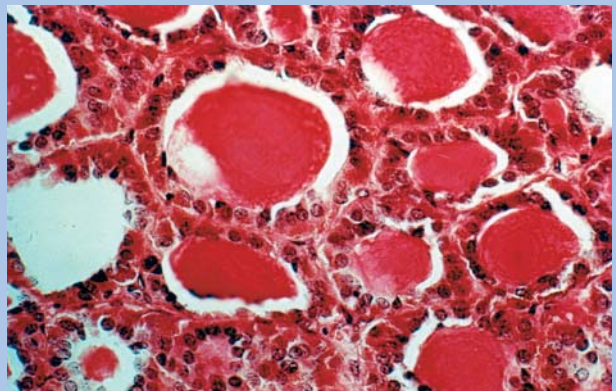
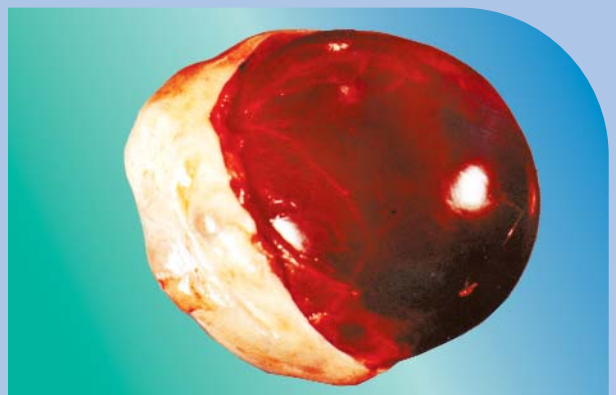


В. М. Запорожан  
М. Р. Цегельський

# ГІНЕКОЛОГІЧНА ПАТОЛОГІЯ

АТЛАС



ОДЕСЬКИЙ  
МЕДУНІВЕРСИТЕТ



**В. М. Запорожан  
М. Р. Цегельський**

# ***ГІНЕКОЛОГІЧНА ПАТОЛОГІЯ***

**АТЛАС**

Допущено Міністерством охорони здоров'я України  
як навчальний посібник для студентів вищих медичних  
навчальних закладів III–IV рівнів акредитації



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2002

ББК 57.1я6  
УДК 618.1(084.4)

*Автори:* В. М. Запорожан, М. Р. Цегельський

*Рецензенти:* чл.-кор. НАН і АМН України д-р мед. наук,  
проф. кафедри акушерства та гінекології № 1  
Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця  
Г. К. Степанківська

зав. кафедри акушерства та гінекології № 1  
Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця  
д-р мед. наук, проф., президент Асоціації акушерів-гінекологів України  
Б. М. Венцковський

**Запорожан В. М., Цегельський М. Р.**

Гінекологічна патологія: Атлас: Навч. посібник. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002. — 308 с.  
ISBN 966-7733-23-8

У навчальному посібнику систематизовано патогенетичні, клінічні, імуноцитохімічні та гістологічні відомості з гінекологічної патології. Видання ілюстроване понад 400 кольоровими макро- і мікрофотографіями. Згідно з сучасними класифікаціями ВООЗ і світових гінекологічних товариств подано найбільш розповсюджені захворювання жіночого генітального тракту: вувльви, піхви, шийки та тіла матки, маткових труб й очеревини малого таза, яєчників і хоріона.

Атлас містить результати багаторічного досвіду авторів з гінекологічної патології і може бути корисним для гінекологів, патогістологів, патофізіологів, імуногістохіміків, викладачів та студентів вищих медичних навчальних закладів III–IV рівнів акредитації.

Табл. 41. Іл. 451. Бібліогр.: 17 назв.

**ББК 57.1я6**

ISBN 966-7733-23-8

© В. М. Запорожан, М. Р. Цегельський, 2002

## СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|               |   |         |  |
|---------------|---|---------|--|
| AIS           | — аденокарцинома <i>in situ</i>   | VAC     | — вінкристин, адріаміцин D, циклофосфамід          |
| AP            | — лужна фосфатаза   | VaIN    | — вагінальна інтраепітеліальна неоплазія           |
| CA-125        | — пухлинний антиген, який використовується для моніторингу раку яєчників ( <i>coelomic antigen</i> )                      | VBP     | — вінбластин, блеоміцин, цисплатин                 |
| CEA           | — карциноембріональний антиген ( <i>cancer embryonic antigen</i> )  | VIN     | — інтраепітеліальна неоплазія вульви               |
| CIN           | — цервікальна інтраепітеліальна неоплазія   | АКТГ    | — адренокортикотропний гормон                      |
| СК            | — цитокератин   | АФП     | — $\alpha$ -фетопротеїн                            |
| FIGO          | — Міжнародне товариство акушерів-гінекологів  | ВІЛ     | — вірус імунодефіциту людини                       |
| G             | — гістопатологічна градація (ступінь диференціювання) пухлини   | ВМС     | — внутрішньоматкова спіраль                        |
| GFAP          | — гліальний фібрилярний кислий протеїн  | ВООЗ    | — Всесвітня організація охорони здоров'я           |
| GOG           | — група гінекологічних онкологів ( <i>Gynecologic Oncology Group</i> )  | ВПЛ     | — вірус папіломи людини                            |
| HGSIL         | — плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження високого ступеня ризику ( <i>high grade squamous intraepithelial lesion</i> ) | ГАІР-АН | — гіперандрогенія, інсулінорезистентність, акантоз |
| 5-НІАА        | — 5-гідроксиіндолецитинова кислота  | ГнРГ    | — гонадотропін-релізінг-гормон                     |
| HSV           | — вірус простого герпесу ( <i>herpes simplex virus</i> )  | ГР      | — гормон росту                                     |
| IL            | — інтерлейкін   | ДВК     | — дисемінована внутрішньосудинна коагуляція        |
| LGSIL         | — плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження низького ступеня ризику ( <i>low grade squamous intraepithelial lesion</i> )  | ДГЕА    | — дегідроепіандростерон                            |
| NSE           | — нейронспецифічна енолаза  | ДГЕАС   | — дегідроепіандростерон сульфат                    |
| p53           | — білок-антионкоген   | ДГТ     | — дегідротестостерон                               |
| PLAP          | — плацентарна лужна фосфатаза   | ДЕС     | — діетилстильбестрол                               |
| PP            | — плацентарний протеїн  | ДНК     | — дезоксирибонуклеїнова кислота                    |
| pRB           | — ретинобластомний антиген  | ЕМА     | — епітеліальний мембранний антиген                 |
| TNF- $\alpha$ | — фактор некрозу пухлини  | ІФР-1   | — інсуліноподібний фактор росту-1                  |
| TNM           | — система класифікації пухлин ( <i>Tumor, Node, Metastasis</i> )  | КОК     | — комбіновані оральні контрацептиви                |
|               |   | ЛГ      | — лютеїнізуючий гормон, лютропін                   |
|               |   | ЛДГ     | — лактатдегідрогеназа                              |
|               |   | ПЛР     | — полімеразна ланцюгова реакція                    |
|               |   | РНК     | — рибонуклеїнова кислота                           |
|               |   | СПКЯ    | — синдром полікістозних яєчників                   |
|               |   | ТТГ     | — тиреотропний гормон, тиротропін                  |
|               |   | ФСГ     | — фолікулостимулювальний гормон, фолітропін        |
|               |   | ХГ      | — хоріонічний гонадотропін                         |

## ВСТУП

Взаємозв'язок між клінічною, гістологічною та імуноцитохімічною патологією є надзвичайно важливим у будь-якій галузі медицини. Гістологічну патологію слід вважати фундаментальною основною дисципліною, що уможливорює діагностику захворювань різних органів, передусім пухлин, та визначає способи їх лікування. Гістопатологічні дослідження є необхідним лабораторним забезпеченням у клінічній практиці, а їх невірна інтерпретація може призводити до непередбачених ускладнень.

Усвідомлюючи важливість гістопатологічної діагностики в гінекологічній практиці, автори пропонують українському лікарю свій науковий доробок — атлас з гінекологічної патології. Слід розуміти, що атлас є не медичним підручником, а навчальним посібником, в якому автори присвятили більше уваги візуальним зображенням, а текст супроводжується мікрофотографіями, які до певної міри пояснюють суть патологічних змін. Видання містить понад 400 кольорових мікрофотографій і чорно-білих ілюстрацій, зібраних авторами протягом довголітньої гінекологічної практики. У цій праці застосовано гістопатологічну термінологію, на якій ґрунтується класифікація пухлинних і непухлинних захворювань, ухвалену Міжнародною асоціацією гінекологічних патологів і Всесвітньою організацією охорони здоров'я. Автори переконані, що, незважаючи на швидкий розвиток аудіо-, відео- та комп'ютерних технологій, зорове сприйняття є важливим чинником у навчанні. Тому книга залишається багатим джерелом інформації для студентів, лікарів під час післядипломного вдосконалення та лікарів-клініцистів, бо вона поєднує силу слова й візуального зображення.

До видання атласу «Гінекологічна патологія» значною мірою причетні:

**Григорій Малиновський**, Говел, Мічиган, США; меценат української медицини, спонсорував виготовлення гістопатологічних мікрофотографій.

**Павло Джуль**, доктор медичних наук, професор-емерит Вейнського університету, Детройт, Мічиган, США; консультував у галузі української медичної термінології.

**Наталія Рожковська**, доктор медичних наук, професор Одеського державного медичного університету.

Автори висловлюють їм щире подяку за внесок в оформлення і видання цього навчального посібника.

Академік АМН України,  
доктор медичних наук, професор  
**Валерій Запорожан**,  
ректор Одеського державного медичного  
університету, завідувач кафедри  
акушерства і гінекології № 1,  
Одеса, Україна

Доктор медичних наук,  
професор  
**Михайло Цегельський**,  
координатор навчальної програми;  
відділ акушерства і гінекології  
Нью-Йоркського медичного коледжу,  
Нью-Йорк, США

## Розділ 1. ВУЛЬВА

### Ембріологія

Зовнішні геніталії розвиваються на 4-му тижні гестації з трьох виступів ембріональної ектодерми: генітального горбка, урогенітальних складок і генітальних підвищень. Після проходження стадії недиференційованої гонади протягом перших двох місяців ембріонального розвитку починається статева диференціація, яка повністю завершується до 12 тижнів гестації (рис. 1.1). У плода генетичної жіночої статі з генітальних горбків формується клітор, з урогенітальних складок — малі статеві губи. Генітальні підвищення утворюють великі статеві губи, лобок і задню спайку.

Великі присінкові (бартолінові) залози, еквівалентні цибулино-сечівниковим (куперівським) залозам у чоловіків, розвиваються з ендодерми урогенітального синуса. Ендодермальне походження мають і інші структури присінка піхви (ділянки між кільцем дівочої перетинки і малими статевими губами, обмеженої задньою спайкою): сечівник (уретра), парауретральні (скенові) залози і піхва. З'єднання ектодерми й ендодерми відбувається з вільного краю малих статевих губ. Частина сечівника може мати мезодермальне походження (з мезонефральних проток) і, отже, відповідати на дію естрогенних гормонів. Сполучна тканина і гладкі м'язи сечівника розвиваються з мезодерми.

### Анатомія та гістологія

До зовнішніх жіночих статевих органів, або вульви (*pudendum*), належать: лобкове підвищення, великі і малі статеві губи, дівоча перетинка, клітор, присінок піхви, зовнішній отвір сечівника, вивідні протоки великих присінкових (бартолінових) і малих присінкових (скенових) залоз (рис. 1.2).

*Лобкове підвищення* — округле підвищення зверху та спереду від лобкового симфізу, найнижча ділянка передньої черевної стінки, яка після пубертатного періоду вкривається лобковим волоссям. Генетичні та расові відмінності впливають на варіабельність нормального лобкового оволосіння: приблизно одна з чотирьох жінок у нормі має ромбоподібну лінію росту волосся, близьку до чоловічого типу.

*Великі статеві (соромітні) губи* — це дві позовжні складки шкіри з розвиненою підшкірною жировою та фіброзною тканиною. Кожна статева губа має довжину 7–8 см і ширину 2–3 см; їх розмір залежить від кількості підлеглої жирової тканини. Великі статеві губи містять деяку кількість гладких м'язових волокон і вкриті пігментним епідермісом. Великі статеві губи, з'єднуючись, зверху утворюють передню

спайку і знизу — задню спайку статевих губ. Великі статеві губи не розвиваються повністю до початку статевої активності й атрофуються після менопаузи.

Шкіра вульви вкрита багатoshаровим плоским епітелієм (рис. 1.3). На зовнішній поверхні великих статевих губ дерма містить волосяні фолікули (рис. 1.4) і три типи залоз: апокринні (рис. 1.5), голокринні (сальні) і мерокринні, або еккринні (потові) (рис. 1.6). Верхівка апокринних залоз частково руйнується під час секретії. Цей тип залоз є специфічним для вульви, періанальної ділянки, грудної залози. Апокринні залози складаються з великих клітин з еозинофільною цитоплазмою. Циклічна секретія апокринних залоз вульви бере початок від менархе.

*Малі статеві (соромітні) губи*, сходячись, зверху роздвоюються на дві ніжки, які утворюють крайню плоть і вуздечку клітора, знизу поступово зливаються з внутрішньою поверхнею великих статевих губ, утворюючи невелику поперечну перетинку — вуздечку статевих губ (фуршет). Малі статеві губи вкриті пігментним епідермісом, який не має гранулярного шару і волосяних фолікулів. Протягом репродуктивного періоду життя жінки малі статеві губи дуже варіюють за розмірами. У дівчаток і жінок у постменопаузі малі статеві губи є менш виразними.

Строма малих статевих губ містить невелику кількість апокринних залоз, багата на кровоносні судини, еластичні волокна, сальні залози і позбавлена жирової тканини та потових залоз. Вивідні протоки сальних залоз відкриваються безпосередньо на поверхню шкіри.

*Дівоча перетинка* — тонка, звичайно перфорована мембрана, яка закриває нижній отвір піхви. Вона утворена сполучною тканиною з численними еластичними волокнами і тонкостінними судинами і вкрита незроговілим плоским епітелієм (слизова оболонка). Між нижнім краєм дівочої перетинки та вуздечкою статевих губ (фуршетом) міститься човноподібна ямка присінка піхви.

*Клітор* — коротке циліндричне еректильне тіло, яке розміщується в передньому куті статевої щілини між малими статевими губами. Довжина його в нормі дорівнює 1,5–2 см, величина головки клітора — менше 1 см. Малі статеві губи охоплюють клітор, утворюючи зверху передню шкірочку — крайню плоть клітора, а знизу — вуздечку клітора.

Клітор складається з двох кавернозних тіл і вкритий кератинізованою слизовою оболонкою. На відміну від чоловічого статевого члена, в ньому відсутнє пещеристе тіло (*corpus spongiosum*). Дві інші еректильні структури — *цибулини присінка* — локалізуються латерально від малих статевих губ, по обидва боки піхви — між шкірою і *m. bulbospongiosus*.

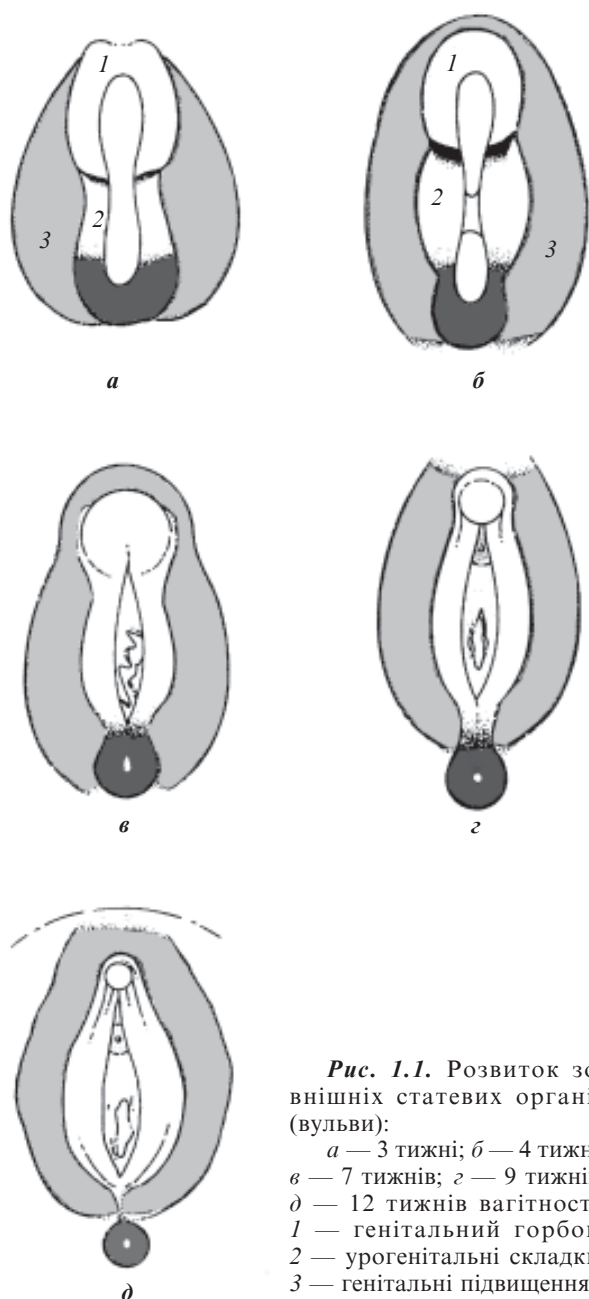


Рис. 1.1. Розвиток зовнішніх статевих органів (вувльви):

*a* — 3 тижні; *б* — 4 тижні;  
*в* — 7 тижнів; *г* — 9 тижнів;  
*д* — 12 тижнів вагітності;  
 1 — генітальний горбок;  
 2 — уrogenітальні складки;  
 3 — генітальні підвищення

Присінкок піхви є найнижчою частиною ембріонального уrogenітального синуса — щілиною між малими статевими губами, обмеженою клітором зверху і фуршетом знизу. Він вистелений багат шаровим плоским епітелієм. В ділянці присінка піхви відкриваються шість отворів: піхви, сечівника, парні протоки бартолінових і скенових залоз.

