, вибірково тазову або парааортальну лімфаденектомію, цитологічне дослідження асцитичної рідини або змивів із черевної порожнини. При невеликій інвазії пухлини в стінку маткової труби та за відсутності ракових клітин у змивах можна обмежитися спостереженням за хворою або провести хіміотерапію. У разі виявлення пухлинних клітин в асцитичній рідині або змивах рекомендовані хіміотерапія або внутрішньочеревне введення радіоактивних препаратів.

За наявності пухлини II–IV стадій рекомендують екстирпацію матки з придатками, оментектомію, цитологічне дослідження асцитичної рідини або змивів із черевної порожнини, вибірково тазову або парааортальну лімфаденектомію, при неможливості видалення всіх пухлинних мас — циторедуктивна операція. У подальшому хворим проводять поліхіміотерапію, можна призначити променеве лікування.

Результати лікування хворих на рак маткової труби визначаються стадією захворювання, морфологічними особливостями пухлини, її залишковим об'ємом, наявністю ракових клітин в асцитичній рідині або змивах із черевної порожнини. Так, п'ятирічна виживаність хворих за відсутності пухлинних клітин у змивах становить 67 %, а при їх наявності — 20 %. При I стадії п'ятирічна виживаність хворих коливається від 60 до 100 %, при II стадії — від 20 до 60 %, при III стадії — від 7 до 20 %, а при IV стадії наближається до нуля.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Яка динаміка і структура захворюваності на рак маткових труб у світі та в Україні?
2. Які основні теорії виникнення і розвитку раку маткової труби?
3. Назвіть фактори ризику розвитку раку маткової труби.
4. Перелічіть основні загальні та патогномонічні клінічні симптоми раку маткової труби.
5. Які основні та додаткові методи діагностики раку маткової труби ви знаєте?
6. Назвіть можливі варіанти спеціального лікування раку маткової труби залежно від стадії відповідно до класифікації за системою TNM.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. За наявності раку маткової труби спостерігають усі перелічені шляхи пухлинної дисемінації, крім:
 - a) лімфогенного;
 - b) гематогенного;
 - c) імплантаційного;
 - d) транзиторного; (+)
 - e) усі відповіді правильні.
2. Який симптом вважають патогномонічним для раку маткової труби?
 - a) симптом переміжної водянки маткової труби; (+)
 - b) переймоподібні болі внизу живота;
 - c) безплідність;
 - d) усі відповіді правильні;
 - e) немає правильної відповіді.
3. Які симптоми характерні для раку маткових труб?
 - a) кров'янисті виділення;
 - b) сукровичні виділення;
 - c) біль у животі;
 - d) білі;
 - e) усі відповіді правильні. (+)
4. За морфологічною будовою первинний рак маткової труби може бути:
 - a) папілярним;
 - b) папілярно-залозистим;
 - c) залозисто-солідним;
 - d) усі вищенаведені відповіді правильні (+);
 - e) немає правильної відповіді.
5. Які лімфовузли найчастіше зазнають ураження за наявності раку маткової труби?
 - a) пахові та парааортальні лімфатичні вузли; (+)
 - b) тазові;
 - c) стегнові;
 - d) усі вищенаведені відповіді правильні;
 - e) немає правильної відповіді.
6. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Рак маткової труби, пух-

лина обмежена однією трубою без проростання серозної оболонки. Краї резекції — без ознак пухлинного росту». Яка стадія пухлини?

- a) IA; (+)
- b) IB;
- c) IIA;
- d) IC;
- e) немає правильної відповіді.

7. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Рак маткової труби, пухлина обмежена однією трубою, проростає серозну оболонку. Краї резекції без ознак пухлинного росту». Яка стадія пухлини?

- a) IA;
- b) IB;
- c) IIA;
- d) IC; (+)
- e) немає правильної відповіді.

8. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Рак маткової труби з розповсюдженням на матку та проростанням одного з яєчників. Краї резекції — без ознак пухлинного росту». Яка стадія пухлини?

- a) IA;
- b) IIIB;
- c) IIA; (+)
- d) IIIC;
- e) немає правильної відповіді.

9. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Рак маткової труби з проростанням одного з яєчників і розповсюдженням на широку зв'язку. У біоптаті очеревини виявляються метастатичні ознаки. Краї резекції — без ознак пухлинного росту». Яка стадія пухлини?

- a) T3a N0 M1;
- b) T3c N0 M1;
- c) T3a N0 M0; (+)
- d) T3c N0 M1;
- e) немає правильної відповіді.

10. Які фактори ризику сприяють виникненню раку маткової труби?

- a) гострі запальні захворювання придатків у анамнезі;
- b) безплідність;
- c) вік старше 40 років;
- d) наявність раку у родичів;
- e) усі відповіді правильні. (+)

11. Найефективнішим методом діагностики раку маткової труби вважають:

- a) лапароскопію; (+)
- b) УЗД органів малого таза та черевної порожнини;
- c) рентгенографію;
- d) фракційне вишкрібання матки;
- e) усі відповіді правильні.

12. Яка операція виконується за наявності раку маткової труби?

- a) радикальна операція, що включає екстирпацію матки з придатками, видалення великого саль-

ника, біопсію парааортальних і клубових лімфатичних вузлів, узяття змивів з очеревини таза, латеральних каналів і діафрагми; (+)

- b) екстирпація матки з придатками, оментектомія, лімфаденектомія на стороні пухлини;
- c) операція Вертгейма;
- d) операція Бохмана;
- e) усі відповіді правильні.

13. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Рак маткової труби, пухлина виявлена в обох маткових трубах, без проростання серозної оболонки. Краї резекції — без ознак пухлинного росту». Яка стадія пухлини?

- a) IA;
- b) IB; (+)
- c) IIA;
- d) IC;
- e) немає правильної відповіді.

14. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Рак маткової труби, метастази по очеревині більше 2 см у найбільшому вимірі. Краї резекції — без ознак пухлинного росту». Яка стадія пухлини?

- a) IIIA;
- b) IIIB;
- c) IIIA;
- d) IIIC; (+)
- e) немає правильної відповіді.

15. У якому відділі найчастіше виявляють рак маткової труби?

- a) істмічному;
- b) ампулярному; (+)
- c) фімбріальному;
- d) усі вищенаведені відповіді правильні;
- e) немає правильної відповіді.

16. З якими захворюваннями необхідно диференціювати рак маткової труби?

- a) запальними процесами маткової труби;
- b) трубною вагітністю;
- c) раком очеревини;
- d) усі відповіді правильні; (+)
- e) метастатичними ураженнями придатків матки.

17. Які протипухлинні препарати найчастіше застосовують при лікуванні раку маткової труби?

- a) протипухлинні антибіотики;
- b) групу антиметаболітів;
- c) алкілюючі препарати;
- d) похідні платини; (+)
- e) усі відповіді вірні.

18. Який варіант променевої терапії є найефективнішим щодо раку маткових труб?

- a) опромінення малого таза та парааортальної зони;
- b) опромінення пахових лімфовузлів;
- c) внутрішньопорожнинне опромінення;
- d) усі вищенаведені відповіді правильні; (+)
- e) немає правильної відповіді.

19. Вкажіть основні прогностичні фактори за наявності раку маткових труб:

- a) обсяг оперативного втручання;
- b) ступінь диференціації пухлини;
- c) наявність лімфоцитарної інфільтрації;
- d) усі вищенаведені відповіді правильні; (+)
- e) немає правильної відповіді.

20. Лімфовузли якої групи є регіонарними для раку маткових труб?

- a) тазові (гіпогастральні — внутрішні клубові та затульні);
- b) загальні та зовнішні клубові;
- c) параметральні та сакральні;
- d) парааортальні вузли;
- e) усі відповіді правильні. (+)

21. Існування яких анастомозів між лімфатичними судинами маткових труб визначає розвиток метастазів у пахових лімфатичних вузлах?

- a) анастомози між лімфатичними судинами круглої зв'язки матки та судинами маткової труби; (+)
- b) анастомози між матковою трубою та власною зв'язкою яєчника;
- c) анастомози між матковою трубою та широкою зв'язкою матки;
- d) усі вищенаведені відповіді правильні;
- e) немає правильної відповіді.

22. Який вид лікування використовують на першому етапі раку маткової труби?

- a) хірургічне лікування; (+)
- b) променеву терапію;
- c) хіміотерапію;
- d) комбіноване лікування;
- e) усі вищенаведені відповіді правильні.

23. Що з перерахованого нижче вважають факторами ризику розвитку раку маткової труби?

- a) безплідність у анамнезі (+);
- b) підвищену масу тіла;
- c) диспансерне спостереження з приводу цукрового діабету, гіпертонічної хвороби;
- d) пізню менопаузу (після 53 років);
- e) тривале носіння внутрішньоматкової спіралі.

24. Назвіть найчастіший гістологічний варіант раку маткової труби:

- a) папілярний;
- b) папілярно-залозистий;
- c) залозисто-солідний;
- d) усі вищенаведені відповіді правильні; (+)
- e) правильної відповіді немає.

25. Яка з перерахованих нижче клінічних характеристик властива для раку маткової труби?

- a) на ранніх стадіях перебігає безсимптомно;
- b) білі водянистого характеру;
- c) найчастіший клінічний симптом — кровотечі;
- d) виявляється на пізніх (III–IV) стадіях у 75 % випадків (+);
- e) болі внизу живота, які віддають у поперекову та крижову ділянки.

26. Який метод дослідження не є обов'язковим при підозрі на рак маткової труби?

- a) цитологічне дослідження мазків з поверхні шийки матки та цервікального каналу;
- b) УЗД органів малого таза, черевної порожнини і заочеревинних лімфатичних вузлів;
- c) іригоскопія, рентгеноскопія шлунка; (+)
- d) фракційне діагностичне вишкрібання матки під гістероскопічним контролем;
- e) рентгенографія органів грудної клітки.

27. Який із методів спеціального лікування не є ефективним при раку маткової труби?

- a) імунотерапія (+);
- b) усі відповіді вірні;
- c) хірургічна операція;
- d) променева терапія;
- e) хіміотерапія.

28. Що з перерахованого нижче ніколи не впливає на вибір методу лікування раку маткової труби?

- a) стадія захворювання;
- b) наявність тяжкої супровідної патології (операбельність);
- c) репродуктивні наміри пацієнтки; (+)
- d) ступінь розповсюдження онкологічного процесу (резектабельності);
- e) ступінь диференціації пухлини.

29. Яка найбільш часто виконувана операція у пацієнток, хворих на рак маткової труби?

- a) надпихова ампутація матки з придатками;
- b) екстирпація матки з придатками;
- c) екстирпація матки з придатками, оментектомія; (+)
- d) операція Дюкена;
- e) тубектомія.

30. Отримано результат післяопераційного гістологічного дослідження: «Пухлина однієї маткової труби, без проростання серозної оболонки, без асцити. Краї резекції без ознак пухлинного росту». Яка стадія пухлини?

- a) IB;
- b) IA; (+)
- c) II;
- d) IV;
- e) немає правильної відповіді.

СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

А. Пацієнтка М., 53 років, звернулася в поліклініку зі скаргами на періодичні болі внизу живота (тягнучі, більше ліворуч, іррадіують у поперекову ділянку) та загальну слабкість. Відомо, що рік тому у пацієнтки був виявлений лівосторонній гідросальпінкс, від оперативного лікування відмовилася, лікувалася консервативно. У даний час при бімануальному дослідженні в гінекологічному кріслі та при УЗД органів малого таза й черевної порожнини у пацієнтки було виявлено пухлиноподібне утворення на ділянці лівих

придатків матки, розмірами до 12 × 4 см, болісне при пальпації. Тіло матки не збільшене, без особливостей.

Який можливий діагноз у даної хворої? Які додаткові методи обстеження слід призначити пацієнтці?

Б. Пацієнтка С., 49 років, місяць тому була прооперована в гінекологічному відділенні ЦРЛ з приводу правобічного гідросальпінксу в обсязі лапароскопічної правобічної тубектомії. Післяопераційний період перебігав гладко, але при гістологічному дослідженні вилученого препарату був виявлений помірно диференційований залозисто-солідний рак маткової труби.

Визначте:

— необхідний обсяг додаткових досліджень для уточнення стадії та розповсюженості пухлинного процесу;

— тактику подальшого супроводу пацієнтки.

В. Пацієнтка К., 55 років, звернулася в поліклініку зі скаргами на періодичні тягнучі болі внизу живота. З анамнезу відомо, що у хворої безплідність трубного генезу, з приводу чого пацієнтка була прооперована без позитивного ефекту. Об'єктивно стан хворої середнього ступеня тяжкості, свідомість ясна. Шкірні покриви та видимі слизові оболонки бліді, вологі. При бімануальному обстеженні зовнішні статеві органи розвинені правильно, без видимих запальних змін. Піхва ємна, слизова оболонка складчаста. Шийка матки циліндрична з порушенням епітелізації за типом ектропіона, діаметром до 1,5 см. Тіло матки не збільшене, рухоме, безболісне при пальпації. На ділянці правих придатків пальпується тяжисте утворення, розмірами 5 × 2 см, помірно болісне при пальпації. Придатки зліва не збільшені, безболісні. Склепіння глибокі, безболісні. Після дообстеження хвора була прооперована в обсязі нижньосередньої лапаротомії, пангістеректомії I типу. При огляді видаленого препарату тіло матки не збільшене, блідо-рожевого кольору, на розрізі в порожнині матки та цервікального каналу слизова оболонка без особливостей. Права маткова труба деформована, пухлинно змінена, на розрізі визначається інфільтрація всіх оболонок маткової труби. Яєчники з обох сторін кістозно змінені.

Який попередній діагноз? Яка тактика супроводу даної пацієнтки?

Г. Пацієнтка Л., 46 років, була прооперована в ЦРЛ з приводу підозри на завмерлу позаматкову вагітність в обсязі нижньосередньої лапаротомії, правобічної тубектомії. Післяопераційний період перебігав спокійно. Через місяць надійшла гістологічна відповідь: «Залозисто-солідний рак маткової труби з некрозами та крововиливами у стромі, з розповсюдженням на тіло матки. У краях резекції в істмічному відділі виявлені ознаки пухлинного росту».

Визначіть:

— необхідний обсяг додаткових досліджень для уточнення стадії та розповсюженості пухлинного процесу;

— тактику подальшого супроводу пацієнтки.

Конкретні цілі заняття

У результаті засвоєння теми студент повинен

знати:

- а) основні тенденції у структурі та динаміку захворюваності на трофобластичну хворобу;
- б) сучасні теорії виникнення і розвитку трофобластичної хвороби;
- в) фактори ризику виникнення та розвитку трофобластичної хвороби;
- г) основні симптоми, характерні для трофобластичної хвороби на ранніх і пізніх стадіях;
- д) класифікацію трофобластичної хвороби (FIGO);
- е) необхідні методи лабораторної та інструментальної діагностики трофобластичної хвороби;
- ж) методи спеціального лікування пацієнок із трофобластичною хворобою;
- з) методи первинної, вторинної та третинної профілактики виникнення і розвитку трофобластичної хвороби;

уміти:

- а) збирати докладний цілеспрямований анамнез для виявлення контингенту пацієнок з ризиком розвитку трофобластичної хвороби;
- б) проводити бімануальний огляд зовнішніх і внутрішніх статевих органів пацієнок у гінекологічному кріслі, а також огляд у дзеркалах;
- в) оцінювати результати лабораторних досліджень, патогномонічні для трофобластичної хвороби;
- г) оцінювати результати інструментальних досліджень, патогномонічні для трофобластичної хвороби;
- д) правильно визначати стадію трофобластичної хвороби (FIGO);
- е) розробляти правильний алгоритм супроводу пацієнок із верифікованою трофобластичною хворобою залежно від стадії процесу;
- ж) проводити заходи щодо первинної профілактики трофобластичної хвороби серед населення.

12.1. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТРОФОБЛАСТИЧНОЇ ХВОРОБИ

Поняття «трофобластична хвороба» узагальнює кілька пов'язаних між собою різних форм патологічного стану трофобласта: простий міхуровий занос, інвазивний міхуровий занос, хоріокарциному, пухлину плацентарного ложа й епітеліоїдну трофобластичну пухлину. Термін «трофобластичні пухлини» («трофобластичні неоплазії», класифікація FIGO, 2000 р.) поєднує два різних біологічних процеси: персистенцію в організмі матері трофобластичних клітин після завершення вагітності (феномен найчастіше виявляється після часткового або повного міхурового заносу) і трофобластичну малігнізацію (інвазивний міхуровий занос, хоріокарцинома, пухлина плацентарного ложа, епітеліоїдна пухлина).

Сучасна концепція трофобластичної хвороби дозволяє розглядати простий, проліферуючий, інвазивний міхуровий занос і хоріокарциному як послідовний ланцюг біологічно взаємозалежних захворювань. Трофобластична хвороба — захворювання, що трапляється порівняно рідко і є однією

з небагатьох нозоформ у онкології, які можуть бути вилікувані з використанням самої лише хіміотерапії. Результати аналізу існуючих даних свідчать про те, що в більшості країн захворюваність на міхуровий занос коливається від 0,5 до 1,0 випадку на 1000 вагітностей.

В Україні даний показник дорівнює 0,25–0,5 випадку на 1000 вагітностей. Міхуровий занос виявляється переважно у жінок віком 20–24 та 40–49 років, частіше виникає при першій вагітності, причому після четвертої вагітності частота даної патології зростає. Хоріокарцинома розвивається у жінок будь-якого віку, причому найчастіше у проміжку від 20 до 40 років. Більшість жінок хворіють протягом першого року після останньої вагітності. Злоякісна трансформація елементів трофобласта може виявлятися як під час вагітності, так і після її завершення. Трофобластичні пухлини становлять 1 % онкогінекологічних пухлин і уражують жінок переважно репродуктивного віку. Хоча виникнення пухлини можливе як під час вагітності, так і після її завершення, але найчастіше це відбувається після повного міхурового заносу. Трофобластичні пухлини вирізняє висока злоякіс-

ність, швидке віддалене метастазування і при цьому висока частота вилікування тільки за допомогою хіміотерапії, навіть при віддалених метастазах. Після вилікування зберігається репродуктивна функція в абсолютній більшості молодих жінок. Частота трофобластичних хвороб значно відрізняється в різних регіонах світу. У країнах Європи трофобластична хвороба становить 0,6–1,1 на 1000 вагітностей; у США — 1 : 1200 вагітностей; у країнах Азії та Латинської Америки — 1 : 200 вагітностей; у Японії — 2 : 1000 вагітностей. Найчастіше виявляється така форма трофобластичної хвороби, як повний міхуровий занос; частковий міхуровий занос розвивається у 10 разів рідше повного міхурового заносу. За даними міжрегіонального центру у Шеффільді (zareєстровано близько 6000 спостережень з 1973 р.), співвідношення між різними формами трофобластичних пухлин становило: повний міхуровий занос — 72,2 %, частковий міхуровий занос — 5 %, хоріокарцинома — 17,5 %, інші форми — 5,3 %.

12.2. ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ТРОФОБЛАСТИЧНОЇ ХВОРОБИ

І сьогодні залишається без відповіді питання, чи є міхуровий занос, інвазивний міхуровий занос і хоріокарцинома єдиними в етіопатогенетичному відношенні. Міхуровий занос лише з певними обмеженнями можна розглядати як доброякісний пухлинний процес, хоча наявність міхурового заносу значно збільшує ймовірність виникнення злоякісної хоріокарциноми. Різниця між міхуровим заносом та інвазивним міхуровим заносом менш істотна та ґрунтується, головним чином, на гістологічних аспектах і симптомах відсутності або наявності ознак інвазії трофобласта в міометрій. Тимчасом тривале збереження продукції ХГ після видалення міхурового заносу з порожнини матки свідчить про те, що за відсутності морфологічних критеріїв злоякісності часто захворювання, яке спочатку розцінювалося як справжній міхуровий занос, набуває властивостей метастатичної хоріокарциноми. Дехто з дослідників вважає, що в таких випадках відбувається самостійний розвиток як міхурового заносу, так і хоріокарциноми, і остання не діагностується вчасно. Але не можна виключити і пухлинну трансформацію в інтенсивно проліферуючій при міхуровому заносі тканині трофобласта. Таким чином, усі трофобластичні пухлини можна розглядати як єдиний в етіопатогенетичному відношенні процес.

Сьогодні існує кілька теорій виникнення і розвитку трофобластичних хвороб.

1. *Теорія вірусної трансформації трофобласта.* Прихильники цієї теорії вважають, що провідне значення має вірусна етіологія, особливо під час епідемій грипу.

2. *Захворювання яйцеклітини в яєчнику.* Дана теорія припускає ураження яйцеклітини ще у фолікулі яєчника. Із такого фолікула виділяється патологічно змінена яйцеклітина, що зумовлює загибель ембріона і веде до проліферації плазматичних клітин і клітин Лангханса.

3. *Децидуальна теорія.* Головна її концепція полягає в тому, що децидуальний ендометрит призводить до вторинного переродження ворсинок хоріона та їхньої проліферації.

4. *Імунологічна теорія.* Плідне яйце і плід розглядаються як трансплантати щодо матері. Імунна відповідь веде або до переривання вагітності (у разі переваги імунологічних реакцій над проліферативними змінами трофобластичних елементів) або до міхурового заносу (якщо реакція, спричинена антигенами плода, слабкіша за проліферативні зміни трофобласта).

5. *Ферментативна теорія* ґрунтується на підвищенні рівня гіалуронідази, що руйнує судинну стінку: при міхуровому заносі — в 7,2 разу, хоріокарциноми — в 15,6 разу порівняно з нормальним рівнем.

6. *Дефіцит білка*, що призводить до дефіциту генів у хромосомах заплідненої яйцеклітини.

Етіологія міхурового заносу все ще остаточно не встановлена, проте існують певні фактори ризику розвитку даного захворювання:

— вік матері — ризик розвитку міхурового заносу менший у жінок віком від 20 до 35 років і вищий, якщо вагітність настала у віці від 15 до 20 років; при цьому рівень захворюваності серед жінок після 40 років у 5 разів і більше вищий, а у пацієнток старше 50 років — у 100–300 разів, ніж у популяції в цілому;

— наявність міхурового заносу в анамнезі;

— вік батька — відзначається підвищення ризику розвитку міхурового заносу у жінок, вік чоловіків яких 45 років і більше;

— група крові матері — у жінок з групою крові А(II) відносний ризик розвитку міхурового заносу вищий, ніж у жінок з іншими групами;

— спадковий фактор;

— обтяжений гінекологічний анамнез: безплідність, два або більше мимовільних переривання вагітності в анамнезі;

— використання контрацепції — як ВМС, так і оральних контрацептивів, особливо якщо вагітність розвинулася на фоні прийому останніх;

— куріння;

— низький соціально-економічний рівень (країни, що розвиваються, та країни Південно-Східної Азії), шлюби між близькими родичами;

— іонізуюче випромінювання;

— харчування — недостатня кількість жирів тваринного походження в раціоні жінки, нестача каротину в їжі, дефіцит вітаміну А.

12.3. КЛАСИФІКАЦІЯ ТРОФОБЛАСТИЧНОЇ ХВОРОБИ

1. *Синцитіома (синцитіальний ендометрит)* характеризується запальними змінами ендометрія та міометрія, інфільтрацією їх трофобластичними елементами, але з низькою злоякісністю.

2. *Міхуровий занос* — плідне яйце перетворюється на гронаподібний конгломерат, у якому кожен із міхурців є зміненою ворсинкою хоріона. Повний міхуровий занос характеризується відсут-

ністю плода, а частковий вирізняється наявністю плода з тенденцією до ранньої загибелі (є неушкоджені ворсинки).

3. *Інвазивний (деструкуючий) міхуровий занос* — пухлина або пухлиноподібний процес з інвазією міометрія, гіперплазією трофобласта і збереженням плацентарної структури ворсинок. У хоріокарциному трансформується нечасто, може метастазувати.

4. *Хоріокарцинома* — це карцинома, що виникає з цитотрофобласта і синцитіотрофобласта. Розрізняють субмукозну, інтрамуральну, субсерозну і змішану форми. Вузли частіше поодинокі, локалізуються в місці проникнення яйця.

12.4. МІХУРОВИЙ ЗАНОС

Міхуровий занос найчастіше виявляється серед пухлин трофобласта (1 на 1000 вагітностей), є результатом генетичних порушень вагітності. Міхуровий занос локалізується у матці (рідше — у матковій трубі), частіше виникає в юних і літніх вагітних, серед населення з низьким соціально-економічним становищем, не має інвазивного росту, не метастазує. Частота вилікування — 100 %.

Розрізняють два види міхурових заносів: повний і частковий. Найчастішою формою міхурових заносів є повний міхуровий занос.

Повний міхуровий занос частіше виявляється в терміни 11–25 тиж. вагітності, є переважно диплоїдним, містить хромосомний набір 46XX, обидві хромосоми — батьківські. У 3–13 % трапляється комбінація 46XY, усі хромосоми — батьківські. Повний міхуровий занос характеризується відсутністю ознак зародкового й ембріонального розвитку. Злоякісна трансформація виникає у 20 % спостережень, при 46XY частіше розвивається метастатична пухлина. Першою клінічною ознакою є невідповідність розмірів матки терміну вагітності: матка більше терміну вагітності. Макроскопічно візуалізуються набряклі хоріальні ворсинки, міхурці.

Частковий міхуровий занос становить 25–74 % усіх міхурових заносів. Можливе виявлення в термін від 9 до 34 тиж. вагітності. Часткові міхурові заноси завжди триплоїдні, з однією материнською хромосомою (частіше — 69XXY, 69XXX, рідше — 69XYU), відзначаються фрагменти нормальної плаценти і пухлина. Раніше вважалось, що часткові міхурові заноси не малігнізуються. Сьогодні вже доведена можливість злоякісної трансформації (до 5 %). Клінічно розміри матки менші або відповідають терміну, макроскопічно визначаються фрагменти плода, плаценти і набряклі хоріальні ворсинки.

Основні *клінічні симптоми* міхурового заносу звичайно діагностуються перед 18-м тижнем вагітності:

- піхвова кровотеча (більше 90 %);
- розміри матки більші терміну вагітності (у 50 %);
- двосторонні тека-лютеїнові кісти 8 см і більше (20–40 %).

При міхуровому заносі можливий розвиток різних ускладнень, як-от:

- нестримне блювання вагітних (20–30 %);
- артеріальна гіпертензія, прееклampsія (10–30 %);
- явища гіпертиреозу: тепла шкіра, тахікардія, тремор, збільшення щитоподібної залози (2–7 %);
- розрив оваріальних кіст, кровотеча, інфекційні ускладнення;
- трофобластична емболізація виявляється у 2–3 % пацієток із гострими дихальними розладами (кашель, тахіпноє, ціаноз) при розмірах матки 20 тиж. і більше; частіше розвивається через 4 год після евакуації міхурового заносу;
- дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові.

Діагностика міхурового заносу базується на таких критеріях:

- оцінка клінічних симптомів під час вагітності;
- ультразвукова томографія органів малого таза;
- визначення сироваткового рівня бета-хоріонічного гонадотропіну (при нормальній вагітності пік ХГ — в 9–10 тиж., не вище 150 000 мМО/мл, з подальшим зниженням рівня).

Тактика лікаря при міхуровому заносі:

- вакуум-евакуація міхурового заносу з контролем гострим кюретажем;
- гістологічне дослідження матеріалу;
- пацієнтки з резус-негативною кров'ю та частковим міхуровим заносом повинні одержувати «Імуноглобулін антирезус»;
- у подальшому — ретельний моніторинг протягом 1 року.

Моніторинг після видалення міхурового заносу:

- щотижневе дослідження сироваткового рівня бета-хоріонічного гонадотропіну до одержання 3 послідовних негативних результатів, потім — щомісяця до 6 міс., далі 1 раз на 2 міс. — наступні 6 міс.;
- ультразвукова комп'ютерна томографія (УЗКТ) органів малого таза — через 2 тиж. після евакуації міхурового заносу, далі — щомісяця до нормалізації рівня ХГ;
- рентгенограма легень після евакуації міхурового заносу, далі — через 4 та 8 тиж. при динамічному зниженні ХГ;
- обов'язкове ведення пацієнткою менограми не менше 3 років після міхурового заносу.

Особливості моніторингу рівня хоріонічного гонадотропіну після видалення міхурового заносу

У нормі рівень бета-хоріонічного гонадотропіну нормалізується через 4–8 тиж. після евакуації міхурового заносу. Підвищений рівень ХГ після 8 тиж. може свідчити про розвиток злоякісної трофобластичної пухлини, що потребує обов'язкового повторного обстеження хворої (гінекологічний огляд, УЗКТ органів малого таза і рентгенограма легень).