Сечівник (*уретра*) має довжину 3,5–5 см. Слизова оболонка проксимальних 2/3 сечівника вистелена стратифікованим перехідним епітелієм, а дистальної 1/3 і зовнішнього отвору — багат шаровим плоским епітелієм.

Бартолінові (*великі присінкові, вульвовагінальні*) залози — дві залози трубчасто-альвеолярного типу, розміром з горошину, еквівалентні цибулино-сечівниковим, або куперівським, залозам у чоловіків. Вони розміщуються під фасцією (приблизно на 4 і 8 год умовного циферблата) між малими статевими губами і

стілкою піхви. Їх вивідні протоки відкриваються по обидва боки дівочої перетинки у присінку піхви. Верхівки бартолінових залоз складаються з циліндричного (кубоїдального) епітелію, що продукує прозорий слизований секрет. Протоки бартолінових залоз вимощені перехідним епітелієм, а вивідні отвори — незроговілим плоским епітелієм, аналогічним такому у піхві.

Скенові (*парауретральні, або малі присінкові*) залози — утворюють сітку залозистих каналів, розміщених латерально і дозаду від уретри. Їх кількість і локалізація дуже варіюють, але дві парауретральні залози завжди наявні. Залози утворюються з циліндричного епітелію, що містить острівці мукоїдних клітин. Ці залози є гомологічними передміхуровій залозі (простаті). Протоки скенових залоз вкриті плоским епітелієм.

Кровопостачання зовнішніх статевих органів здійснюється за рахунок поверхневої промежнинної артерії та її гілок, що походять від внутрішньої соромітної артерії. Численні, добре розвинуті вени прямують до внутрішньої соромітної вени та *v. saphenae*. Лімфатичний дренаж здійснюється в поверхневій та глибокій пахвинній й зовнішній клубовій лімфатичні вузли.

Нерви походять від промежнинної гілки внутрішнього соромітного нерва. Чутлива іннервація вувльви є добре розвинутою.

Рання діагностика аномалій жіночого репродуктивного тракту має велике значення для пацієнтки та її родини, щоб скласти оптимальний план лікування і, можливо, провести ранню реконструктивну хірургічну корекцію. Запізнена діагностика може мати катастрофічні наслідки у разі життєво небезпечних станів (гормонально активні пухлини) або суттєво погіршувати прогноз репродуктивної функції (при криптомеланорей).

Природжені вади розвитку вувльви є рідкісними. Тотальна *аплазія вувльви* трапляється виключно рідко й описана лише у нежиттєздатних плодів у асоціації з екстрофією сечового міхура та іншими вадами розвитку. *Гіпоплазія вувльви* є більш частою. В цьому разі виявляється недорозвинення великих і малих статевих губ, клітора, лобка. Гіпоплазія вувльви може бути виражена в різному ступені.

Повна *дуплікація вувльви* є рідкісною аномалією, яка поєднується з дуплікацією кишкового і сечового тракту й може бути або не бути пов'язана з порушенням злиття мюллерових проток під час формування внутрішніх статевих органів. Яєчники звичайно залишаються інтактними. Якщо виявлено природжені вади розвитку статевих органів, пацієнтці слід провести рентгенологічне дослідження з метою виключення супровідних аномалій шлунково-кишкового та сечового тракту, враховуючи їхнє спільне ендодермальне походження.

*Тотальна атрезія*, або відсутність вульварного кільця, є виключно рідкісною. Часткова атрезія характеризується стенозом присінка піхви внаслідок часткового злиття статевих губ. Природжена гіпертрофія статевих губ може бути частковою або тотальною. Набута гіпертрофія малих статевих губ розвивається внаслідок мастурбації.

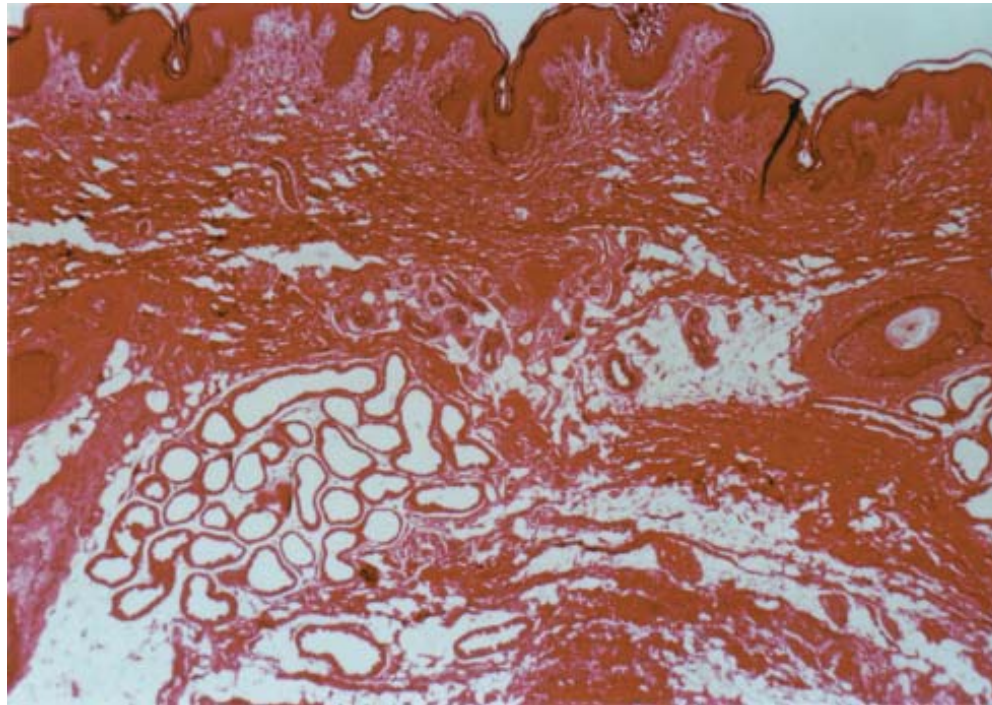
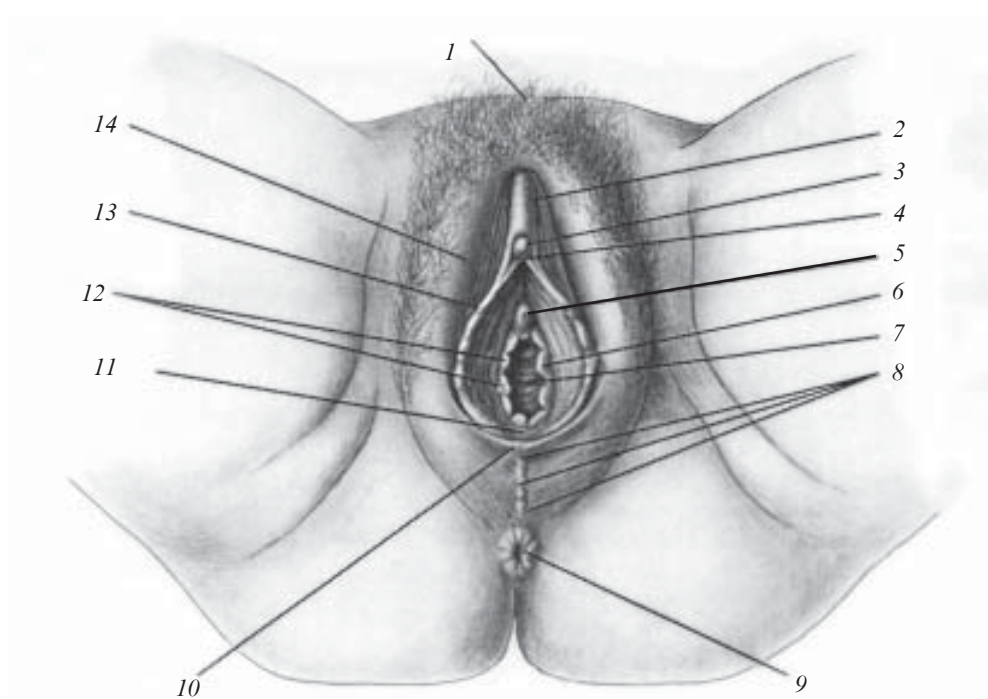
*Аплазія клітора* є рідкісною. Гіпертрофія клітора може розвинути у відповідь на гормональну стиму-



## 1. Вульва

**Рис. 1.2.** Анатомія зовнішніх статевих органів (вульви):

1 — лобок; 2 — крайня плоть клітора; 3 — клітор; 4 — вуздечка клітора; 5 — отвір сечівника; 6 — передня стінка піхви; 7 — отвір піхви; 8 — промежина; 9 — анус; 10 — вуздечка статевих губ (фуршет); 11 — човноподібна ямка; 12 — сосочки дівочої перетинки; 13 — малі статеві губи; 14 — великі статеві губи



**Рис. 1.3.** Шкіра вульви



**Рис. 1.4.** Волосяний фолікул

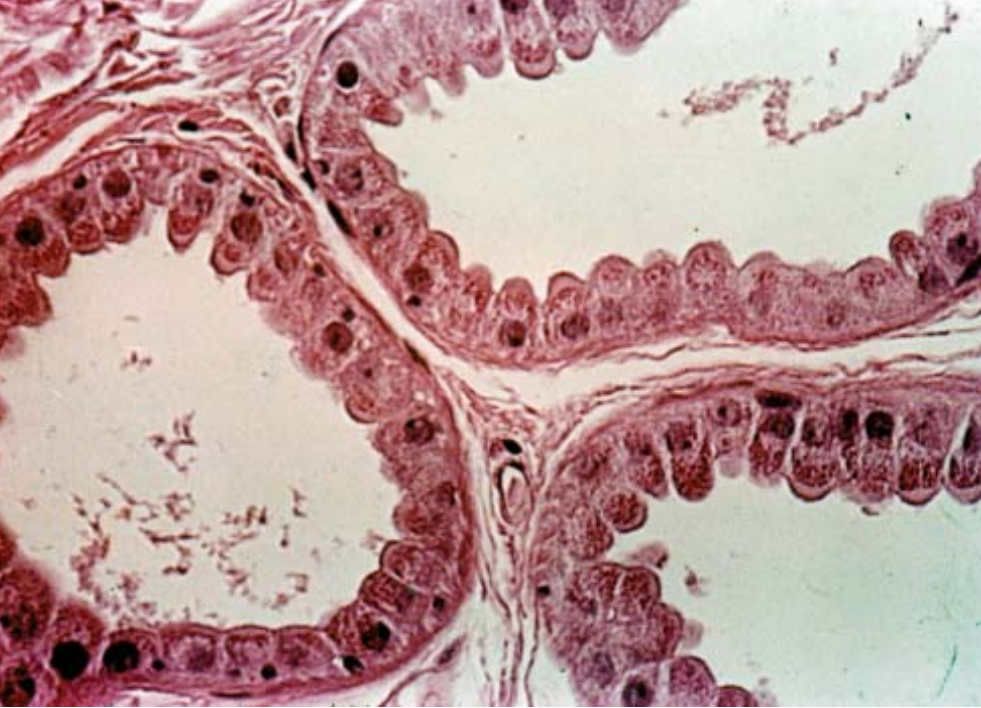


Рис. 1.5. Апокринні залози

ляцію (вірилізуюча пухлина; тривала терапія андрогенами або прогестероном) або бути наслідком чоловічого псевдогермафродитизму. В останньому випадку аномалію коригують шляхом часткової резекції клітора.

При **ановульварній атрезії** внаслідок відсутності ректовагінальної перетинки отвір прямої кишки відкривається у вульву. При гіпертрофії та адгезіях крайньої плоти клітора може утворюватися псевдофімоз.

Дивертикул очеревини у вигляді еластичного мішка в тканині верхньої частини великої статевої губи може призводити до утворення **гідроцеле** (пахвинної кісти) у пахвинному каналі. Гідроцеле може бути персистуючим або транзиторним, залежно від наявності сполучення з черевною порожниною.

**Аплазія** отвору уретри є виключно рідкісною і зустрічається лише у нежиттєздатних плодів з численними природженими вадами. Часткова аплазія може спричинити стеноз отвору уретри. Аплазія бартолінових залоз також трапляється дуже рідко.

## Захворювання вульви

### Непухлинні ураження

Інфекційні захворювання шкіри (сифіліс, пахвинна гранульома, венерична лімфопатія тощо) можуть уражати і вульву.

**Сифіліс** — це хронічне, системне інфекційне захворювання, яке передається статевим шляхом і спричинюється анаеробною спірохетою — блідою трепонемою (*Treponema pallidum*).

**Клініка і діагностика.** Інкубаційний період триває від кількох днів до кількох місяців і завершується появою в місці інюкації блідої трепонеми — безболісного щільного утворення діаметром 1–2 см (одного або кількох) із заглибиною або виразкою в центрі й піднятими краями, тобто твердого шанкру (**первинний сифіліс**) (рис. 1.7). Типовим місцем локалізації твердого шанкру є статеві губи, задня спайка або присінок піхви, але він також може первинно виникати у піхві або на шийці матки. Твердий шанкр може супроводжуватися розвитком безболісного пахвинного лімфаденіту. Діагноз підтверджується при мікроскопічному

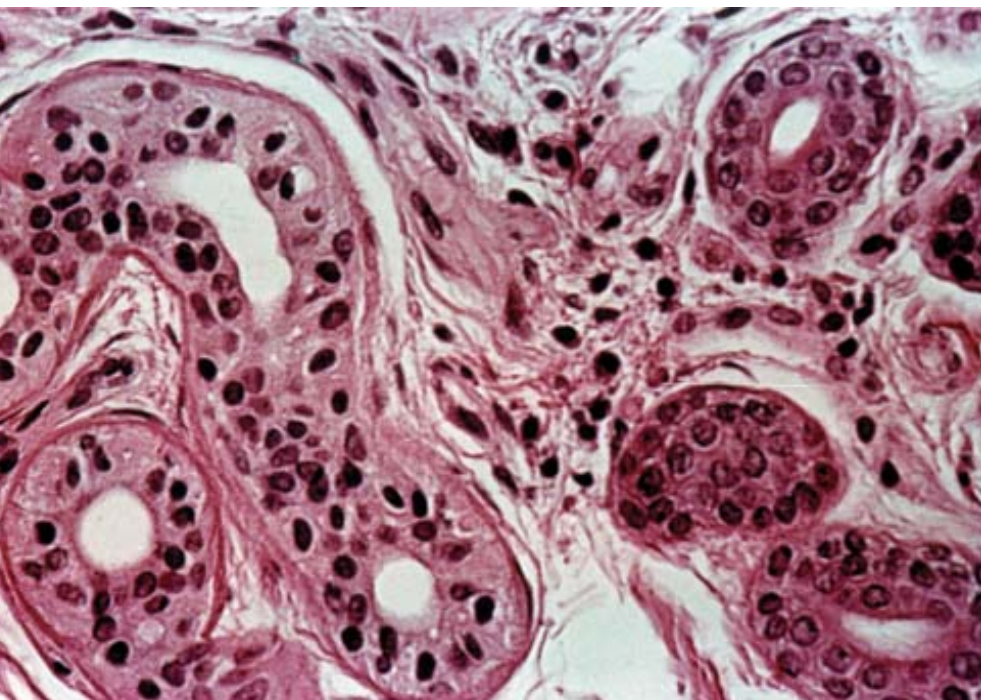


Рис. 1.6. Екринні залози

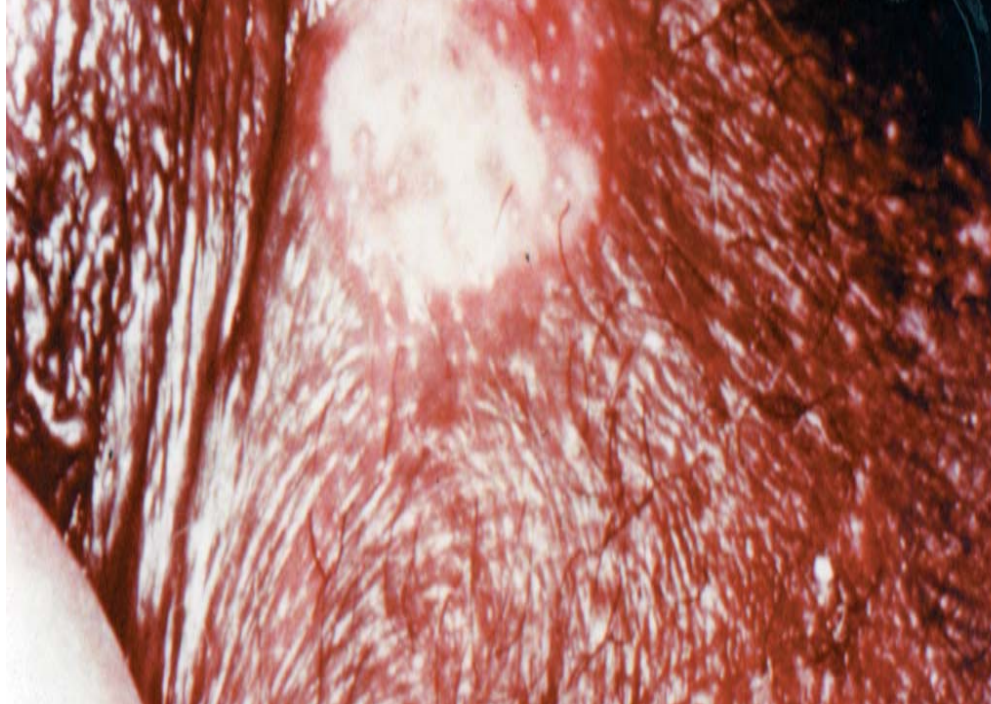


Рис. 1.7. Твердий шанкр

дослідженні (мікроскопія в темному полі зору) та за допомогою серологічних тестів (реакція Вассермана, імунофлюоресцентний аналіз тощо).

*Мікроскопічне дослідження:* в ділянці твердого шанкру виявляються живі спірохети.

*Гістологічне дослідження:* по краях ураження спостерігається акантоз. У центрі твердого шанкру епідерміс стоншується. В дермі утворюється лімфоцитарний інфільтрат з великою кількістю плазматичних клітин. Стінки судин стовщуються, їх охоплює клітинний інфільтрат. Спостерігається проліферація ендотелію судин, яка є особливо виразною при вторинному сифілісі.

**Вторинний сифіліс** (широкі кондиломи, *condylomata lata*) розвивається за відсутності специфічного лікування через 6 місяців після первинного ураження внаслідок гематогенної дисемінації спірохет (системне захворювання). Широкі кондиломи виникають вздовж складок тіла у зволжених ділянках (промежина, піхва). Це плоскі сіруватого кольору бляшки з некротичними масами на поверхні.

*Мікроскопічне дослідження:* в місці ураження виявляються акантоз, гіперплазія епітелію, хронічна запальна інфільтрація плазматичними клітинами навко-

ло судин, артеріїти, візуалізуються спірохети. Схожі ураження можуть розвиватися на шкірі волосистої частини голови та лица.

**Третинний сифіліс** спостерігається рідко і має деструктивний вплив на центральну нервову, серцево-судинну та кістково-м'язову системи. Захворювання маніфестує у 33 % пацієнтів за відсутності лікування через кілька місяців після інокуляції. На шкірі вульви та інших органів з'являються гуми або виразки.

*Мікроскопічне дослідження:* утворюється гранульома з гігантськими клітинами, значною проліферацією ендотелію і стовщенням стінок судин. Переважну більшість у запальному інфільтраті становлять плазматичні клітини (рис. 1.8).

*Лікування* сифілісу звичайно проводиться препаратами пеніциліну. Методом вибору є парентеральне застосування пеніциліну G протягом 7–14 днів.

Пацієнтам з алергією до пеніциліну призначають препарати тетрацикліну по 500 мг кожні 6 год протягом 14 днів або доксицикліну по 100 мг двічі на день протягом 2 тижнів.

Жінки з раннім сифілісом повинні проходити повторне обстеження через 6 і 12 місяців після закінчення лікування.

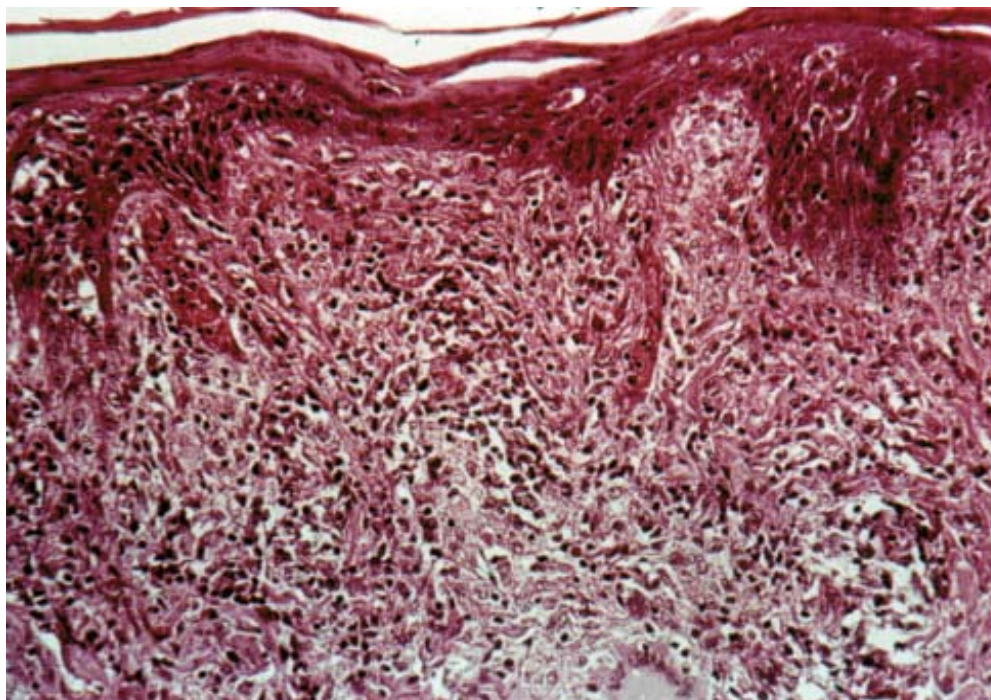


Рис. 1.8. Третинний сифіліс



Рис. 1.9. Пахвинна гранульома

**Пахвинна гранульома** (*granuloma inguinale, donovanosis*) — рідкісне хронічне, виразкове, бактеріальне інфекційне захворювання, яке спричинюється грамнегативним мікроорганізмом *Calymmatobacterium granulomatis* (родина *Enterobacteriaceae*).

**Клініка і діагностика.** Інкубаційний період становить близько 1–3 місяців від інфікування (шляхом сексуального контакту або фекальної контамінації). Захворювання починається з виникнення однієї або кількох маленьких вразливих папул, які розповсюджуються вздовж пахвинних і лобкової ділянок шляхом утворення безболісних виразок з чітко обмеженими підвищеними краями (рис. 1.9). Грануляційна тканина в ділянці ураження має синювато-червоне забарвлення і легко кровоточить. На відміну від венеричної лімфопатії, лімфаденопатія пахвинних лімфовузлів звичайно не розвивається. При тривалому перебігу захворювання може розвинути набряк вульви, параметрів і ретроперитонеального простору.

**Гістологічне дослідження:** в центрі ураження епідермісу немає, по краях виразок спостерігається акантоз. Відзначається хронічна запальна реакція з інфільтрацією гістіоцитами, лімфоцитами, плазматичними клітинами і численними макрофагами з невиразною вакуолізованою цитоплазмою. В макрофагах мож-

на помітити збудників хвороби — *Calymmatobacterium granulomatis*. У мазках, взятих безпосередньо з виразок, при забарвленні за Гімзою або Wright's у великих мононуклеарних гістіоцитах трапляються маленькі (діаметром 1–2  $\mu$ ) кокові або бацилярні інкапсульовані мікроорганізми — тільця Донована (рис. 1.10).

**Диференційний діагноз** проводять з венеричною лімфопатією, раком вульви, сифілісом, генітальним герпесом, амебіазом, іншими гранулематозними захворюваннями.

**Лікування** полягає в призначенні антибіотиків широкого спектра дії (доксциклін, ципрофлоксацин, аміноглікозиди тощо) середньотерапевтичними дозами протягом не менше 3 тижнів. Альтернативою може бути хірургічне лікування.

**Венерична лімфопатія** (*Lymphogranuloma venereum, Lymphopathia venereum*) (рис. 1.11) — хронічне інфекційне захворювання лімфатичної тканини, яке спричинюється L-формами *Chlamydia trachomatis* і передається статевим шляхом.

**Клініка і діагностика.** Інкубаційний період становить 3–30 днів. Частіше трапляється в тропічних країнах. Первинний осередок венеричної лімфопатії (виразкові ураження — «шанкри» — діаметром до 6 мм,

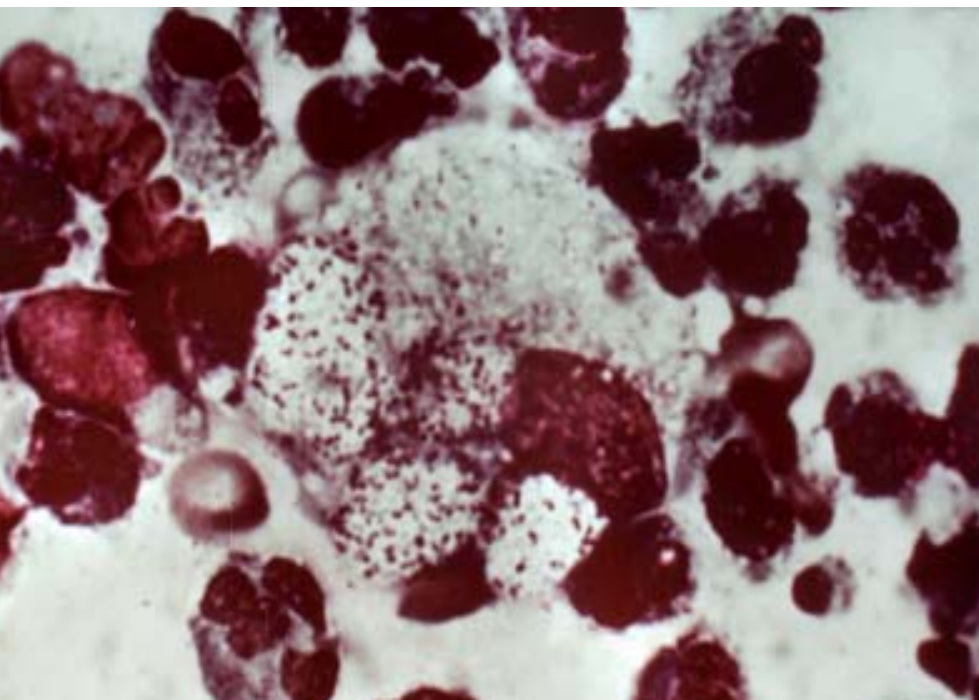


Рис. 1.10. Тільця Донована



Рис. 1.11. Венерична лімфопатія

які нагадують герпетичні висипи) часто залишається непоміченим. Можуть виявлятися невеликі вузлики на вульві. Через 1–2 тижні після зникнення перших ознак захворювання спостерігається збільшення регіонарних лімфатичних вузлів, переважно періанальних і глибоких тазових у жінок та пахвинних — у чоловіків. Ураження лімфовузлів схоже на географічну карту: формуються зіркоподібні абсцеси, які виповнюються некротичним ексудатом. Абсцеси мають тенденцію до злиття й утворення синусів, стриктур прямої кишки, уретри, ректовагінальних фістул. Рідко розвивається генералізована тазова інфекція.

Етіологічний діагноз підтверджується результатами клінічних даних, культурального дослідження гною з уражених лімфатичних вузлів, серологічних (реакція зв'язування комплементу), імуногістохімічних методів дослідження (з використанням моноклональних антихламідійних антитіл).

**Гістологічне дослідження:** місце ураження обмежується зоною епітеліоцитів, плазмоцитів і лімфоцитів. Спостерігаються набряк, інфільтрація строми великими мононуклеарами та плазматичними клітинами, розширення лімфатичних судин і проліферація ендотелію.

Пізні прояви венеричної лімфопатії включають лімфедему зовнішніх статевих органів. При персисти-

ючій інфекції можливий розвиток епідермоїдного раку вульви, що бере початок з країв однієї з хронічних виразок (див. рис. 1.67).

**Диференційний діагноз** проводиться з сифілісом, бактеріальним лімфаденітом, пахвинною грануломою, генітальним герпесом, лімфомою Годжкіна.

**Лікування** проводять доксицикліном (100 мг двічі на день не менш ніж 21 день), або, альтернативно, еритроміцином (500 мг 4 рази на день протягом 21 дня).

**Гнійний гідраденіт** (*Hidradenitis suppurativa*) — хронічна бактеріальна інфекція апокринних залоз, що спричинюється переважно золотавим стафілококом (*Staphylococcus aureus*). Звичайно в запальний процес залучаються пахові ділянки, але можливе ураження і лобка, що призводить до формування абсцесів у підшкірному жировому шарі (рис. 1.12).

**Лікування** полягає в призначенні антибіотиків широкого спектра дії.

**Туберкульоз** — системне інфекційне захворювання, яке спричинюється *Mycobacterium tuberculosis*. Ураження вульви є досить рідкісним і може інколи розвинути при безпосередній інокуляції збудника від статевого партнера з туберкульозним епідидимітом або



Рис. 1.12. Гнійний гідраденіт

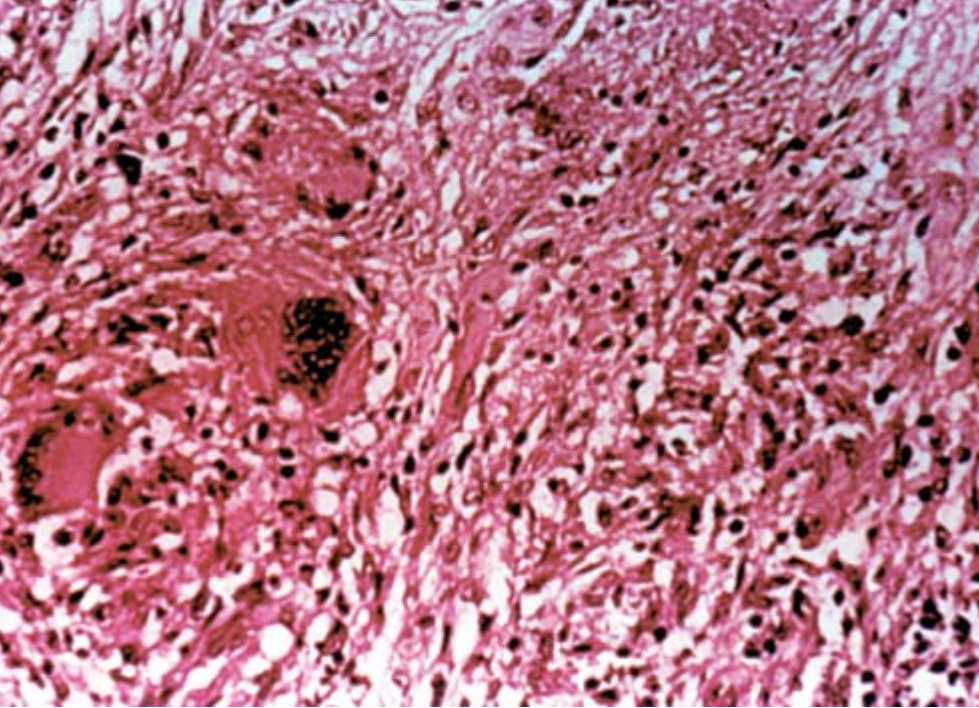


Рис. 1.13. Туберкульоз вульви (казеозна гранульома)

простатитом. Інший шлях інфікування можливий внаслідок аутоінокуляції при лімфогенній або прямій дисемінації туберкульозу маткових труб або ендометрія. Ураження маткових труб й ендометрія звичайно є наслідком гематогенного розповсюдження легеневого туберкульозу.

**Клініка і діагностика.** Туберкульоз вульви має вигляд вузлика або папули з виразкою із нерівними зазубреними краями, що локалізується на статевій губі або в ділянці присінка піхви.

**Гістологічне дослідження:** туберкульозна виразка — це казеозна гранульома (рис. 1.13). З туберкульозми через численні синуси можуть виділятися казеозні маси або гній. За допомогою спеціальних методів забарвлення (*Ziehl — Neelsen*) виявляються бацили Коха, або мікобактерії туберкульозу (*Mycobacterium tuberculosis*).

**Диференційний діагноз** проводять з неінфекційним гранулематозним вульвітом, а також гранулематозною реакцією на стороннє тіло вульви.

**Лікування** полягає в призначенні специфічних анти-туберкульозних препаратів.

**Генітальний герпес** (*Herpes genitalis*) — рецидивне, некурабельне, сексуально трансмісивне захворю-

вання, частота якого зростає. Збудником хвороби є вірус простого герпесу (*Herpes simplex virus*) типів I і II (HSV-I і HSV-II).

**Частота** нових випадків захворювання на генітальний герпес коливається від 500 000 до 2 000 000 щороку. У США генітальним герпесом уражені 45–60 млн людей. Групу ризику захворювання на генітальний герпес становлять сексуально активні молоді жінки віком 15–30 років і вагітні.

**Клініка і діагностика.** Інкубаційний період генітального герпесу не перевищує 3–7 днів. Перший епізод звичайно є найтяжчим і може супроводжуватися системними симптомами (гарячка, загальна слабкість). На шкірі вульви з'являється еритематозна висипка, що перетворюється на групу пухирців з прозорим вмістом, на червоній основі (рис. 1.14). Згодом пухирці розриваються і на їхньому місці утворюються дуже болісні виразки. Спостерігаються вульводинія, набряк вульви і збільшення регіонарних лімфатичних вузлів. Часто відзначається синхронне ураження промежини, періанальної шкіри, піхви, шийки матки і сечових шляхів. Типова первинна інфекція триває 2–6 тижнів (в середньому 19 днів). Ураження шкіри загоюються без утворення рубців.