Вияток: допускається спостереження до 16 тиж. тільки при динамічному зниженні рівня ХГ.

Хіміотерапія після видалення міхурового заносу при динамічному зниженні рівня ХГ до нормальної величини не проводиться.

Вияток: пацієнтки, в яких неможливий моніторинг після видалення міхурового заносу.

Рекомендується: хіміотерапія у стандартному режимі, «Метотрексат», «Лейковорин», 3 курси з подальшим обстеженням.

Контрацепція та прогноз. Контрацепція рекомендується протягом 1 року після нормалізації рівня ХГ, переважно — оральними контрацептивами.

Безпосереднє вилікування після видалення міхурового заносу — 80 %; у 20 % можливий розвиток злоякісної трофобластичної пухлини.

Розвиток злоякісної трофобластичної пухлини у 50 % відбувається після міхурового заносу (20 % — повний, 5 % — частковий міхуровий занос), у 25 % — після нормальної вагітності та пологів, у 25 % — після абортів й ектопічної вагітності.

Зі збільшенням кількості вагітностей ризик розвитку злоякісної трофобластичної пухлини зростає.

Інвазивний міхуровий занос

Інвазивний міхуровий занос може виявлятися одночасно з простим (порожнинним) міхуровим заносом. Морфологічне підтвердження інвазивного міхурового заносу можливе лише у вилученій матці або метастатичному осередку (ознаки інвазії ворсинок у міометрій та інші тканини). Інвазивний міхуровий занос характеризується наявністю набряклих ворсинок хоріона, відсутністю ембріональних судин і вторгненням проліферуючих елементів цито- і синцитіотрофобласта в міометрій. Пухлина має здатність до швидкої та глибокої інвазії у міометрій і може спричинити тяжку інтраперитонеальну кровотечу.

Клінічні особливості інвазивного міхурового заносу:

- пухлина звичайно локальна, інвазивна та рідко метастазує (20–40 %) — переважно у піхву, вульву, легені;
- значно частіше, ніж при простому міхуровому заносі, трансформується в хоріокарциному;
- можлива спонтанна регресія пухлини;
- основний клінічний маркер — бета-хоріонічний гонадотропін;
- основний метод візуалізації пухлини — УЗКТ;
- висока чутливість до хіміотерапії;
- прогноз: вилікування — 100 %.

12.5. ТРОФОБЛАСТИЧНА ХОРІОКАРЦИНОМА

Хоріокарцинома — злоякісна пухлина, розвивається з елементів трофобласта, синцитію ворсинок хоріона та рідко — із зародкових клітин жіночих і чоловічих гонад (зі змішаних пухлин ембріонального походження — тератогенна хоріокарцинома). Трофобластична хоріокарцинома представлена змішаною структурою з епітелію трофобласта з елементами цито-, синцитіотрофобласта і клітин проміжної ланки; ворсинки відсутні. Пухлина характеризується швидкою та глибокою інвазією в навколишні тканини і стінки судин. Швидкий ріст пухлини супроводжується великими центральними некрозами зі збереженням по периферії життєздатних клітин.

За класифікацією ВООЗ, розрізняють ще кілька варіантів трофобластичної хвороби.

Трофобластична пухлина плацентарного місця виникає з трофобласта плацентарного ложа і складається з клітин цитотрофобласта. Вона буває низького та високого ступеня злоякісності.

Реакція плацентарного місця (синцитіальний ендометрит — неправильний термін) — виявлення трофобластичних і запальних клітин на ділянці ложа плаценти.

Гідротична дегенерація — стан, коли плацентарні ворсинки розширюються за рахунок збільшення рідини в них і в навколишній стромі, але без гіперплазії трофобласта. Цей стан нагадує міхуровий занос, але не веде до розвитку хоріокарциноми.

Є кілька варіантів класифікації хоріокарциноми.

I. Ортотропна хоріокарцинома: I стадія — без метастазів, з локалізацією пухлини в тому органі, де відбулася імплантація плідного яйця (у різних відділах матки, трубах, яєчнику та черевній порожнині); II стадія — з метастазами з первинного осередку (матки) кровоносною системою в інші органи (піхву, легені тощо); III стадія — з метастазами та проростанням пухлини в суміжні органи (великий сальник, параметрій, сечовий міхур, пряму та сигмоподібну кишку).

II. Гетеротропна хоріокарцинома. Первинні осередки розташовані в різних органах, але поза зоною імплантації плідного яйця, частіше в легенях, стінці піхви та головному мозку.

III. Тератогенна хоріокарцинома. Розвивається зі змішаних пухлин ембріонального походження, рідко трапляється у невагітних жінок.

Хоріокарцинома у більшості випадків розвивається на фоні міхурового заносу на його елементах, які залишилися в матці, рідше після викидня, передчасних і навіть термінових пологів. Якщо міхуровий занос частіше виявляється у першороділей, то хоріокарцинома — у жінок, які народжували багато разів. Найчастіше первинний осередок розвивається у матці, лише іноді — у трубах або яєчниках.

Етіологія та патогенез хоріокарциноми недостатньо відомі. Важливими факторами в її розвитку вважаються пригнічення трансплацентарного імунітету, посилення імунологічної толерантності до трофобласта.

Клінічні особливості трофобластичної хоріокарциноми:

- трапляється в 1 : 20 000 вагітностей (1 : 160 000 нормальних пологів, 1 : 15 380 абортів, 1 : 5330 ектопічних вагітностей, 1 : 40 міхурових заносів);
- швидкий ріст первинної пухлини, глибока інвазія в стінку матки з руйнуванням органа;
- кровотеча;
- висока частота метастазування у віддалені органи (легені — 80 %, піхва — 30 %, органи малого таза — 20 %, печінка, головний мозок — 10 %, селезінка, шлунок, нирки — 5 %);
- перші клінічні симптоми — кровотеча або виявлення віддалених метастазів;
- висока чутливість до хіміотерапії;
- прогноз: вилікування в 90 % спостережень.

Клінічна картина завжди пов'язується з перенесеною вагітністю, за винятком тератогенної хоріокарциноми. Як правило, вагітність перебігала з якимись ускладненнями (міхуровий занос, спон-

танний викидень, позаматкова вагітність), рідко без них. Після неї зберігаються кров'янисті виділення, нездужання, болі внизу живота, запамороження, серцебиття. Характерні кров'янисті виділення, що мажуться, не піддаються терапії, включаючи вишкрібання стінок матки, і ведуть до анемії. При метастазах у легені з'являються кашель, кровохаркання, болі у грудях. Внаслідок некрозу й інфікування вузлів хоріокарциноми може розвинути гарячковий стан.

За частотою виникнення метастазів можна назвати такі органи: легені (60 %), піхву (40 %), мозок (17 %), печінку (16 %), нирки (12 %) та ін.

Діагноз встановлюють на підставі анамнезу, клінічних симптомів і допоміжних методів дослідження. Головні з них, які використовуються у діагностиці хоріокарциноми: ультразвукове дослідження, рентгенологічний, біологічний та імунологічний, гістологічний методи.

Кількісне визначення продукованого клітинами хоріокарциноми гонадотропіну проводилося раніше біологічними методами (Ашгейма — Цондека, Фрідмана, Галлі — Майніні), у тому числі за допомогою реакції Файермарка. Остання дозволяла виявляти наявність термостабільного хоріогоніну (після кип'ятіння сечі), що вважається характерним для хоріокарциноми. Сьогодні вони поступилися місцем імунологічним методам за визначенням як хоріонічного гонадотропіну, так і трофобластичного — глобуліну. Метод високоінформативний — 95 % (у сечі більше 30–40 тис. МО/л, у крові більше 20–30 тис. МО/л), але в окремих випадках (при розпаді пухлини) підвищення хоріогоніну не відзначається.

Метастази в легенях визначаються у вигляді осередків кулястої форми, розташованих переважно у периферичних відділах в одній або обох легенях. Можливі солітарні ураження легень, коли осередки сягають 10 см і більше з порожнинами усередині, заповненими повітрям або рідиною.

Рентгенологічні методи діагностики замінюються переважно *ультразвуковими дослідженнями*, за допомогою яких вдається визначити локалізацію та структуру осередків у різних органах, розміри яєчників, лютеїнові кісти. Доступність і зручність їх використання в динаміці дозволяють з їх допомогою оцінювати також ефективність хіміотерапії.

Перспективним напрямком у діагностиці злоякісних новоутворень, у тому числі й хоріокарциноми, є визначення маркерів злоякісних пухлин — речовин, продукованих пухлинами або індукованих злоякісним ростом.

Лікування хворих на хоріокарциному проводиться з використанням лікарських препаратів, хірургічних втручань і променевої терапії.

Хірургічне лікування останнім часом рекомендується тільки за життєвими показаннями (загрози кровотечі, септичні стани), при резистентності пухлини до хіміотерапії, великих розмірах матки і яєчників. Найефективнішою визнана хіміотерапія, а також поєднання її з хірургічним втручанням.

Хіміотерапевтичні засоби застосовуються за типом моно- або поліхіміотерапії. Сьогодні з цієї

метою призначають «Цисплатин», «Етопозид», «Метотрексат», «Лейковорин», «Оксисечовину», «6-меркаптопурин», «Актиномізид Д», «Циклофосфан», «Вінкристин», «Цитоксан» і фолієву кислоту.

При монотерапії вводиться один із препаратів, при політерапії — різні їх поєднання. Лікування проводять курсами по 8–15 днів з інтервалами між ними 10–15 днів. Інтервали мають бути достатніми, щоб купірувати явища токсичності від попереднього курсу, і разом з тим нетривалими, щоб не викликати резистентності до них.

Диспансеризація хворих на хоріокарциному проводиться протягом усього життя. Критеріями ефективності лікування слугують, поряд із клінічними даними, показники рівнів ХГ. Нормалізація його рівня в крові та сечі протягом 2 тиж. і більше вважається початком ремісії.

Трофобластична пухлина плацентарного ложа

Трофобластична пухлина плацентарного ложа (ТППЛ) — рідкісна неворсинчаста пухлина, що виникає на плацентарній частині трофобласта, переважно з клітин синцитіотрофобласта. Характеризується інфільтруючим ростом із проникненням у стінки судин і заміщенням їх гладком'язових елементів гіаліновим матеріалом. Часто супроводжується руйнуванням серозної оболонки матки та масивною кровотечею. Для трофобластичних пухлин плацентарного ложа характерне незначне підвищення рівня ХГ, більш інформативним є визначення плацентарного лактогену (ПЛ) у сироватці крові й імуногістохімічне дослідження вилучених тканин із ПЛ.

Клінічні особливості трофобластичної пухлини плацентарного ложа:

- у 95 % спостережень виникає після пологів;
- частіше це солідна пухлина, що росте в просвіт порожнини матки, інвазує міометрій і серозну оболонку матки, а також суміжні органи;
- непередбачений клінічний перебіг: у 90 % спостережень або регресує, або піддається лікуванню, у 10 % — метастазує і є слабо чутливою до стандартної хіміотерапії;
- оптимальне лікування первинної пухлини — гістеректомія; при метастатичному ураженні — хіміотерапія для високого ризику резистентності пухлини.

Епітеліоїдна трофобластична пухлина

Епітеліоїдна трофобластична пухлина (ЕТП) вперше описана морфологами у 1995 р., найрідкісніша з трофобластичних пухлин, розвивається з клітин проміжної ланки трофобласта, характеризується відсутністю ворсинок, скупченням атипових мононуклеарних трофобластичних клітин та елементів синцитіотрофобласта, за зовнішнім виглядом схожих на епітеліальні клітини. При мікроскопії візуалізуються «острови» трофобластичних клітин, оточені великими некрозами та пов'язані між собою структурами, подібними до гіаліну, що створює рисунок «географічної карти». При імуногістохімічному дослідженні епітеліоїдна трофобластична пухлина позитивна до альфа-інгібі-

ну, цитокератину, епідермального фактора росту і ХГ. Пухлина характеризується вузловою формою росту з інвазією в міометрій, без фокусів некрозу та крововиливів.

Клінічні особливості епітеліоїдної трофобластичної пухлини:

— пухлина частіше локалізується на дні матки, перешийку або слизовій оболонці цервікального каналу (остання локалізація може симулювати картину раку цервікального каналу);

— клінічні прояви частіше розвиваються в репродуктивному віці, але можливі й у більш пізньому віковому періоді, через роки після останньої вагітності;

— хвороба може проявлятися у вигляді віддалених метастазів (без ознак первинного ураження матки);

— для диференційного діагнозу необхідне дослідження сироваткового рівня ХГ, гістологічне й імуногістохімічне дослідження видалених тканин з маркерами;

— оптимальне лікування: хірургічне видалення первинної пухлини та метастазів з хімотерапією для високого ризику резистентності пухлини;

— прогноз складно передбачити.

Діагностика. Сьогодні діагностика злоякісної трофобластичної пухлини базується на підставі низки критеріїв. Серед них є найважливіші для встановлення діагнозу.

Найчастіше хвороба виникає у жінок репродуктивного віку, хоча може проявлятися також у пацієнток у перименопаузі.

В анамнезі обов'язково відзначається вагітність, яка завершилася пологамі, аборт (штучним або мимовільним), у тому числі й ектопічна. Пухлина може розвинути також під час перебігу вагітності. Але найчастіше пухлина розвивається після перенесеного міхурового заносу.

Абсолютна більшість жінок репродуктивного віку скаржиться на порушення менструального циклу (аменорея, ациклічні кров'яні виділення, олігоменорея, маткові кровотечі різної інтенсивності та тривалості). Дані менограми пацієнтки після закінчення вагітності можуть дати корисну для своєчасної діагностики хвороби інформацію.

Більш рідкісними є скарги на болі внизу живота, у грудній клітці, кашель, кровохаркання, головний біль, різні прояви токсикозу вагітних, можливі явища тиреотоксикозу. В окремих випадках пацієнтки самостійно виявляють метастази в піхву або пухлину в малому тазі, пальповану через передню черевну стінку.

При гінекологічному огляді часто можна виявити збільшення розмірів матки, їх невідповідність терміну вагітності, дню після пологів. Крім того, можна пальпувати пухлинні утворення в стінці матки, у малому тазу, у піхві (частіше виявляються при огляді у дзеркалах). Патогномонічною ознакою розвитку трофобластичної хвороби є наявність у хворої тека-лютеїнових кіст, часто дуже великих розмірів. У зв'язку з цим існує ризик перекручування ніжки кісти з розвитком клініки гострого живота.

Зовнішні прояви хвороби можуть відзначатися тільки при значному розповсюдженні пухлини

та тривалому перебігу хвороби. Як правило, загальний стан хворої не змінений, за винятком нечастих спостережень пацієнток зі значним розповсюдженням пухлини: ураженнями не тільки легень, але й головного мозку, печінки й інших органів.

Сучасні можливості раннього виявлення хвороби за допомогою лабораторних тестів (визначення рівня бета-субодиної людського гонадотропіну в сироватці крові) й ультразвукової комп'ютерної томографії суттєво змінили роль патолога у діагностиці пухлини. Трофобластична пухлина — єдина пухлина людини, для діагностики якої не потрібна обов'язкова морфологічна верифікація. Але головна концепція залишається незмінною: обов'язковим є ретельне морфологічне дослідження вилучених тканин жінок репродуктивного віку з метою раннього виявлення трофобластичних неоплазій. Обов'язковими також є фіксація та збереження морфологічного матеріалу у вигляді парафінових блоків, що дозволяють проводити додаткові (імуногістохімічні) дослідження при необхідності уточнення діагнозу.

Морфологічне дослідження. Часта наявність ациклічних кровотеч у хворих призводить до необхідності вишкрібання порожнини матки з лікувально-діагностичною метою. Отриманий матеріал обов'язково підлягає морфологічному дослідженню. У значній частині хворих діагностично «трофобластична пухлина» встановлюють на підставі даних морфологічного дослідження. Не викликає сумніву у морфолога діагностика міхурового заносу.

Складнішою є морфологічна верифікація хоріокарциноми, тому що нерідко при вишкрібанні порожнини матки пухлинна тканина (частіше розташована інтерстиціально у стінці матки) не потрапляє у зскрібок. А при повторних вишкрібаннях існує високий ризик руйнування пухлини (з подальшою профузною матковою кровотечею) або перфорації стінки матки, інфільтрованої пухлиною, при кюретажі (також із розвитком внутрішньої кровотечі).

Крім того, морфологічний діагноз інвазивного міхурового заносу можливий тільки у вилученій матці або метастазі пухлини. А це вже свідчить про запізнілу діагностику хвороби.

Морфологічна діагностика епітеліоїдної трофобластичної пухлини сьогодні складна через відсутність досвіду у морфологів, які часто не мають даних про поодинокі спостереження, описані в літературі лише останніми роками.

Таким чином, морфологічне дослідження вилучених при вишкрібанні матки тканин відіграє важливу, але не провідну роль у встановленні діагнозу злоякісної трофобластичної пухлини. Роль морфологічного дослідження зростає при вивченні вилучених метастазів пухлини. Часто це є ключем до встановлення діагнозу пацієнткам зі стертою картиною хвороби, а також жінкам у менопаузі.

Дослідження сироваткового рівня бета-субодиної ХГ. У нормі ХГ утворюється в синцитіотрофобластичних клітинах плаценти, що зумовлює високий рівень гормону у вагітних. При цьому перший триместр — період формування, розвитку та прикріплення плаценти — характеризується прогресивним ростом рівня ХГ, а до кінця першо-

го триместру (11–12 тиж.) відзначається поступове його зниження. Відомо, що будь-яке підвищення рівня ХГ, не пов'язане з вагітністю, що розвивається, свідчить про виникнення трофобластичної пухлини. Виняток становлять спостереження, пов'язані з розвитком герміногенних пухлин яєчників. Діагностична чутливість ХГ при трофобластичній хворобі наближується до 100 %. Інтервал між вагітністю і виникненням трофобластичної пухлини може коливатися від моменту виникнення вагітності до кількох років після її завершення.

Діагностика трофобластичної хвороби під час вагітності має певні труднощі. Одним із критеріїв діагнозу може бути відсутність зниження рівня ХГ у сироватці крові після 12-го тижня вагітності. Крім того, доцільно оцінити динаміку зростання іншого гормону вагітності — альфа-фетопротеїну, рівень якого в нормі з 11-го тижня починає прогресивно збільшуватися. Якщо рівень ХГ підвищується після 11-го тижня вагітності і при цьому відзначається зниження рівня альфа-фетопротеїну, можна передбачати виникнення трофобластичної хвороби. При цьому концентрація ХГ у сироватці крові в кілька разів вища за відповідні даному терміну норми.

Таким чином, наявність у хворої репродуктивного віку порушень менструального циклу, ациклічних кровотеч і вагітності в анамнезі завжди потребує виключення у неї трофобластичної хвороби шляхом визначення рівня ХГ у сироватці крові.

Плато або збільшення рівня ХГ у 3 наступних дослідженнях протягом 14 днів свідчать про розвиток злоякісної трофобластичної пухлини.

Плацентарний лактоген являє собою поліпептидний гормон. Щодо хоріокарциноми ПЛ виявився неінформативним. На відміну від ХГ, рівні ПЛ у пацієток із міхуровим заносом, трансформованим у хоріокарциному, не відрізнялися від тих, у кого вона не розвинулася. Більше того: показано, що диференціація трофобластичних клітин у бік хоріокарциноми супроводжується різким зменшенням кількості клітин, які продукують ПЛ. У результаті при хоріокарциномі спостерігаються дуже низькі рівні ПЛ у сироватці крові і, навпаки, високі рівні ХГ. Серед трофобластичних пухлин надзвичайно рідко трапляються пухлини з елементів проміжного трофобласта: пухлина плацентарного ложа й епітеліоїдна трофобластична пухлина. Трофобластична пухлина плацентарного ложа характеризується помірною секрецією ХГ, навіть при розповсюдженню процесі та значній експресії ПЛ. Ці співвідношення лежать у основі диференційної діагностики, але найінформативнішим у цьому разі є *імуногістохімічне дослідження* з визначення ПЛ у тканині пухлини.

Для *діагностики метастазів* трофобластичної пухлини були рекомендовані такі методи:

1. Рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини, адекватне для стадіювання хвороби та планування лікування. Може використовуватися також рентгенівська комп'ютерна томографія легень.

2. Метастази в печінці (та інших органах черевної порожнини та заочеревинного простору) діагностуються за допомогою рентгенівської комп'ю-

терної томографії або ультразвукової комп'ютерної томографії.

3. Діагностика церебральних метастазів здійснюється за допомогою магнітно-резонансної томографії або рентгенівської комп'ютерної томографії.

Ультразвукова комп'ютерна томографія у діагностиці первинної пухлини матки разом із визначенням рівня ХГ є обов'язковою, високоінформативною, абсолютно доступною і не має будь-яких побічних впливів для організму пацієнтки. Сучасна УЗКТ дозволяє швидко та надійно діагностувати наявність первинної пухлини трофобласта у матці, оцінити розповсюдженість процесу. Крім того, метод дає можливість на підставі розроблених ультразвукових ознак передбачити характер пухлини трофобласта (простий міхуровий занос, інвазивний міхуровий занос, хоріокарцинома), також дозволяє виявити наявність метастазів пухлини в малому тазі, черевній порожнині та заочеревинному просторі.

Визначення пухлинного маркера (ХГ) і УЗКТ дозволяють у ранній термін після завершення вагітності або видалення міхурового заносу діагностувати виникнення злоякісної трофобластичної пухлини матки, що виключає необхідність повторних діагностичних вишкрібів, знижуючи ризик пов'язаних із цим ускладнень, а також ризик метастазування, поліпшуючи прогноз.

Застосування високочастотних трансвагінальних датчиків, що дозволяють одержати високоякісні зображення матки і придатків, дає змогу виявити пухлину трофобласта вже на першому етапі обстеження пацієнтки, повністю виключивши необхідність ендоскопічних методів обстеження: лапароскопії, гістероскопії, тазової ангиографії. Сучасна УЗКТ, виконана трансвагінальним високочастотним датчиком, дозволяє виявити первинну пухлину матки з мінімальним діаметром 0,4 см.

Рентгенологічне дослідження легень є невід'ємною частиною первинного обстеження пацієнток при розвитку у них трофобластичної хвороби (FIGO, 2002).

Метастазування пухлин трофобласта в легені трапляється найчастіше, становить до 80 %. За ступенем розповсюдження метастази в легенях можуть визначатися у вигляді солітарних метастазів, осередкових тіней або множинних метастазів до тотального ураження легеневої тканини.

При цьому у частини хворих первинна пухлина матки може не виявлятися.

У деяких спостереженнях метастази в легені при звичайному рентгенологічному дослідженні не виявляються, особливо невеликі осередки, розташовані біля діафрагми, субплеврально, близько до середостіння. Виконання рентгенівської комп'ютерної томографії вносить повну ясність у визначення кількості, розмірів і локалізації легневих метастазів.

Рентгенівська комп'ютерна томографія (РКТ) — традиційний метод діагностики злоякісних пухлин. Висока інформативність методу відзначена при діагностиці легневих метастазів, метастазів епітеліоїдних трофобластичних пухлин в паренхіматозних органах, середостінні та заочеревинному просторі (рис. 12.1).

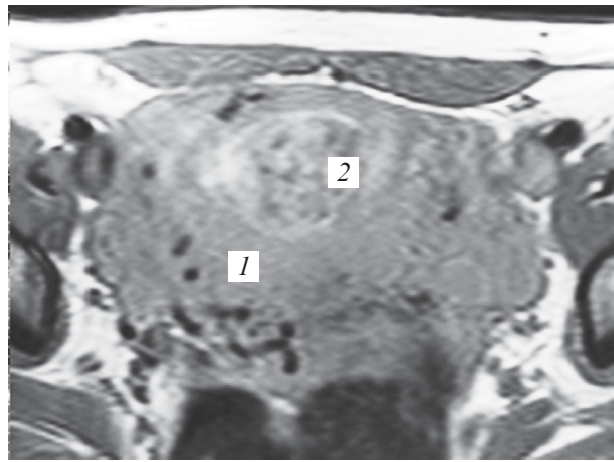
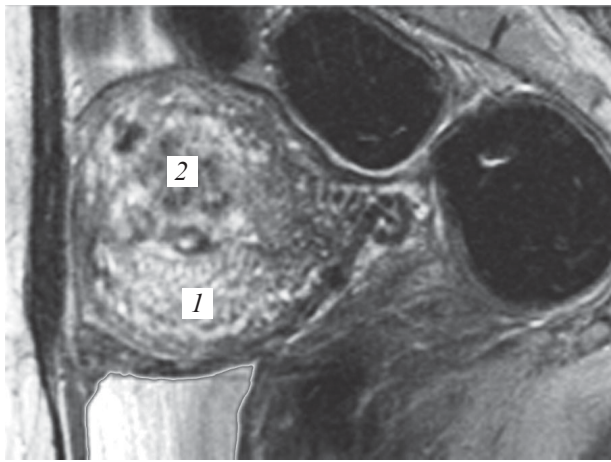


Рис. 12.1. Трофобластична хвороба (а, б): 1 — матка; 2 — трофобластичний вузол

Високоінформативною є рентгенівська комп'ютерна діагностика метастазів трофобластичної пухлини в головному мозку. Метод дозволяє виявити субклінічні метастази пухлини в головному мозку, що є прогностично значущим при плануванні лікування, оцінюванні ефекту та подальшому спостереженні. Відповідно до консенсусу, прийнятого клініцистами трофобластичних центрів, виконання РКТ головного мозку є обов'язковим для усіх хворих із високим ризиком резистентності трофобластичної пухлини, з метастатичним ураженням легень та інших віддалених метастазів.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) — сучасний високоінформативний метод діагностики метастатичного ураження ЕТП, насамперед головного мозку. Діагностична цінність МРТ значно перевершує РКТ, особливо при виконанні з внутрішньовенним контрастуванням. Головний недолік — висока вартість дослідження. Метод доцільно застосовувати у складних клінічних випадках, при необхідності виконання нейрохірургічних втручань з видалення резистентних метастазів хоріокарциноми в головному мозку.

У 2000 р. ВООЗ і FIGO були прийняті сучасні критерії діагнозу трофобластичних неоплазій (табл. 12.1, 12.2).

Критерії діагнозу «трофобластична неоплазія» (рекомендації ВООЗ і FIGO, 2000 р.):

— плато або збільшення рівня бета-хоріонічного гонадотропіну у сироватці крові після видалення міхурового заносу в 3 послідовних дослідженнях протягом 2 тиж. (1, 7, 14-й дні дослідження);

— підвищений рівень ХГ через 6 міс. і більше після видалення міхурового заносу;

— гістологічна верифікація пухлини (хоріокарцинома, ОПЛ, епітеліоїдна трофобластична хвороба).

Додаткові критерії:

— візуалізація при УЗКТ первинної пухлини матки у хворих після видалення міхурового заносу, завершення вагітності (що відповідає підвищеному рівню ХГ);

— візуалізація метастазів пухлини у хворих, які перенесли міхуровий занос, з вагітністю в анамнезі (відповідає підвищеному рівню ХГ);

— сироватковий рівень ХГ більше 20 000 мМО/мл після адекватної евакуації міхурового заносу.

Найбільш ранньою ознакою розвитку трофобластичної пухлини є збільшення сироваткового рівня бета-хоріонічного гонадотропіну при динамічному контролі у пацієнок із вагітністю в анамнезі. Усім жінкам із різними порушеннями менструального циклу та вагітністю в анамнезі необхідно визначати сироватковий рівень ХГ. Молодим пацієнткам з виявленими метастазами неясної етіології обов'язково потрібно визначати рівень ХГ.

План первинного обстеження хворих на ЕТП:

— визначення сироваткового рівня ХГ;

— гінекологічний огляд;

— УЗКТ органів малого таза;

— рентгенологічне дослідження легень.

При метастатичному ураженні легень:

— РКТ головного мозку з контрастуванням;

— УЗКТ органів черевної порожнини та заочеревинного простору;

— при метастатичному ураженні головного мозку:

— МРТ головного мозку з контрастуванням.

При високому рівні ХГ і за відсутності візуалізованої пухлини:

— РКТ легень.

Прогноз при трофобластичних пухлинах у абсолютній більшості хворих визначається вибором початкової хіміотерапії, яка сьогодні є стандартною і прийнята усіма трофобластичними центрами світу.

Таблиця 12.1

Класифікація трофобластичних новоутворень за FIGO

Стадія	Локалізація новоутворення
I	Хвороба обмежена маткою
II	Новоутворення розповсюдилося за межі матки, але обмежене статевими органами (придатки, широка зв'язка матки, піхва)
III	Метастази в легенях з ураженням або без ураження статевих органів
IV	Усі інші метастази

Критерії діагнозу «Трофобластична неоплазія»

Показник	Кількість балів			
	0	1	2	4
Вік, роки	не більше 40 років	більше 40 років	—	—
Результат вагітності	Міхуровий занос	Аборт	Пологи	—
Інтервал*, міс.	Менше 4	4–6	7–12	Більше 12
Рівень ХГ, МО/л	Менше 10 ^{3**}	10 ³ –10 ⁴	10 ⁴ –10 ⁵	Більше 10 ⁵
Найбільша пухлина, включаючи пухлину матки, см	Менше 3	3–5	Більше 5	—
Локалізація метастазів	Легені	Селезінка, нирка	ШКТ	Печінка, головний мозок
Кількість метастазів	—	1–4	5–8	Більше 8
Попередня хіміотерапія	—	—	1 препарат	2 цитостатики або більше

Примітка. * — інтервал між закінченням попередньої вагітності й початком хіміотерапії; ** — низький рівень ХГ може бути при трофобластичній пухлині на місці плаценти. При сумі 6 балів і менше — низький ризик розвитку резистентності пухлини; якщо 7 і більше балів — високий.

12.6. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТРОФОБЛАСТИЧНІ ПУХЛИНИ

Лікування хворих на трофобластичні пухлини потрібно проводити у спеціалізованій клініці, яка має усі сучасні можливості діагностики, а головне — досвід успішного лікування таких хворих (рис. 12.2).

Лікування завжди починається зі стандартної хіміотерапії I лінії, режим якої визначається групою ризику виникнення резистентності пухлини за шкалою FIGO (2000).

Пацієнткам, що одержували раніше нестандартні режими хіміотерапії, після оцінки групи ризику слід обов'язково почати стандартну хіміотерапію (табл. 12.3).

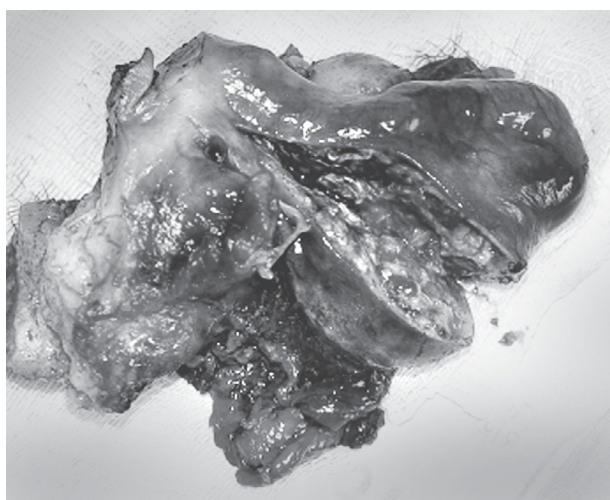


Рис. 12.2. Трофобластична хвороба. Стан після операції

Кровотеча з пухлини не є протипоказанням до початку хіміотерапії, яку необхідно проводити паралельно з інтенсивною гемостатичною терапією.

Показання до хірургічного лікування:

- кровотеча з первинної пухлини або метастазу, що загрожує життю хворої;
- перфорація пухлиною стінки матки;
- резистентність первинної пухлини (при нефективності стандартної хіміотерапії I та II ліній і відсутності віддалених метастазів);
- резистентність солітарних метастазів пухлини (за відсутності первинної пухлини та метастазів у інші органи і за наявності умов для одномоментного видалення всіх резистентних осередків і якщо є можливість провести хіміотерапію після операції).

Умови для хірургічного лікування хворих на трофобластичні пухлини:

- хірургічне лікування необхідно виконувати у спеціалізованій онкологічній клініці;
- пацієнтка має бути ретельно обстежена, включаючи МРТ головного мозку (при дисемінованій пухлині);
- у день операції потрібно визначити рівень ХГ (потім — щотижня);
- у післяопераційному періоді не пізніше 7 днів необхідно вирішити питання про проведення сучасної хіміотерапії (з урахуванням рівня ХГ і даних контрольного обстеження).

Оптимальний обсяг операції:

- органозберігальна гістеректомія з висіченням пухлини в межах здорових тканин у хворих репродуктивного віку;
- резекція ураженого органа з резистентним метастазом у межах здорових тканин, можливо — ендоскопічним шляхом (рис. 12.3).

Стандарти хіміотерапії I лінії

Низький ризик	Високий ризик
<p>Mtx «Метотрексат», 50 мг в/м у 1, 3, 5, 7-й дні</p> <p>«Лейковорин», 6 мг в/м у 2, 4, 6, 8-й дні, через 30 год після введення «Метотрексату». Повторення курсів з 15-го дня хіміотерапії</p>	<p>ЕМА-СО</p> <p>«Етопозид», 100 мг/м² в/в краплинно у 1-й і 2-й дні</p> <p>«Дактиноміцин», 500 мкг в/в у 1, 2-й дні</p> <p>«Метотрексат», 100 мг/м² в/в струминно, з подальшою 12-годинною інфузією дозою 200 мг/м² у 1-й день</p> <p>«Лейковорин», 15 мг в/м через 24 год після введення «Метотрексату», потім — кожні 12 год, загалом 4 дози</p> <p>«Циклофосфан», 600 мг/м² в/в у 8-й день</p> <p>«Вінкристин», 1 мг/м² в/в струминно у 8-й день. Повторення курсів з 15-го дня хіміотерапії</p>

Особливості лікування хворих із метастазами трофобластичних пухлин у головному мозку

Пацієнтки з церебральними метастазами потенційно виліковні як за допомогою однієї хіміотерапії, так і шляхом комбінованого лікування (хіміотерапія + опромінення). Лікування пацієнтів із церебральними метастазами потрібно проводити тільки в умовах спеціалізованої онкологічної клініки, яка має всі сучасні діагностичні можливості (РКТ, МРТ) і досвід успішного лікування таких хворих.

Променева терапія при трофобластичних пухлинах. Головне показання — метастази пухлини в головному мозку. Оптимально — дистанційна гамма-терапія на весь головний мозок РОД 2 Гр, СОД 30–40 Гр.

Рецидиви хвороби. Частота виявлення рецидивів трофобластичних пухлин варіює від 3 до 8 % (у хворих з високим ризиком резистентності — до 20 %). Усі рецидиви діагностуються в терміни від 6 до 36 міс. (найчастіше — від 6 до 18 міс.). Частота вилікування хворих з рецидивами становить 75 %.

Фертильність пацієнток, які зазнали хіміотерапії з приводу трофобластичних пухлин. Абсолютна більшість дослідників вважає: можливість дітородіння у молодих пацієнток зберігається, кількість аномальних вагітностей при цьому не вища, ніж у популяції. Дані останніх років свідчать: безпечним терміном (відносно аномалій розвитку) для

настання вагітності й виношування здорової дитини є 12 міс. від дня закінчення останнього курсу хіміотерапії. Також не виявлено залежності між проведеною хіміотерапією та подальшою безплідністю.

12.7. ДИСПАНСЕРИЗАЦІЯ ХВОРИХ НА ТРОФОБЛАСТИЧНУ ХВОРОБУ

Після зникнення усіх проявів захворювання (досягнення повної ремісії) та завершення основного індукційного лікування доцільно провести ще 1–2 курси однотипної профілактичної хіміотерапії. Менструальний цикл відновлюється через 1–2 міс. після закінчення лікування у 90 % неперованих жінок, у тому числі у 50 % хворих з вилікованими метастазами в легенях. У 71 % жінок з менструальним циклом, що відновився, у подальшому настає вагітність, у 65 % вона закінчується благополучними пологами.

Оптимальний термін для настання бажаної вагітності — не менше 1 року після останнього профілактичного курсу хіміотерапії у пацієнток із I–II стадіями захворювання і 1,5 року — у пацієнток із III–IV стадіями. Оптимальний варіант запобігання небажаній і несвоечасній вагітності у жінок, які перенесли трофобластичну хворобу, — гормональна контрацепція (дозволяє нормалізувати функції яєчників, порушені внаслідок перенесеного захворювання та одержаної хіміотерапії).

Прогноз. Усіх хворих із I–II стадіями хоріокарциноми вдається повністю вилікувати. Виживаність хворих із віддаленими метастазами сягає 85 %.

Профілактика. Ретельне диспансерне спостереження за пацієнтками, що перенесли міхуровий занос. Своєчасне лікування проліферуючих і потенційно злоякісних форм міхурового заносу.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Яка динаміка і структура захворюваності на трофобластичну хворобу у світі та в Україні?
2. Які основні теорії виникнення і розвитку трофобластичної хвороби?

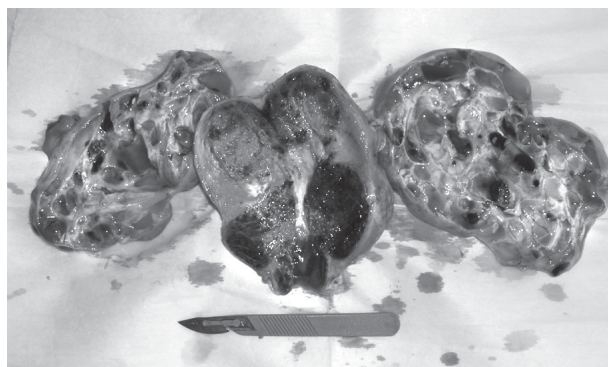


Рис. 12.3. Стан після операції з приводу хоріокарциноми

3. Назвіть фактори ризику розвитку трофобластичної хвороби.

4. Перелічіть основні загальні та патогномонічні клінічні симптоми трофобластичної хвороби.

5. Які основні та додаткові методи діагностики трофобластичної хвороби ви знаєте?

6. Назвіть можливі варіанти спеціального лікування трофобластичної хвороби залежно від стадії відповідно до класифікації за системою TNM.

7. Перелічіть методи первинної та вторинної профілактики трофобластичної хвороби.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Жінка 23 років, яка не народжувала, скаржиться на нерегулярні кров'янисті виділення. Перша вагітність 3 міс. тому закінчилася мимовільним абортom. Титр ХГ — 3500. При бімануальному дослідженні матка не збільшена. Після вишкрібання слизової оболонки матки діагностована трофобластична неоплазія. Оберіть спосіб лікування:

- a) хіміотерапія; (+)
- b) хіміотерапія та гістеректомія;
- c) гістеректомія;
- d) вакуум-аспірація;
- e) лікування не є обов'язковим.

2. Патогенетичними варіантами хоріокарциноми є:

- a) хоріокарцинома після нормальної вагітності;
- b) хоріокарцинома після патологічної вагітності;
- c) хоріокарцинома в постменопаузі;
- d) правильні відповіді — а та b; (+)
- e) усі відповіді правильні.

3. У діагностиці трофобластичної хвороби найінформативнішим є визначення:

- a) хоріонічного гонадотропіну; (+)
- b) трофобластичного β -глобуліну;
- c) хоріонічного соматотропіну;
- d) правильні відповіді — а та b;
- e) усі відповіді правильні.

4. Поняття «трофобластична хвороба» не включає:

- a) хоріокарциному;
- b) патологічний стан трофобласта; (+)
- c) інвазивний міхуровий занос;
- d) хоріоепітеліому.

5. Синцитіома — це:

- a) запалення ендометрія та міометрія, пов'язане з їх інфільтрацією трофобластичними елементами; (+)
- b) злоякісна форма пухлини, що утворюється з клітин трофобласта;
- c) тонкостінна патологічна порожнина;
- d) усі твердження правильні.

6. Найчастіше при міхуровому заносі хворі скаржаться на таке:

- a) болі внизу живота;
- b) кровотечі та кров'янисті виділення; (+)

- c) нудоту, блювання, запаморочення;
- d) рясні прозорі виділення зі статевих шляхів.

7. Укажіть правильне твердження:

- a) трофобластична хвороба виникає під час вагітності;
- b) трофобластична хвороба виникає у післяпологовому періоді;
- c) трофобластична хвороба виникає у післяабортному періоді;
- d) усі наведені твердження правильні. (+)

8. До основних хірургічних методів лікування міхурового заносу зараховують:

- a) пальцеве видалення з подальшим інструментальним обстеженням стінок порожнини матки;
- b) вакуум-аспірацію; (+)
- c) екстирпацію матки з придатками;
- d) усі твердження правильні.

9. Основним методом лікування хоріоепітеліоми є:

- a) антибактеріальна терапія;
- b) імуностимулювальна терапія;
- c) екстирпація матки з придатками;
- d) цитостатична терапія. (+)

10. Загальними ознаками для міхурового заносу, інвазивного міхурового заносу і хоріокарциноми є:

- a) високий рівень ХГ в крові;
- b) початок розвитку процесу з ворсинок хоріона;
- c) відсутність вірогідних ознак вагітності;
- d) усі твердження правильні. (+)

11. До факторів ризику розвитку трофобластичної хвороби зараховують:

- a) вагітність після 40 років;
- b) спонтанні аборти в анамнезі;
- c) міхуровий занос в анамнезі;
- d) генетичні аномалії;
- e) усі відповіді правильні. (+)

12. Які основні симптоми повного міхурового заносу?

- a) матка більша терміну вагітності;
- b) відсутність ембріона у порожнині матки;
- c) кров'янисті виділення зі статевих шляхів на фоні вагітності;
- d) симптоми раннього або пізнього токсикозу;
- e) усі відповіді правильні. (+)

13. До факторів ризику розвитку хоріоепітеліоми зараховують те, що вона розвивається:

- a) після мимовільного абортy;
- b) після трубної вагітності;
- c) після нормальної вагітності;
- d) після міхурового заносу;
- e) усі відповіді правильні. (+)

14. Класична ультразвукова ознака повного міхурового заносу:

- a) картина «заметілі»; (+)
- b) картина «сніжної бурі»;

- с) картина «грон винограду»;
- д) усі вищенаведені відповіді правильні;
- е) немає правильної відповіді.

15. Які основні симптоми часткового міхурового заносу?

- а) матка менша терміну вагітності;
- б) наявність ембріона у порожнині матки;
- с) кров'янисті виділення зі статевих шляхів на фоні вагітності;
- д) УЗД-ознаки — фокальні кістозні зміни у плаценті;
- е) усі відповіді правильні. (+)

16. Диспансерне спостереження жінок із міхуровим заносом здійснюється так:

- а) проводять дослідження ХГЛ щомісяця до одержання 3 негативних результатів, а потім через кожних 3 міс. протягом 1 року;
- б) проводять дослідження ХГЛ щомісяця до одержання 6 негативних результатів, а потім через кожних 2 міс. протягом 6 міс.; (+)
- с) проводять дослідження ХГЛ 1 раз на 3 міс. до одержання 3 негативних результатів, а потім через кожних 6 міс. протягом 3 років;
- д) проводять дослідження ХГЛ щомісяця до одержання 3 негативних результатів, а потім через кожних 6 міс. протягом 3 років;
- е) немає правильної відповіді.

17. До факторів, що підвищують ризик розвитку трофобластичної пухлини після евакуації міхурового заносу, зараховують:

- а) двосторонні тека-лютеїнові кісти діаметром більше 6 см;
- б) вік після 40 років;
- с) масивну кровотечу після евакуації міхурового заносу;
- д) клініку прееклампсії;
- е) усі відповіді правильні. (+)

18. Які основні показання до хіміотерапії при міхуровому заносі?

- а) підвищення рівня ХГЛ протягом 2 тиж. після евакуації міхурового заносу;
- б) гістологічний діагноз хоріокарциноми;
- с) виявлення метастазів;
- д) підвищення рівня ХГЛ через 6 міс. після евакуації міхурового заносу;
- е) усі відповіді правильні. (+)

19. Який препарат використовують, щоб запобігти таким побічним ефектам, як тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, гепатотоксичність?

- а) фолієву кислоту; (+)
- б) вітаміни;
- с) гепатопротектори;
- д) судинорозширювальні препарати;
- е) усі відповіді правильні.

20. Які основні симптоми пухлини плацентарного ложа?

- а) аменорея;
- б) нерегулярні маткові кровотечі;
- с) збільшення матки;

- д) низький рівень ХГЛ;
- е) усі відповіді правильні. (+)

21. Що являє собою реакція плацентарного місця?

- а) синцитіальний ендометрит;
- б) виявлення трофобластичних і запальних клітин на ділянці ложа плаценти; (+)
- с) розвивається з клітин синцитіотрофобласта;
- д) реакція гіперплазії трофобласта;
- е) усі відповіді правильні.

22. Що являє собою гідротична дегенерація?

- а) стан, коли плацентарні ворсинки розширюються за рахунок збільшення рідини в них і в навколишній стромі; (+)
- б) стан гіперплазії трофобласта;
- с) виявлення трофобластичних клітин на ділянці ложа плаценти;
- д) стан гіпертрофії синцитіотрофобласта;
- е) усі відповіді правильні.

23. Які варіанти класифікації хоріокарциноми існують?

- а) ортотропна хоріокарцинома;
- б) гетеротропна хоріокарцинома;
- с) тератогенна хоріокарцинома;
- д) усі вищенаведені відповіді правильні; (+)
- е) немає правильної відповіді.

24. Що являє собою реакція Файермарка?

- а) реакція дозволяє виявляти наявність термостабільного хоріогоніну (після кип'ятіння сечі); (+)
- б) реакція використовується для дослідження ХГЛ у крові після хіміотерапії;
- с) реакція застосовується для моніторингу ХГЛ;
- д) реакція застосовується для дослідження ХГЛ у сечі після курсу хіміотерапії;
- е) усі відповіді правильні.

25. Які основні хіміотерапевтичні засоби застосовують у моно- або поліхіміотерапії хоріокарциноми?

- а) «Цисплатин»;
- б) «Етопозид»;
- с) «Метотрексат»;
- д) «6-меркаптопурин»;
- е) усі відповіді правильні. (+)

26. Диспансерне спостереження за жінками з хоріокарциномою проводиться:

- а) протягом усього життя; (+)
- б) протягом 6 років;
- с) протягом 3 років;
- д) протягом 1 року;
- е) немає правильної відповіді.

27. Назвіть основні характеристики епітеліоїдної трофобластичної пухлини:

- а) розвивається з клітин проміжної ланки трофобласта;
- б) характеризується відсутністю ворсинок;
- с) характеризується скупченням атипичних мононуклеарних трофобластичних клітин та елементів синцитіотрофобласта;

- d) трофобластичні пухлини своїм зовнішнім виглядом схожі на епітеліальні клітини;
- e) усі відповіді правильні. (+)

28. Вкажіть основні клінічні особливості епітеліоїдної трофобластичної пухлини:

- a) пухлина частіше локалізується в дні матки, в перешийку або слизовій оболонці цервікального каналу;
- b) клінічні прояви можливі через роки від останньої вагітності;
- c) можливий прояв хвороби у вигляді віддалених метастазів (без ознак первинного ураження матки);
- d) пухлина може симулювати картину раку цервікального каналу;
- e) усі відповіді правильні. (+)

29. Резистентність трофобластичних пухлин до хіміотерапії виникає найчастіше внаслідок:

- a) неадекватного планування хіміотерапії I лінії;
- b) порушення режиму стандартної хіміотерапії (зменшення дози препаратів, збільшення інтервалів між курсами, необґрунтованого скорочення тривалості хіміотерапії);
- c) необґрунтованої зміни режимів хіміотерапії;
- d) відмови від профілактичних курсів хіміотерапії;
- e) усі відповіді правильні. (+)

30. Основні показання до призначення променевої терапії:

- a) наявність метастазів пухлини в головному мозку; (+)
- b) неефективність хіміотерапії;
- c) наявність пухлини II стадії;
- d) призначається разом із хіміотерапією жінкам після 40 років;
- e) усі відповіді правильні.

СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

А. Хвора І., 28 років. У липні 2011 р. проведено екстракорпоральне запліднення у зв'язку з безплідністю трубного генезу. У терміні 5 тиж. — вагітність, яка, за даними УЗД, не розвивається. 24.07.11 р. — фракційне діагностичне вишкрібання матки. З липня 2011 р. по вересень 2011 р. тривали кров'яністі виділення. Звернулася до гінеко-

лога. Показник ХГ від 29.09.11 р. — 305,5 МО/л. Матка м'якуватої консистенції, збільшена до 10 тиж. вагітності.

Вкажіть попередній діагноз, алгоритм обстеження. Який метод лікування потрібно застосувати у цьому разі?

Б. Хвора Б., 26 років. Остання нормальна менструація — у червні 2011 р. У серпні 2011 р. після тижневої затримки менструації відзначила кров'яністі виділення зі статевих шляхів. За місцем проживання виконано ФДВ. Після ФДВ кров'яністі виділення зі статевих шляхів посилилися. 12.10.11 р. проведено повторне ФДВ. Показник ХГ від 27.10.11 р. — 32 тис. МО/л.

Вкажіть попередній діагноз, алгоритм обстеження. Який метод лікування потрібно застосувати у цьому разі?

В. Пацієнтка Б., 26 років, вважає себе хворою протягом останніх 4 міс. Остання нормальна менструація в січні 2011 р. У жовтні 2011 р. кесарів розтин. У наступні 4 міс. — ациклічні кров'яністі виділення зі статевих шляхів; ХГ — 20 тис. МО/л.

Вкажіть попередній діагноз, алгоритм обстеження. Який метод лікування потрібно застосувати у цьому разі?

Г. Хвора В., 23-річна жінка, що не народжувала, скаржиться на нерегулярні кров'яністі виділення. Перша вагітність 3 міс. тому закінчилася мимовільним абортom. Титр ХГ 3500 МО/мл. При бімануальному обстеженні матка не збільшена. Після вишкрібання слизової оболонки матки діагностовано трофобластичну неоплазію.

Вкажіть попередній діагноз, алгоритм обстеження. Який метод лікування потрібно застосувати у цьому разі?

Д. Хвора Б., 45 років. Остання нормальна менструація — у вересні 2011 р. У листопаді 2011 р. після тижневої затримки менструації відзначила кров'яністі виділення зі статевих шляхів. За місцем проживання виконано ФДВ. Гістологічне дослідження № 546–676: «Фрагменти гіперплазованого трофобласта з набряком строми». Титр ХГ від 27.11.11 р. — 40 тис. МО/л.

Вкажіть попередній діагноз, алгоритм обстеження. Який метод лікування потрібно застосувати у цьому разі?

Конкретні цілі заняття

У результаті засвоєння теми студент повинен

знати:

- а) основні показання до призначення променевої терапії;
- б) основні способи опромінення хворого;
- в) механізм дії іонізуючого опромінення;
- г) принципи розрахунку дози та методу фракціонування;
- д) необхідні методи лабораторної й інструментальної діагностики онкогінекологічних захворювань під час проведення променевої терапії;
- е) класифікацію побічних ефектів й ускладнень променевої терапії;
- ж) методи профілактики виникнення та лікування побічних ефектів, ускладнень променевої терапії;

уміти:

- а) збирати докладний анамнез для виявлення контингенту пацієнток із ризиком розвитку онкогінекологічної патології;
- б) оцінювати загальний стан хворої за шкалою Карновського й ECOG;
- в) підбирати необхідну дозу опромінення та метод фракціонування, залежно від виду онкогінекологічної патології;
- г) розробляти тактику супроводу пацієнтки (послідовність спеціальних методів лікування) залежно від стадії онкогінекологічної патології;
- д) розробляти правильний алгоритм супроводу пацієнток з верифікованою онкогінекологічною патологією;
- е) проводити заходи щодо профілактики і лікування побічних ефектів при променевої терапії.

13.1. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Радіотерапія — використання з лікувальною метою випромінювань природних і штучних радіоактивних речовин та різних генеруючих пристроїв. Найчутливішими до іонізуючого випромінювання є молоді клітини, які швидко ростуть і розмножуються, що є характерним для злоякісних пухлин.

Дія іонізуючого випромінювання пов'язана з утворенням вільних радикалів у середовищі мікрооточення клітин. Вільні радикали й оксиданти взаємодіють із молекулами ДНК, спричиняючи багато різноманітних порушень її структури. Це призводить до дефектів відновлювальних функцій клітини і зрештою — до її загибелі. У всіх випадках застосування променевої терапії в онкології радіаційний вплив спрямований на ушкодження пухлини при максимально можливому збереженні навколишніх здорових тканин.

Променева лікування злоякісних пухлин може бути радикальним, паліативним і симптоматичним. Радикальне лікування передбачає повне знищення як первинного осередку пухлини, так і можливих метастазів. Паліативне лікування має на меті затримати ріст і розвиток пухлини, подовжити життя хворому. Симптоматичне лікування призначається, щоб зняти якісь тяжкі прояви пухлинного росту (наприклад, стискання пухлиною прилеглих органів із розвитком тяжких функціональних розладів).

Існуючі способи опромінення хворого можна поділити на дві основні групи:

- способи дистанційного, або зовнішнього, опромінення (телетерапія), при яких джерело знаходиться на відстані від опромінюваної поверхні;
- способи контактного опромінення (брахітерапія), при якому джерела випромінювання розміщують або у порожнині органа, або всередині пухлинної тканини (відповідно внутрішньопорожнинна або внутрішньотканинна променева терапія), також застосовуються радіохірургічний, аплікаційний методи та метод вибіркового нагромадження ізотопів.

Поєднання двох способів опромінення або двох видів випромінювань прийнято називати поєднаною променевою терапією.

Для дистанційного опромінення сьогодні у світі застосовуються: гамма-випромінювання штучних ізотопів, нейтронне випромінювання, тверде гальмівне випромінювання. Також застосовуються прискорювачі електронів, які дають гальмівне або фотонне випромінювання з енергією від 4 до 20 МеВ та електрони різної енергії, яку підбирають залежно від глибини залягання пухлини, і, нарешті, пучки прискорених протонів та інших ядерних частинок, які знаходять поки що обмежене застосування.

Різні пухлини по-різному реагують на опромінювання, оскільки мають різну гістологічну природу, ступінь диференціації клітин, містять різну кількість кисню й активно проліферуючих клітин, які перебувають на різних стадіях мітотичного

циклу. Саме ці параметри в основному й визначають радіочутливість пухлини, що береться до уваги при вирішенні питання про індивідуальні показання до променевої терапії.

Успіх променевої терапії, насамперед, залежить від точного визначення розташування і меж пухлини за допомогою клінічного обстеження із застосуванням оптимальних методів візуалізації. Планування променевої терапії включає визначення цільового об'єму опромінення, наявність у полі опромінення нормальних дозолімітованих структур, розподіл дози у тканинах, фракціонування дози, визначення оптимального розташування пацієнта і характеристик випромінювання. Після розрахунку всіх необхідних параметрів роздруковується технічна документація з вказівкою умов опромінення, а на тіло пацієнта наносяться спеціальні мітки, за якими здійснюється ретельна центрація пучка випромінювання протягом усього курсу.

Для контактної променевої терапії, або, як її частіше називають, брахітерапії, існує серія шлангових апаратів різної конструкції, що дозволяють автоматизованим способом розміщувати джерела поблизу пухлини і здійснювати її прицільне опромінення (рис. 13.1–13.3).

Першим і найважливішим кроком після встановлення показань до опромінення є точне визначення цільового об'єму опромінення, який включає макроскопічно видимо на знімку пухлину із додаванням зон субклінічного (мікроскопічного) розповсюдження у суміжні тканини та лімфатичні вузли.

При двовимірному плануванні визначають опромінюваний об'єм шляхом рентгенівської зйомки в ортогональних проекціях при введенні відповідних контрастних речовин. План проведення променевої терапії розробляється для площі поперечного перерізу на рівні центра пухлини із застосуванням плануючого комп'ютера. На жаль, пла-

нарна рентгенографія не може чітко візуалізувати пухлину.

Для сучасних методик тривимірного (3D) планування «золотим» стандартом є виконання КТ з нанесеними на тіло пацієнта рентгеноконтрастними мітками у тому положенні, в якому проводитиметься опромінення. При необхідності застосовується додаткове контрастування. На отриманих сканах у плануючій системі виробляється оконтуровання (*delineation*) пухлини, прилеглих анатомічних структур, лімфатичних вузлів. Важливу додаткову інформацію при визначенні меж пухлини (GTV, gross tumor volume) дають такі сучасні діагностичні технології, як УЗД, МРТ, однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ), позитронна емісійна томографія (ПЕТ). До візуалізованих країв пухлини додаються межі можливого мікроскопічного розповсюдження, величина яких залежить від типу та локалізації пухлини і визначає клінічний обсяг опромінення (CTV, clinical target volume). Зважаючи на локалізацію пухлини, потрібно враховувати також зміщення опромінюваного органа під час дихання пацієнта. Усі перелічені фактори визначають планований об'єм опромінення (PTV, planning target volume).