Рис. 1.14. Генітальний герпес. Пухирці з прозорим вмістом

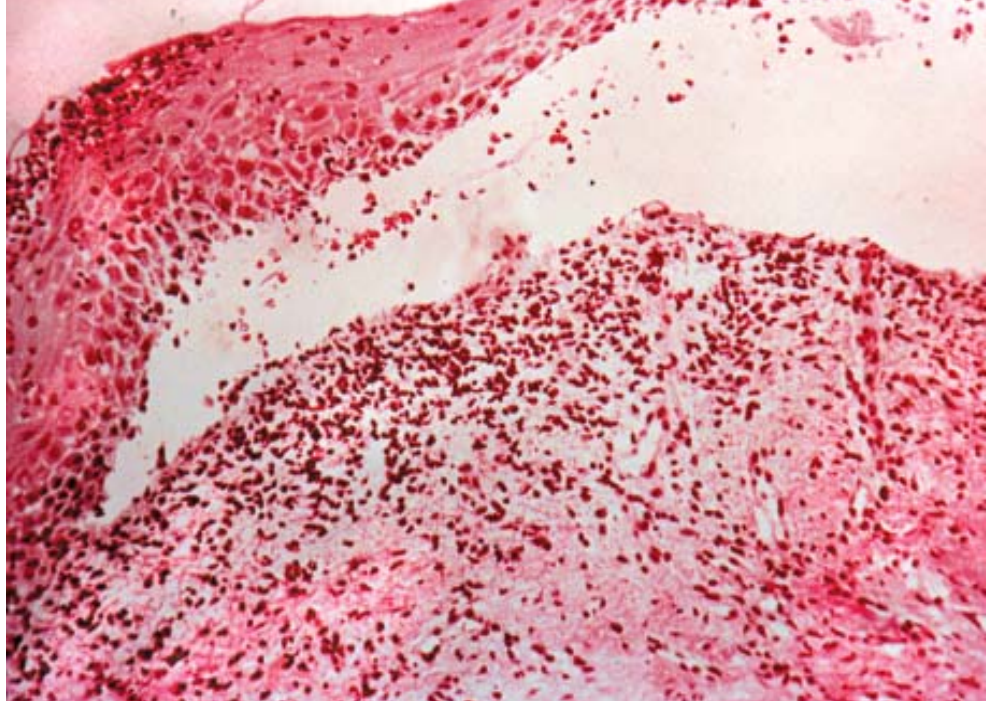


Рис. 1.15. Генітальний герпес. Лімфоцитарна інфільтрація дерми

Діагноз звичайно базується на типовій клінічній картині. Золотим стандартом діагностики є культуральне дослідження. Наявність антитіл до вірусу простого герпесу в сироватці крові багатьох жінок без вказівок на перенесений герпес свідчить про значну частоту субклінічної інфекції.

Повторний епізод герпесу (вторинний, рекурентний герпес) у 50 % пацієнок супроводжується продромальним періодом (більш протягом 0,5–48 год у сідницях, кінцівках приблизно за 5 днів до появи везикульозного висипу). Вторинний герпес звичайно має менш виразні симптоми, супроводжується меншою болісністю; лімфаденопатія розвивається рідко.

Вагітних з клінічними проявами активного генітального герпесу або позитивними результатами культурального дослідження за 2 тижні і менше до терміну пологів розроджують шляхом кесаревого розтину (майже 100%-й ризик розвитку блискавичної форми неонатального герпесу з летальним кінцем при розродженні через природні пологові шляхи).

*Гістологічне дослідження:* пухирці утворюються внаслідок відшарування епідермісу від дерми, в якій відзначається незначна лімфоцитарна інфільтрація (рис. 1.15). У клітинах епідермісу помітні характерні

інтрануклеарні включення (рис. 1.16). При цитологічному дослідженні мазків, взятих з осередків уражень і забарвлених за Папаніколау, виявляються уражені вірусом герпесу гігантські багатоядерні клітини (первинний герпес) (рис. 1.17), які можуть містити внутрішньоядерні включення, оточені слявом, так званим німбом (вторинний герпес).

*Лікування* полягає в системному призначенні ацикловіру (зовіраксу) або його аналогів; місцево застосовують противірусні мазі. При тяжкому первинному герпесі пацієнтки потребують госпіталізації та внутрішньовенного введення ацикловіру (5–10 мг/кг кожні 8 год протягом 5–7 днів). Якщо пацієнтку не госпіталізують, ацикловір призначають перорально (400 мг 3 рази на день протягом 7–10 днів та інші режими). При рецидивному герпесі проводять профілактичне лікування ацикловіром, застосовують імуномодулюючі препарати та герпетичну вакцину.

**Цитомегаловірус** може бути причиною виразкового вульвовагініту в асоціації з генітальним герпесом або інфекцією, спричиненою вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Діагноз базується на даних культурального дослідження, виявленні типових цитомегаловірус-

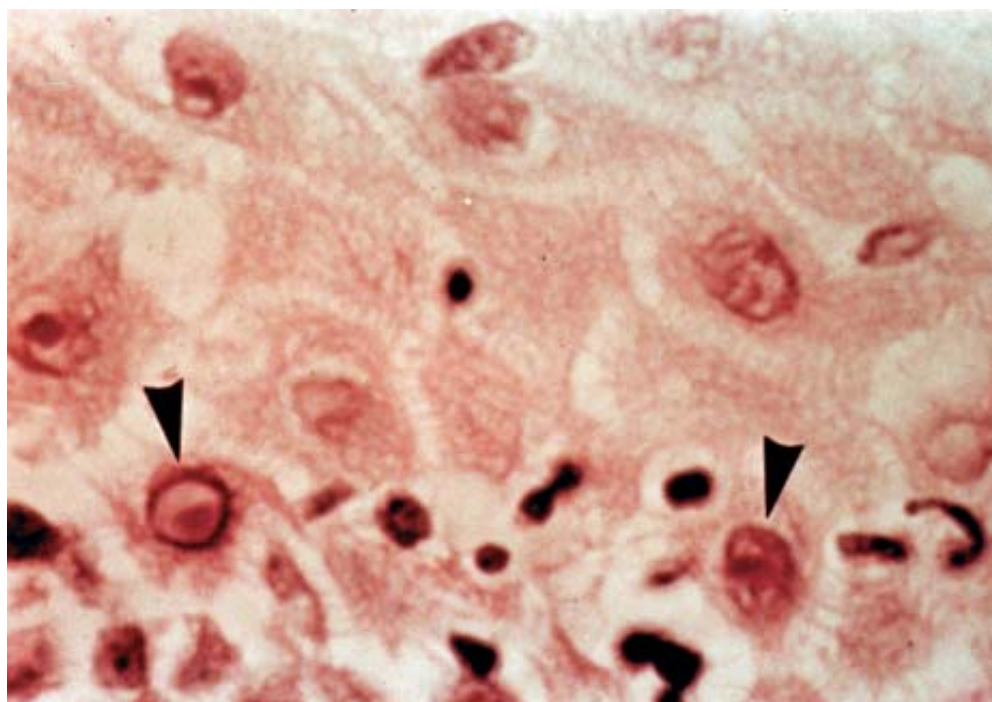


Рис. 1.16. Генітальний герпес. Інтрануклеарні включення в клітинах епідермісу (позначені стрілочками)



**Рис. 1.17.** Генітальний герпес. Інтрануклеарні включення у гігантських мононуклеарних клітинах (забарвлення за Папаніколау)

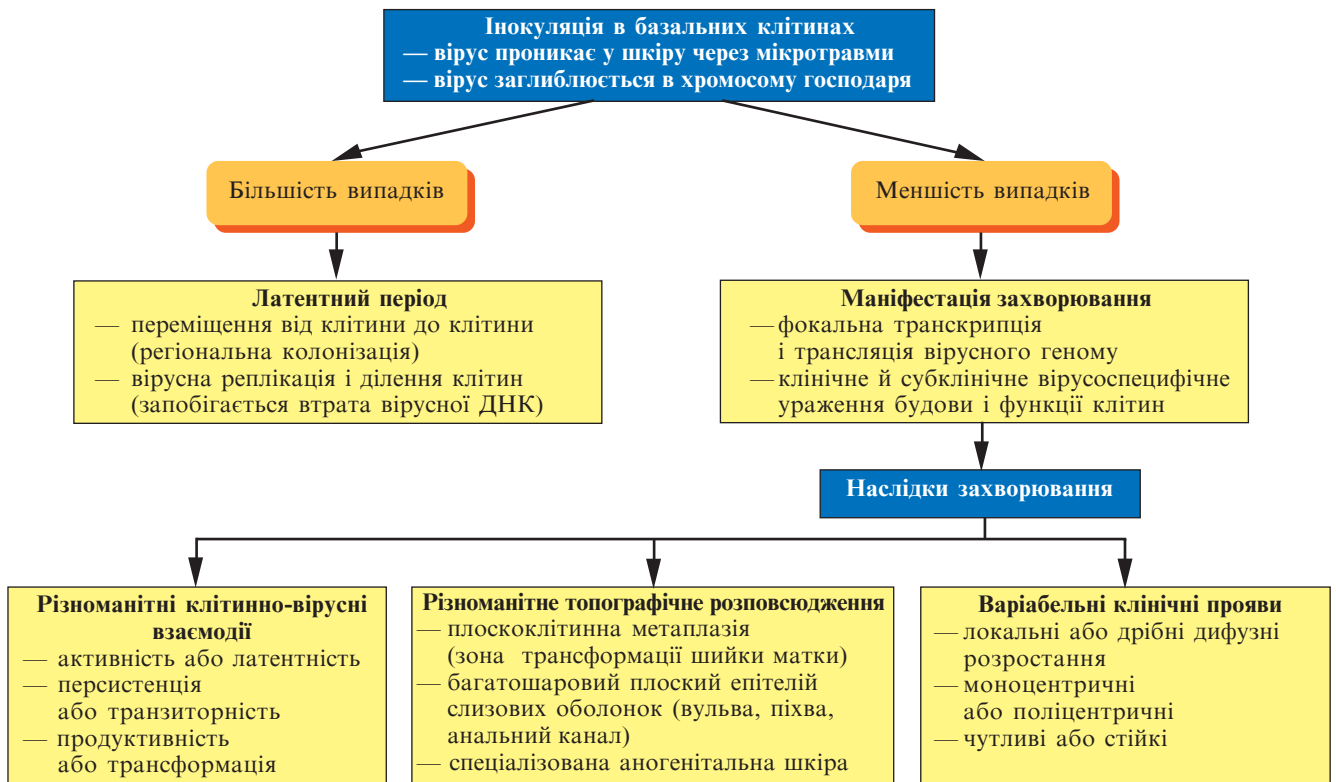
них інклюзійних тіл в епітеліальних й ендотеліальних клітинах, полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

**Гострокінцеві кондиломи вульви** — захворювання, що передається статевим шляхом і спричинюється вірусом папіломи людини (ВПЛ), звичайно тип ВПЛ 6 або, рідше, ВПЛ 11. Інтерес дослідників до ВПЛ-інфекції зумовлений онкогенним потенціалом деяких вірусів цієї групи (типи 16, 18, 45, 56 — високий ризик; 31, 33, 35, 51, 52 — середній і 6, 11, 40 — низький).

Життєвий цикл вірусу починається з інюкуляції його у клітинах базального шару епітелію в місцях, де відбувається мікротравмування. Інкубаційний період триває 1–8 місяців. Протягом періоду інкубації відбу-

вається реплікація вірусного геному. В цей період (за відсутності симптомів ураження) вірус може бути ідентифікований лише методом молекулярної гібридизації. В деяких випадках транскрипція і трансляція вірусного геному призводять до маніфестації захворювання. Після латентного періоду настає період активного росту, який триває 3–6 місяців. Вірус персистує в організмі господаря, що супроводжується типовою клінічною картиною. У 20 % випадків можлива спонтанна ремісія.

Через 9 місяців після первинного ураження однаково можливі два наслідки захворювання: тривала клінічна ремісія або рецидив і персистенція інфекції, що залежить від особливостей вірусно-клітинних вза-



**Рис. 1.18.** Патогенез генітальної папіломавірусної інфекції





Рис. 1.19. Стадії генітальної папіломавірусної інфекції

модій, топографічних взаємовідношень, клінічної тяжкості захворювання (рис 1.18, 1.19).

У клітинах, уражених папіломавірусом, експресія вірусного геному спричинює проліферацію клітин базального шару, призводить до загибелі клітин і накопичення віріонів у поверхневих шарах епітелію. Реплікація вірусної ДНК може бути виявлена методом *in situ*-гібридизації (численні внутрішньоядерні чорні гранули, найбільш помітні на поверхні епітелію). В неура-

жених клітинах експресії вірусного геному не відбувається, що призводить до абортивної інфекції. Остання, в свою чергу, може спричинювати персистуючий латентний перебіг захворювання, видужання або неопластичну трансформацію клітин (рис. 1.20).

Події в життєвому циклі ВПЛ мають гістологічну верифікацію (табл. 1.1). Синтез протеїнів і продукція інтактних вірусних частинок відбувається в дозріваючих клітинах середнього та поверхневого шарів епітелію.

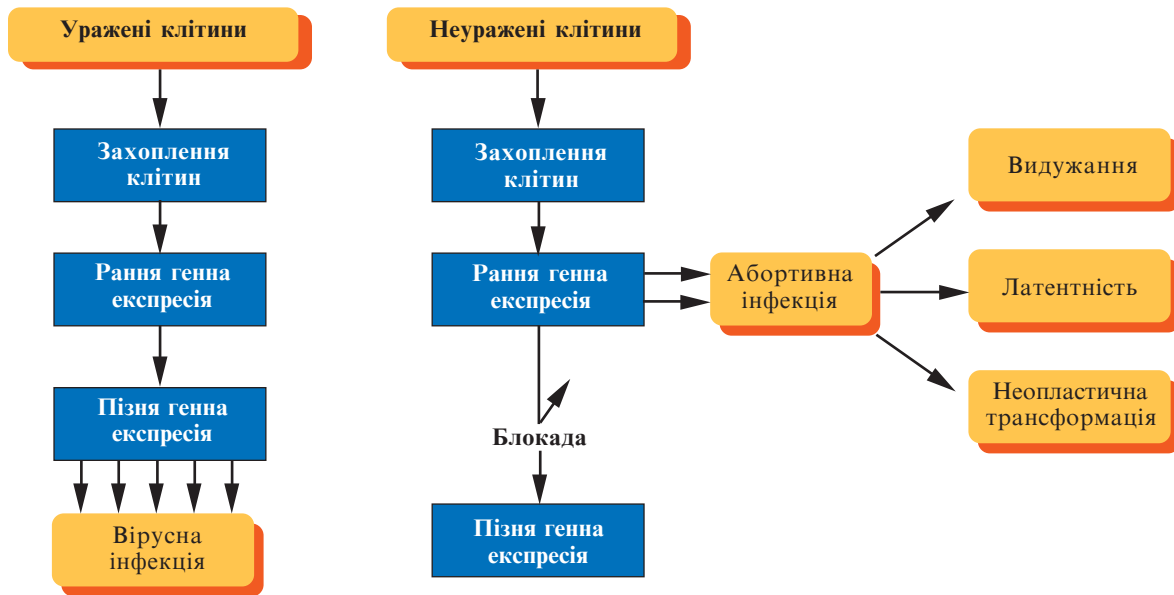


Рис. 1.20. Наслідки ВПЛ-інфекції в уражених і неуряжених клітинах

Таблиця 1.1

Життєвий цикл вірусу папіломи людини

| Події в житті вірусу  | Гістологічне відображення  |
|---|--|
| Захоплення клітин (базальний шар)   | Відсутнє   |
| Рання генна експресія (парабазальний шар)   | Мітогенний ефект (акантоз, мітози, гіперхроматизм, затримка дозрівання)<br>Початок реплікації вірусної ДНК |
| Пізня генна експресія починається в клітинах, що дозрівають (проміжний шар)           | Початок цитопатичної дії вірусу (легкий койлоцитоз)  |
| Пізня генна експресія в остаточно диференційованих клітинах (верхня третина епітелію) | Виразний ядерний колапс і вакуолізація<br>Початок накопичення віріонів                                     |



Рис. 1.21. Гострокінцеві кондиломи вульви

**Клініка і діагностика.** В зоні первинного ураження виникають поодинокі, або, частіше, численні гострокінцеві епітеліальні розростання, які виступають над шкірою вульви (рис. 1.21). Неускладнені гострокінцеві кондиломи вульви здебільшого є безсимптомними. Первинна кондилома звичайно найбільша (завдовжки 10–20 мм і діаметром 2–3 мм). Гострокінцеві кондиломи частіше спостерігаються у молодих жінок і під час вагітності. Типовою локалізацією гострокінцевих кондилом є присінок піхви, медіальна поверхня великих статевих губ. Кондиломи вульви часто супроводжуються кондиломами промежини, періанальної шкіри та слизової оболонки уретри (прогресують шляхом аутоінкуляції). В 50 % випадків гострокінцеві кондиломи виявляються в інших місцях жіночого генітального тракту (піхва, шийка матки). Ці ураження можуть бути пов'язані з премалігнізуючими змінами або розвитком інвазивного плоскоклітинного раку нижніх відділів генітального тракту. Гострокінцеві кондиломи можуть прогресувати до інтраепітеліальної неоплазії вульви (VIN) або до інвазивної плоскоклітинної карциноми, особливо у пацієнок з імуносупресією.