Залежно від конкретної клінічної ситуації бажаний розподіл дози можна одержати шляхом застосування полів опромінення різного напрямку та конфігурації з використанням спеціальних блокувальних і формуючих пристроїв. У сучасних апаратах застосовуються діафрагми у вигляді багатопелюсткового коліматора, які дозволяють створювати фігурні поля; також останніми роками впроваджуються методики модульованого за інтенсивністю (IMRT, intensity-modulated radiotherapy) та зумовленого зображенням (IGRT, image-guided radiotherapy) опромінення, які забезпечують мінімальне ураження здорових тканин навколо пухлини.

Щоб перевірити, що променева терапія здійснюється відповідно до плану, до початку опромі-



Рис. 13.1. Прискорювач на 4–6 МеВ



Рис. 13.2. Гамма-терапевтичний апарат

нення щотижня, а також при зміні характеристик поля опромінення виконуються рентгенограми, що підтверджують правильність розміру та розташування поля опромінення, а також пози хворого. Такі рентгенограми називаються прохідними, або контрольними, знімками (portal films).

Важливим етапом є вибір методу фракціонування дози. Фракціонуванням називають поділ тотальної дози опромінення на кілька менших. Відомо, що бажаний ефект від опромінювання може бути отриманий при поділі загальної дози на щоденні фракції з одночасним зниженням токсичності. У термінах клінічної медицини це означає, що фракціонована променева терапія дозволяє досягти більш високого рівня контролю за пухлиною та зниження токсичності для нормальної тканини порівняно з одноразовим опроміненням високою дозою. Стандартне фракціонування становить 5 опромінь на тиждень один раз на день по 2 Гр. Загальна доза залежить від маси (прихованої, мікроскопічної або макроскопічної) та гістологічної будови пухлини і частіше визначається емпірично.

Щоб посилити вплив на пухлину, застосовують також нестандартні методи фракціонування — прискорене та гіперфракціонування. При гіперфракціонуванні стандартну дозу ділять на менші фракції та проводять двічі на день; загальна тривалість лікування (у тижнях) залишається майже колишньою. Сенс такого впливу в тому, що: 1) знижується токсичність тканин, які пізно реагують і звичайно чутливіші до розміру фракції; 2) збільшується загальна доза, що підвищує ймовірність знищення пухлини. Загальна доза при прискореному фракціонуванні трохи менша або дорівнює стандартній, але період лікування — більш короткий. Це дозволяє зменшити можливість відновлення пухлини за час лікування. При прискореному фракціонуванні призначають два опромінювання на день або більше, фракції звичайно менше стандартних.



Рис. 13.3. Двадцятиканальний апарат для високодозної брахітерапії

Також можна проводити опромінення в умовах гіпертермії. Гіпертермією називають клінічне застосування нагрівання пухлинної тканини до температури вище 42,5 °С, що впливає клітини, посилюючи цитотоксичні ефекти хіміо- та радіотерапії. Властивостями гіпертермії є: 1) ефективність проти клітинних популяцій із гіпоксичним, закисленим оточенням і виснаженими поживними ресурсами; 2) активність проти клітин у S-фазі проліферативного циклу, стійких до променевої терапії. Існує думка, що гіпертермія впливає на клітинну мембрану та внутрішньоклітинні структури, включаючи компоненти цитоплазми і ядро. Енергію у тканину підводять за допомогою мікрохвильових, ультразвукових і радіочастотних приладів. Застосування гіпертермії пов'язане з труднощами однорідного прогрівання великих або глибоко розташованих пухлин і точної оцінки розподілу нагрівання.

Щоб підвищити чутливість пухлини до опромінення, застосовують різні хімічні речовини, такі як похідні імідазолу — електрон-акцепторні сполуки, цитостатики — синхронізатори клітинного циклу, а також опромінення в умовах підвищеної або зниженої оксигенації. Такі методики називають радіосенсибілізуючими.

Режими паліативної терапії вирізняються збільшеними щоденними фракціями (> 2 Гр, частіше 3–4 Гр), укороченим загальним часом лікування (кілька тижнів) і зниженою загальною дозою (20–40 Гр). Збільшення фракційної дози супроводжується зростанням ризику токсичності для тканин, що пізно реагують, але це врівноважується скороченням необхідного часу для зняття тяжких симптомів у хворих з обмеженими шансами на виживання.

13.2. ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

Променева терапія за наявності раку шийки матки входить у план комбінованого або комплексного лікування операбельних хворих (Т1в — Т2а) і є самостійним методом лікування пацієнток з місцево розповсюдженими пухлинами (Т2в — Т3в).

Сьогодні у схемах комбінованого лікування застосовується перед- або післяопераційна променева терапія або поєднання цих методів.

Передопераційна променева терапія, спричинюючи девіталізацію життєздатних пухлинних клітин, тим самим перешкоджає виникненню імплантатійних метастазів, появу яких досить часто пов'язують із травмуванням пухлини під час її мобілізації. Крім того, дистанційне опромінення, що передуює операції, сприяє зменшенню перифокального запального процесу, який супроводжує ріст будь-якої злоякісної пухлини і таким чином створює сприятливі умови для подальшого хірургічного втручання. Противники передопераційної променевої терапії своє негативне ставлення до цього методу аргументують тим, що під час оперативного втручання збільшується об'єм кровотрати, підвищується крихість тканин, отже, і травматичність втручання.

Передопераційна променева терапія рекомендована у разі:

— великих екзофітних пухлинах (Т1в2-стадія);
— обґрунтованих підозрах на метастази в регіонарні лімфатичні вузли (позитивна лімфографія або збільшення лімфатичних вузлів, виявлених за допомогою КТ або МРТ);

— деяких варіантах II стадії захворювання у молодих жінок (перехід на найближчі до матки відділи параметральної клітковини або склепіння піхви — Т2а).

Основними варіантами передопераційної променевої терапії є:

1. Дистанційне опромінювання первинного осередку та зон регіонарного метастазування в статичному або рухомому режимі. При статичному режимі використовують два протилежні фігурні тазові поля розмірами 14–16 × 15–18 см, у рухомому режимі — двовісне опромінення з кутом коливання 180–200° при паралельних, розведених на 6–7 см осях коливання, полями 5–6 × 15–18 см. Разові поглинені дози становлять 2 Гр, сумарні — порядку 30 Гр. Операція виконується через 12–14 днів після завершення опромінення.

2. Дистанційне опромінення тазових лімфатичних вузлів чотирма статичними полями, розташованими похило відповідно до розташування лімфатичних колекторів. Розміри полів — (6–7) × (12–15) см, разова осередкова доза — 4 Гр, сумарна — 16 Гр. На первинний осередок до та після дистанційного опромінення проводиться внутрішньопорожнинний вплив на шланговому апараті типу «АГАТ-В» по 5–7 Гр за фракцію. При використанні джерел випромінювання низької активності — 10 Гр за фракцію. Операцію проводять через 24–96 год після закінчення променевої терапії.

3. Інтенсивне концентроване дистанційне опромінення в пересувному режимі полями 5–6 × 12–15 см, кут коливання — 90–180°, разова осередкова доза — 5–6 Гр, сумарна — 20–24 Гр. Розширена екстирпація матки проводиться на 2–3-й день після опромінення.

4. Передопераційна внутрішньопорожнинна гамма-терапія дозою 10 Гр раз на тиждень, СОД 20 Гр або однократна доза 13,5 Гр за 24–48 год до операції.

Післяопераційне опромінення проводиться з метою впливу на пухлинні клітини, що залишилися в зоні операції, а також на субклінічні осередки ураження, у тому числі в лімфатичних вузлах, не вилучених під час хірургічного втручання. Крім того, післяопераційна променева терапія здійснюється у хворих, які мали протипоказання до передопераційного опромінення, а також за наявності глибокої інвазії пухлини та метастазів у регіонарні лімфатичні вузли.

Післяопераційну дистанційну променеву терапію проводять за допомогою джерел високих енергій у статичному або пересувному режимах. Разові поглинені дози при цьому звичайно становлять 2–2,5 Гр, сумарні — 40–50 Гр.

За наявності несприятливих прогностичних ознак (низька диференціація пухлини, глибока інвазія, розповсюдження на тіло матки, наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах)

післяопераційна дистанційна променева терапія доповнюється профілактичним опроміненням стінок піхви. При цьому разові дози на глибині 0,5 см становлять порядку 5 Гр, сумарні — 30–35 Гр. Внутрішньопорожнинне опромінення проводять із ритмом двічі на тиждень у дні, вільні від дистанційної променевої терапії.

Поєднана променева терапія для хворих із місцево розповсюдженими формами захворювання (IIВ–IIIВ стадії) є не тільки основним, а найчастіше і єдиним можливим методом лікування. У 1938 р. для розрахунку й обліку доз при радикальному лікуванні раку шийки матки Tod і Meredith запропонували поняття точок А і В, розташованих на рівні внутрішнього зіву. Точка А знаходиться на 2 см вище бічної склепіння піхви і на 2 см латеральніше серединної осі маткового каналу, тобто приблизно в місці перетинання маткової артерії із сечоводом. Точка В знаходиться на такому ж рівні, а від осі матки — на 5 см, тобто в зоні латеральних відділів параметральної клітковини та лімфатичних вузлів бічних відділів малого таза. Знаючи величину дози в цих точках, можна судити про розподіл енергії випромінювання в малому тазі. Однак ефективність опромінення залежить не тільки від величини дози в точках А і В, тобто в пухлині та у зоні регіонарного метастазування, а й від дози, концентрованої в здорових тканинах та органах, що оточують пухлину, у першу чергу, в сечовивідних шляхах і кишечнику. Ось чому до названих точок А і В при вивченні розподілу енергії випромінювання в малому тазі доцільно додати точки V (сечовий міхур) і R (пряма кишка), величина дози в яких свідчить про променеве навантаження в здорових органах малого таза (рис. 13.4).

Необхідно враховувати і той факт, що при зміщенні матки в ту чи іншу сторону, залежно від ступеня цього зміщення, доза в точці В від внутрішньопорожнинного опромінення збільшується на стороні зміщення і зменшується на протилежній. За даними деяких авторів, при зміщенні матки на 2 см вліво доза в точці В справа зменшується на 50 %. Разом з тим доза в точці В зліва збільшується на 200 %. Зміщення матки вперед або назад веде до збільшення дози на задній стінці сечового міхура або передній стінці прямої кишки відповідно на 160–350 і 200–250 %.

Компонентами поєднаної променевої терапії є дистанційна променева терапія для руйнування первинної пухлини, параметральних пухлинних інфільтратів, клінічних або субклінічних метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах і внутрішньопорожнинне опромінення для додаткового впливу на первинну пухлину.

Методики дистанційної терапії раку шийки матки припускають на I етапі опромінення всієї ділянки таза РОД 2–2,5 Гр, СОД 10–30 Гр. Далі приєднується внутрішньопорожнинна гамма-терапія на шлангових гамма-терапевтичних апаратах 1–2 рази на тиждень до СОД 40–50 Гр. У дні, вільні від сеансів внутрішньопорожнинної гамма-терапії, проводиться дистанційна променева терапія на параметральні відділи тазової клітковини РОД 2–2,5 Гр до СОД 40–50 Гр. Якщо є метастази в ре-

гіонарних лімфатичних вузлах, дозу на них збільшують до 55–60 Гр шляхом застосування зменшених центрованих полів.

Найпоширенішим методом є статичний з двох і чотирьох протилежних полів розмірами (14–16) × (16–18) см та 6 × (16–18) см. При цьому нижні межі полів знаходяться на середині лобкового зчленування або на 4 см нижче нижнього краю пухлини в піхві. Верхні межі локалізуються на рівні нижнього краю IV поперекового хребця, латеральні — на рівні середини голівок стегнових кісток (рис. 13.5).

Поряд із гамма-терапією застосовується гальмієне випромінювання високих енергій (25 MeV), що дозволяє концентрувати максимум дози на заданій глибині з різким зниженням поза осередком ураження, що сприяє зменшенню частоти променевого ускладнень. При цьому найчастіше застосовується вох-методика, при якій опромінення проводиться з двох передньозадніх і двох бічних полів, при цьому верхні та нижні межі полів відповідають вищеописаним, латеральні — на 1,5–2 см ширше внутрішніх поверхонь тазових кісток; передня — передній край лобкової кістки, задня охоплює крижі. Така методика забезпечує рівномірне опромінення усього малого таза (true pelvis). Разові дози становлять 1,8–2 Гр, сумарні — 40–45 Гр, з подальшим концентрованим опроміненням зменшеним полем на параметрії та лімфовузлі (boost) до СОД 50–60 Гр. При цьому дози від брахітерапії у подальшому знижуються до 25–30 Гр.

Дистанційне опромінення як самостійний метод застосовується в тих випадках, коли наявний розповсюджений пухлинний процес і неможливо проводити внутрішньопорожнинне опромінення або воно тягне за собою такі ускладнення, як виникнення ректовагінальних і везиковагінальних норичь. У цих випадках зовнішнє опромінення також повинне охоплювати практично всю зону малого таза із включенням у зону променевого впливу первинної пухлини та регіонарних метастазів (передньозадні поля або вох-методика). При цьому до пухлини підводять дозу не менше 60–65 Гр, а до регіонарних лімфатичних вузлів — 45–50 Гр.

Існує багато шлангових апаратів для контактної терапії на основі джерел Co-60, Cs-137, Cf-252, Ir-192, які мають різні фізико-технічні характеристики та потужності дози випромінювання. З 70-х рр. ХХ ст. в нашій країні найбільшого розповсюдження набули шлангові апарати типу «АГАТ», оснащені джерелами високої активності Co-60. Також використовувалися апарати «Selectron» із джерелами середньої активності (Cs-137). Сучасний парк апаратури для брахітерапії поповнюється апаратами з джерелами високої потужності — Ir-192 (Gammamed) та Co-60 (Multisource).

Сьогодні використовуються різні режими фракціонування брахітерапії в межах курсу поєднаної променевої терапії, що базуються на розрахунках ізоефективних доз для джерел різної потужності. Для апаратів типу «АГАТ», які працюють на джерелах Co-60:

1) фракціонування разовою дозою 10 Гр, ритм опромінення — 1 раз на тиждень, кількість фракцій — 4–5;

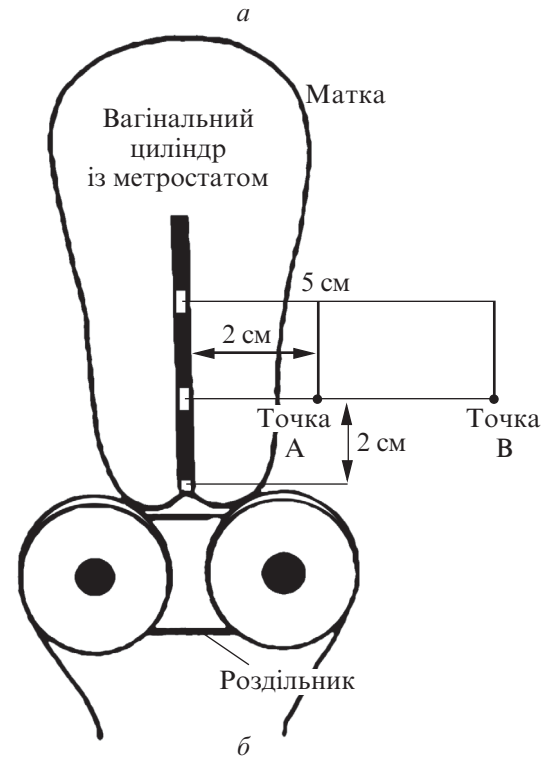
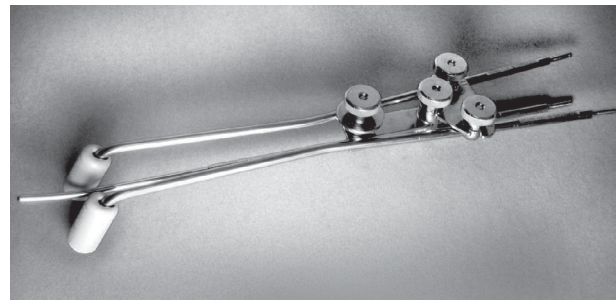


Рис. 13.4. Внутрішньоматковий аплікатор типу «Флетчер» (а). Точки урахування доз при проведенні брахітерапії (б)

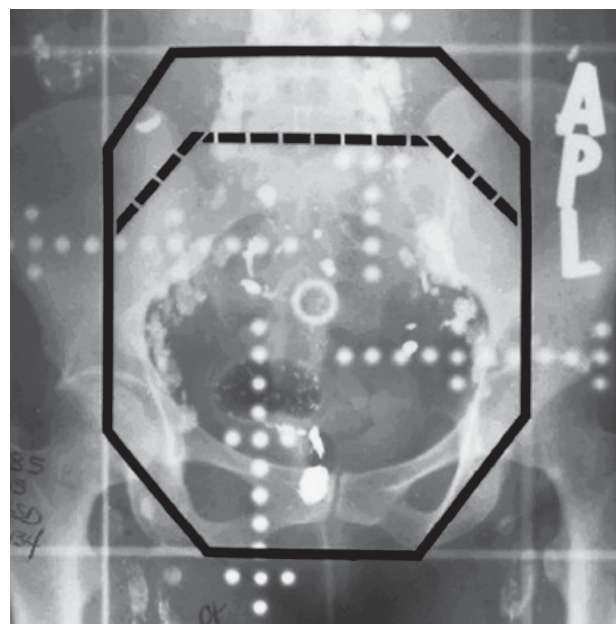


Рис. 13.5. Межі полів опромінення при дистанційній променевої терапії раку шийки матки

2) фракціонування разовою дозою 7 Гр, ритм опромінення — 1–2 рази на тиждень, кількість фракцій — 6–7;

3) фракціонування разовою дозою 5 Гр, ритм опромінення — двічі на тиждень, кількість фракцій — 8–10.

При цьому процедури брахітерапії починають після дози від телегаматерапії 14–30 Гр і чергують із сеансами телетерапії. Найсприятливіші результати лікування та низький відсоток променеви́х ускладнень при всіх стадіях захворювання забезпечує опромінення разовою дозою 5 Гр двічі на тиждень із кількістю фракцій, що дорівнює 8–10. Збільшення разових доз у діапазоні 7–10 Гр є більш доцільним при II–III стадіях захворювання, аденогенній структурі пухлини, за відсутності супровідної патології з боку суміжних органів.

За кордоном переважно використовуються методи рівномірного дистанційного опромінення малого таза до СОД 45 Гр із подальшим застосуванням брахітерапії, РОД 5–7 Гр, СОД 25–28 Гр. Нині у зв'язку з упровадженням нових апаратів із джерелами високої потужності (HDR) і пульсуючою потужністю дози (PDR) проводяться активне вивчення та порівняльний аналіз різних режимів брахітерапії та її оптимального поєднання з дистанційним опроміненням. Дослідження останніх років показали, що ефективність лікування, крім інших факторів, залежить також і від його тривалості. Оптимальною вважається тривалість не більше 56 днів, потім ефективність лікування знижується.

З метою підвищення ефективності сумісної променевої терапії застосовуються різні схеми хіміопротименового лікування та радіосенсибілізації, переважно препаратами платиного ряду (цисплатин 40 мг/м² 1 раз на тиждень або 75 мг/м² 1 раз на 3 тиж.). Також застосовуються такі препарати, як гідроксисечовина, фторпіримідини (5-фторурацил, фторафур, кселода), інтерферони. Результати лікування, у першу чергу, залежать від вихідного статусу пацієнтки. Найбільш значущими несприятливими прогностичними факторами є великий об'єм первинної пухлини, метастатичне ураження лімфовузлів і початкова анемія.

Згідно з даними Американської асоціації акушерів-гінекологів, п'ятирічна виживаність для інвазивних форм РШМ така:

- мікрокарцинома — до 95 %;
- IA–IB — до 84 %;
- IIA — 75 %;
- IIB–IIB — не вище 45 %;
- IV — менше 14 %.

Визначальним фактором прогнозу у хворих із операбельним РШМ Iб–IIа стадій є метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів. При ураженні лімфатичних вузлів таза 5-річна виживаність знижується на 50 % і не перевищує 25 % при метастазах у поперекові лімфатичні вузли. При двосторонніх множинних метастазах ризик регіонарного рецидиву РШМ удвічі вищий, ніж у хворих із 1–3 метастазами, локалізованими в лімфатичних вузлах таза з однієї сторони. При розмірах первинної пухлини менше 2 см 5-річна виживаність становить 90 %, від 2 до 4 см — лише 40 %.

Через різноманітність методів лікування, труднощі вибору оптимального варіанта і складності його реалізації хворі на РШМ повинні знаходитись у спеціалізованих онкологічних стаціонарах, обладнаних необхідними радіотерапевтичними установками, де є належний арсенал цитостатичних засобів. Лікувальні установи зазначеного профілю мають бути укомплектовані кваліфікованими кадрами, в яких є досвід виконання складних оперативних втручань, навички виконання променевої терапії та хіміотерапевтичних впливів.

Ускладнення променеви́х методів лікування РШМ. При лікуванні РШМ головним дозолімітуючим фактором є небезпека променевого uszkodження піхви, слизової оболонки сечового міхура та кишечника з подальшим розвитком кольпітів, циститів, ректитів, ректовагінальних нориць. Факторами, що сприяють розвитку ранніх і пізніх променеви́х ускладнень, є підвищена індивідуальна чутливість прилеглих до пухлини тканин, наявність хронічних і гострих запальних процесів у органах, гістогенез пухлини та ін.

Профілактика променеви́х ускладнень сечового міхура та прямої кишки передбачає, насамперед, максимальну оптимізацію променевого лікування з урахуванням сучасних досягнень радіології та особливостей пухлинного процесу конкретних хворих. При плануванні курсу променевої терапії необхідно раціонально дотримуватись рівня сумарних поглинутих доз, дозових обмежень, які ґрунтуються на даних про радіочутливість тканин та органів. При цьому велику увагу слід приділяти оптимальному дозиметричному плануванню, вибору обґрунтованих дозо-часових співвідношень з урахуванням потужності дози та поправок на біологічний ефект.

Важливим елементом профілактики променеви́х ускладнень є санація сечового міхура (уросептики, сечогінні) та прямої кишки (регуляція функції кишечника, лікувальні мікроклізми) як до початку лікування, так і під час проведеної терапії. У комплексі профілактичних заходів слід передбачити корекцію загального стану хворої, лікування хронічних захворювань, з цією метою доцільно призначати вітаміни, ферменти, препарати, що поліпшують тканинний кровотік, мають протизапальну, антиоксидантну дію.

У жінок, які менструють, під час терапії розвивається радіаційна менопауза та неминуче відбувається звуження піхви з деякою втратою еластичності. Цього можна уникнути при використанні піхвових розширювачів і раннього поновлення статевого життя. Для профілактики та лікування шкірних реакцій застосовуються мазі з кортикостероїдами. Серед пізніх ускладнень найбільш грізними є фіброз тазової клітковини із залученням сечоводів, гідронефрозом, уремією, а також формування нориць. Уникнути тяжких ускладнень можна шляхом ретельного планування й індивідуалізації лікування на основі сучасних методів візуалізації та розрахунку схем оптимального розподілу і фракціонування дози.

Протипоказання до променевого лікування хворих на РШМ:

- запальні процеси у формі осумкованого піосальпінксу, ендометриту, параметриту;
- віддалені метастази;
- проростання суміжних із шийкою матки порожнинних органів і кісток таза;
- гострий нефрит, пієліт, хронічні запальні захворювання сечового міхура та прямої кишки із частими загостреннями та змінами їхньої слизової оболонки;
- атрезія, стеноз піхви або вади розвитку зовнішніх статевих органів, які не дозволяють провести внутрішньопіхвове опромінення;
- пухлини яєчників, міома матки або вагітність, які супроводжують РШМ;
- ракове виснаження.

Променеву терапію найчастіше використовують як радикальний метод. Як паліативну при розповсюджених формах РШМ її застосовують з метою загальмувати ріст пухлини, коли неможливо виконати опромінення за повною програмою. Симптоматична променева терапія нерідко знімає больовий синдром і зупиняє кровотечу.

Рецидиви РШМ в 90 % випадків виявляються в перші два роки після закінчення лікування. У разі застосування комбінованого лікування рецидиви, як правило, розвиваються в культурі піхви, після сумісної променевої терапії — відповідно у шийці та тілі матки, у параметральній клітковині. Оперативне втручання можливе при локалізації рецидиву в матці або за наявності метастазів у заочеревинних лімфатичних вузлах. При поодиноких метастазах у культурі або нижніх відділах піхви може бути проведена аплікаційна або внутрішньотканинна променева терапія.

У разі якщо хірургічне та променеве лікування вичерпали свої можливості, застосовують поліхіміотерапію.

13.3. ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ РАКУ ТІЛА МАТКИ

У сучасній онкології клініцисти одностайні в тому, що пріоритет залишається за комбінованим методом лікування. При лікуванні хворих на рак тіла матки використовують оперативне і комбіноване лікування, поєднану променеву терапію, комплексні методи лікування, хіміо- та гормонотерапію. При виборі тактики лікування провідне значення мають розповсюдженість пухлинного процесу та морфологічна структура самої пухлини. У деяких випадках на тактику лікування може впливати наявність тяжких супровідних захворювань.

Самостійне оперативне втручання при карциномі тіла матки застосовується тільки на стадії Т1а, коли пухлина обмежена слизовою оболонкою ендометрія. Сьогодні більшість клінік віддає перевагу виконанню простої екстирпації матки з придатками. Багато хто з авторів вважає, що цієї операції цілком достатньо для лікування хворих. У деяких лікувальних закладах доцільною вважається розширена екстирпація матки з придатками (класичний варіант операції Вертгейма). Тут слід зазначити, що для вибору оперативного втручання велике значення має оцінка загального стану

хворих та їхніх компенсаторних резервів, які впливають на ступінь операційного ризику. Вибір раціональної хірургічної тактики зумовлений також особливостями місцево-регіонарного розповсюдження пухлини та ступенем диференціації залозистого раку.

Крім хірургічного втручання, у разі якщо пухлина проростає в міометрій, рекомендоване використання післяопераційної променевої терапії. Йдеться вже про комбіноване лікування. Такий підхід рекомендований і при стадії Т2 у молодих жінок з анаплазованими формами раку. Використовується як передопераційне, так і післяопераційне опромінення.

У багатьох західноєвропейських і американських клініках застосовується передопераційна внутрішньопорожнинна гамма-терапія з подальшою екстирпацією матки з придатками.

При передопераційному опроміненні клініцисти бажають отримати такі результати:

- домогтися загибелі ракових клітин або зниження їхньої життєздатності, забезпечити проведення операції в абластичних умовах;
- зменшити розміри пухлини, забезпечити можливість хірургічного лікування у тих випадках, коли місцево розповсюдження раку не дозволяє провести операцію на I етапі.

Прихильники передопераційного опромінення вказують на такі переваги цієї методики:

- перевага з радіобіологічних позицій, тобто впливу піддається пухлина з неущожденою васкуляризацією;
- зниження трансплантабельності пухлинних клітин, а отже, небезпеки їх інтраопераційної дисемінації;
- зменшення небезпеки розвитку променевих ускладнень з боку суміжних з маткою органів.

При комбінованому лікуванні хворих на рак тіла матки частіше застосовують післяопераційне опромінення.

При післяопераційному опроміненні прагнуть:

- викликати загибель ракових клітин, які залишилися невилученими під час операції, запобігти розвитку місцевого рецидиву;
 - забезпечити (у разі свідомо нерадикального втручання) пригнічення росту невилученої частини пухлини;
 - домогтися загибелі ракових клітин у зоні регіонарного метастазування.
- Післяопераційне опромінення рекомендоване:
- при помірно- та низькодиференційованій аденокарциномі ендометрія;
 - при глибокій інвазії в міометрій;
 - при метастатичному ураженні яєчників;
 - при метастазах у лімфатичних вузлах таза, сальника або очеревини;
 - при розповсюдженні процесу на цервікальний канал.

За наявності високодиференційованих форм раку та відсутності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах можна відмовитися від проведення дистанційної променевої терапії без шкоди для виживаності.

До основних принципів променевого лікування хворих на рак тіла матки слід зарахувати:

— дотримання граничних рівнів поглинутих доз при внутрішньопорожнинному опроміненні хворих на рак ендометрія порядку 50–60 Гр у зоні первинної пухлини;

— оптимальний діапазон доз при дистанційному опроміненні зон регіонарного метастазування не повинен перевищувати 40–50 Гр;

— відмову від дистанційного опромінення у хворих на рак тіла матки зі сприятливим набором прогностичних показників (висока диференціація пухлини, неглибока інвазія, локалізація пухлини у верхніх відділах порожнини матки, негативні дані лімфографії);

— виключення із зони опромінення лімфатичних вузлів II та III етапів метастазування при паліативному лікуванні місцево-розповсюджених пухлин (I етап — зовнішні клубові, внутрішні клубові та затульні лімфатичні вузли, II етап — загальні здухвинні, III етап — поперечні парааортальні вузли);

— ендовагінальне опромінення проводиться при зниженні ступеня диференціації пухлини, розповсюдженні процесу на цервікальний канал;

— поєднання променевого лікування з гормонотерапією.