**Мікроскопічне дослідження:** гострокінцеві кондиломи складаються з папілярних структур, розміщених

на зрілому багатошаровому плоскому епітелії, який містить різну кількість кератину. З'являються чітко окреслені «язики», з яких починається ріст папілом. Епітелій підтримується нижнім фіброваскулярним ядром (рис. 1.22). Цитоплазма епітеліальних клітин звичайно вакуолізована. Можуть траплятися пікнотичні та диспластичні клітини, особливо при аплікації подофіліну (рис. 1.23). Патогномонічною рисою кондилом є наявність койлоцитів у поверхневих шарах епітелію. Койлоцити — це ВПЛ-інфіковані кератиноцити, що дуже варіюють за розмірами і мають перинуклеарне сьйво («німб»), різне за розмірами і формою. Перинуклеарне сьйво оточене периферичною зоною з конденсованої цитоплазми. Койлоцити характеризуються гіперхромними, зернистими або «брудними», розширеними чи зморщеними ядрами з нерівними контурами (*койлоцитарна атипія*). Звичайно це двоядерні та багатоядерні койлоцити. В нижній третині епітелію можна помітити мітози. Експресія МІВ-1 у верхніх двох третинах епітелію є типовою і може допомогти в діагностиці субклінічної папіломавірусної інфекції.

Деякі автори вважають типові кондиломи еквівалентом інтраепітеліальної неоплазії вульви I ступеня (VIN 1).



Рис. 1.22. Фіброваскулярне ядро кондиломи

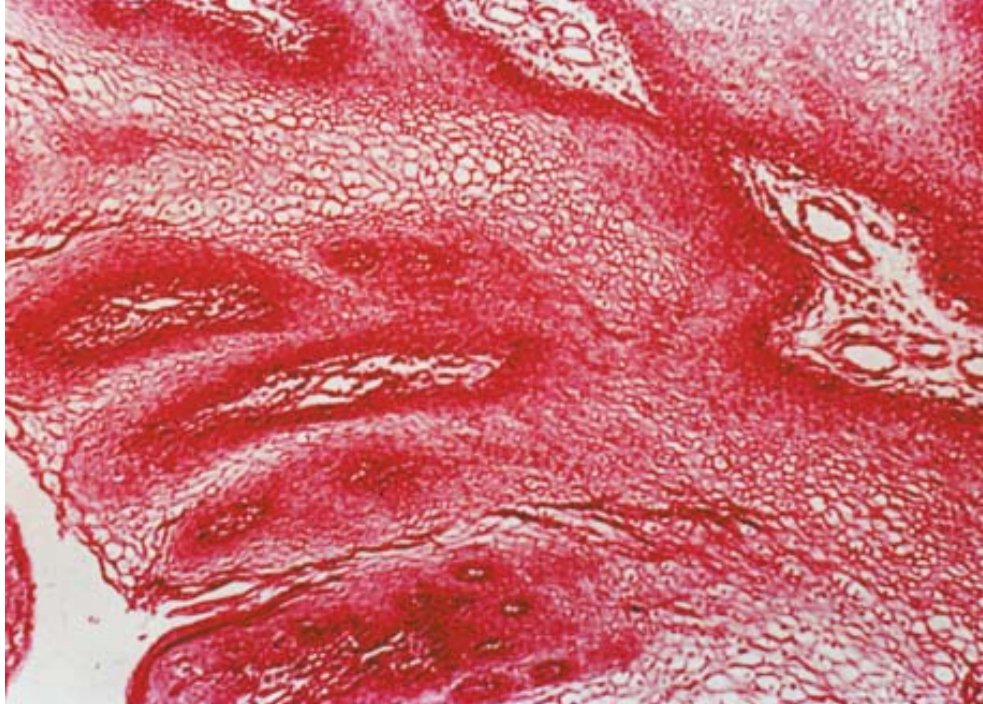


Рис. 1.23. Гострокінцеві кондиломи вульви. Пікнотичні та диспластичні клітини

Диференційний діагноз проводять з верукозною VIN і верукозною інвазивною плоскоклітинною карциномою. На відміну від типових кондилом, карцинома має значний ступінь ядерної атипії, велику кількість мітозів, часто аномальних, які розповсюджуються на середній і верхній шари епітелію. При інвазивній верукозній карциномі додатково виявляються ознаки клітинної інвазії.

Лікування гострокінцевих кондилом вульви полягає в застосуванні аплікації подофіліну, кріо- та електрокаутеризації, лазерної вапоризації, імунотерапії препаратами та індукторами інтерферону. Перспективи в лікуванні пов'язують із розробкою специфічної вакцини.

При так званому **вестибулярному папіломатозі** плоскоклітинні папіломи є меншими за типові кондиломи, виникають переважно в присінку піхви і не мають ознак койлоцитарної атипії і гіперкератозу.

**Контагіозний моллюск** (*molluscum contagiosum*) — вірусне безсимптомне захворювання, що спричинюється ДНК-вірусом (поксвірусом) і може передаватися статевим шляхом. Характеризується появою на шкірі маленьких твердих «воскових» папул діаметром 1–5 мм з пупкоподібним центром, переважно згрупова-

них (рис. 1.24). Захворювання частіше уражає імуноскомпрометованих осіб. Інкубаційний період триває 2–7 тижнів.

*Гістологічне дослідження:* виявляється виражений акантоз, епітелій втягується в дерму з утворенням численних щільно розміщених грушоподібних мас (рис. 1.25). В епітеліальних клітинах утворюються інклюзійні тільця. Ці тільця поступово збільшуються в розмірах, досягають поверхні клітини і виштовхують ядро на один бік. Уражені клітини десквамуються з поверхні шкіри, що призводить до типового пупкоподібного вигляду папул.

*Лікування:* використовують кюретаж папул, кріохірургію або електрокаутеризацію. Можливий спонтанний регрес уражень.

**Некротизуючий фасціт** — інфекційне некротизуюче захворювання, яке спричинюється змішаною синергічною бактеріальною флорою і може охоплювати вульву. Захворювання часто пов'язане з цукровим діабетом й атеросклерозом.

Некротизуючий фасціт може починатися з появи еритеми, набряку вульви і болю (вульводінії). Він швидко прогресує, спостерігається потемніння шкіри,

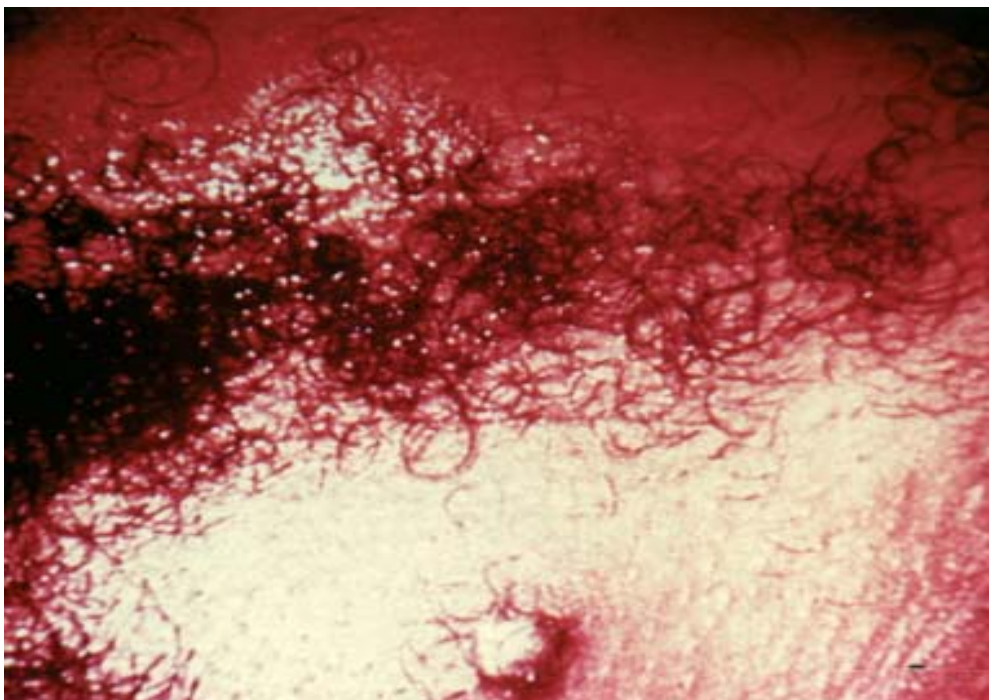


Рис. 1.24. Контагіозний моллюск. «Воскові» папули на шкірі вульви

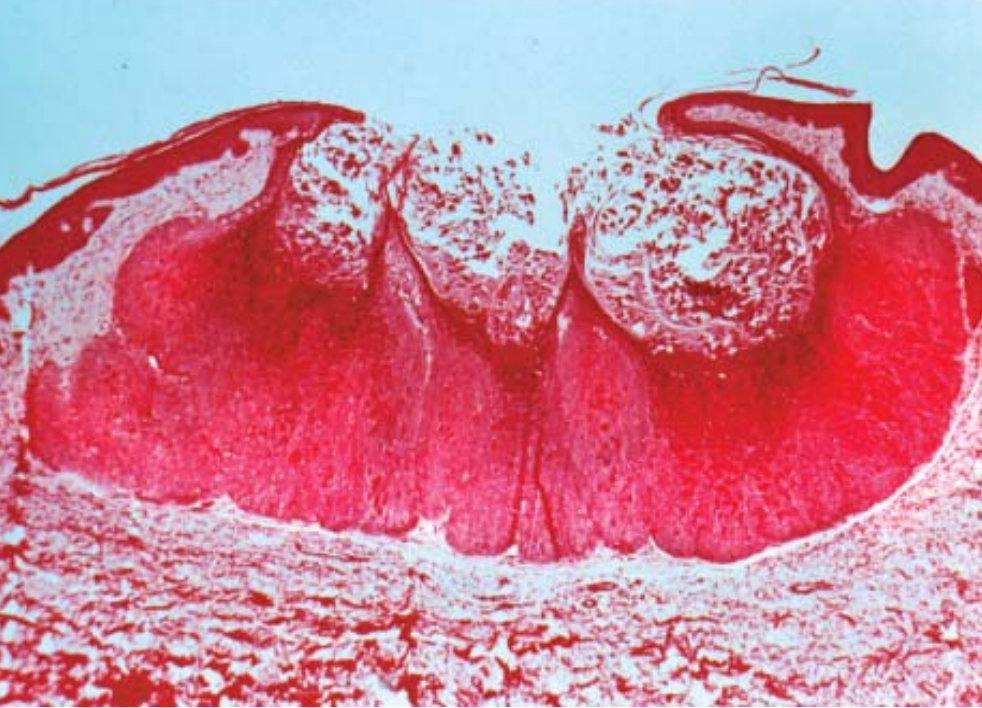


Рис. 1.25. Контагіозний моллюк. Акантоз

утворення пухирів, некрозів. Захворювання інколи має зв'язок із синдромом токсичного шоку. Інфекція може бути фатальною за відсутності термінової широкої ексцизії уражених тканин й антибіотикотерапії.

**Прогресуюча бактеріальна синергічна гангрена** відрізняється від фасціїту більш повільним прогресуванням і менш тяжкими симптомами, хоча може розповсюджуватися на фасцію. Гангрена частіше розвивається в післяопераційних ранах, тимчасом як фасціїт звичайно виникає в місцях мінімальної травми.

**Змішані інфекції.** Хронічні інфекції вульви та періанальної шкіри звичайно спричинюються грибами (кан-

диди, дерматофіти) і, менш часто, бактерією *Corynebacterium minutissimum*, яка спричинює *erythrasma*.

## Кісти

**Епідермальна кіста вульви** (рис. 1.26) частіше виникає в ділянці великих статевих губ внаслідок обструкції проток сальних залоз або має травматичне походження (після епізіотомії). Діаметр кісти звичайно не перевищує 1–5 см, вона вкрита гладким шаром зроговілого плоского епітелію (рис. 1.27) і має сироподібний жирний вміст.

Лікування полягає в ексцизії кісти.

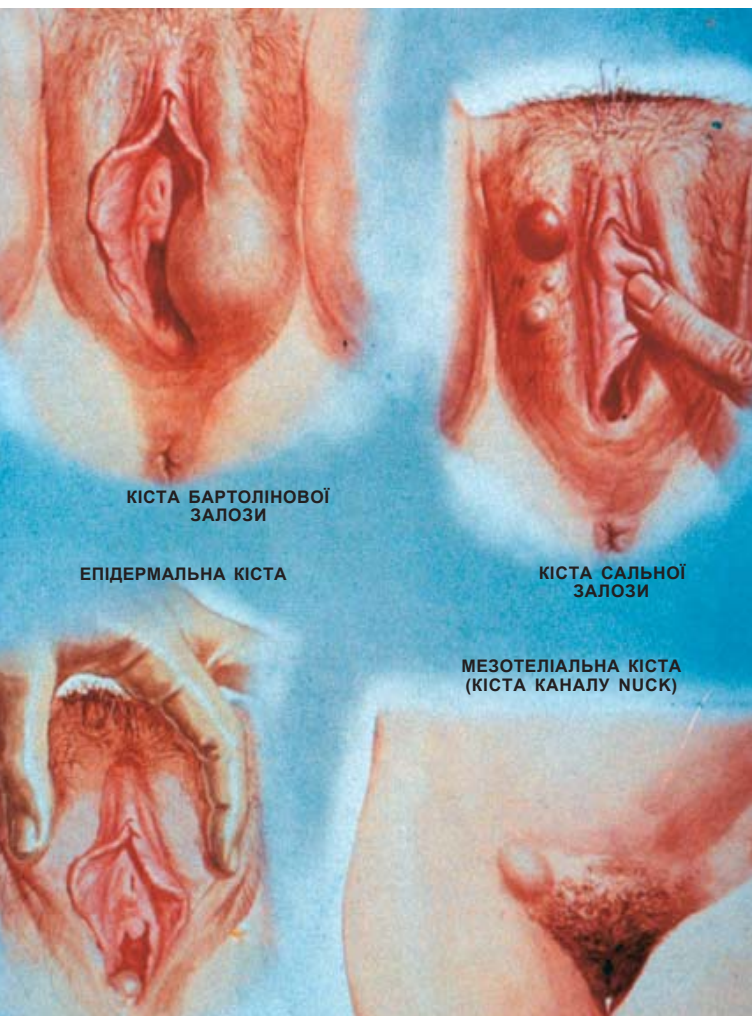
**Кіста бартолінової залози** утворюється внаслідок обструкції присінкового отвору вивідної протоки залози з її дилатацією і накопиченням секрету (рис. 1.26, 1.28). Якщо не відбувається реінфікування, кіста бартолінової залози звичайно є безсимптомною.

**Мікроскопічне дослідження:** стінка кісти представлена фіброзною тканиною і може бути вистелена багат шаровим плоским, перехідним (рис. 1.29), циліндричним муцинозним, сплюсненим неспецифічним епітелієм або їх комбінацією (рис. 1.30).

При піогенній інфекції (неспецифічна флора, гонококи, хламідії тощо) можливе формування абсцесу бартолінової залози (рис. 1.31). При розкритті абсцесу вміст кісти проривається через навколишні тканини, що спричинює в них виражену запальну реакцію.

Лікування полягає в марсупіалізації або енуклеації кісти.

**Кіста сальної залози** може виникати в ділянці великих або малих статевих губ внаслідок оклюзії вивідної протоки з подальшим накопиченням секрету, що призводить до ретенційного утворення, яке містить епітеліальний детрит або жирові маси (див. рис. 1.26). Такі кісти рідко досягають розмірів волоського горіху, можуть бути поодинокими або численними. Кісти саль-



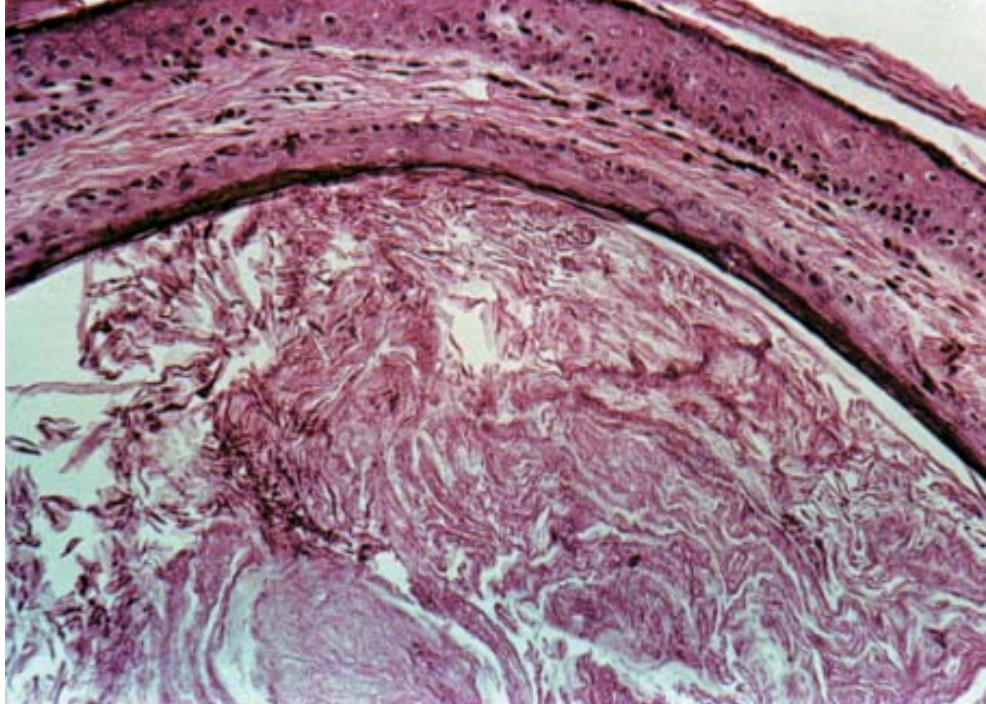
КІСТА БАРТОЛІНОВОЇ ЗАЛОЗИ

ЕПІДЕРМАЛЬНА КІСТА

КІСТА САЛЬНОЇ ЗАЛОЗИ

МЕЗОТЕЛІАЛЬНА КІСТА (КІСТА КАНАЛУ НУК)

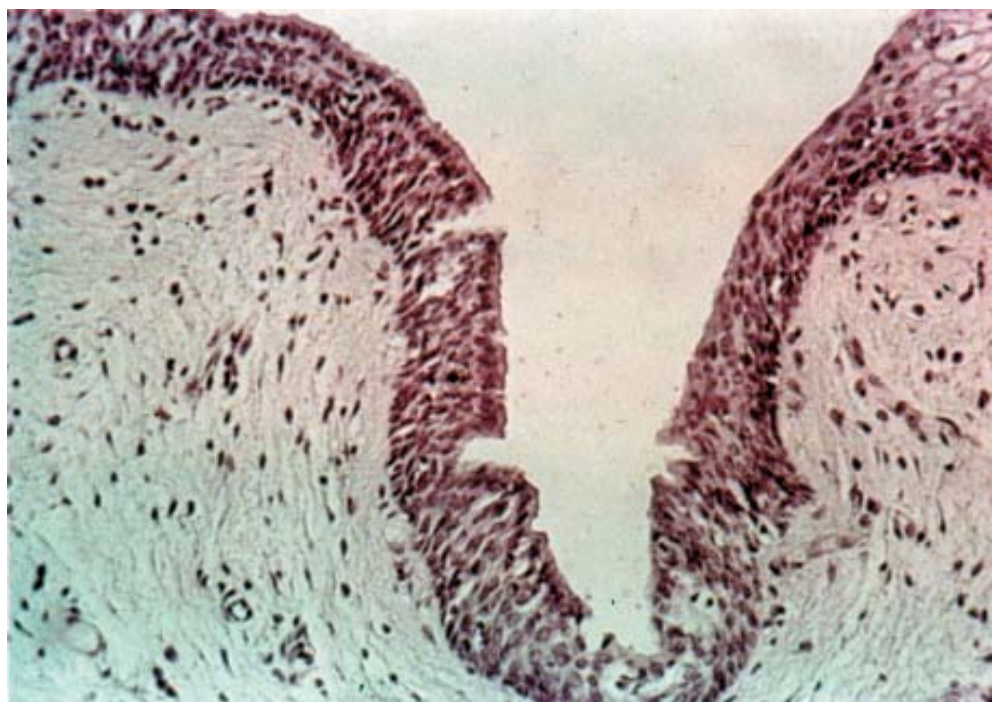
Рис. 1.26. Кісти вульви



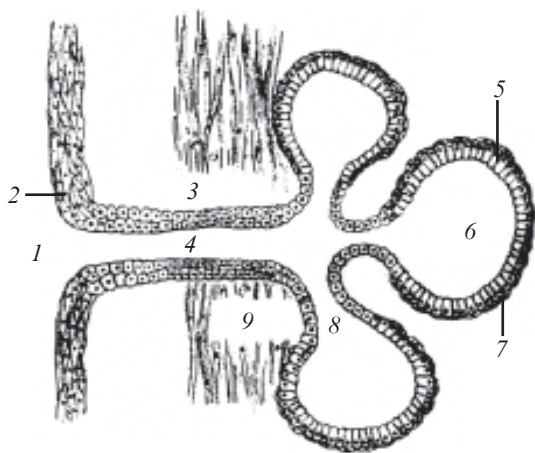
*Рис. 1.27.* Епідермальна кіста вульви



*Рис. 1.28.* Кіста бартолінової залози



*Рис. 1.29.* Кіста бартолінової залози. Стінка кісти вистелена перехідним епітелієм



**Рис. 1.30.** Гістологічні компоненти бартолінової залози:

1 — піхва; 2 — багатошаровий плоский епітелій; 3 — перехідний епітелій; 4 — вивідна протока залози; 5 — муцинозний циліндричний епітелій; 6 — ацинус; 7 — міоепітеліальні клітини; 8 — кубоїдальний епітелій проток; 9 — гладком'язові волокна

них залоз помірно тверді, відносно рухливі і можуть бути безсимптомними за відсутності інфікування; при приєднанні вторинної інфекції вони стають болісними, червоніють, можливе утворення фурункулів.

*Лікування* хірургічне.

**Муциозна та війчаста вестибулярна кіста** — звичайно поодинокі, часом болісне підшкірне утворення в присінку піхви, що може розвиватися з малих вестибулярних (присінкових) залоз (похідних урогенітального синуса). Кісти трапляються переважно в репродуктивному віці. Їхній діаметр менш ніж 3 см, вони вистелені одним шаром циліндричного муцинозного чи війчастого епітелію або утворені з епітелію обох типів (рис. 1.32). У вестибулярній кісті можлива локальна плоскоклітинна метаплазія епітелію.

**Мезотеліальна кіста (кіста каналу Nuck)** виникає внаслідок дилатації не повністю облітерованого вагінального відростка очеревини. Мезотеліальна кіста звичайно розташовується у верхній половині великої статевої губи в пахвинному каналі, але може простягатися вздовж круглої зв'язки матки (див. рис. 1.26). Мезотеліальна кіста може поєднуватися з пахвинною

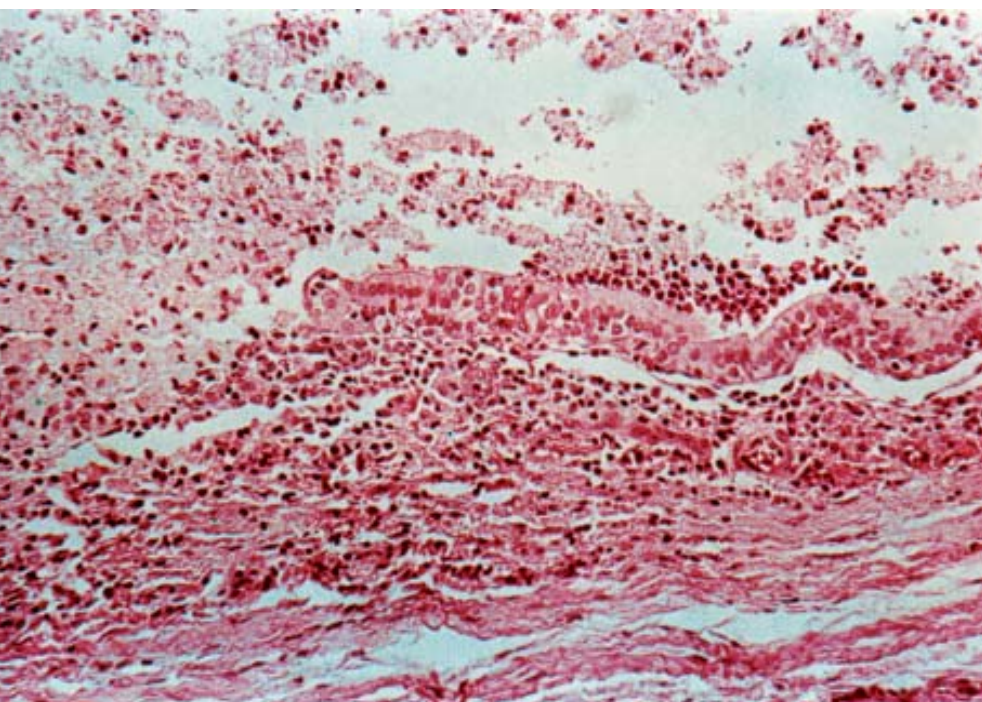
грижею або потребує диференційної діагностики з нею.

**Мезонефральна кіста**, схожа на мезонефральну кісту піхви, дуже рідко може виникати в латеральних відділах вульви.

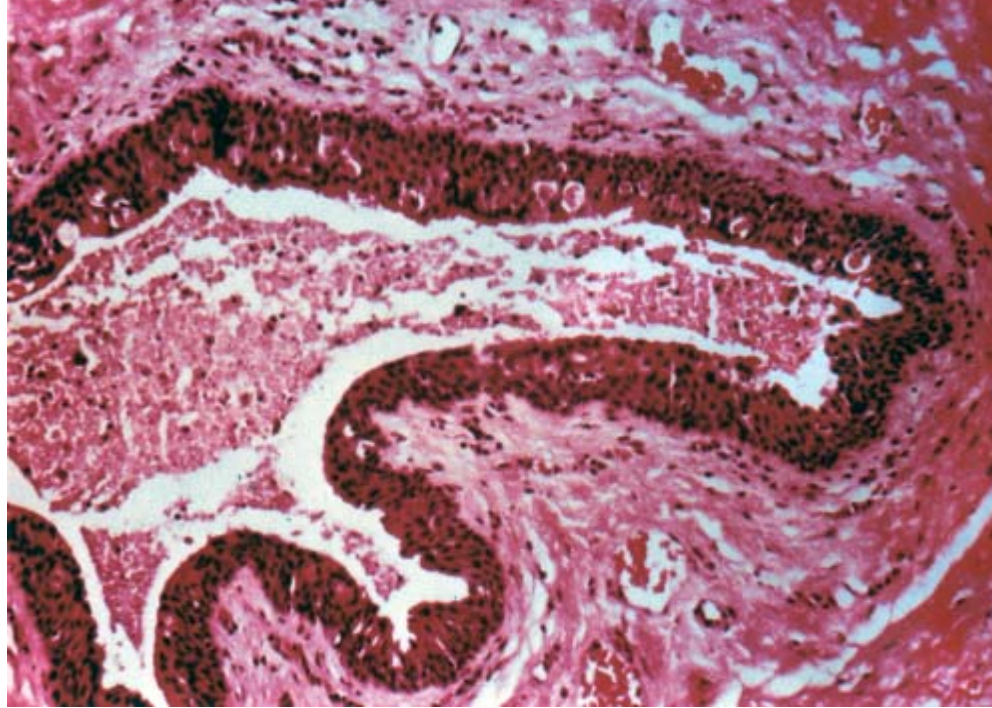
**Кіста з ектопічної тканини грудної залози** теоретично може виникати в будь-якому місці вздовж ембріональних молочних ліній, включаючи вульву. В більшості випадків ектопічна тканина грудної залози локалізується в товщі великої статевої губи (унілатерально або білатерально) і представлена солідними або кістозними підшкірними масами, діаметр яких може досягати 8 см. Захворювання виявляється в пубертатному періоді, але найчастіше діагностується під час вагітності. У післяпологовому періоді може спостерігатися регресія кісти. У жінок 50–60 років доброякісні і злоякісні пухлини можуть утворюватися з ектопічної тканини грудної залози.

*Лікування* полягає в ексцизії кісти.

**Інші кісти з ектопічної тканини.** Описано кісту вульви з ектопічної тканини слинної залози з компонентом респіраторного епітелію і хрящової тканини (хористо-



**Рис. 1.31.** Кіста бартолінової залози з абсцедуванням



*Рис. 1.32.* Муцинозна кіста при-  
сінка піхви, вистелена одним шаром  
циліндричного муцинсекретуючого  
епітелію

ма), а також кісту вульви з тканини ободової кишки (слизова оболонка з підлеглими гладкими м'язами й гангліозними клітинами).

### Циркуляторні розлади

**Варикоз вульви** (рис. 1.33) трапляється переважно у вагітних жінок в останні місяці вагітності і має зв'язок із загальною хронічною венозною недостатністю. Захворювання може супроводжуватися значною крововтратою при травмі вульви під час пологів. У таких пацієнток часто відзначається супровідний варикоз вен нижніх кінцівок. Варикоз вульви в більшості випадків зменшується або зникає після пологів, але при наступних вагітностях звичайно повторюється і може бути виражений більшою мірою.

*Лікування* полягає в призначенні препаратів, що зміцнюють судинну стінку, еластичному бинтуванні нижніх кінцівок.

**Набряк вульви** — рідкісне ускладнення в жінок у репродуктивному періоді, яке може бути проявом загального набряку (анасарки) при прееклампсії тяжкого ступеня (рис. 1.34); клінічно вузького таза при тривалих пологах; гематоми в післяпологовому та післяопераційному періодах після гінекологічних операцій; тяжкого кандидозного або алергічного вульвовагініту, нерідко при цукровому діабеті.

Збільшення вульви спочатку може бути ледь виражене і поступово зростає. Особливо розпухають і напружуються малі статеві губи, які можуть набувати синювато-багрового забарвлення. Зникає чітка межа між великими і малими статевими губами (див. рис. 1.34).

*Мікроскопічне дослідження:* відзначається едематозна трансформація м'яких тканин вульви (переважно сполучної тканини).

*Лікування* полягає в курації основного захворювання.

### Доброякісні пухлини

**Гемангіома** звичайно є природженою. Різні типи гемангіом можуть уражати вульву. Найчастіше це капілярна або кавернозна гемангіома.

*Клініка і діагностика.* Пухлина має вигляд маленького м'якого червоного утворення, що підвищується над поверхнею шкіри. Діаметр його від кількох міліметрів до кількох сантиметрів. Кавернозна гемангіома діагностується в перші місяці життя і звичайно збільшується в розмірах до 1,5–2-річного віку дитини. Можлива спонтанна інволюція. Кавернозні гемангіоми вульви можуть досягати великих розмірів, бути ба-



*Рис. 1.33.* Варикоз вульви



Рис. 1.34. набряк вульви при пре-еклампсії

гатовчасточковими, багрового кольору, але в більшості випадків вони є безсимптомними. У разі травмування може виникнути кровотеча.

*Гістологічне дослідження:* відзначаються численні великі, нерівномірні, наповнені кров'ю простори, що розміщуються на одному шарі ендотеліальних клітин (рис. 1.35). Стінки кровоносних судин стовщені за рахунок надмірного росту адвентиційних клітин. Судини мають тенденцію до розгалуження в підшкірному жировому шарі, підлеглий фасції та м'язах.

*Лікування* полягає у хірургічному видаленні, кріокаутеризації або лазерній вапоризації пухлини. Хірургічне лікування звичайно відкладається, тому що спроба видалення кавернозної гемангіоми може призвести до катастрофічної крововтрати. В окремих випадках для лікування може бути використаний аргонний лазер.

**Лімфангіома** — рідкісна пухлина, яка в 2/3 випадків локалізується у шкірі або на слизових оболонках. Мікроскопічне дослідження свідчить, що вона утворена варіабельними за розмірами лімфатичними просторами (каналами), заповненими світлою рідиною з еозинофільним зернистим осадом, які розміщуються на одному шарі ендотеліальних клітин (рис. 1.36).

**Папілярна гідраденома** (*hidradenoma papilliferum*) — відносно рідкісна доброякісна пухлина апокринних залоз. Виявляється в жінок у репродуктивному та пременопаузальному віці. Типовою локалізацією гідраденоми є статеві губи або складка між великою і малою статевими губами (рис. 1.37). Пухлина звичайно безсимптомна, має вигляд вузлика, діаметр якого рідко перевищує 1–2 см (хоча може досягати 8 см), і розміщується в дермі, але може випинатися через отвір протоки апокринної залози. Діагноз базується на даних гістологічного дослідження.

*Мікроскопічне дослідження:* пухлина має папілярну структуру з різною кількістю залозистих елементів, що вкриті внутрішнім шаром світлих кубоїдальних епітеліальних клітин і зовнішнім — міоепітеліальних клітин (рис. 1.38). Епітелій апокринного типу складається з великих клітин, інтенсивно забарвлених у рожевий колір, з еозинофільною цитоплазмою (рис. 1.39). В епітеліальних клітинах можуть спостерігатися деякі атипові риси (мітози), стратифікація епітелію.

*Лікування* полягає в ексцизії пухлини.