Дистанційна променева терапія у післяопераційному періоді, як правило, проводиться:

— при недиференційованих пухлинах з інвазією в глибину більше половини шару міометрія;

— при збільшенні в розмірах порожнини матки, з локалізацією пухлинного процесу як у верхньому, так і в нижньому її сегменті;

— при метастазах у яєчники або регіонарні лімфатичні вузли;

— у разі виконання нерадикальної операції, особливо при II стадії раку ендометрія.

Оперативне втручання не завжди можна виконати через тяжку екстрагенітальну патологію, а також у зв'язку з похилим віком хворих. Причинною відмови від хірургічного лікування є також значне місцево розповсюдження пухлинного процесу. У цих випадках променеве лікування у поєднанні з гормоно- та хіміотерапією — єдиний можливий метод.

Вибір та обґрунтування оптимальної програми променевого лікування здійснюють на підставі результатів комплексної діагностики, що дозволяє оцінити клінічний і біологічний стан пухлини — її локалізацію та довжину всередині органа, гістологічну характеристику, співвідношення з навколишніми нормальними тканинами й органами.

Реалізація променевого лікування пов'язана з певними труднощами. Це пояснюється порівняно невисокою радіочутливістю аденокарциноми ендометрія, у зв'язку з чим необхідно використовувати верхні межі терапевтичних доз іонізуючого випромінювання для досягнення адекватного лікувального ефекту. Разом із тим близькість порожнистих органів малого таза (пряма кишка, сечовий міхур, тонка кишка), толерантність яких обмежена, не дозволяє підвести потрібні дози при дистанційному опроміненні. Ця обставина свідчить про те, що шляхом підвищення ефективності променевого лікування є використання адекватних методів внутрішньопорожнинного опромінення, що являє со-

бою основний компонент поєднаної променевої терапії.

Внутрішньопорожнинна гамма-терапія у поєднанні з гормонотерапією може бути рекомендована як самостійний метод лікування при I стадії захворювання, тобто якщо відсутні ураження каналу шийки матки, параметральної клітковини та лімфатичних вузлів таза, при високо- та помірно диференційованих формах пухлини. Поєднана променева терапія рекомендована при II та III стадіях захворювання, а також при низькодиференційованій формі пухлини.

Поєднану променеву терапію здійснюють шляхом чергування внутрішньопорожнинної гамма-терапії з дистанційним опроміненням зон параметрального та лімфогенного метастазування. Опромінення проводять у рухомому режимі методом двовісного чотирисекторного коливання з клиноподібним фільтром, або у статичному режимі з чотирьох скісних протилежних полів. Разові дози при традиційному режимі фракціонування — 2 Гр, при режимі щоденного мультифракціонування дози 1,25 Гр удвічі на день з інтервалом 4 год до сумарних доз 42–46 Гр у точках В.

При проведенні внутрішньопорожнинного компонента опромінення використовують такі режими фракціонування:

— 10 Гр за 4–5 фракцій (1 раз на тиждень);

— 8 Гр за 6 фракцій (1 раз на 5 днів);

— 5 Гр за 10 фракцій (двічі на тиждень).

При цьому ендометрій охоплюється 180–200 % ізодозним контуром, а серозна оболонка матки — 80–100 %.

Протипоказаннями до внутрішньопорожнинної гамма-терапії є: розповсюдження пухлини на суміжні органи; запальні процеси в малому тазі; вузлові міоми матки; пухлинні процеси у придатках матки; сильна маткова кровотеча; екстрагенітальні захворювання у стадії декомпенсації.

В останнє десятиліття гормонотерапія успішно застосовується у поєднанні з хірургічним втручанням, променевою терапією, а також як самостійний метод при розповсюджених формах захворювання. Виявлено, що синтетичні прогестини спричинюють зниження проліферативної активності та деструкцію пухлини ендометрія, а також можуть гальмувати розвиток прихованих метастазів пухлини, що знаходяться за межами ділянки хірургічного і променевого впливу.

Досвід клінічних спостережень дозволяє розглядати ад'ювантну гормонотерапію не як додатковий вплив, а як метод патогенетичної терапії, здатний, в умовах адекватного проведення, значно покращити результати хірургічного та комбінованого лікування. За даними деяких авторів, комбінація променевої терапії з гормональним впливом приводить до зниження частоти місцевих рецидивів пухлини.

Сьогодні для лікування раку тіла матки використовують такі прогестини: 17-оксипрогестерону капронат (ОПК), 17-окси-19-норпрогестерону капронат (депостат), медроксипрогестерону ацетат (МПА, Провера, Депо-Провера), норетистерон, лінестренол, мегестролу ацетат (Мегейс). Головною умовою при проведенні гормонального ліку-

вання є застосування насичувальної дози гормону. Позитивний результат застосування прогестинів виявляють приблизно у 75 % хворих, але для того щоб вирішити питання про доцільність і тривалість гормонального лікування, необхідно, крім ступеня диференціації пухлини та стадії захворювання, знати, чи є у клітинах пухлини прогестеронові рецептори (це можна визначити шляхом імуногістохімічного дослідження).

У деяких хворих для лікування раку ендометрія використовують тамоксифен (нолвадекс). Механізм дії даного антиестрогену пов'язаний із конкурентними взаємозв'язками з естрогенами на рівні рецепторів клітини. Крім того, препарат спричинює підвищення концентрації стероїдів зв'язувальних глобуліну в сироватці крові, стимулює рецептори прогестерону та підвищує активність природних кілерів, блокує синтез факторів росту в ендометрії.

Заслугове на увагу низка повідомлень, у яких автори застосовували медроксипрогестерон ацетат (МПА) у поєднанні з променевою терапією. При цьому у деяких випадках була досягнута повна регресія пухлини, в інших був відзначений сенсибілізуючий ефект до опромінення. В результаті залишки пухлини після лікування прогестагенами у поєднанні з внутрішньопорожнинною гамма-терапією виявлялися утричі рідше, ніж після застосування тільки внутрішньоматкових аплікацій. Інші дослідники повідомляють про застосування гормонів при поєднаній променевої терапії у хворих на неоперабельні форми пухлини. Важливою є вказівка на радіомодифікуючу дію прогестинів, що, безсумнівно, має послужити стимулом для подальших досліджень. Літературні дані свідчать про те, що застосування ад'ювантної гормонотерапії приводить до ремісії в 30–35 % випадків, у тому числі при використанні прогестерону — у 56 %, МПА — у 35–37 % та ОПК — у 18–33 %.

Лікування рецидивів і метастазів раку ендометрія залежить від характеру та локалізації патологічного осередку. У разі виникнення рецидиву в культурі піхви — поєднана променева терапія разом із гормонотерапією у великих дозах. При виникненні регіонарних метастазів — променева терапія на фоні гормонотерапії. У деяких випадках рекомендована лімфаденектомія.

При прогресуванні пухлинного процесу, за неможливості призначення променевої терапії або гормонального лікування використовується хіміотерапія.

13.4. ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ РАКУ ПІХВИ

Променева терапія преінвазивного раку піхви сьогодні застосовується головним чином тоді, коли попереднє лікування (локальна хіміотерапія, лазерна або кріодеструкція та ін.) виявилось неефективним, або при виникненні рецидиву захворювання. У цих випадках використовують внутрішньопорожнинне опромінення, що переважно здійснюється на апаратах типу «АГАТ-В» або «АГАТ-ВУ». Звичайно джерела випромінювання розташовують по

всій довжині піхви (преінвазивний рак нерідко буває мультицентричним), нормування дози здійснюють на поверхню слизової оболонки органа. Оптимальними разовими дозами вважаються 5 Гр при ритмі опромінення двічі на тиждень. Опромінення всіх стінок піхви виконують до сумарної дози порядку 30–35 Гр. Потім у разі, коли процес носить обмежений характер, опромінення локалізується на ділянці клінічно вираженого ураження. Для цього джерела, що знаходяться у кольпостаті, екрануються з одного боку спеціальним свинцевим фільтром, який входить у стандартний комплект апарата для внутрішньопорожнинного опромінення. Довжина опромінення по довжиннику піхви також скорочується таким чином, щоб активні кінці джерел або ділянка проходження одного препарату (апарат «АГАТ-ВУ») на 1,5–2 см перевищувала довжину ураження з кожної з його сторін. Режим фракціонування залишається незмінним, СОД від локалізованого опромінення доводять до 55–56 Гр.

Залежно від рівня ураження стінки піхви застосовують різні підходи у плануванні променевої терапії.

При внутрішньопорожнинній гамма-терапії пухлин, які локалізуються у верхній або середній третині піхви, опромінення проводять метрокольпостатом (ендостати вводять у порожнину матки та бічні склепіння піхви). При цьому використовуються такі режими фракціонування: 10 фракцій по 5 Гр і 7 фракцій по 7 Гр. Сумарні осередкові дози — 49–50 Гр у точці А. Крім того, проводять опромінення всієї піхвової трубки з використанням циліндричного кольпостата в режимі фракціонування 3 Гр за сеанс на відстані 0,5 см від поверхні аплікатора. Кількість піхвових аплікацій при опроміненні пухлин верхньої третини піхви — 4, середньої третини — 8–9, сумарні поглинуті дози становлять 12 і 24–27 Гр відповідно в ділянці первинної пухлини.

Якщо пухлина локалізується в нижній третині піхви, внутрішньопорожнинну гамма-терапію на апараті В проводять у вигляді піхвових аплікацій циліндричних кольпостатів. При цьому разова доза становить 3–5 Гр, ритм опромінення — 2–3 рази на тиждень. Сумарні поглинуті дози на ділянці пухлини — 30–35 Гр, з урахуванням дистанційного опромінення — 60–65 Гр.

Таке лікування приводить до стійкого вилікування у 90–95 % хворих на рак *in situ* піхви і не супроводжується ризиком серйозних променевих уражень.

Дистанційне опромінення хворих на рак піхви використовується переважно при II та III стадіях захворювання. Якщо пухлина локалізується у верхній і середній третині органа, опроміненню піддають підчеревні, крижові, зовнішні та загальні клубові лімфовузли, а при ураженні нижньої третини — зовнішні клубові, підчеревні, крижові, а також пахвинні лімфовузли. Дистанційне опромінення піхви та зон регіонарного метастазування проводиться, як правило, до сумарної дози 20 Гр, після чого здійснюється тільки на регіонарні зони до сумарної дози 46–50 Гр. Останнє чергується з сеансами внутрішньопорожнинної гамма-терапії з

уведенням джерел у порожнину матки та склепіння піхви разовою дозою 5–8 Гр і сумарною 46–50 Гр. Крім того, застосовуються піхвові аплікації — 3–4 сеанси разовою дозою 3 Гр. Сумарна доза внутрішньопорожнинного опромінення становить 55–60 Гр. При пухлинах, які розташовуються в нижній третині піхви, при дистанційному опроміненні частину дози підводять із проміжного поля. При цьому в зону опромінення обов'язково включають пахвинні лімфовузли. Контактну променеву терапію проводять у вигляді аплікацій на одному із шлангових апаратів разовою дозою 3 Гр 2–3 рази на тиждень (сумарно — 18–21 Гр) і внутрішньотканинного опромінення дозою 40–45 Гр. Сумарна осередкова доза в пухлині становить 60–70 Гр. У разі тривимірного планування здійснюється індивідуальна оптимізація дози дистанційного та контактного опромінення. При розповсюдженому процесі променевого лікування слід доповнювати лікарською терапією (проспідин, блеоміцин, 5-фторурацил, адриаміцин, циклофосфан).

Ефективність лікування хворих на рак піхви залежить насамперед від ступеня розповсюдженості процесу. Суто хірургічне лікування ефективне при I стадії захворювання та локалізації пухлини у верхніх відділах органа. У цих випадках розширена гістеректомія з видаленням верхньої половини піхви забезпечує показники п'ятирічної виживаності порядку 80–85 %. У разі місцевого розповсюдження процесу хірургічне втручання не забезпечує радикального видалення пухлини навіть при проростанні у підлеглі тканини на 1–2 см.

П'ятирічна виживаність після променевої терапії при I стадії становить 64–70 %, при II — 60–65 %, при III — 25–37 %, при IV — 0–3 %.

13.5. ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ РАКУ ЯЄЧНИКІВ

Променева терапія як компонент комбінованого або комплексного лікування, незважаючи на її обмежені можливості у зв'язку з відносною радіорезистентністю більшості пухлин яєчників, дозволяє у 3/4 хворих досягти ремісії. Сьогодні показання до променевої терапії досить суперечливі.

Деякі дослідники вважають, що є показання для дистанційної променевої терапії на ділянку малого таза як компонента комплексного лікування всім хворим через 2 тиж. після операції з подальшими курсами хіміотерапії. Метою дистанційної променевої терапії у цьому разі є вплив на ложе первинної пухлини, зону регіонарного метастазування, а також на окремі осередки, локалізовані на ділянці малого таза.

Опромінення проводять статичним або пересувним способом. При максимальному видаленні пухлинного осередку або наявності залишкової пухлини менше 2 см рекомендується пересувний режим. За наявності резидуальної пухлини більше 2 см або

виявленні локального рецидиву захворювання проводять статичну променеву терапію.

Дистанційну пересувну променеву терапію здійснюють шляхом двовісного м'ягтнуківкового коливання під кутом 180° і відстані між осями коливання 8 см. Розміри осьового поля опромінення варіюють від 6 × 15 до 6 × 18 см, залежно від конституціональних особливостей хворих. Нижня межа поля опромінення розташовується на рівні середини лобкового зчленування, верхній край поля — на рівні IV–V поперекових хребців. Опромінення проводиться щодня, 5 разів на тиждень. Разова осередкова доза становить 2 Гр, сумарна — 40–46 Гр.

Статична променева терапія проводиться з двох протилежних полів (пахвинно-здухвинних і крижово-сідничних) розміром 14 × 16–18 см, межі поля ідентичні межам при пересувному опроміненні. Відстань між джерелом і шкірою — 75 см. Разова осередкова доза становить 2 Гр щодня, 5 разів на тиждень до сумарної осередкової дози 40–46 Гр.

Аналіз показників загальної та безрецидивної п'ятирічної виживаності підтверджує, що призначення променевої терапії після оперативного втручання суттєво перевершує ці показники порівняно з тими випадками, коли променеву терапію проводили після курсів поліхіміотерапії (73,1 та 74 % порівняно з 56 та 38 % відповідно). Особливу роль відіграє променева терапія в лікуванні дисгермінами — злоякісної пухлини яєчника, що має високу радіочутливість. Через високу частоту лімфогенного метастазування цієї пухлини при її великих розмірах і порушенні цілості у післяопераційному періоді з профілактичною метою здійснюють опромінення малого таза та регіональних парааортальних лімфатичних вузлів. Оскільки пухлина має високу радіочутливість, є достатнім використанням СОД 25–30 Гр. Якщо були виявлені метастази у парааортальних лімфатичних вузлах, крім них, опроміненню у таких же дозах підлягають медіастинальні та надключичні лімфатичні вузли. Якщо процес надто розповсюдився черевною порожниною, проводять її опромінення методом смуг, які зміщуються.

Підходити до лікування таких хворих потрібно індивідуально, тому що при виникненні рецидиву захворювання прогноз, як правило, несприятливий. Якщо в малому тазі є обмежена рецидивна пухлина, а дані про розповсюдження процесу черевною порожниною відсутні, можуть бути використані прицільне опромінення цієї зони сумарною дозою 45–50 Гр і подальші курси хіміотерапії. При виникненні поодинокого метастатичного ураження лімфатичних вузлів і відсутності даних про генералізацію процесу можливе також локальне опромінення.

13.6. ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ РАКУ ВУЛЬВИ

Передопераційне опромінення застосовують переважно на III стадії захворювання, а також у деяких хворих — на II стадії при великих пухли-

нах клітора, задньої спайки та промежини. При передопераційному опроміненні в зону впливу включається ділянка первинної пухлини. При цьому разові дози на ложі утворення становлять 3 Гр, сумарні — 30–35 Гр. Якщо пухлинний процес розповсюдився на піхву або уретру, дистанційне опромінення доповнюють внутрішньопорожнинною гамма-терапією. Залежно від особливостей розповсюдження пухлини, внутрішньопорожнинне опромінення здійснюється або ендовагіально (РОД 5–7 Гр на поверхню слизової оболонки, ритм опромінення — 1–2 рази на тиждень, сумарна поглинута доза — 45–60 Гр), або ендоеуретралью в аналогічному режимі.

Через 3–5 тиж. після закінчення передопераційного опромінення виконують розширену одноментну вульвектомію та пахвинно-стегнову лімфаденектомію. Лікування пацієнткам із розповсюдженим новоутворенням можна доповнити післяопераційним опроміненням зони вульвектомії. Сумарні дози при цьому звичайно не перевищують 30–40 Гр.

Променеву терапію хворих на рак вульви II та III стадії проводять шляхом поєднання різних методів, вибір яких визначається, насамперед, особливостями розповсюдження пухлини. На першому етапі опромінюють первинний осередок і регіонарні пахвинно-стегнові лімфатичні вузли. Це опромінення проводять РОД 2–2,5 Гр, СОД 30–40 Гр. З урахуванням клінічної ситуації, після підведення на вульву 30–40 Гр додають внутрішньотканинну, рідше — внутрішньопорожнинну (ендовагіальну або ендоеуретральну) гамма-терапію, доводячи до сумарної дози 70–80 Гр. При великих розмірах пухлини, а також у разі відсутності брахітерапевтичної техніки для внутрішньотканинного опромінення продовжують дистанційну променеву терапію до СОД 60 Гр.

Ділянка регіонарних пахвинно-стегнових лімфовузлів опромінюється одночасно з первинним осередком. Якщо метастази відсутні, СОД доводять до 40 Гр. За наявності збільшених метастатично уражених лімфовузлів після підведення дози 40–50 Гр можливе звуження поля та локальне опромінення метастатичного вузла до СОД порядку 55–65 Гр. При раку клітора в зону опромінення включають також клубові й обтураторні лімфатичні вузли. При цьому разова доза становить 2–3 Гр, сумарна — 40–50 Гр.

Тканини зовнішніх статевих органів вирізняються досить високою радіочутливістю. Променева терапія при раку вульви пов'язана з високим ризиком променевих ушкоджень, тому її слід проводити на фоні активних профілактичних заходів. Надзвичайно важливим є питання, наскільки використовувати поля опромінення та поглинуті дози відповідають меті лікування. Так, при радикальному променевому лікуванні обмеженого раку вульви потрібно намагатися довести сумарні поглинуті дози до максимального рівня. У цих випадках ризик променевих ушкоджень виправданий реальною перспективою досягнення стійкого клінічного вилікування. І навпаки, при свідомо паліативному лікуванні об'єми опромінюваних тканин і значення сумарних поглинутих доз не повинні су-

проводжуватися високою ймовірністю серйозних променевих ускладнень.

При IV стадії променеву терапію проводять за індивідуальним планом, доповнюючи її поліхіміо-терапією.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Назвіть основні принципи променевої терапії.
2. Вкажіть основні способи опромінення хворого.
3. Класифікація методів променевої терапії.
4. Які є способи підвищення ефективності дії променевої терапії на пухлину?
5. Перелічіть особливості променевої терапії у хворих на рак шийки матки.
6. Назвіть основні аспекти променевої терапії у хворих на рак тіла матки.
7. Які особливості променевої терапії у хворих на рак піхви?
8. Назвіть показання до променевої терапії у хворих на рак яєчників.
9. Перелічіть особливості променевої терапії у хворих на рак вульви.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Хто з учених вперше застосував іонізуюче випромінювання з лікувальною метою при злоякісних пухлинах?
 - a) Вільгельм Конрад Рентген;
 - b) Анрі Беккерель;
 - c) подружжя Жоліо-Кюрі;
 - d) Е. Бенъє і А. Данло; (+)
 - e) немає правильної відповіді.
2. Яке випромінювання може проникати у тканини на будь-яку глибину і навіть проходити крізь усе тіло?
 - a) гамма-випромінювання; (+)
 - b) бета-випромінювання;
 - c) альфа-випромінювання;
 - d) усі вищенаведені відповіді правильні;
 - e) немає правильної відповіді.
3. Яке випромінювання може проникати у тканини тільки на глибину 20 мм?
 - a) альфа-випромінювання;
 - b) бета-випромінювання; (+)
 - c) гамма-випромінювання;
 - d) усі вищенаведені відповіді правильні;
 - e) немає правильної відповіді.
4. Яке випромінювання може проникати у тканини тільки на глибину до 100 мк?
 - a) бета-випромінювання;
 - b) гамма-випромінювання;
 - c) альфа-випромінювання; (+)
 - d) усі вищенаведені відповіді правильні;
 - e) немає правильної відповіді.

5. Як діє іонізуюче випромінювання?
а) призводить до утворення вільних радикалів у середовищі мікрооточення клітин;
б) порушує структуру ДНК;
в) спричинює дефекти відновлювальних функцій клітини;
г) призводить до загибелі клітини;
д) усі відповіді правильні. (+)

6. Які основні підходи в техніці променевої терапії сьогодні використовуються?
а) телетерапія та брахітерапія; (+)
б) альфа- та бета-випромінювання;
в) альфа-випромінювання;
г) усі вищенаведені відповіді правильні;
д) немає правильної відповіді.

7. Які існують способи опромінення хворого?
а) дистанційне, або зовнішнє, опромінення;
б) контактне опромінення;
в) внутрішньопорожнинна променева терапія;
г) внутрішньотканинна променева терапія;
д) усі відповіді правильні. (+)

8. Чутливість пухлини до променевої терапії залежить від такого:
а) гістологічної природи;
б) ступеня диференціації клітин;
в) вмісту кисню у клітинах;
г) вмісту активно проліферуючих клітин;
д) усі відповіді правильні. (+)

9. Які існують етапи планування променевої терапії?
а) об'єкт опромінення потрібно точно окреслити; необхідно врахувати чутливість нормальної тканини до майбутнього опромінення;
б) радіолог, лікар і дозиметрист повинні розробити кілька конкретних технічних варіантів опромінення хворого із застосуванням комп'ютерних програм планування;
в) необхідно провести моделювання опромінення з урахуванням діагностичних рентгенограм зони опромінення, форми об'єкта; ділянку планованого впливу потрібно сфотографувати з позначенням номера, розміру й орієнтації полів опромінення;
г) потрібно мати підготовлені пристрої для іммобілізації хворого та формування променя;
д) усі відповіді правильні. (+)

10. Що таке блок у променевій терапії?
а) предмети, розташовані між джерелом випромінювання і пацієнтом з метою обмеження поля променевого впливу та надання йому форми; (+)
б) предмети, розташовані на пацієнтах з метою збільшення поля променевого впливу;
в) предмети, використовувані для захисту лікаря-радіолога;
г) усі вищенаведені відповіді правильні;
д) немає правильної відповіді.

11. У чому полягає функція модифікаторів пучка?
а) у зміні форми поля опромінення, виключенні нормальної тканини; (+)
б) у збільшенні поля променевого впливу;

в) у зменшенні променевого впливу на лікаря-радіолога;
г) усі вищенаведені відповіді правильні;
д) немає правильної відповіді.

12. Які знімки називають прохідними?
а) рентгенограми, що підтверджують правильність розміру і положення поля опромінення, а також пози хворого; (+)
б) рентгенограми, які роблять після курсу променевої терапії для контролю її ефективності;
в) рентгенограми, які роблять після другого курсу променевої терапії;
г) рентгенограми, які роблять після третього курсу променевої терапії;
д) усі відповіді правильні.

13. Що у променевій терапії означає фракціонування опромінення?
а) зменшення опромінення за допомогою модифікаторів пучка;
б) опромінення без використання блоків;
в) поділ тотальної дози опромінення на кілька менших частин; (+)
г) усі вищенаведені відповіді правильні;
д) немає правильної відповіді.

14. У чому полягає суть гіперфракціонування?
а) стандартна доза поділяється на фракції менші, ніж звичайні;
б) загальна тривалість лікування залишається майже колишньою;
в) знижується токсичність тканин, що пізно реагують;
г) збільшується загальна доза, що підвищує ймовірність знищення пухлини;
д) усі відповіді правильні. (+)

15. У чому полягає суть прискореного фракціонування?
а) доза дещо менша або дорівнює стандартній;
б) період лікування коротший;
в) зменшується можливість відновлення пухлини за період лікування;
г) призначаються два або більше опромінення на день, фракції звичайно менші стандартних;
д) усі відповіді правильні. (+)

16. Гіпертермією у променевій терапії називається:
а) клінічне застосування нагрівання пухлинної тканини до температури вище 44,5 °С, яке вбиває клітини;
б) клінічне застосування нагрівання пухлинної тканини до температури вище 42,5 °С, яке вбиває клітини; (+)
в) клінічне застосування нагрівання пухлинної тканини до температури вище 39,5 °С, яке вбиває клітини;
г) усі вищенаведені відповіді правильні;
д) немає правильної відповіді.

17. Основним принципом променевої терапії є:
а) створення високої дози на ділянці пухлини для повного видалення пухлини;

b) створення достатньої дози на ділянці пухлини для повного пригнічення її росту при одночасному щадінні навколишніх тканин; (+)

c) створення дози опромінення для гальмування росту пухлинних клітин;

d) усі вищенаведені відповіді правильні;

e) немає правильної відповіді.

18. Які методи променевої терапії існують?

a) дистанційні;

b) контактні;

c) сукупні;

d) комбіновані;

e) усі відповіді правильні. (+)

19. Які існують види дистанційної променевої терапії?

a) статична;

b) терапія гальмівним випромінюванням високої енергії;

c) пересувна: ротаційна, маятникова, тангенціальна, ротаційна з керованою швидкістю;

d) рентгенотерапія;

e) усі відповіді правильні. (+)

20. Які існують види контактної променевої терапії?

a) внутрішньопорожнинний;

b) внутрішньотканинний;

c) радіохірургічний;

d) аплікаційний;

e) усі відповіді правильні. (+)

21. Післяопераційне опромінення при карциномі шийки матки не рекомендоване:

a) за наявності мікроінвазивного раку (T1a1);

b) при T1a2-стадії та відсутності метастазів плоскоклітинного раку у віддалених лімфатичних вузлах;

c) при стадії T1b, неглибокій інвазії пухлини (менше 1 см) і впевненості у радикальності операції;

d) усі вищенаведені відповіді правильні; (+)

e) немає правильної відповіді.

22. Післяопераційна променева терапія при карциномі тіла матки рекомендована:

a) при глибині інвазії пухлини в міометрій більше половини товщини;

b) при розповсюдженні пухлини на шийку матки;

c) при розповсюдженні пухлини на стінки таза;

d) при розповсюдженні пухлини на придатки матки;

e) усі відповіді правильні. (+)

23. Показання до променевої терапії при карциномі яєчників:

a) локальна залишкова пухлина або метастатично змінені лімфатичні вузли у хворих на рак яєчників II–IV стадій;

b) диференціація пухлини G2-G3 після стандартного комбінованого лікування (операція + шість курсів хіміотерапії і більше);

c) рецидиви раку яєчників після повторних циторедуктивних операцій або хіміотерапії;

d) усі вищенаведені відповіді правильні; (+)

e) немає правильної відповіді.

24. Які можуть бути ускладнення після променевої терапії?

a) радіоіндукований нефрит;

b) блювання, діарея;

c) загальна кволість, анемія;

d) лейкопенія, тромбоцитопенія;

e) усі відповіді правильні. (+)

25. Який метод променевої терапії застосовують при карциномі піхви I ступеня з розміром пухлини до 1 см?

a) внутрішньопорожнинну променеву терапію; (+)

b) поєднану променеву терапію;

c) дистанційну променеву терапію;

d) внутрішньотканинне опромінення;

e) усі відповіді правильні.

26. Оптимальний термін проведення післяопераційної променевої терапії:

a) через 7 днів після оперативного лікування;

b) на 14-ту–28-му добу післяопераційного періоду; (+)

c) через 3 міс. після операції;

d) через 6 міс. після операції;

e) усі відповіді правильні.

27. Які основні етапи планування передопераційної внутрішньопорожнинної гамма-терапії при карциномі ендометрія?

a) при гістерометрії визначають довжину порожнини та каналу шийки матки;

b) за даними УЗД визначають лінійні розміри (довжину, передньо-задній, поперечний) і розмір матки;

c) за даними УЗД визначають три лінійних розміри та розмір серединних маткових структур (M-ехо);

d) усі вищенаведені відповіді правильні; (+)

e) немає правильної відповіді.