**Гранулярно-клітинна пухлина (шваннома)** — доброякісна пухлина, що походить з оболонки периферич-

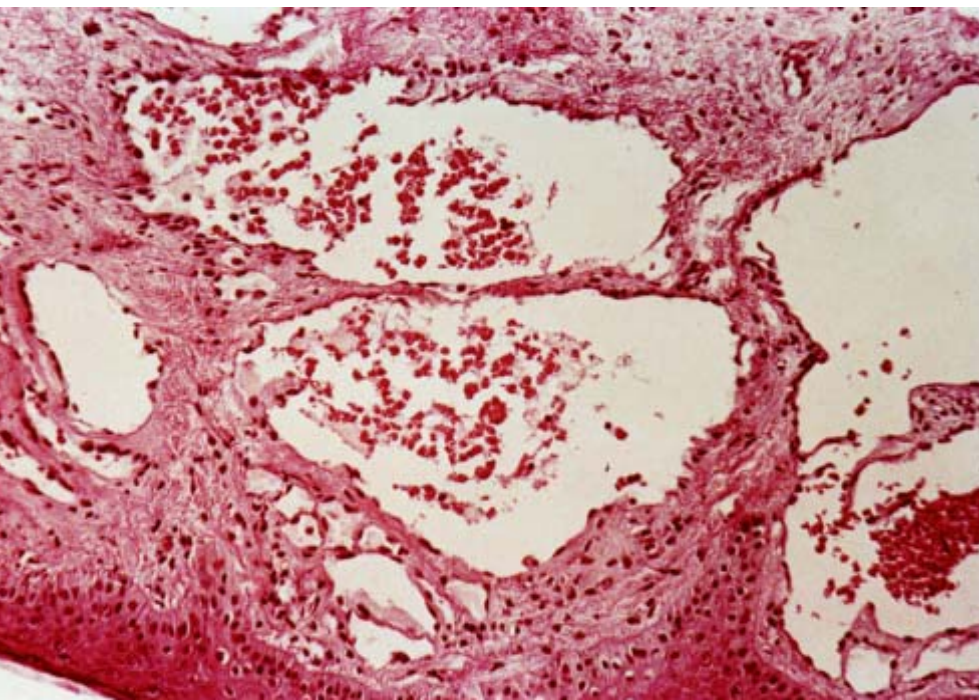
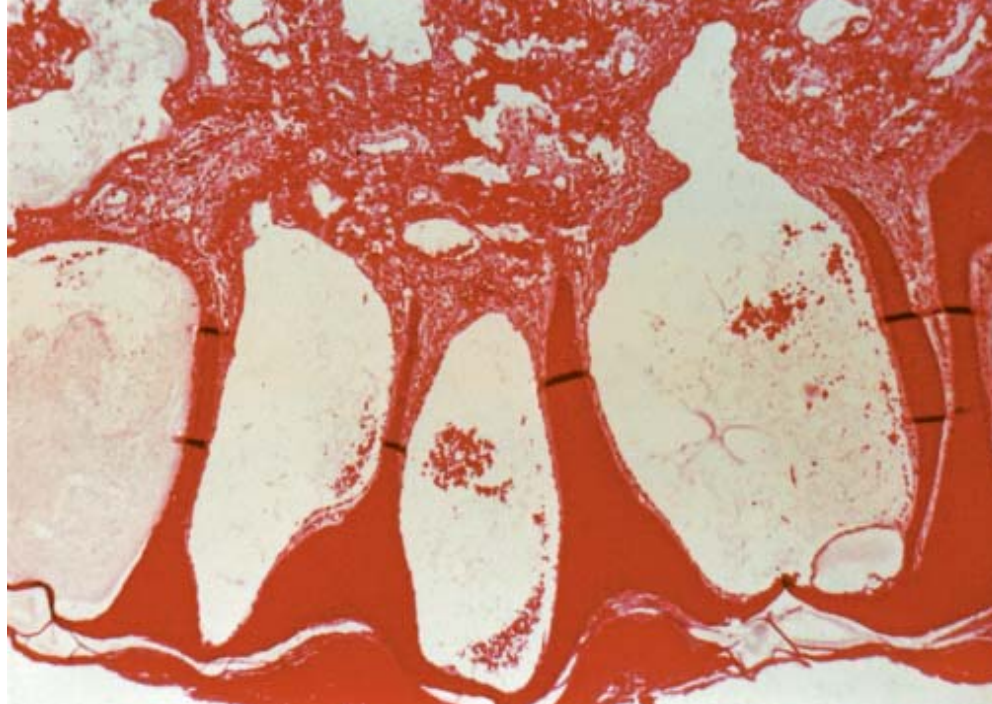


Рис. 1.35. Кавернозна гемангіома вульви. Вистелені ендотелієм, наповнені кров'ю канали



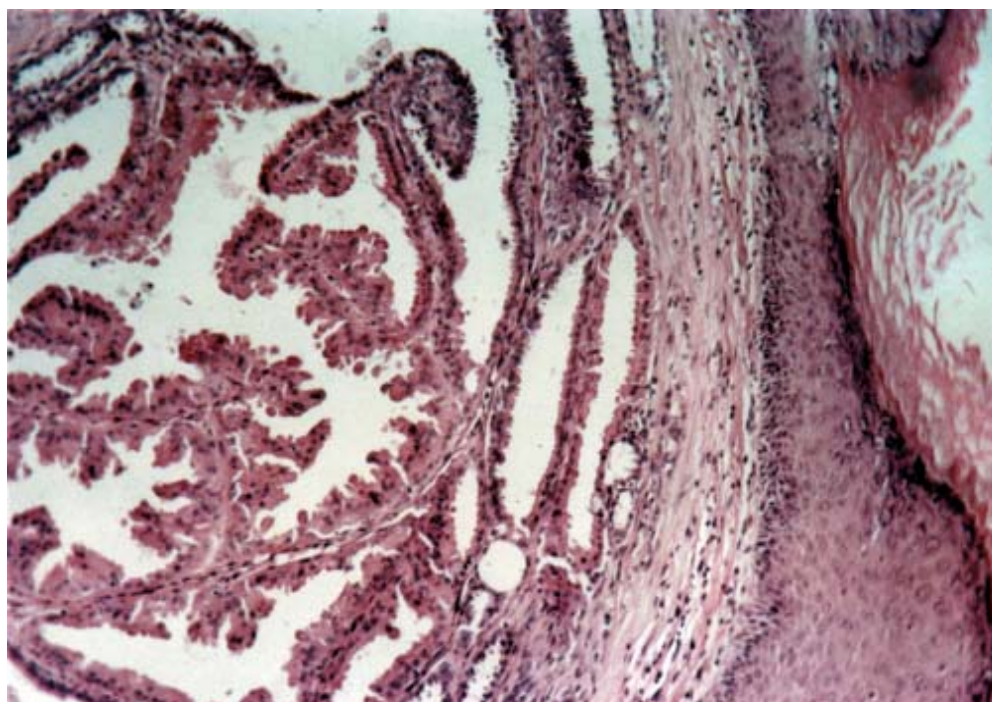
*Рис. 1.36.* Лімфангіома вульви. Лімфатичні канали, наповнені світлою рідиною з еозинофільним зернистим осадом

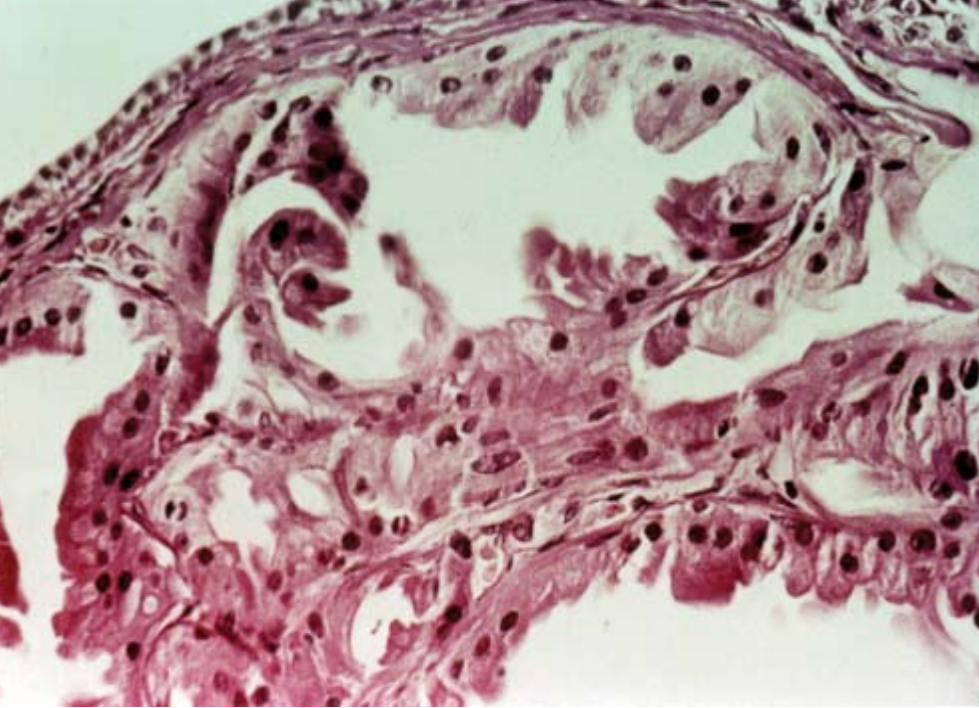


*Рис. 1.37.* Папілярна гідраденома вульви



*Рис. 1.38.* Папілярна гідраденома вульви. Внутрішній шар кубоїдальних клітин і зовнішній шар міоепітеліальних клітин





**Рис. 1.39.** Папілярна гідраденома вульви. Епітелій апокринного типу

них нервів (оболонки Шванна) і може локалізуватися в ділянці вульви. Пухлина виявляється в жінок у репродуктивному і постменопаузальному віці і представлена одним або групою підшкірних вузликів діаметром до 4 см, що звичайно розміщуються на великих статевих губах, але можуть уражати клітор або промежину (рис. 1.40).

*Мікроскопічне дослідження:* пухлина складається з «гнізд» і смуг великих багатогранних клітин, цитоплазма яких вивонена численними еозинофільними гранулами (рис. 1.41). Ядра темні, розміщені центрально, можуть бути великими або маленькими. Групи клітин відмежовані смугами колагенових волокон. Епітелій, що вкриває пухлину, може виявляти риси псевдоепітеліоматозної (псевдокарциноматозної) гіперплазії, що часом потребує проведення диференційної діагностики з високодиференційованим плоскоклітинним раком вульви.

*Лікування* полягає у широкій ексцизії пухлини (на 2 см від межі нормальної шкіри).

**Фіброма і ліпофіброма** — доброякісні пухлини, які можуть варіювати за розмірами. Фіброма вульви, або фіброепітеліальний поліп, звичайно має ніжку, білуватий або сіруватий колір, м'яка на дотик. Утворена

фіброзною тканиною, вкритою зморщеним епідермісом (рис. 1.42).

*Мікроскопічне дослідження:* виявляються пакети фіброцитів, нерідко разом із ліпоцитами. В деяких випадках між фіброзними волокнами розміщується жирова тканина, яка може переважати над фіброзним компонентом (ліпофіброма).

*Лікування* хірургічне.

**Плоскоклітинна папілома (акрохордон)** — м'яка, поліпоподібна пухлина, що частіше локалізується на верхньо-внутрішній поверхні стегна, латеральній частині великих статевих губ або в ділянці лобка.

*Гістологічне дослідження:* пухлина вкрита зрілим багат шаровим плоским епітелієм з ознаками гіперкератозу, під яким розміщується слабо виражена, трохи едематозна фіброзна строма, яка може містити судини і жир (рис. 1.43).

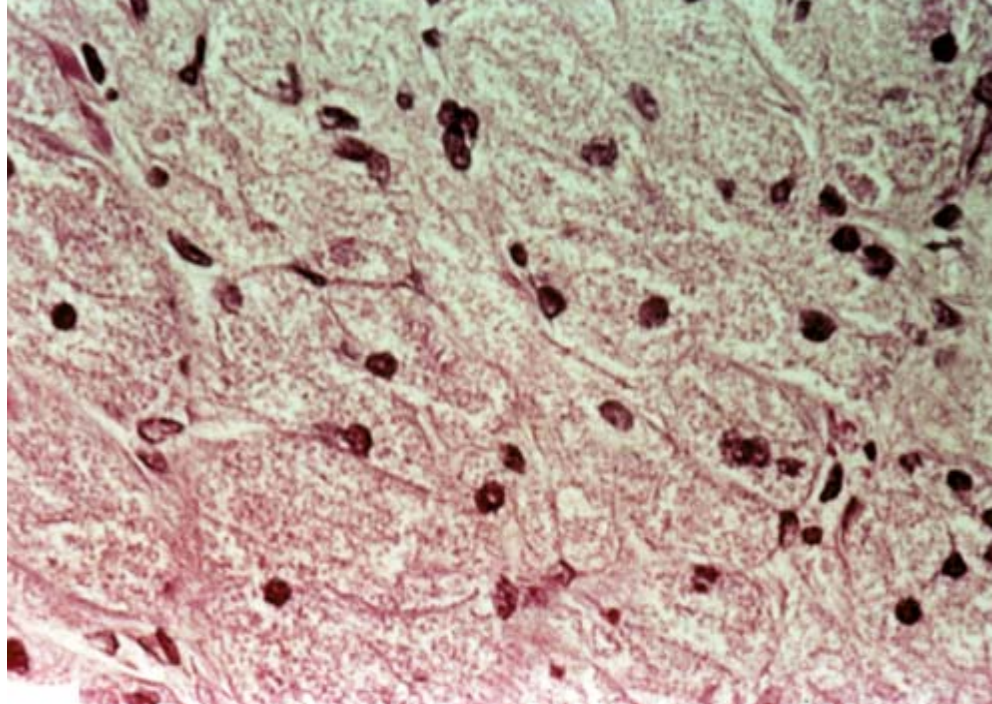
*Лікування* за відсутності симптомів (подразнення, вторинне запалення) звичайно не потребує.

**Карункула сечівника (уретри)** — виникає в жінок у постменопаузі внаслідок пролапсу слизової оболонки уретри з подальшим запаленням (ектропіон задньої стінки сечівника). Розвивається вторинно на фоні ат-



**Рис. 1.40.** Гранулярно-клітинна пухлина вульви (шваннома)

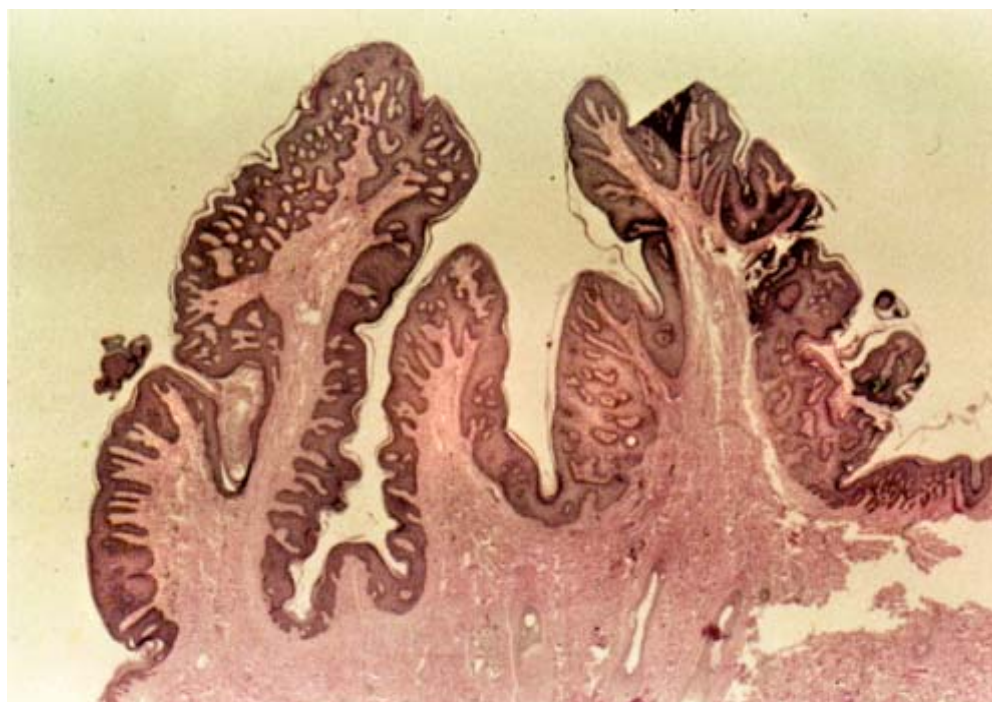
*Рис. 1.41.* Гранулярно-клітинна пухлина вульви (шваннома). «Гнізда» і смуги великих багатограних клітин з еозинофільними гранулами

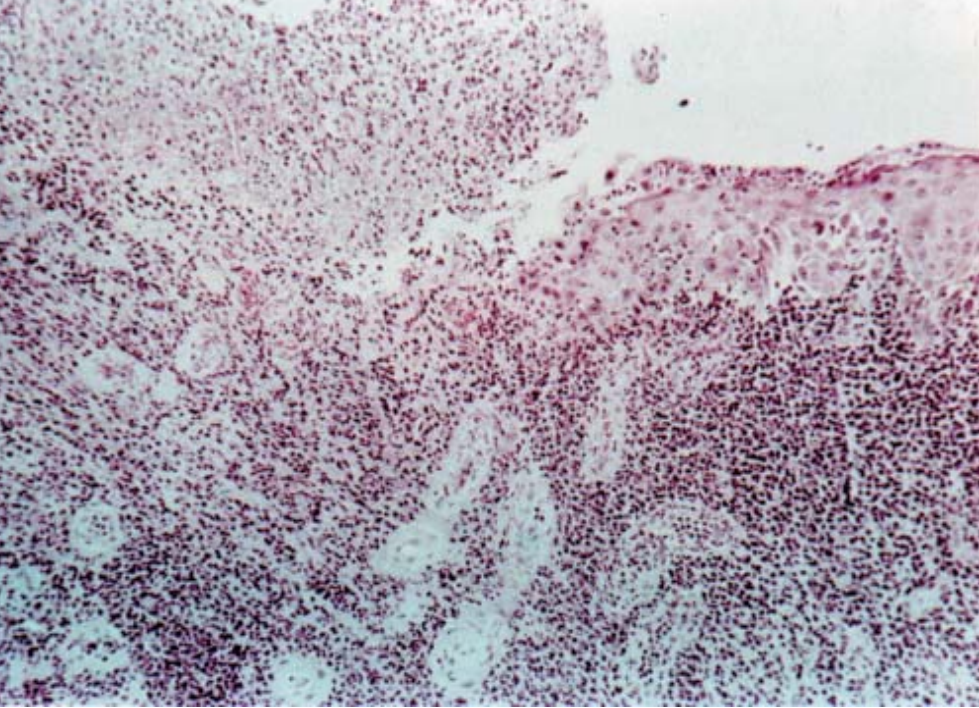


*Рис. 1.42.* Фіброма вульви (фібро-епітеліальний поліп)



*Рис. 1.43.* Плоскоклітинна папілома вульви. Зрілий багатoshаровий плоский епітелій і фіброзна строма





**Рис. 1.44.** Карункула сечівника (уретри). Ульceraція поверхневого епітелію, телеангіектазії і виразна лімфоцитарна та плазмоцитарна інфільтрація

рофії вульвовагінальної тканини. Зовнішній отвір сечівника набуває червоного забарвлення, його діаметр збільшується від кількох міліметрів до 1 см. У більшості випадків є безсимптомною, але може спричиняти постменопаузальні кровотечі («мазанину»).