28. До протипоказань променевого лікування хворих на рак шийки матки зараховують:

a) запальні процеси у вигляді осумкованого піосальпінксу, ендометриту, параметриту;

b) віддалені метастази, проростання суміжних із шийкою матки порожнинних органів і кісток таза;

c) гострий нефрит, пієліт, хронічні запальні захворювання сечового міхура та прямої кишки із частими загостреннями та змінами їх слизової оболонки;

d) пухлини яєчників, міому матки або вагітність, які супроводжують рак шийки матки;

e) усі відповіді правильні. (+)

29. Що являє собою вхідна експозиційна доза?

a) доза випромінювань, яка відображає відстань між джерелом випромінювання та поверхнею тіла;

b) доза випромінювань, обмірювана у повітрі на певній відстані між джерелом випромінювання та поверхнею тіла; (+)

c) доза випромінювань, яка відображає відстань між джерелом випромінювання та лікарем-радіологом;

d) усі вищенаведені відповіді правильні;

e) немає правильної відповіді.

Конкретні цілі заняття

У результаті засвоєння теми студент повинен

знати:

- а) основні показання до призначення хіміотерапії;
- б) класифікацію сучасних протипухлинних препаратів;
- в) механізм дії протипухлинних препаратів;
- г) принципи розрахунку дози та способи введення цитостатиків;
- д) поняття про таргетну терапію та особливості її призначення;
- е) необхідні методи лабораторної й інструментальної діагностики онкогінекологічних захворювань під час проведення хіміотерапії;
- ж) класифікація побічних ефектів та ускладнень хіміотерапії;
- з) методи профілактики виникнення побічних ефектів, ускладнень хіміотерапії, їх лікування;

уміти:

- а) збирати докладний анамнез для виявлення контингенту пацієнток із ризиком розвитку онкогінекологічної патології;
- б) оцінювати загальний стан хворої за шкалою Карновського й ECOG;
- в) підбирати необхідну схему хіміотерапії залежно від виду онкогінекологічної патології;
- г) розробляти тактику супроводу пацієнтки (послідовність спеціальних методів лікування) залежно від стадії онкогінекологічної патології;
- д) розробляти правильний алгоритм супроводу пацієнток із верифікованою онкогінекологічною патологією;
- е) проводити заходи щодо профілактики та лікування побічних ефектів при хіміотерапії.

**14.1. ЗАГАЛЬНІ
ПРИНЦИПИ ХІМІОТЕРАПІЇ
ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН**

Під терміном «хіміотерапія» в онкології розуміють лікування злоякісних новоутворень за допомогою цитостатиків, тобто лікарських речовин, які вибірково пригнічують проліферацію пухлинних клітин або необоротно ушкоджують їх. Німецький учений, лікар Пауль Ерліх, визнаний основоположником хіміотерапії, автор терміна «хіміотерапія», визначив її як лікування системних паразитарних захворювань хімічними речовинами, ввів поняття «чарівні кулі», що досягають певної мети.

У сучасній онкології поряд із цитостатиками широко використовуються також гормональні засоби та біопрепарати. Будучи разом з хірургією та променевою терапією основним методом лікування, хіміотерапія, на відміну від локальних методик, забезпечує комплексний підхід, впливаючи на розсіяні або циркулюючі в організмі пухлинні клітини, характерні для більшості злоякісних новоутворень. Розвиток хіміотерапії почався з випадкового виявлення лімфотоксичного ефекту гірчичних газів, які використовувалися під час Першої та Другої світових воєн. Аналог бойової отруйної

речовини — азотистий іприт — став першим цитостатиком, який з успіхом використовували для лікування різних видів лімфом у 40-х роках минулого сторіччя. Перший досвід застосування хіміотерапії був опублікований у 1946 р., з того часу хіміотерапія міцно ввійшла у практику лікування злоякісних новоутворень, ставши згодом провідним методом лікування в онкології, і до того ж таким, що розвивається найшвидше.

Сьогодні ефективне використання протипухлинної лікарської терапії потребує глибокого розуміння процесу росту й загибелі клітин, основ фармакодинаміки та фармакокінетики лікарських засобів і механізмів їхньої дії.

Успіхи молекулярної біології стали поштовхом до розуміння шляхів внутрішньоклітинної передачі сигналу та регуляції клітинного циклу, завдяки чому ми стали свідками створення і появи у клінічній практиці препаратів цілеспрямованої дії — так званих таргетних (від англ. *target* — ціль, мішень) препаратів.

Хіміотерапія є основним типом медикаментозного лікування раку. Існують інші методи лікування, які, точно кажучи, також є хіміотерапевтичними (наприклад, гормональна терапія й імунотерапія), але термін «хіміотерапія» спеці-

фічно означає лікування цитотоксичними засобами, тобто такими, що порушують процес поділу ракових клітин, внаслідок якого утворюються нові.

Препарати вводять у кров'яне русло, де вони циркулюють по всьому організму. У цьому полягає величезна перевага хіміотерапії над іншими методами лікування раку. Часто не вдається видалити всі ракові клітини за допомогою хірургічного втручання або променевої терапії, оскільки вони є місцевими методами, тобто їхня дія спрямована лише на якусь одну конкретну ділянку організму. Це пояснюється тим, що певна кількість клітин може відокремитися від первинної пухлини і по кровотоку потрапити в ту чи іншу частину організму, де й почати рости, утворюючи вторинні пухлини або метастази.

Деякі типи раку виліковні за допомогою однієї тільки хіміотерапії. Але для більшості видів раку це поки що неможливо, і медикаментозне лікування в таких випадках проводять, щоб контролювати розвиток захворювання і стримувати його, а також з метою полегшення симптомів. Головна причина, яка пояснює, чому за допомогою хіміотерапевтичних методів не можна вилікувати більшість видів раку, полягає в тому, що ракові клітини або стають стійкими до препаратів, або частково чи повністю стійкі до них від самого початку. Наприклад, якщо при якомусь виді раку 99 % клітин чутливі до ліків, хіміотерапія дозволить усунути 99 % ураження, але ніяк не вплине на 1 % клітин, що залишилися і продовжують рости.

Стійкість до лікарських препаратів і неповне руйнування ракових клітин — це найважливіші перешкоди на шляху підвищення ефективності лікування, тому вони стали предметом інтенсивних наукових досліджень. Ракові клітини набувають стійкості до того чи іншого препарату завдяки розвитку біохімічних процесів, які дозволяють перебороти шкоду, нанесену клітинам цим препаратом. Один із шляхів розв'язання цієї проблеми полягає у призначенні кількох різних препаратів, кожен з яких має специфічну руйнівну дію на ракові клітини. Розвиток одразу кількох механізмів захисту клітин більш утруднений, тому підвищується ймовірність безперервного руйнування пухлини. Цей метод хіміотерапії привів до суттєвого підвищення показників лікування при деяких видах раку. Інший шлях подолання стійкості полягає у призначенні значно більших доз хіміотерапевтичних засобів. Проблема в тому, що такі високі дози заподіюють серйозну шкоду і нормальним клітинам, особливо клітинам кісткового мозку, відповідального за кровотворення. Подібні високі дози виправдані тільки в тих випадках, коли існує можливість пересадження кісткового мозку або стовбурових клітин. Що більший розмір має пухлина, то вищою є ймовірність її стійкості до препаратів. Тому якщо первинна пухлина вилучена хірургічно й існує небезпека, що невелика кількість ракових клітин уже розповсюдилася на інші ділянки організму, з метою уникнення рецидиву, коли лікування буде проводити вже складніше, відразу після операції варто приступити до хіміотерапії, щоб знищити усі ракові клітини, що залишилися. Такий підхід називається ад'ювантною хіміотерапією.

Хіміотерапевтичні препарати можна вводити перорально, а також (частіше) внутрішньовенно (внутрішньовенний метод). Мета такого лікування полягає у введенні активних протиракових агентів у кровотік, по якому вони переносяться до ракових клітин, де б ті не знаходилися. Іноді хіміотерапевтичні засоби вводять безпосередньо у специфічні ділянки організму, наприклад у спинномозкову рідину або прямо в кишечник. У цьому разі ставиться мета — досягти високої концентрації препарату у даному місці. Найпростіший метод уведення ліків — пероральний, у вигляді таблеток або рідини, що дає можливість приймати ліки вдома, без допомоги медичної сестри або лікаря. Але порівняно з ін'єкціями це менш надійний метод, оскільки немає впевненості, що при прийомі кожної дози в організм буде всмоктуватися одна і та сама кількість ліків. Найпоширенішим способом є введення хіміотерапевтичного препарату у вену чи за допомогою ін'єкції, або частіше краплинним методом. Як правило, таке лікування проводять у лікарні — амбулаторно або стаціонарно. Кожну дозу ліків уводять протягом періоду від одного до кількох днів з інтервалами 1–4 тиж. (залежно від схеми лікування) при загальній кількості курсів від 4 до 8. Іноді безупинно вводять низькі дози, для чого використовують великий переносний насос. По ньому ліки вливають у організм протягом кількох тижнів чи навіть місяців. Насос прикріплюють до пояса або носять у сумці, і хворі можуть займатися своєю звичайною діяльністю.

Цитотоксичні препарати поділяють за механізмом їхньої дії на такі групи:

- алкілюючі препарати;
 - антиметаболіти;
 - антагоністи фолієвої кислоти;
 - антагоністи пуринів;
 - антагоністи піримідинів;
 - інтеркаланти;
 - антитубуліни;
 - інгібітори топоізомерази.
- За хімічною будовою їх ділять на такі:
- синтетичні цитостатичні препарати;
 - похідні нітрозосечовини;
 - похідні хлоретиламіну;
 - похідні оксазафосфорину;
 - похідні етиленіміну;
 - похідні метансульфонової кислоти;
 - аналоги пуринів;
 - аналоги фолату;
 - аналоги піримідинів;
 - модифіковані вінкалоїди;
 - антрацендіони;
 - таксани;
 - мітозанові антибіотики;
 - антрациклінові антибіотики;
 - пептидні антибіотики.

Механізм дії у різних хіміотерапевтичних препаратів спрямований на різні етапи (фази) життєвого циклу та різні процеси у клітині. Практично всі хіміотерапевтичні препарати діють на «працюючу» клітину і не діють на неактивну фазу або фазу спокою клітини, іменовану G₀. Отже, стійкість пухлини до хіміотерапії, у першу чергу, визначаєть-

ся кількістю клітин, що перебувають у фазі G0. Що інтенсивніше клітини ростуть і діляться, то чутливіші вони до хіміотерапії. Слід наголосити, що при цьому не важливо, ракова це клітина чи абсолютно нормальна — ефект впливу буде приблизно однаковим.

Серед хіміотерапевтичних препаратів розрізняють такі групи:

— такі, що впливають на всі фази клітинного циклу (циклоспецифічні);

— такі, що впливають на певні фази клітинного циклу (фазоспецифічні);

— цитостатики з іншим механізмом дії.

За механізмом дії також розрізняють кілька груп препаратів. Їх класифікація не має жорсткої структури і пов'язана з особливостями впливу препарату на клітину.

Алкілюючі агенти. Механізм їхньої дії пояснюється утворенням міцних ковалентних зв'язків із ланцюгом ДНК. Точні молекулярні механізми загибелі клітини після впливу алкілюючих агентів ще не встановлені, але відомо, що вони сприяють помилкам зчитування інформації і, як наслідок, пригніченню синтезу відповідних даному коду білків. Існує природний захист від алкілюючих агентів у вигляді глутатіонової системи, тому високий вміст глутатіону в пухлині буде вказувати на слабку ефективність лікування даною групою хіміотерапевтичних препаратів. Прикладами лікарських засобів даної групи є «Циклофосфан», «Ембіхін», препарати нітрозосечовини.

Антибіотики. Частина антибіотиків має протирадиційну активність через вплив на різні фази клітинного циклу (G1, S, G2), а тому всі вони характеризуються різними механізмами впливу на роботу клітини.

Антиметаболіти. Механізм їхньої дії пов'язаний із блокуванням (конкурентним або неконкурентним) природних метаболічних (обмінних) процесів у клітині. Наприклад, метотрексат за структурою схожий на фолієву кислоту, необхідну для нормальної життєдіяльності клітини, тому метотрексат буде блокувати її використання, конкурентно інгібувати роботу обслуговуючого її ферменту дигідрофолатредуктази. Клітина при цьому гине внаслідок надмірного нагромадження окисненої форми фолату. Приклади інших препаратів: «Цитарабін», «5-Фторурацил».

Антрацикліни. Мають у своєму складі антрациклінове кільце, що здатне взаємодіяти з ДНК. Вважається також, що вони здатні інгібувати топоізомеразу-II й утворювати багато вільних радикалів, які, у свою чергу, також можуть ушкоджувати структуру ДНК. Прикладами препаратів є «Рубоміцин», «Адрибластин».

Вінкалоїди. Названі так на честь рослини *Vinca rosea*, з якої вони отримані. Механізм їхньої дії пояснюється можливістю зв'язування білка тубуліну, що формує цитоскелет, необхідний клітині також у фазі спокою та при мітозі. Відсутність цитоскелета порушує правильну міграцію хромосом у процесі поділу, що в результаті веде клітину до загибелі. Більше того, злоякісні клітини чутливіші до вінкалоїдів, ніж здорові, тому що комплекс «вінкалоїдів» у пухлинній тканині стабільніший. Прикла-

ди препаратів: «Вінбластин», «Вінкрестин», «Віндезин».

Препарати платини. Платина належить до важких металів, а тому є токсичною для організму. За механізмом дії нагадує алкілюючі агенти. Потрапляючи всередину клітини, препарати платини здатні взаємодіяти з ДНК, порушувати її структуру та функцію.

Епіподофілотоксини. Синтетичні аналоги речовин з екстракту мандрагори. Діють на ядерний фермент топоізомеразу-II і на власне ДНК. Приклади препаратів: «Етопозид», «Теніпозид».

Інші цитостатики. Незважаючи на різні шляхи впливу, кінцеві точки їх застосування нагадують уже перелічені препарати. Частина з них своєю дією нагадує алкілюючі агенти («Дакарбазин», «Прокарбазин»), частину впливає на топоізомеразу («Ам-сакрин»), частину можна умовно зарахувати до антиметаболітів (L-аспарагіназа, гідроксисечовина). Непоганими цитостатиками є також кортикостероїди, іноді застосовувані при лікуванні пухлин.

14.2. ХІМІОТЕРАПІЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ

Хіміотерапія також відіграє важливу роль у лікуванні раку яєчників і застосовується в комбінації з оперативним лікуванням. Найчастіше використовують при раку яєчників такі цитостатики, як «Цисплатин», «Карбоплатин», «Паклітаксел», «Циклофосфан», «Етопозид», «Навельбін», «5-Фторурацил», «Топотекан» та ін.

Лікування хіміотерапевтичними препаратами проводять з такою метою:

— для профілактики метастазів і рецидивів після радикальної операції (ад'ювантна хіміотерапія);

— для ліквідації осередків пухлини та дрібних дисемінатів, які залишилися, після нерадикальної операції (лікувальна хіміотерапія);

— для стабілізації росту пухлини з метою подальшого проведення радикальних операцій після паліативних операцій і діагностичних лапаротомій (неoad'ювантна хіміотерапія);

— для тимчасової стабілізації та подовження життя хворого у запущених стадіях захворювання;

— як передопераційну підготовку з метою створення більш сприятливих умов для проведення операції.

Перед проведенням кожного курсу хіміотерапії хвору ретельно обстежують: визначають стан функції нирок, печінки, серця, показники крові. Під час хіміотерапії дослідження крові проводяться регулярно, з частотою 1 раз на тиждень. При призначенні тієї чи іншої схеми лікування також враховують такі фактори:

— загальний стан хворої;

— стан системи кровотворення;

— масу тіла;

— наявність асцити;

— гістологічний тип пухлини та її чутливість до різних препаратів.

У разі неефективності якогось із препаратів його замінюють або комбінують з іншим. Найкращі результати, за останніми даними, дає комбіна-

ція препаратів платини з «Паклітакселом» або «Циклофосфаном» (ця схема вважається «золотим стандартом» лікування раку яєчників). Хіміотерапевтичні препарати вводяться внутрішньовенно, внутрішньоартеріально та у черевну порожнину. При асциті разом із внутрішньовенним введенням використовується введення в черевну порожнину, виконане після евакуації асцитичної рідини. У ранньому післяопераційному періоді препарати вводять у черевну порожнину через мікроіригатор щодня протягом 10–20 днів, після чого переходять до внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення.

Ад'ювантна хіміотерапія при ранніх стадіях раку яєчників залишається спірним питанням. Доведено, що хіміотерапія вважається більш ефективним методом, ніж спостереження за хворими на ранній стадії раку яєчників. У пацієток, які одержували ад'ювантну хіміотерапію на основі препаратів платини, більша тривалість життя і час до прогресування, ніж у пацієток, що не одержували ад'ювантного лікування. Таким чином, розумно зробити висновок, що ад'ювантна хіміотерапія рекомендована не тільки пацієткам із неадекватно проведеним стадіюванням хвороби, але й при адекватному стадіюванні у пацієток із помірним і високим ризиком. Дотепер залишається спірним питання про тривалість лікування. Призначення 6 курсів хіміотерапії за схемою TP («Карбоплатин» і «Паклітаксел») не поліпшує показники загальної та безрецидивної виживаності при значно більшій токсичності порівняно з 3 курсами терапії. Грунтуючись на даних метааналізу, рекомендується проводити 6 курсів монохіміотерапії «Карбоплатином» як ад'ювантне лікування ранніх стадій раку яєчників у пацієток із проміжним і високим ризиком.

Стандартним лікуванням *розповсюдженого раку яєчників* є циторедуктивна операція та подальше призначення хіміотерапії з використанням препаратів платини. Хворим, яким через якісь причини не робили максимальну циторедукцію на першому етапі, рекомендоване виконання проміжної циторедуктивної операції за наявності позитивної динаміки або стабілізації хвороби на фоні хіміотерапії. Оптимальним є виконання проміжної циторедуктивної операції після 3 курсів хіміотерапії та призначення ще 3 курсів терапії після оперативного втручання. Після проведення циторедуктивної операції подальше лікування хворих на розповсюджений рак яєчників включає хіміотерапію з використанням препаратів платини. З 1996 р. стандартом лікування є схема TP. У дослідженні GOG 111 була продемонстрована статистично вірогідна перевага комбінації препаратів платини та «Паклітакселу» порівняно зі стандартним режимом з використанням похідних платини та «Циклофосфаміду» у первинно нелікованих хворих на розповсюджений рак яєчників III і IV стадій. Заміна «Цисплатину» на «Карбоплатин» не впливає на віддалені результати лікування, проте слід вказати на меншу частоту токсичних ефектів і більш простий режим введення «Карбоплатину».

Характерною рисою епітеліального раку яєчників є розповсюдження росту пухлини по поверх-

ні очеревини в межах черевної порожнини. Проведення внутрішньочеревної хіміотерапії вважається локально спрямованим лікуванням на зону розповсюдження хвороби, при цьому зменшуються прояви системної токсичності. Результати, повідомлені Національним інститутом раку (NCI) у січні 2006 р., засвідчили, що проведення внутрішньочеревної хіміотерапії разом із системним лікуванням збільшує тривалість життя хворих після оптимальної циторедуктивної операції порівняно тільки з системною хіміотерапією (загальна виживаність становила 65,6 і 49,7 міс. відповідно, при цьому відносний ризик смерті знизився на 21,6 %). Але внутрішньочеревна хіміотерапія як лікувальний метод потребує подальшого дослідження й обговорення, оскільки залишаються невирішеними питання токсичності та здатності переносити таке лікування (менше половини пацієток змогли одержати заплановане лікування — 42 % із 205 хворих). При використанні внутрішньочеревної хіміотерапії відносний ризик прогресування та відносний ризик смерті знижуються на 21 %. Ці дані стали основою для впровадження внутрішньочеревної хіміотерапії з використанням препаратів платини як першої лінії лікування хворих на III стадію раку яєчників після проведення оптимальної циторедуктивної операції.

Вибір адекватної тактики лікування при *рецидивах раку яєчників* залежить від термінів виникнення та розповсюженості патологічного процесу, а також тривалості проміжку від закінчення попередньої лінії хіміотерапії. Пацієткам із платиночутливою хворобою та тривалим інтервалом без лікування (наприклад більше 24 міс.), особливо за наявності поодинокого рецидивного осередку та непоганого загального статусу, може бути запропонована хірургічна операція. Останній метааналіз підтвердив, що найважливішим прогностичним фактором, який має вплив на тривалість життя хворих після проведення повторної циторедуктивної операції, є оптимальна циторедукція. Було виявлено, що пропорційне збільшення на 10 % кількості хворих, яким була виконана повторна оптимальна циторедуктивна операція, приводить до подовження тривалості життя у середньому на 3,0 міс. Якщо прогресування захворювання виявляють під час проведення хіміотерапії з використанням препаратів платини, то такий перебіг хвороби вважається платинорефрактерним; при розвитку рецидиву протягом 6 міс. після закінчення хіміотерапії — платинорезистентним, а при розвитку рецидиву через 6 міс. і більше — платиночутливим. При розвитку стійкого тривалого ефекту після проведення платиновмісної хіміотерапії є висока ймовірність повторної відповіді на режими лікування з платиновими похідними. Вибір між «Цисплатином» і «Карбоплатином» залежить від раніше використовуваного цитостатика, від того, наскільки хвора здатна переносити препарат, і від залишкової токсичності. Відносний ризик прогресування та ризик смерті знижувався на 23 % при використанні комбінації «Паклітакселу» з похідними платини ($p=0,006$). Враховуючи вплив на кумулятивну нейротоксичність як «Паклітакселу», так і «Карбоплатину», ризик виникнення вираже-

ної токсичності у хворих із рецидивами раку яєчників після I лінії хіміотерапії з використанням цих препаратів різко зростає, якщо повторне лікування починається зростає 12 міс. після закінчення I лінії хіміотерапії. Частота клінічно значущої залишкової нейротоксичності стала головною причиною для пошуку платиновмісних комбінацій, які не спричиняють токсичності даного виду. Для хворих із платиночутливими рецидивами можуть бути рекомендовані такі режими хіміотерапії: HP («Гемцитабін» і «Карбоплатин»), AP («Карбоплатин» і пегільований ліпосомальний «Доксорубіцин»).

Хіміотерапія пацієнок із платинорефрактерною хворобою звичайно характеризується низьким протипухлинним ефектом і короткою тривалістю життя. При повторному застосуванні платиновмісних схем лікування протипухлинний ефект спостерігається приблизно в 10 % випадків. Аналогічна ефективність виявляється при використанні інших протипухлинних препаратів при розвитку рефрактерної хвороби на «Паклітаксел» і платинові похідні («Топотекан», «Доцетаксел», пероральний «Етопозид», ліпосомальний «Доксорубіцин», «Гемцитабін», «Іфосфамід» і «Гексаметилмеламін»).

Стійка відповідь на лікування може бути досягнута в поодиноких випадках або майже неможлива, тому головною метою терапії цієї групи хворих є паліативне лікування. Особливу увагу потрібно приділяти побічним ефектам використовуваних препаратів. Пацієнок із непоганим загальним статусом і мотивацією на подальше лікування слід розглядати як потенційних кандидаток на участь у експериментальних дослідженнях з новими препаратами. Повторні операції з паліативною метою можуть розглядатися у хворих з ознаками кишкової непрохідності, що одержали дві лінії хіміотерапії та більше без особливого ефекту. Критеріями відбору пацієнок для проведення паліативного хірургічного втручання (резекція пухлини, накладення обхідного анастомозу) є припустима тривалість життя, загальний об'єктивний статус пацієнтки, наявність асцитів, бажання жити, місцеві прояви хвороби та підозра на кишкову непрохідність.

Останніми роками здійснюються спроби індивідуалізувати лікування хворих на рак яєчників на підставі вивчення молекулярно-біологічних і генетичних характеристик пухлини. Велика увага сьогодні приділяється розробці нових хіміо- та біотерапевтичних препаратів спрямованої дії, що дозволяють селективно впливати тільки на білки, які беруть участь у канцерогенезі та визначають здатності пухлини до прогресії і метастазування.

Сьогодні ціла низка таргетних препаратів проходить оцінку у схемах лікування злоякісних новоутворень яєчників. Найперспективнішими поки що вважаються препарати, спрямовані на гальмування ангіогенезу. «Бевацизумаб» — рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло, що селективно зв'язується з біологічно активним фактором росту ендотелію судин і нейтралізує його. Цей препарат інгібує зв'язування фактора росту ендотелію судин з його рецепторами (Flt_1, KDR) на поверхні ендотеліальних клітин, що призводить до зниження васкуляризації та до пригнічення росту пухлини.

Поєднання таргетної терапії й існуючих хіміотерапевтичних препаратів веде до значного збільшення токсичності, що є лімітуючим фактором для продовження досліджень у цьому напрямку. Однак досягнуті сьогодні поки ще скромні успіхи таргетної терапії раку яєчників диктують необхідність продовження як генетичних досліджень, так і клінічних випробувань нових препаратів у лікуванні цієї найскладнішої категорії онкогінекологічних хворих.

14.3. ХІМІОТЕРАПІЯ ПРІ ЛІКУВАННІ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

Хіміотерапія при лікуванні РШМ використовується для того, щоб зменшити об'єм ракових тканин і загальмувати ріст пухлини. Звичайно хіміотерапія застосовується для лікування РШМ II, III та IV стадій. Вона може застосовуватися як окремо, так і у поєднанні з променевою терапією. Порівняно з лікуванням тільки променевою терапією, поєднання даних методів забезпечує кращу виживаність пацієнок. Звичайно цей вид лікування застосовується як первинний метод або після видалення матки. Хіміопрепарати можуть застосовуватися як орально (тобто через рот), так і у вигляді ін'єкцій (внутрішньовенно або внутрішньом'язово).

Стандартом лікування IB–IVA стадії за FIGO є одночасна хіміопроменева терапія. Цей метод перевершує променеву терапію щодо локального контролю, частоти метастазування, безрецидивної та загальної виживаності. Результати показали, що застосування хіміопроменевого лікування поліпшує 5-річну виживаність на 6 % (з 60 до 66 %), а 5-річну безрецидивну виживаність — на 8 %. Пацієнтки зі встановленими IB–IIA/B стадіями можуть досягти більшого ефекту від хіміопроменевої терапії, ніж пацієнтки з III або IVA стадіями, 5-річна виживаність при цьому поліпшується на 10 % при IB–IIA стадіях захворювання, на 7 % — при IIB і на 3 % — при IIIB–IVA стадіях. Для проведення хіміопроменевої терапії використовуються режими як платиновмісні, так і безплатинові, що показують схожу ефективність. Проте найрозповсюдженішим режимом є щотижневе введення «Цисплатину» дозою 40 мг/м² у монотерапії. Поєднана хіміопроменева терапія збільшує ризик розвитку гострої токсичності, особливо гастроінтестинальної та гематологічної. Відтермінована токсичність, спричинена застосуванням даного комбінованого підходу, активно не вивчалася.

Роль ад'ювантної хіміотерапії після хіміопроменевої терапії залишається неясною, що потребує її вивчення у подальших дослідженнях. У недавньому проведеному рандомізованому дослідженні була доведена ефективність ад'ювантної хіміотерапії режимом HP («Цисплатин», «Гемцитабін») після хіміопроменевої терапії. Питання про призначення неoad'ювантної хіміотерапії залишається спірним. Дані метааналізу демонструють перевагу неoad'ювантної хіміотерапії з подальшою операцією над променевою терапією щодо показника загальної виживаності.

Вибір режиму хіміотерапії при IVB стадії за FIGO повинен ґрунтуватися на існуючих супровідних захворюваннях у кожної конкретної пацієнтки та потенційній токсичності від проведеного лікування. Платиновмісні комбінації хіміотерапії потенційно більш ефективні. Найбільшої поширеності набули такі режими хіміотерапії: TP («Цисплатин», «Паклітаксел»), PF («Цисплатин», «5-Фторурацил»), CAP («Циклофосфан», «Доксорубіцин», «Цисплатин») та інші із включенням «Іфосфаміду», «Мітоміцину», «Блеоміцину» та «Топотекану». Стандартним методом лікування для більшості пацієнок із розповсюдженим процесом є паліативна хіміотерапія при задовільному стані хворої, хоча позитивна відповідь на проведене лікування відзначається тільки в 5–10 % випадків.

14.4. ХІМІОТЕРАПІЯ РАКУ ТІЛА МАТКИ

Найбільш застосовуваним методом системної терапії раку ендометрія є гормонотерапія прогестинами, які з успіхом використовуються при рецидивах та/або дисемінації хвороби. Вивчення прогестинів у якості ад'ювантної терапії в рандомізованому дослідженні при I стадії хвороби не показало клінічно значущих результатів, однак такі дослідження не проводилися при розповсюджених стадіях.

Гормональна терапія прогестинами при розповсюдженному процесі буває ефективною у 15–30 % хворих, що асоціюється зі значним збільшенням у показниках виживаності, ефективності і корелює з наявністю та рівнями гормональних рецепторів і ступенем диференціації пухлини. За наявності рецепторів прогестерону в пухлинній тканині у 75 % жінок спостерігається ефект від застосування прогестинів і лише у 7 % — в разі відсутності рецепторів прогестерону в пухлині. Негативний рецепторний статус визначає не тільки низьку ефективність прогестинів, а й краший прогноз щодо протипухлинної активності хіміотерапії.

Стандартні схеми лікування:

— «Гестонорон» («Депостат») — 200 мг в/м 1 раз на тиждень, довгостроково;

— «Медроксипрогестерон» («Провера», «Фарлутал») — 200–800 мг усередину щодня довгостроково (не менше 8–10 тиж.);

— «Депо-провера» — 500–1500 мг в/м щодня протягом 28–30 днів, потім двічі на тиждень, довгостроково;

— «Мегестрол» («Мегейс») — 160–320 мг на добу, довгостроково.

Описано активність антиестрогену «Тамоксифену» при дисемінованому процесі, що може пояснюватися наявністю естрогенних рецепторів у пухлині. Є дані про ефективність «Тамоксифену» у 20 % із тих, хто не відповідав на стандартну прогестинову терапію. Частота об'єктивної відповіді була вищою у пацієнок із високодиференційованими пухлинами і позитивним рецепторним статусом (рецептори прогестерону) при прийомі «Тамоксифену» (40 мг на добу) у комбінації з «Медроксипрогестероном» (200 мг на добу).

Стандартної хіміотерапії через низьку ефективність не існує. Проте кілька класів протипухлин-

них ліків мають активність при даній пухлині. До них належать антрацикліни, платинові похідні й таксани. Тривалість ремісії звичайно коротка. Ефективність окремих препаратів становить від 21 до 40 %: «Цисплатин» — 21 %, «Карбоплатин» — 28 %, «Доксорубіцин» — 26 %, «Іфосфамід» — 24 %, «Паклітаксел» — 36 %, «Топотекан» — 20 %.

Комбінована хіміотерапія і дотепер не має вірогідного впливу на виживаність. Комбіновані режими є ефективними у 42–57 % хворих.

Стандартними комбінаціями є AP («Доксорубіцин», «Цисплатин») і TP («Карбоплатин», «Паклітаксел»). А 3-компонентна схема TAC («Паклітаксел», «Доксорубіцин» і «Цисплатин») виявилася ефективнішою, ніж 2-компонентна AC, — 57 і 33 % відповідно, проте у загальній виживаності не було розходжень. Заслугує на увагу нова комбінація VP («Цисплатин», «Вінорельбін») із загальною ефективністю 57 % і частотою повних ремісій у 11 % хворих.

Як показник тривалості життя, так і виживаність без прогресування були вищими у групі пацієнок, які отримували хіміотерапію. Застосування ад'ювантної хіміотерапії до або після променевої терапії веде до зниження відносного ризику на 42 % при проведенні хіміопроменевого лікування.

14.5. ХІМІОТЕРАПІЯ РАКУ ПІХВИ ТА ВУЛЬВИ

Перебіг захворювання на рак вульви повільний, місцеве розповсюдження або метастазування відбувається лімфатичними шляхами. Лікування раку вульви переважно хірургічне, незначна роль належить променевій і хіміотерапії.

При III стадії хвороби за показаннями може бути використана передопераційна променева терапія з метою поліпшення операбельності або ж зменшення обсягу операції. У цих випадках доза променевої терапії становить 55 Гр, паралельно може бути використаний «Фторурацил». Променеву терапію застосовують також у хворих, яким протиказане оперативне лікування. До променевої терапії багато хто додає «Фторурацил» (один або в комбінації з «Цисплатином»). Цей комбінований метод лікування спричинює повну регресію у 53–89 % первинно неоперабельних хворих.

Оскільки найчастішою морфологічною формою раку вульви є плоскоклітинний рак, то для системної хіміотерапії цієї локалізації застосовні всі рекомендації з моно- та поліхіміотерапії раку шийки матки. Можуть бути використані також такі комбінації препаратів:

— «Блеоміцин» — 10 мг/м² в/м двічі на тиждень протягом 2–3 тиж.;

— «Метотрексат» — 10 мг/м² усередину двічі на тиждень протягом 2–3 тиж.;

— «Мітоміцин» — 10 мг/м² в/в у 1-й день;

— «Фторурацил» — 1 г/м² в/в 24-годинною інфузією, починаючи через 30 хв. Після «Мітоміцину», у 1, 2, 3-й день.

Цей режим може доповнюватися променевою терапією, що починається через 10 днів після хіміотерапії.

14.6. ХІМІОТЕРАПІЯ ПРІ САРКОМІ МАТКИ

У пацієнок із саркомою матки оперативне лікування є єдиним радикальним методом. Значення опромінення малого таза не встановлено, так само як і значення ад'ювантної хіміотерапії при I та II стадіях у рандомізованих дослідженнях.

Операція виконується в обсязі розширеної ексцизації матки з придатками і тазової та періаортальної лімфаденектомії. Як при I, так і при II стадії багато хто з дослідників використовує додатково ад'ювантну променеви та/або хіміотерапію.

При III стадії по можливості також застосовують оперативне втручання з видаленням усіх пухлинних мас. У подальшому проводять променеви терапію та хіміотерапію.

Для IV стадії немає стандартних методів лікування. «Доксорубіцин» у комбінаціях із «Дакарбазином» і «Циклофосфамідом» не був ефективнішим, ніж у монорежимі. «Цисплатин» ефективний як I лінія хіміотерапії та має мінімальну активність як терапія при змішаних мезодермальних саркомах, неактивний при лейоміосаркомі. Іфосфамід ефективний у 32,2 % хворих зі змішаними мезодермальними пухлинами, у 33 % — зі стромальними саркомами та у 17,2 % — з лейоміосаркомами.

Комбінована хіміотерапія. Можуть бути використані такі самі комбінації, як і при саркомах м'яких тканин. Рандомізоване порівняльне дослідження «Іфосфаміду» з «Цисплатином» або без нього як I лінії хіміотерапії карциносарком продемонструвало збільшення ефективності та часу без прогресування комбінованого режиму. Однак поліпшення виживаності не було досягнуто, і автори не рекомендували цей режим у зв'язку зі збільшенням токсичності. При лейоміосаркомах описана ефективність комбінації «Доцетакселу» з «Гемцитабіном» (53 %); у частини хворих «Гемцитабін» знову виявився ефективним при поновленні росту пухлини (тривалість повторної відповіді становила 3–10 міс.).

Описано можливість застосування високих доз прогестерону при стромальних саркомах низького ступеня злоякісності.

14.7. ХІМІОТЕРАПІЯ ПРІ ТРОФОБЛАСТИЧНІЙ ХВОРОБИ

З моменту впровадження у практику антиметаболітів хіміотерапія стала основним методом лікування злоякісної трофобластичної хвороби.

Показання до хіміотерапії такі:

- гістологічний діагноз хоріокарциноми;
- наявність метастазів;
- стабільний (або такий, що підвищується) рівень сироваткового β -ХГ після видалення міхурового заносу;

- підвищення рівня β -ХГ після попереднього повернення його до норми.

Активними хіміопрепаратами проти злоякісної трофобластичної хвороби є «Метотрексат», «Дак-

тиноміцин», алкілюючі препарати, «Цисплатин» і «5-Фторурацил».

Вибір режиму лікування у наш час здійснюється з урахуванням ступеня ризику розвитку резистентності пухлини до хіміотерапії за шкалою ВООЗ.

У хворих на трофобластичну хворобу виділені 3 ступені ризику розвитку резистентності: низький, помірний, високий. Залежно від ступеня ризику, лікування варіює від монохіміотерапії до інтенсивних режимів поліхіміотерапії.

Загальна кількість балів визначається шляхом підсумовування кількості балів для кожної прогностичної ознаки. При загальній кількості балів менше 5 ризик розвитку резистентності пухлини низький, 5–7 балів — помірний, при сумі балів від 8 і більше — високий.

Неметастазуюча трофобластична хвороба. Методом вибору є монохіміотерапія «Метотрексатом» або «Дактиноміцином». Від 80 до 90 % хворих можуть бути виліковані одним препаратом, в інших випадках необхідно проводити повторний курс.

З метою створення можливостей для збільшення дози «Метотрексату» і зниження токсичності разом з «Метотрексатом» використовують фолієву кислоту. «Метотрексат» дозою 1 мг/кг маси тіла призначають внутрішньом'язово у 1, 3, 5 і 7-й день, а фолієву кислоту дозою 5 мг на добу призначають на 2, 4, 6 і 8-й день. Курси повторюють, щойно стан хворої відновлюється після попереднього курсу.

Метастазуюча трофобластична хвороба. При трофобластичній хворобі низького ступеня ризику застосовується така ж тактика лікування, як і при неметастазуючій. При високому ступені ризику найчастіше застосовують поєднання «Метотрексату», «Дактиноміцину» та «Хлорамбуцилу» або «Циклофосфаміду».

Для хворих із I або II стадією захворювання рекомендується таке.

Як I лінія хіміотерапії — «Метотрексат» (по 20 мг/м² в/в 1 раз на 3 дні); «Дактиноміцин» (по 500 мкг в/в через день). Курси лікування повторюють кожних 2 тиж.

Як II лінія хіміотерапії, при виникненні резистентності пухлини до попереднього лікування, — «Цисплатин» (по 100 мг/м² в/в краплинно з водним навантаженням і на фоні протиблювотної терапії — у 1-й день); «Етопозид» (по 150 мг в/в краплинно на 2, 3, 4, 5, 6-й день). Курси лікування повторюють кожних 2 тиж.

Для хворих із III–IV стадіями захворювання застосовують:

- «Цисплатин» (по 100 мг/м² в/в краплинно з водним навантаженням і на фоні протиблювотної терапії);

- «Метотрексат» (по 20 мг/м² в/в краплинно 1 раз на 3 дні до сумарної дози 180–200 мг);

- «Дактиноміцин» (по 500 мкг в/в краплинно через день);

- «Вінкристин» (по 1,5 мг в/в 1 раз на тиждень).

Курси повторюють кожних 2–3 тиж. за наявності нормальних показників креатиніну й нейтрофілів.

Хіміотерапія триває доти, доки рівень β -ХГ у сироватці крові падає до нормальних показників. Після цього проводять ще 1–3 цикли. Останнім

часом використовується чутлива реакція на β -ХГ, і ці додаткові курси можуть не знадобитися хворим із низьким ступенем ризику. Для хворих із групи високого ризику рекомендують проведення 2–6 додаткових циклів хіміотерапії.

Оптимальний термін настання вагітності — не менше 1 року після останнього профілактичного курсу хіміотерапії для пацієток із I–II стадіями захворювання і 1,5 року — для пацієток із III–IV стадіями. Варіантом захисту від небажаної та несвоечасної вагітності для жінок, які перенесли трофобластичну хворобу, є гормональна контрацепція. При цьому регулюється та нормалізується функція яєчників, порушена внаслідок перенесеного захворювання та/або проведеної хіміотерапії. Препарати, застосовувані для лікування трофобластичної хвороби, не впливають на хромосомний набір матері й дитини, що підтверджено результатами цитогенетичних досліджень.

За допомогою хіміотерапії можуть бути вилікувані 100 % хворих із неметастазуючим захворюванням і 70 % хворих і більше із високим ступенем ризику. Хоріокарцинома яєчників погано піддається хіміотерапії, прогноз майже завжди несприятливий.

Погіршує прогноз захворювання наявність метастазів. Основний фактор прогнозу — тривалість існування хоріокарциноми. Причому її особливість, на відміну від багатьох форм гінекологічного раку, полягає в тому, що зволікання з початком лікування завжди відбувається з вини лікарів і пов'язане з їхньою низькою кваліфікацією.

14.8. ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ Й УСКЛАДНЕННЯ ХІМІОТЕРАПІЇ

Побічні ефекти хіміотерапії розрізняють за часом їхнього виникнення після початку прийому. Умовно виділяють безпосередні, найближчі та відстрочені побічні ефекти.

До безпосередніх побічних ефектів, які проявляються відразу або протягом 1-ї доби, зараховують нудоту, блювання, діарею, гарячку, підвищення температури тіла.

Найближчі побічні реакції проявляються протягом 7–10 днів (пригнічення кістково-мозкового кровотворення, зниження рівня лейкоцитів, еритроцитів, диспептичний синдром, неврологічні, аутоімунні порушення, токсичні ураження органів).

Відстрочені побічні ефекти можливі через кілька тижнів і більше після закінчення курсу лікування.

Побічні ефекти:

1. Ураження ШКТ:

- стоматит;
- езофагіт;
- гастрит;
- ентероколіт;
- дисбіоз із грибковим ураженням;
- нудота;
- анорексія;
- ураження печінки.

2. Ураження системи крові:

- анемія;
- лейкопенія;
- нейтропенія (фебрильна гарячка).

3. Імунодефіцит (часті інфекції дихальних шляхів, рецидивний герпес, грибкові інфекції).

4. Ниркові порушення (порушення частоти сечовипускання, поява білка, лейкоцитів, еритроцитів у сечі).

Пригнічення функцій репродуктивних органів:
— недостатність яєчників, порушення менструального циклу;

— недостатність яєчок, порушення сперматогенезу.

6. Ураження нервової системи:

- порушення свідомості;
- полінейропатії.

7. Ураження серця.

8. Ураження дихальної системи.

9. Дерматити.

10. Алопеція (випадіння волосся).

11. Алергійні реакції.

Розрізняють п'ять ступенів інтенсивності побічної дії:

Ступінь 0 — немає змін самопочуття хворого та лабораторних даних.

Ступінь 1 — мінімальні зміни, що не впливають на загальну активність хворого; лабораторні показники змінені незначно та не потребують корекції.

Ступінь 2 — помірні зміни, що порушують нормальну активність і життєдіяльність хворого та спричиняють помітні зміни лабораторних даних, які потребують корекції.

Ступінь 3 — значні порушення, що потребують активного симптоматичного лікування, відстрочки або припинення хіміотерапії.

Ступінь 4 — небезпечний для життя; потребує негайної відміни хіміотерапії.

Оцінка кожного конкретного показника (наприклад, рівня гемоглобіну або трансаміназ у крові, ступеня вираженості розладів випорожнення та сечовипускання) проводиться відповідно до рекомендацій фахівців ВООЗ і Міжнародного протиракового союзу.

Для різних медикаментів, застосовуваних у хіміотерапії, є характерним у тій чи іншій мірі той чи інший побічний ефект, а також різна частота виникнення і тяжкість токсичних реакцій. Так, наприклад, «чемпіонами» за кардіотоксичністю є антрацикліни («Доксорубіцин»), нирки страждають більше при застосуванні препаратів платини («Карбоплатин»); для таксолів («Таксотер», «Паклітаксел») характерні нейтропенічні реакції, периферична нейропатія й алопеція. Особливості токсичної дії окремих препаратів можна побачити в табл. 14.1.

Значний вплив на ймовірність виникнення побічних ефектів має сумарна доза препарату і тривалість його застосування. Наприклад, застосування схем поліхіміотерапії, що містять менше 8 г «Циклофосфану» на курс, є малотоксичними для тканини яєчників — аменорея настає лише у 10,5 % жінок. Якщо ж курсова доза «Циклофосфану» перевищує 8 г, то аменорея виникає вже у 25,6 % пацієток.

Комбінації різних медикаментів характеризуються посиленням токсичності. Так, наприклад, при застосуванні однієї платини алопеція 2–4-го ступеня розвивається у 25 % хворих, а при дода-

Таблиця 14.1

**Основні токсичні ефекти
окремих хіміотерапевтичних препаратів**

Препарат	Клінічні прояви токсичності
«Блеоміцин»	Пульмоніти, гарячка, реакції гіперчутливості, мукозит, десквамація
«Карбоплатин»	Мієлосупресія, нудота й блювання
«Цисплатин»	Нефротоксичність, дуже сильні нудота й блювання, нейротоксичність
«Циклофосфамід», «Іфосфамід»	Мієлосупресія, геморагічний цистит («Іфосфамід»), помірні або сильні нудота й блювання, синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону
«Цитарабін» («Цитозар»)	Мієлосупресія, мукозит, сильні нудота й блювання, нейротоксичність, кон'юнктивіт
«Дакарбазин»	Сильні нудота й блювання, мієлосупресія, гарячка, флебіт
«Даунорубіцин» («Рубоміцин»), «Доксорубіцин» («Адріаміцин»)	Мієлосупресія, кардіотоксичність, виражені нудота й блювання, алопеція, некроз при екстравазальному потраплянні
«Етопозид», VP-16 («Вепезид»)	Мієлосупресія, гіпотензія при швидкому введенні
«5-Фторурацил»	Мієлосупресія, мукозит, діарея, флебіт
«Метотрексат»	Мієлосупресія, мукозит, нефротоксичність, світлочутливість
«Мітоксантрон»	Мієлосупресія, помірні нудота й блювання, кардіотоксичність
«Мустарген»	Мієлосупресія, сильні нудота й блювання
«Вінкристин», «Вінбластин»	Нейротоксичність («Вінкристин»), некроз при екстравазальному введенні, синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону, мієлосупресія (тільки «Вінбластин»)

ванні до платини «Паклітакселу» зростає до 86 %. При застосуванні тих чи інших поєднань препаратів хіміотерапії у складі однієї схеми можуть виникнути побічні реакції: нудота, блювання, діарея, випадіння волосся, стомлюваність, анемія тощо.

Нудота і блювання. Слід зауважити, що нудота й блювання — не обов'язкові супутники хіміо-

терапії. В одних пацієток протягом усього курсу хіміотерапії ніколи не буває цих явищ, тимчасом як у інших нудота й блювання супроводжують кожний день лікування. Іноді може з'являтися відчуття дискомфорту в ділянці шлунка, яке супроводжується відсутністю апетиту, але при цьому немає нудоти. В окремих пацієток нудота згодом стає все більш вираженою. На щастя, нудота легко піддається контролю медикаментами, її можна якщо не усунути повністю, то принаймні звести до мінімуму.

Нудота часто викликає занепокоєння, що, у свою чергу, погіршує її прояви. Наприклад, занепокоєння і страх при першому зіткненні пацієтки з хіміотерапією утруднюють проведення даного лікування. Подібні емоційні фактори можуть викликати також нудоту або діарею. Крім того, нудоту можуть спричинювати й інші фактори, такі як запори або тривалий кашель. Іноді нудота може бути побічним ефектом знеболювальних препаратів. Тому важливо зрозуміти й дізнатися, що саме може викликати нудоту, ще до початку хіміотерапії. Це допоможе хворому легше перенести даний прояв або зовсім уникнути його. Одним із методів боротьби з нудотою є медикаментозне лікування, причому рекомендується приймати ці препарати до початку циклу хіміотерапії.

Легка нудота не завжди потребує медикаментозного втручання. Наприклад, можна понюхати аромат імбиру — він здатний її усунути. Серед інших засобів, які можуть усунути нудоту, можна вказати на ті, що використовуються при морській хворобі під час подорожей на судні або літаком.

Нудоту, викликану нервовими переживаннями, можна усунути заспокійливими препаратами, у тому числі й на рослинній основі (валеріана, собача кропива тощо). З препаратів, які заспокоюють нервову систему, можна назвати, наприклад, «Седуксен» («Реланіум»), «Ативан». Одними з сильних протиблювотних препаратів є такі, як «Церукал» («Реглан», «Метоклопрамід»), «Цизаприд» і «Домперидон».

Зменшити прояв нудоти дозволяє адекватний прийом рідини. Крім того, рекомендується обмежити прийом жирної та смаженої їжі, прянощів, а також їжі, що підвищує кислотність (наприклад помідори, лимони, апельсини).

Серед препаратів, які застосовуються при помірній та легкій нудоті, використовуються «Торекан», «Компазин» і «Вістарил». Крім того, окремі препарати можуть застосовуватися у вигляді ректальних свічок (коли таблетовані форми самі викликають нудоту).

При помірній і вираженій нудоті протиблювотні препарати бажано приймати постійно, а не тільки тоді, коли хворий відчуває нудоту. Це особливо важливо протягом перших трьох днів під час хіміотерапії.

Одним із препаратів, рекомендованих для прийому при такій нудоті, є «Зофран» («Ондансетрон гідрохлорид»). Він досить ефективний при нудоті, викликаній такими препаратами, як «Цисплатин» і «Циклофосфамід». Його звичайно вводять внутрішньовенно під час циклу хіміо-

терапії. Після цього його потрібно приймати кожні 12 год.

При утрудненому ковтанні можна застосовувати препарати, що швидко всмоктуються при використанні їх під язик. Якщо між прийомами «Зофрану» з'являється нудота, можна застосовувати інший протиблювотний препарат, наприклад «Торекан». При неможливості використання «Торекану» можна застосовувати ректальні свічки «Компазину». Ця форма препарату характеризується тим, що практично не впливає на слизову оболонку шлунка і тому не викликає нудоти.

При тяжкій вираженій нудоті використовуються вже стероїдні препарати. Одним із них є «Дексаметазон», який призначають разом із протиблювотними препаратами. Тривалий прийом стероїдів у такому поєднанні небезпечний, тому що їх призначають лише на кілька днів.

Після перших трьох днів циклу хіміотерапії звичайно немає необхідності постійного прийому протиблювотних препаратів. Їх можна приймати лише за потреби. Якщо незважаючи на прийом цих препаратів, хворий продовжує відчувати нудоту, він повинен повідомити про це лікаря. Іноді буває так, що через кілька днів прийому препарат уже не дає потрібного ефекту.

Деякі протиблювотні препарати можуть викликати легку сонливість або уповільнювати реакцію. Це стосується переважно заспокійливих засобів, таких як «Ативан», «Седуксен» тощо, тому прийом цих препаратів не рекомендується тим, хто водить автомобіль. Крім того, слід уникати вживання алкоголю у поєднанні з цими препаратами.

Терміном «відстрочена нудота й блювання» прийнято називати нудоту й блювання, що починаються через 24 год після проведення хіміотерапії. Вивчено чимало предикторів виникнення відстроченої нудоти й блювання. Проте і сьогодні найточнішим симптомом є наявність або відсутність гострої нудоти й блювання. Відстрочена нудота звичайно виникає вдвічі частіше, ніж гостра. Іншими прогностичними факторами є ступінь захисту від нудоти при попередніх курсах хіміотерапії, доза «Цисплатину», стать, вік. Усі хворі, що одержують «Цисплатин», повинні приймати антиеметики для профілактики відстроченої нудоти й блювання.

Діарея. Хіміотерапія — це системне лікування, тобто воно діє на всі частини організму. Це необхідно пам'ятати, коли йдеться про побічні ефекти. Хіміопрепарати діють на шлунок, спричинюючи тим самим нудоту, а також на кишечник, що може проявитися кількою та діареєю. При діарейі, що триває більше доби, або болючих кольках хворий повинен звернутися до лікаря. Іноді у таких випадках може допомогти зміна в дієті. Рекомендується на певний термін обмежити прийом грубоволокнистої, а також жирної та пряної їжі, чаю та кави. Бажано приймати їжу невеликими порціями. При вираженій діарейі виникає втрата рідини, тому рекомендується пити багато рідини. Крім того, можна призначити препарати, що зменшують ступінь вираженості діарейі (наприклад, «Лоперамід»).

Випадіння волосся (алопеція). Хіміотерапія по-різному може впливати на волосся. Воно може випадати повністю, може стати тоншим або взагалі

ніяк не змінитися. У більшості випадків після закінчення курсу хіміотерапії волосся відновлюється. Найчастіше волосся, що відновилося, може мати інший відтінок і текстуру. Крім того, слід зазначити, що волосся може випадати не тільки на голові, а й на інших ділянках тіла. Іноді випадіння волосся відбувається відразу — на початку лікування, іноді — після кількох циклів. На жаль, препаратів, які могли б запобігти випадінню волосся під час хіміотерапії, немає, тому під час хіміотерапії потрібно обережно доглядати за волоссям: застосовувати м'які шампуні, користуватися м'якими щітками для волосся.

Побічна дія на шкіру та нігті. Під час курсу хіміотерапії може з'явитися почервоніння шкіри, свербіж, лущення та сухість. Почервоніння та лущення шкіри найчастіше трапляються на долонях і підшвах стоп. Іноді може змінитися колір нігтів, вони можуть стати ламкими. Ці зміни шкіри звичайно зникають через кілька місяців після закінчення курсу хіміотерапії.

Щоб уникнути сухості шкіри, рекомендується приймати гігієнічний душ або обтиратися м'якою губкою, не користуватися мочалкою, не приймати гарячі тривалі ванни. Шкіру слід витирати легкими промокальними рухами. Поки шкіра ще волога, рекомендується її змащувати нейтральним кремом або лосьйоном, без спирту або парфумерії. При виконанні домашньої роботи, коли можливий контакт шкіри з мийними засобами або існує більша імовірність травматизації шкіри, рекомендовано надягати рукавички.

Стомлюваність і анемія. Стомлюваність — один із частих побічних ефектів хіміотерапії. Вона може бути як легкою, так і помірною та навіть вираженою. Найчастіше причиною стомлюваності буває хронічна анемія.

При хіміотерапії ліки впливають на всі клітини, що швидко діляться: і пухлинні, і здорові (такі, як клітини ШКТ), а також на стовбурові клітини кісткового мозку. Пригнічення кісткового мозку при хіміотерапії призводить до розвитку анемії. Недостатнє постачання тканин киснем перешкоджає їх ефективному функціонуванню та може викликати втому, яка заважає повсякденній активності.

До медикаментозних засобів, що допомагають упоратися із цим побічним ефектом хіміотерапії, належить «Епоетин альфа» («Прокрит», «Епоген»). Цей препарат стимулює поділ клітин кісткового мозку, таким чином, прискорюються дозрівання та розвиток еритроцитів. Прискорене поновлення червоних кров'яних клітин відновлює порушений енергетичний обмін. «Епоетин альфа» за своїми властивостями схожий із природною речовиною еритропоетин, яка утворюється в нирках і впливає на кістковий мозок.

Причинами анемії в онкологічних хворих можуть бути супровідні захворювання (наприклад гемоглобінопатії, таласемія, знижене харчування), основне захворювання (інфільтрація кісткового мозку, кровотеча, гіперспленізм, анемія хронічних захворювань) або протипухлинне лікування (широка променева терапія; індуковані хіміотерапією кістково-мозкова та ниркова токсичності; індукований препаратами гемоліз). Анемія, асоційована

з хронічними захворюваннями, наявна у 40 % онкологічних хворих. Слабкий ступінь анемії виявляється у 30 %, середній ступінь — у 9 % і тяжка анемія — в 1 % випадків. Частота розвитку анемії під час хіміо- або променевої терапії становить 54 % (слабкий ступінь — 39 %, середній — 14 %, тяжкий — 1 %). Анемія частіше відзначається за наявності раку легень (71 %) і пухлинах жіночої репродуктивної системи (65 %) і підвищується зі збільшенням кількості циклів хіміотерапії.

Підбиваючи підсумки вищевикладеного, необхідно наголосити, що хоча у більшості випадків побічні ефекти хіміотерапії є досить неприємними, вони короточасні, а рівень розвитку сучасної медицини дозволяє домогтися їх ефективної профілактики та лікування, що, безсумнівно, повинно підвищити прихильність пацієнток до лікування, а, як відомо, бажання хворих лікуватися і бути вилікованими є важливим фактором для ефективності терапії. Необхідно пам'ятати, що хіміотерапія є ефективним методом лікування онкологічних захворювань і поява неминучих ускладнень не повинна відразу ж ставати причиною відмови від цього методу лікування.

Також не слід забувати, що для проведення сучасної хіміотерапії існує безліч цитостатичних препаратів, і добір їх здійснюється індивідуально, з урахуванням особливостей кожної пацієнтки. Мінімізація побічних ефектів є важливою частиною роботи хіміотерапевта. Не припиняється розробка нових лікарських засобів для хіміотерапії, удосконалюється також гормональна терапія пухлин, лікування онкологічних захворювань за допомогою специфічних антитіл, ферментів і вірусів. Сучасні наукові розробки в різних галузях медичної науки ведуть до створення більш ефективних і разом з тим більш безпечних засобів лікування новоутворень.

Вибір лікувальної тактики може визначати долю хворого. Відповідно з появою нових протипухлинних препаратів і нових методик хіміотерапії зростає відповідальність лікаря, який повинен брати до уваги всі фактори, що визначають прогноз захворювання та можливу відповідь на хіміотерапію у кожного конкретного хворого.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Назвіть загальні принципи хіміотерапії злоякісних пухлин.
2. Які основні механізми дії цитостатичних препаратів?
3. Вкажіть основні показання та протипоказання до призначення хіміотерапії.
4. Перелічіть основні способи введення хіміопрепаратів.
5. Назвіть основні цитостатичні препарати відповідно до існуючої класифікації.
6. Вкажіть можливі варіанти хіміотерапії при різних онкогінекологічних захворюваннях залежно від стадії відповідно до класифікації за системою TNM.
7. Перелічіть методи профілактики та лікування побічних ефектів хіміотерапії.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Який перший протипухлинний препарат був зареєстрований у 1946 р.?
 - a) «Ембіхін»; (+)
 - b) «Цисплатин»;
 - c) «5-Фторурацил»;
 - d) «Доксорубіцин»;
 - e) немає правильної відповіді.
2. Який механізм дії алкілюючих препаратів?
 - a) ця група за механізмом дії схожа на радіацію: препарати руйнують білки, що контролюють розвиток генів пухлинних клітин; (+)
 - b) ці препарати ніби «обманюють» ракову клітину, вбудовуючись у її генетичний апарат, і потім при поділі клітини спричинюють її загибель;
 - c) це клас агентів, які діють на мікротрубочки (елемент клітини);
 - d) усі вищенаведені відповіді правильні;
 - e) немає правильної відповіді.
3. Який механізм дії антиметаболітів?
 - a) ця група за механізмом дії схожа на радіацію: препарати руйнують білки, що контролюють розвиток генів пухлинних клітин;
 - b) ці препарати ніби «обманюють» ракову клітину, вбудовуючись у її генетичний апарат, і потім при поділі клітини спричинюють її загибель; (+)
 - c) це клас агентів, які діють на мікротрубочки (елемент клітини);
 - d) усі вищенаведені відповіді правильні;
 - e) немає правильної відповіді.
4. Який механізм дії таксанів?
 - a) ця група за механізмом дії схожа на радіацію: препарати руйнують білки, що контролюють розвиток генів пухлинних клітин;
 - b) ці препарати ніби «обманюють» ракову клітину, вбудовуючись у її генетичний апарат, і потім при поділі клітини спричинюють її загибель;
 - c) це клас агентів, які діють на мікротрубочки (елемент клітини); (+)
 - d) усі відповіді правильні;
 - e) механізм дії у цьому разі полягає в уповільненні (інгібуванні) поділу генів (реплікації). (+)
5. Який найяскравіший представник алкілюючих препаратів?
 - a) «Циклофосфамід» (+);
 - b) «Цисплатин»;
 - c) «5-Фторурацил»;
 - d) «Метотрексат»;
 - e) усі відповіді правильні.
6. Який найяскравіший представник антиметаболітів?
 - a) «Циклофосфамід»;
 - b) «Цисплатин»;
 - c) «5-Фторурацил»;
 - d) «Метотрексат»; (+)
 - e) «Гемцитабін».

7. Який найяскравіший представник антибіотиків?

- a) «Циклофосфамід»;
- b) «Цисплатин»;
- c) «Адріаміцин»; (+)
- d) «Метотрексат»;
- e) «Гемцитабін».

8. Який найяскравіший представник таксанів?

- a) «Циклофосфамід»;
- b) «Цисплатин»;
- c) «Паклітаксел»; (+)
- d) «Метотрексат»;
- e) «Гемцитабін».

9. Як вводять цитостатики при лікуванні пухлин?

- a) перорально;
- b) внутрішньовенно;
- c) у черевну порожнину;
- d) усі вищенаведені відповіді правильні; (+)
- e) немає правильної відповіді.

10. На яку фазу поділу клітини не впливають хіміотерапевтичні препарати?

- a) фазу спокою клітини, іменовану G₀; (+)
- b) профазу;
- c) телофазу;
- d) метафазу;
- e) анафазу.

11. Які групи виділяють серед хіміотерапевтичних препаратів?

- a) діючі на всі фази клітинного циклу;
- b) діючі на певні фази клітинного циклу;
- c) цитостатики з іншим механізмом дії;
- d) усі вищенаведені відповіді правильні; (+)
- e) немає правильної відповіді.

12. Який найяскравіший представник епіподофілотоксинів?

- a) «Циклофосфамід»;
- b) «Цисплатин»;
- c) «Етопозид»; (+)
- d) «Метотрексат»;
- e) «Гемцитабін».

13. Показаннями до застосування хіміотерапевтичних препаратів при лікуванні раку яєчників є:

- a) профілактика метастазів і рецидивів, проведена після радикальної операції;
- b) ліквідація осередків пухлини, що залишилися, і дрібних дисемінатів після нерадикальної операції;
- c) стабілізація росту пухлини з метою подальшого проведення радикальних операцій після паліативних операцій і діагностичних лапаротомій;
- d) тимчасова стабілізація та продовження життя хворої в за давнених стадіях захворювання;
- e) усі відповіді правильні. (+)

14. Які з указаних факторів слід враховувати при призначенні хіміотерапії?

- a) загальний стан хворої, масу її тіла;
- b) стан системи кровотворення;

c) усі відповіді правильні; (+)

d) наявність асцити;

e) гістологічний тип пухлини і її чутливість.

15. Які схеми профілактичної хіміотерапії використовують при I та II стадіях після радикальних операцій у разі раку яєчників?

- a) «Циклофосфан» + «Цисплатин»;
- b) «Паклітаксел» + «Карбоплатин»;
- c) «Паклітаксел» + «Цисплатин»;
- d) монохіміотерапія + «Карбоплатин»;
- e) усі відповіді правильні. (+)

16. Які хіміопрепарати застосовують для лікування асцити після радикальної операції при карциномі яєчників?

- a) «Карбоплатин» AUG-5;
- b) «Цисплатин» 50–100 мг/м²;
- c) «Паклітаксел» 60 мг/м²;
- d) усі вищенаведені відповіді правильні; (+)
- e) немає правильної відповіді.

17. Які протипухлинні препарати застосовують для лікування тяжких стадій раку шийки матки (IVB) та його рецидивів?

- a) «Мітоміцин»;
- b) «Паклітаксел»;
- c) «Іфосфамід»;
- d) усі вищенаведені відповіді правильні; (+)
- e) немає правильної відповіді.

18. Які групи протипухлинних препаратів застосовують при лікуванні раку тіла матки?

- a) антрацикліни;
- b) платинові похідні;
- c) таксани;
- d) усі вищенаведені відповіді правильні; (+)
- e) немає правильної відповіді.

19. Стандартними комбінаціями в лікуванні раку тіла матки є:

- a) «Доксорубіцин» + «Цисплатин»; (+)
- b) «Гемзар» + «Паклітаксел»;
- c) «Вінбластин» + «Карбоплатин»;
- d) усі вищенаведені відповіді правильні;
- e) немає правильної відповіді.

20. Комбінована хіміотерапія раку тіла матки включає такі схеми:

- a) «Цисплатин» — 75 мг/м² в/в краплинно у 1-й день, «Доксорубіцин» — 50 мг/м² в/в у 1-й день; курси повторюють кожних 3 тиж.; (+)
- b) «Метотрексат» — 175 мг/м², 3-годинна інфузія у 1-й день, «Вінбластин» — 75 мг/м² в/в краплинно з гідратацією; повторення циклу кожних 3–4 тиж.;
- c) «Гемзар» — 135 мг/м², 3-годинна інфузія у 1-й день, «Карбоплатин» — 50 мг/м² в/в краплинно з гідратацією у 1-й день; повторення циклу кожних 3 тиж.;
- d) усі вищенаведені відповіді правильні;
- e) немає правильної відповіді.

21. Які комбінації хіміопрепаратів використовують при лікуванні раку піхви?

- a) «Блеоміцин» — 10 мг/м² в/м 2 рази на тиждень протягом 2–3 тиж.; «Метотрексат» — 10 мг/м²

усередину двічі на тиждень протягом 2–3 тиж.; курси повторюють через 3 тиж.;

б) «Карбоплатин» — 10 мг/м² в/м двічі на тиждень протягом 2–3 тиж.; «Циклофосфамід» — 10 мг/м² усередину двічі на тиждень протягом 2–3 тиж.; курси повторюють через 3 тиж.;

в) «Доксорубіцин» — 10 мг/м² в/м 2 рази на тиждень протягом 2–3 тиж.; «Вінбластин» — 10 мг/м² усередину двічі на тиждень протягом 2–3 тиж.; курси повторюють через 3 тиж.;

д) усі вищенаведені відповіді правильні; (+)

е) немає правильної відповіді.

22. Які цитостатики використовують як I лінію хіміотерапії при карциносаркомі?

а) «Іфосфамід» + «Цисплатин»; (+)

б) «Доксорубіцин» + «Метотрексат»;

в) «Вінбластин» + «Карбоплатин»;

д) усі вищенаведені відповіді правильні;

е) немає правильної відповіді.

23. Які препарати застосовують при лікуванні лейоміосарком?

а) «Доцетаксел» + «Гемцитабін» («Гемзар»); (+)

б) «Іфосфамід» + «Метотрексат»;

в) «5-Фторурацил» + «Гемзар»;

д) усі вищенаведені відповіді правильні;

е) немає правильної відповіді.

24. Які показання до хіміотерапії при трофобластичній хворобі?

а) гістологічний діагноз хоріокарциноми;

б) наявність метастазів;

в) стабільний або зростаючий рівень сироваткового β -ХГ після видалення міхурового заносу;

д) підвищення рівня β -ХГ після попереднього повернення його до норми;

е) усі відповіді правильні. (+)

25. Які хіміопрепарати активні по відношенню до трофобластичної хвороби?

а) «Метотрексат»;

б) «5-Фторурацил»;

в) «Цисплатин»;

д) «Дактиномицин»;

е) усі відповіді правильні. (+)

26. Який термін є оптимальним для вагітності після хіміотерапії при трофобластичній хворобі?

а) не менше 1 року після останнього курсу хіміотерапії; (+)

б) не менше 6 міс. після останнього курсу хіміотерапії;

в) більше 2 років після останнього курсу хіміотерапії;

д) більше 5 років після першого курсу хіміотерапії;

е) вагітність протипоказана.

27. До безпосередніх побічних ефектів належать усі перелічені, крім:

а) нудоти, блювання;

б) діареї;

в) гарячки, підвищення температури тіла;

д) нейтропенії; (+)

е) усі відповіді правильні.

28. До найближчих побічних реакцій належать усі перелічені, крім:

а) пригнічення кістково мозкового кровотворення;

б) зниження рівня лейкоцитів, еритроцитів;

в) диспептичного синдрому;

г) аутоімунних порушень;

д) діареї. (+)

29. Які цитостатики мають виражений кардіотоксичний ефект?

а) антрацикліни («Доксорубіцин»); (+)

б) препарати платини («Карбоплатин»);

в) алкілюючі препарати («Циклофосфамід»);

г) протипухлинні антибіотики («Адріаміцин»);

д) усі відповіді правильні.

30. Яка група цитостатиків має виражений нефротоксичний ефект?

а) антрацикліни («Доксорубіцин»);

б) препарати платини («Карбоплатин»); (+)

в) алкілюючі препарати («Циклофосфамід»);

г) протипухлинні антибіотики («Адріаміцин»);

д) усі відповіді правильні.

31. Яка група цитостатиків має нейтропенічний ефект?

а) антрацикліни («Доксорубіцин»);

б) препарати платини («Карбоплатин»); (+)

в) алкілюючі препарати («Циклофосфамід»);

г) протипухлинні антибіотики («Адріаміцин»);

д) таксани («Таксотер»).

СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

А. Пацієнтка А. 35 років була доставлена до МКЛ за місцем проживання зі скаргами на кров'янисті виділення зі статевих шляхів на фоні вагітності. За даними УЗД був діагностований міхуровий занос. Пацієнтці виконали фракційне лікувально-діагностичне вишкрібання слизової оболонки порожнини матки та цервікального каналу. На 3-тю добу після ФДВ матки знову з'явилися кров'янисті виділення зі статевих шляхів, ХГ у сечі більше 30 тис. МО/л, у крові — більше 40 тис. МО/л.

Який діагноз у даної пацієнтки? Яка тактика її супроводу? Які додаткові методи обстеження потрібно їй призначити?

Б. Пацієнтка К. 49 років надійшла до онкогінекологічного відділення зі скаргами на тривалі болі внизу живота, загальну слабкість, нездужання. У МКЛ була виконана операція — лапаротомія, правобічна аднексектомія з приводу пухлини правого яєчника. Отримано результат гістологічного дослідження № 76237-3737: «G3 рак яєчника з інвазією та проростанням широкою зв'язки матки».

Визначте:

- діагноз даної хворої;
- необхідний обсяг додаткових досліджень для уточнення діагнозу;
- тактику подальшого супроводу пацієнтки.

В. Пацієнтка А. 57 років надійшла до гінекологічного відділення зі скаргами на болі внизу живота, кров'янисті виділення зі статевих шляхів. Після додаткових обстежень був установлений діагноз — міома матки, вузлова форма. Швидкий ріст пухлини. Метрорагія. Пацієнтка була прооперована (лапаротомія). Надпихова ампутація матки без придатків. Післяопераційний період проходив без особливостей. Отримано результат гістологічного дослідження 37657-76: «Саркома матки».

Яка тактика супроводу даної пацієнтки? Які додаткові методи обстеження слід призначити пацієнтці?

Г. Пацієнтка К. 49 років надійшла до онкогінекологічного відділення зі скаргами на тривалі болі внизу живота, загальну слабкість, нездування. Після додаткового обстеження був установлений діагноз — рак тіла матки. При цистоскопії виявлено проростання в сечовий міхур. За УЗД тіло матки трохи більше норми, у порожнині М-луна до 14 мм, неоднорідної структури, суспектна. Придатки не візуалізуються. Визначається інвазія у сечовий міхур. Іншої патології не виявлено. При рентгенологічному дослідженні органів грудної клітки патології не виявлено.

Визначте:

- діагноз у даної хворої з урахуванням класифікації за TNM;
- необхідний обсяг додаткових досліджень для уточнення діагнозу;
- тактику подальшого супроводу пацієнтки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аксель М. А. Лекции по онкогинекологии / М. А. Аксель, В. В. Баринов, Л. И. Бокина. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 425 с.
2. Баринов В. В. Гинекология. Клинические лекции / В. В. Баринов, В. М. Здановский, О. Ю. Игнатченко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 352 с.
3. Бохман Я. В. Лекции по онкогинекологии / Я. В. Бохман. – М. : МИА, 2007. – 304 с.
4. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. – СПб. : Фолиант, 2002. – 542 с. : ил.
5. Важенин А. В. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии / А. В. Важенин, А. В. Жаров, И. Г. Шимоткина. – М. : СТРОМ, 2010. – 128 с.
6. Винокуров В. Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных / В. Л. Винокуров. – СПб. : Фолиант, 2004. – 333 с.
7. Вихляева Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е. М. Вихляева. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 399 с.
8. Ганцев Ш. Х. Онкология / Ш. Х. Ганцев. – М. : Медицинское информационное агентство, 2004. – 516 с.
9. Генетика пухлин жіночих репродуктивних органів / за ред. В. М. Запорожана. — Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2004. — 332 с.
10. Гилязутдинов И. А. Опухоли гормонально-зависимых и гормонопродуцирующих органов / И. А. Гилязутдинов, Р. Ш. Хасанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 455 с.
11. Гранов А. М. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии / А. М. Гранов. – СПб. : Фолиант, 2002. – 350 с.
12. Давыдов М. И. Атлас по онкологии : учеб. пособие для студентов медицинских вузов / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. – М. : МИА, 2008. – 411 с.
13. Давыдов М. И. Онкология : учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 912 с.
14. Давыдов М. И. Энциклопедия клинической онкологии : рук. для практик. врачей / М. И. Давыдов, Г. Л. Вышковский. – М. : РЛС, 2004. – 1536 с.
15. Запорожан В. М. Акушерство і гінекологія : підручник. У 2 томах / В. М. Запорожан, М. Р. Цегельський, Н. М. Рожковська. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2005. – 420 с.
16. Запорожан В. М. Гінекологічна патологія : атлас : навч. посібник / В. М. Запорожан, М. Р. Цегельський. – Одеса : ОДМУ, 2002. – 308 с.
17. Запорожан В. М. Оперативна гінекологія / В. М. Запорожан. – Одеса : ОДМУ, 2006. – 448 с.
18. Избранные лекции по гинекологии / под ред. Р. А. Саидова, А. Д. Макацария. – М. : Триада-Х, 2005. – 256 с.
19. Клиническая онкогинекология / под ред. В. П. Козаченко. – М. : Медицина, 2005. – 376 с. : ил.
20. Корман Д. Б. Основы противоопухолевой химиотерапии / Д. Б. Корман. – М. : Практическая медицина, 2006. – 503 с.
21. Косенко И. А. Практическая онкогинекология : учеб. пособие / И. А. Косенко. – М. : Новое знание, 2003. – 157 с.
22. Краснополяский В. И. Оперативная гинекология / В. И. Краснополяский. – М. : МЕДпресс-информ, 2010. – 320 с.
23. Лекции по онкогинекологии / под ред. М. И. Давыдова, В. В. Кузнецова, В. М. Нечушкиной. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 432 с.
24. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии / под ред. В. М. Моисеенко, А. Ф. Урманчеевой, К. П. Хансона. – СПб. : Изд. Н-Л, 2004. – 703 с.
25. Лекції з клінічної онкології / Г. В. Бондар, О. Ю. Попович, Ю. В. Думанський, Ю. І. Яковець. – Донецьк : Донеччина, 2006. – 255 с.
26. Марьяна Л. Ф. Рак шейки и тела матки / Л. Ф. Марьяна. – М. : Изд. центр «Вентана-Граф», 2004. – 430 с.
27. Новикова Е. Г. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии / Е. Г. Новикова. – М. : Медицина, 2000. – 250 с.
28. Новикова Е. Г. Руководство по гистерорезектоскопии в онкогинекологии / Е. Г. Новикова. – М. : МИА, 2009. – 80 с.

29. *Онкогинекология* : рук. для врачей / под ред. З. Ш. Гилязутдиновой, М. К. Михайлова. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – 383 с.
30. *Онкология* / под ред. Д. Касчиато ; пер. с англ. – М. : Практика, 2010. – 1039 с.
31. *Онкология* / под ред. И. Б. Щепотина. – К. : Книга Плюс, 2008. – 568 с.
32. *Онкология* : нац. руководство / под ред. В. И. Чиссова, М. И. Давыдова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с.
33. *Опухоли женской репродуктивной системы* / под ред. М. И. Давыдова, В. П. Летягина, В. В. Кузнецова. – М. : МИА, 2007. – 372 с.
34. *Переводчикова Н. И.* Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – М. : Медицина, 2005. – 698 с.
35. *Практическая онкология* : избранные лекции / под ред. С. А. Тюляндина, В. М. Моисеенко. – СПб., 2004. – 758 с.
36. *Урманчеева А. Ф.* Практическая онкогинекология : избранные лекции / А. Ф. Урманчеева, С. А. Тюляндина, В. М. Моисеенко. – СПб. : ТОММ, 2008. – 400 с.
37. *Химиотерапия злокачественных новообразований* / под ред. Э. Чу, В. Т. де Вита ; пер. с англ. – М. : Практика, 2008. – 447 с.
38. *Щепотин И. Б.* Алгоритмы современной онкологии / И. Б. Щепотин, Г. В. Бондарь, В. Л. Ганул. – К. : Книга плюс, 2006. – 304 с.
39. *Экспериментальная онкология на рубеже веков* / под ред. М. Н. Давыдова, А. Ю. Барышников. – М. : Изд. группа РОНЦ им Н. Н. Блохина РАМН, 2003. – 550 с.

ВСТУП	5	Розділ 4. РАК ШИЙКИ МАТКИ	41
Розділ 1. РАК ВУЛЬВИ	9	4.1. Епідеміологія раку шийки матки	41
1.1. Епідеміологія раку вульви	9	4.2. Фактори ризику розвитку раку шийки матки	42
1.2. Фактори ризику розвитку раку вульви	9	4.3. Класифікація раку шийки матки.....	43
1.3. Класифікація раку вульви	10	4.4. Клінічна картина раку шийки матки.....	44
1.4. Клінічна картина раку вульви	10	4.5. Діагностика раку шийки матки	44
1.5. Діагностика раку вульви	12	4.6. Лікування раку шийки матки.....	47
1.6. Лікування раку вульви.....	12	4.7. Профілактика раку шийки матки	47
1.7. Профілактика раку вульви	18	Питання для самоконтролю	55
Питання для самоконтролю	18	Тестові завдання для самоконтролю	55
Тестові завдання для самоконтролю	18	Ситуаційні завдання для самоконтролю	58
Ситуаційні завдання для самоконтролю	20	Розділ 5. ГІПЕРПЛАСТИЧНІ ПРОЦЕСИ ЕНДОМЕТРІЯ	59
Розділ 2. РАК ПІХВИ	22	5.1. Етіологія та патогенез гіперпластичних процесів ендометрія	59
2.1. Епідеміологія раку піхви	22	5.2. Класифікація гіперпластичних процесів ендометрія	60
2.2. Фактори ризику розвитку раку піхви	22	5.3. Клінічна картина гіперпластичних процесів ендометрія	62
2.3. Класифікація раку піхви	23	5.4. Діагностика гіперпластичних процесів ендометрія	63
2.4. Клінічна картина раку піхви	23	5.5. Моніторинг хворих з гіперпластичними процесами ендометрія	64
2.5. Діагностика раку піхви	24	Питання для самоконтролю	66
2.6. Лікування раку піхви	25	Тестові завдання для самоконтролю	66
2.7. Профілактика раку піхви	25	Ситуаційні завдання для самоконтролю	68
Питання для самоконтролю	26	Розділ 6. РАК ТІЛА МАТКИ	69
Тестові завдання для самоконтролю	26	6.1. Епідеміологія раку тіла матки.....	69
Ситуаційні завдання для самоконтролю	27	6.2. Фактори ризику розвитку раку тіла матки	70
Розділ 3. ФОНОВІ ТА ПЕРЕДРАКОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ ШИЙКИ МАТКИ	28	6.3. Класифікація раку тіла матки	70
3.1. Епідеміологія цервікальних інтраепітеліальних неоплазій	28	6.4. Клінічна картина раку тіла матки	72
3.2. Етіологія та патогенез цервікальних інтраепітеліальних неоплазій	29	6.5. Діагностика раку тіла матки	72
3.3. Анатомо-гістологічні особливості шийки матки	29	6.6. Лікування раку тіла матки	72
3.4. Фактори ризику розвитку цервікальних інтраепітеліальних неоплазій	30	6.7. Профілактика раку тіла матки.....	78
3.5. Класифікація передракових захворювань шийки матки	30	Питання для самоконтролю	78
3.6. Клініка та діагностика цервікальних інтраепітеліальних неоплазій	32	Тестові завдання для самоконтролю	78
3.7. Лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій	36	Ситуаційні завдання для самоконтролю	81
3.8. Профілактика передракових захворювань шийки матки	37	Розділ 7. МІОМА МАТКИ	83
Питання для самоконтролю	37	7.1. Епідеміологія міоми матки	83
Тестові завдання для самоконтролю	38	7.2. Етіологія та патогенез міоми матки	84
Ситуаційні завдання для самоконтролю	40	7.3. Фактори ризику розвитку міоми матки	86
		7.4. Класифікація міом матки.....	86
		7.5. Клінічна картина міоми матки	88

7.6. Діагностика міоми матки	88	11.6. Лікування раку маткової труби	151
7.7. Лікування міоми матки	89	Питання для самоконтролю.....	153
Питання для самоконтролю	91	Тестові завдання	
Тестові завдання		для самоконтролю	153
для самоконтролю	91	Ситуаційні завдання	
Ситуаційні завдання		для самоконтролю	155
для самоконтролю	95		
Розділ 8. САРКОМА МАТКИ	96	Розділ 12. ТРОФОБЛАСТИЧНА	
8.1. Епідеміологія сарком матки	96	ХВОРОБА	156
8.2. Фактори ризику розвитку саркоми матки	97	12.1. Епідеміологія	
8.3. Класифікація сарком матки.....	97	трофобластичної хвороби	156
8.4. Клінічна картина саркоми матки	98	12.2. Етіологія та патогенез	
8.5. Діагностика саркоми матки	102	трофобластичної хвороби	157
8.6. Лікування саркоми матки.....	103	12.3. Класифікація	
8.7. Профілактика сарком матки	104	трофобластичної хвороби	157
Питання для самоконтролю	104	12.4. Міхуровий занос.....	158
Тестові завдання		12.5. Трофобластична хоріокарцинома	159
для самоконтролю	104	12.6. Лікування хворих	
Ситуаційні завдання		на трофобластичні пухлини	164
для самоконтролю	107	12.7. Диспансеризація	
		хворих на трофобластичну хворобу	165
		Питання для самоконтролю	165
		Тестові завдання для самоконтролю	166
		Ситуаційні завдання	
		для самоконтролю	168
Розділ 9. ДОБРОЯКІСНІ		Розділ 13. ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ	
ПУХЛИНИ ЯЄЧНИКІВ	108	В ОНКОГІНЕКОЛОГІЇ	169
9.1. Епідеміологія пухлин яєчників.....	108	13.1. Основні принципи променевої терапії	169
9.2. Фактори ризику розвитку		13.2. Променева терапія раку шийки матки ...	171
пухлин яєчників.....	108	13.3. Променева терапія раку тіла матки	175
9.3. Класифікація пухлин яєчників	109	13.4. Променева терапія раку піхви	177
9.4. Клінічна картина пухлин яєчників	110	13.5. Променева терапія раку яєчників	178
9.5. Діагностика пухлин яєчників	123	13.6. Променева терапія раку вульви	178
9.6. Ускладнення пухлин яєчників	124	Питання для самоконтролю	179
9.7. Профілактика пухлин яєчників.....	124	Тестові завдання для самоконтролю	179
Питання для самоконтролю	125		
Тестові завдання		Розділ 14. ХІМІОТЕРАПІЯ	
для самоконтролю	125	В ЛІКУВАННІ	
Ситуаційні завдання		ОНКОГІНЕКОЛОГІЧНИХ	
для самоконтролю	128	ЗАХВОРЮВАНЬ	182
		14.1. Загальні принципи хіміотерапії	
Розділ 10. РАК ЯЄЧНИКІВ	129	злюжкісних пухлин	182
10.1. Епідеміологія раку яєчників	129	14.2. Хіміотерапія	
10.2. Фактори ризику розвитку раку яєчників ..	131	злюжкісних пухлин яєчників	184
10.3. Класифікація раку яєчників	131	14.3. Хіміотерапія	
10.4. Клінічна картина раку яєчників.....	132	при лікуванні раку шийки матки	186
10.5. Діагностика раку яєчників	133	14.4. Хіміотерапія раку тіла матки	187
10.6. Лікування раку яєчників	134	14.5. Хіміотерапія раку піхви та вульви	187
10.7. Профілактика раку яєчників	143	14.6. Хіміотерапія при саркомі матки	188
10.8. Скринінг раку яєчників	143	14.7. Хіміотерапія	
Питання для самоконтролю	144	при трофобластичній хворобі	188
Тестові завдання		14.8. Побічні ефекти й ускладнення	
для самоконтролю	144	хіміотерапії	189
Ситуаційні завдання		Питання для самоконтролю	192
для самоконтролю	147	Тестові завдання	
		для самоконтролю	192
		Ситуаційні завдання	
		для самоконтролю	194
Розділ 11. РАК МАТКОВОЇ ТРУБИ	149	СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	196
11.1. Епідеміологія раку маткової труби.....	149		
11.2. Фактори ризику розвитку			
раку маткової труби	149		
11.3. Класифікація раку маткової труби	149		
11.4. Клінічна картина раку маткової труби	150		
11.5. Діагностика раку маткової труби	151		

Навчальне видання
Серія «Бібліотека студента-медика»

**ДУБІНІНА Владлена Геннадіївна,
РИБІН Андрій Ігорович,
ТЮЄВА Ніна Вікторівна,
ЛУК'ЯНЧУК Олег Валерійович**

ОНКОГНЕКОЛОГІЯ

Навчальний посібник

Провідний редактор	<i>В. М. Попов</i>
Редактор	<i>О. М. Фащевська</i>
Художній редактор	<i>Р. В. Мерешко</i>
Технічний редактор	<i>А. В. Попов</i>
Коректор	<i>О. В. Титова</i>
Поліграфічні роботи	<i>І. К. Каневський, Ю. В. Гречанов</i>

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 23,74. Тираж 1000. Зам. 1689.

Видавець і виготовлювач Одеський національний медичний університет.
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 668 від 13.11.2001.