*Мікроскопічне дослідження:* карункула вкрита багат шаровим плоским або перехідним епітелієм. Виявляються втрата сполучної тканини, численні розширені капіляри і запальні клітини (рис. 1.44).

*Лікування* за відсутності симптомів не потребується. За необхідності призначають системну або місцеву замісну естрогенну терапію (естрогенний крем тощо). При неефективності замісної естрогенної терапії можлива локальна ексцизія карункули або кріокаутеризація.

**Клітинна ангіофіброма** — рідкісна пухлина, що складається з фібробластів і товстостінних гіалізованих судин, коротких клубків нижніх колагенових волокон і поодиноких частинок зрілого жиру. Більшість цих пухлин виявляє мітотичну активність (понад 11 мітозів у 10 полях зору). Стромальні клітини є імунореактивними до віментину і в деяких випадках до CD34, але негативні до актину, десміну й епітеліального мембранного антигену.

*Диференційний діагноз* проводять з ангіоміофіброblastомою, веретенноклітинною ліпомою, фібромою, периневромою, лейоміомою.

*Лікування* хірургічне.

**Агресивна ангіоміксосома таза і м'яких тканин промежнини** — понад 90 % цих пухлин виявляється у жінок переважно в репродуктивному віці (середній вік 32 роки, від 11 до 70 років).

*Клініка і діагностика.* Пухлина спочатку може нагадувати кісту бартолінової залози або грижу. Локалізація її різноманітна: вульва, промежина, піхва, пахвина, сідниці, ішіоректальний, ретроперитонеальний простір. Пухлина об'ємна, гумоподібна, часто більш розповсюджена і глибока, ніж уявляється при гінекологічному обстеженні. Ангіоміксосома не має капсули, і інфільтрат, який оточує м'які тканини, часто розповсюджується на жирову тканину, скелетні м'язи та нерви. На розрізі пухлина має блискучий, желатиноподібний

вигляд, відносно гомогенну структуру, хоча інколи трапляються кісти й осередки крововиливів.

*Мікроскопічне дослідження:* виявляються поодинокі маленькі веретенноподібні та зіркоподібні клітини, відокремлені від строми. Строма містить щільну сітку нижніх колагенових волокон і численні тонко- та товстостінні судини різного діаметра. Часто виявляється також периваскулярний колагеновий конденсат. Ядра веретенноподібних і зіркоподібних клітин маленькі, уніформні, з дрібними невиразними ядрцями. Інколи трапляються багатоядерні клітини. Мітози не спостерігаються. У стромі — екстравазати еритроцитів і стовпчасті клітини. При ультраструктурному дослідженні виявляється, що веретенноподібні клітини зазнали фібробластного, міофібробластного або обох типів диференціації.

*Імуногістохімічне дослідження:* пухлинні клітини звичайно є імунореактивними до віментину, гладком'язового актину, м'язового специфічного актину, естрогенних і прогестеронових рецепторів, інколи — до десміну і з'рідка — до CD34.

*Лікування* хірургічне. Рецидиви можливі через нерадикально проведеною операцію.

**Ангіоміофіброblastома** виникає в репродуктивному і постменопаузальному періоді, її діаметр може досягати 12 см, хоча звичайно не перевищує 5 см.

*Мікроскопічне дослідження:* чітко обмежена пухлина з характерними гіперцелюлярними і гіпоцелюлярними едематозними зонами, численними маленькими та середніми тонкостінними деревоподібними судинами (переважно капілярами). Веретенноподібні, овальні, плазмочитоїдні й епітеліоїдні клітини з еозинофільною цитоплазмою, розділені смужками колагену, накопичуються навколо кровонесних судин, інколи утворюють щільні групи або розсіюються в гіпоцелюлярних зонах. Часто трапляються поодинокі лімфоцити та стовпчасті клітини. Ядра клітин звичайно невиразні, але в 40 % випадків можуть бути розширені й гіперхроматичні. Рідко трапляються двоядерні та багатоядерні клітини. Мітози майже не спостерігаються.

*Імуногістохімічне дослідження:* пухлина є імунореактивною до віментину і десміну, інколи до актину і CD34, але імунонегативною до цитокератину і S-100.

Диференційний діагноз проводять з агресивною ангіоміксою, ангіофібромою. На відміну від ангіоміксоми, ангіофіброма має чіткі межі, містить більше клітинної маси і судин, які звичайно не мають товстих стінок. Ангіофіброма характеризується наявністю численних судин з гіалінізованою стінкою і відсутністю периваскулярних епітеліоїдних клітин.

До інших рідкісних мезенхімальних пухлин вульви належать лейоміома, рабдоміома, ліпома, нейрофіброма, парагангліома тощо.

### Непухлинні епітеліальні захворювання

Клінічна інтерпретація непухлинних (ненеопластичних) епітеліальних захворювань вульви зазнала драматичних змін протягом ХХ ст. Раніше, переважно за клінічними даними, їх вважали «дистрофією вульви». Термін «лейкоплакія» вперше було запропоновано Hulke (1869) відносно уражень ротової порожнини і Weir (1875) щодо захворювань вульви. Пізніше Hallopeau (1887) описав "*lichen planus atrophicus*", що сьогодні відповідає поняттю «склерозний лишай». Термін «крауроз вульви» був вперше визначений Breiski (1885). У 1909–1929 рр. крауроз і лейкоплакію вульви описували як передракові захворювання. У 1961 р. ці захворювання об'єднали під назвою «дистрофія вульви». З 1976 р. Міжнародним товариством з вивчення хвороб вульви було рекомендовано не вживати термінів «лейкоплакія», «крауроз», «нейродерматит», «лейкоплакідний вульвіт», «лейкератоз», «гіперпластичний вульвіт», "*lichen sclerosus et atrophicus*", «гіперпластична дистрофія вульви».

**Класифікація.** Згідно з новою класифікацією, прийнятою Міжнародним товариством гінекологічних патологів і узгодженою із Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) у 1987 р., непухлинні епітеліальні захворювання вульви розподіляють на три групи: склерозний лишай (*lichen sclerosus*), плоскоклітинна гіперплазія, інші дерматози.

Ці захворювання звичайно не мають атипових змін і в цьому випадку не вважаються передраковими. Поява атипових неопластичних клітин у цих ураженнях переводить їх до категорії пухлинних і відповідно класифікується. Проте деякі автори відзначають слабкий премалігнізуючий потенціал плоскоклітинної гіперплазії та склерозного лишая (ризик розвитку плоскоклітинного раку вульви 4,5 % через 4 роки) і пропонують об'єднати ці захворювання разом з інтраепітеліальною неоплазією вульви в групу так званих *атипій вульви*.

У разі змішаних уражень (наприклад, склерозний лишай разом із плоскоклітинною гіперплазією) в діагнозі згадуються обидва захворювання. При поєднанні

плоскоклітинної гіперплазії з інтраепітеліальною неоплазією вульви діагностується інтраепітеліальна неоплазія вульви. Якщо плоскоклітинна гіперплазія існує разом з іншими дерматозами, визначають специфічний діагноз хвороби шкіри.

**Склерозний лишай вульви** (стара назва «крауроз вульви») — захворювання вульви, яке характеризується стоншенням епітелію з втратою підшкірних придаткових структур, гіалінізацією поверхневого шару дерми та лімфоцитарною інфільтрацією під зоною дермальної гіалінізації.

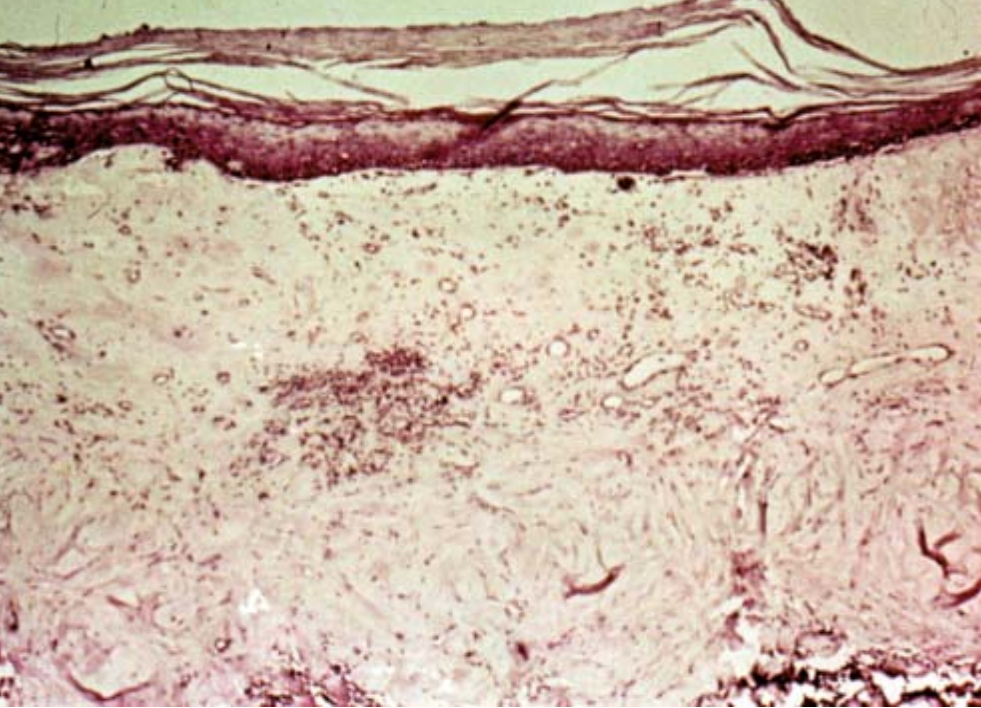
**Етіологія і патогенез.** Причина захворювання залишається нез'ясованою. Вважають, що певну роль у розвитку склерозного лишая можуть відігравати генетичні, ендокринні й автоімунні фактори. У деяких пацієнток виявляють автоантитіла й автоімунні захворювання інших локалізацій. У хворих відзначаються низькі сироваткові рівні дегідротестостерону, вільного тестостерону й андростендіону, а також виразний клінічний ефект від локального застосування тестостерону.

**Частота** виникнення становить 30–40 % усіх ненеопластичних епітеліальних захворювань вульви. Може зустрічатися в будь-якому віці, навіть у дитячому, але найчастіше уражує жінок після менопаузи.

**Клініка і діагностика.** Склерозний лишай (рис. 1.45) має вигляд пергаментоподібних білуватих вразливих «плям», що часто супроводжуються свербінням. Може уражати будь-яку частину вульви: малі та великі статеві губи, клітор, задню спайку і промежину. Наявність судинних телеангієктазій і включень меланіну може призводити до появи червонуватих і коричнюватих «клаптиків». Майже в 90 % випадків уражен-



Рис. 1.45. Склерозний лишай вульви (*lichen sclerosus*). Пергаментоподібні плями на шкірі



**Рис. 1.46.** Склерозний лишай вульви (*lichen sclerosus*). Гіперкератоз, атрофія епітелію, підепітеліальна едематозна гомогенна колагенова зона

ня є мультицентричним, у 80 % — білатеральним і симетричним. При тривалому перебігу захворювання уражена шкіра стоншується, вкривається зморшками і нагадує «цигарковий папір». Спостерігаються атрофія малих статевих губ, клітора, звуження входу в піхву. Ускладненнями, особливо у дітей, можуть бути тріщини заднього проходу, періанальні та генітальні виразки.

**Гістопатологічне дослідження:** патогномонічною мікроскопічною рисою склерозного лишая є підепітеліальна гомогенна едематозна колагенова зона у сполученні з атрофією епітелію й гіперкератозом (рис. 1.46). У цій зоні спостерігається втрата або відсутність

еластичних волокон, які звичайно оточені кільцем із лімфоцитів і декількох плазматичних клітин. Можуть спостерігатися локальна псоріазиформна гіперплазія епітелію (рис. 1.47), спонгіоз, субепітеліальні тріщини, набряк сосочків дерми й еозинофілія.

**Диференційний діагноз** проводять з плоским лишаєм (немає епітеліальних «сосочків»), хронічними запальними змінами, фізіологічною атрофією. При запальних змінах відсутня атрофія епітелію, при віковій інволюції не спостерігаються гіперкератоз і стромальний гіаліноз.

**Лікування** склерозного лишая за відсутності атипових змін (за даними біопсії) полягає у місцевому застосуванні кортикостероїдів і тестостерону; кріокаутеризації або хірургічній ексцизії.

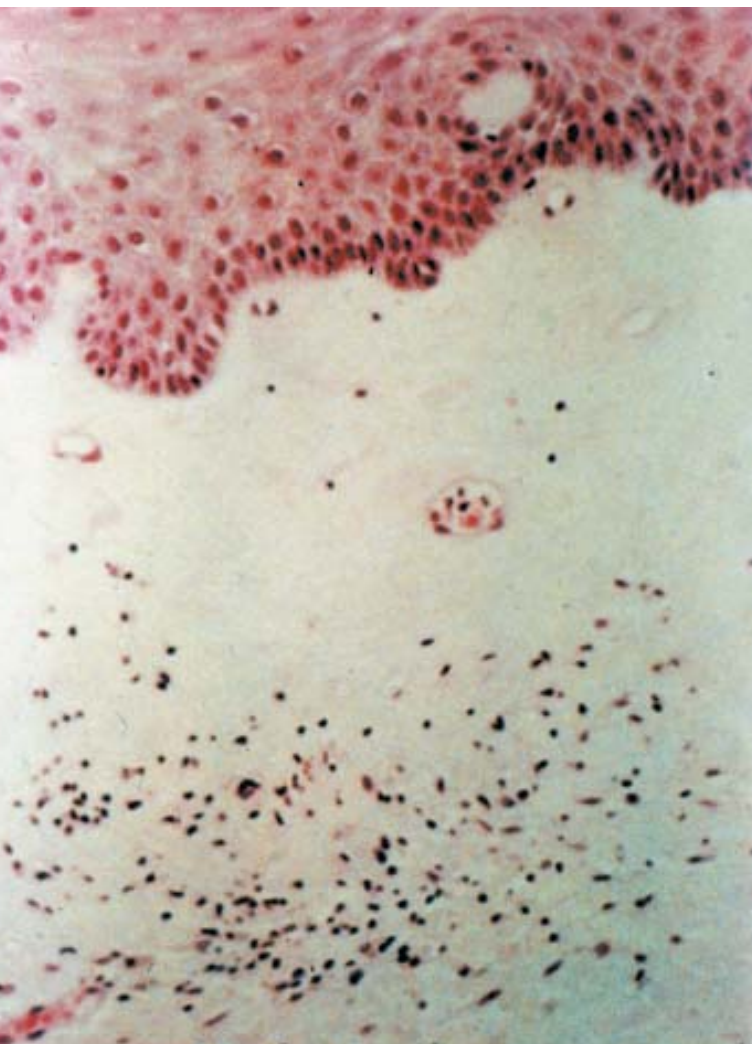
**Прогноз.** Склерозний лишай може спонтанно регресувати в пубертатному або післяпологовому періоді.

**Плоскоклітинна гіперплазія вульви** (стара назва «гіперпластична дистрофія», «лейкоплакія вульви») є відносно частим ускладненням у жінок віком 30–60 років.

**Етіологія і патогенез** плоскоклітинної гіперплазії можуть бути подібними до таких при склерозному лишаї; можлива неспецифічна реакція вульви на різні подразники.

**Клініка і діагностика.** Плоскоклітинна гіперплазія має вигляд білувато-сіруватих, червоних, бронзуватих або яскраво-рожевих плям з потовщенням шкіри вульви або без, які спричиняють свербіння.

**Мікроскопічне дослідження:** виявляються неспецифічні зміни шкіри вульви з різним ступенем акантозу і гіперкератозу або паракератозу (рис. 1.48). Стів-



**Рис. 1.47.** Склерозний лишай вульви (*lichen sclerosus*). Локальна гіперплазія епітелію

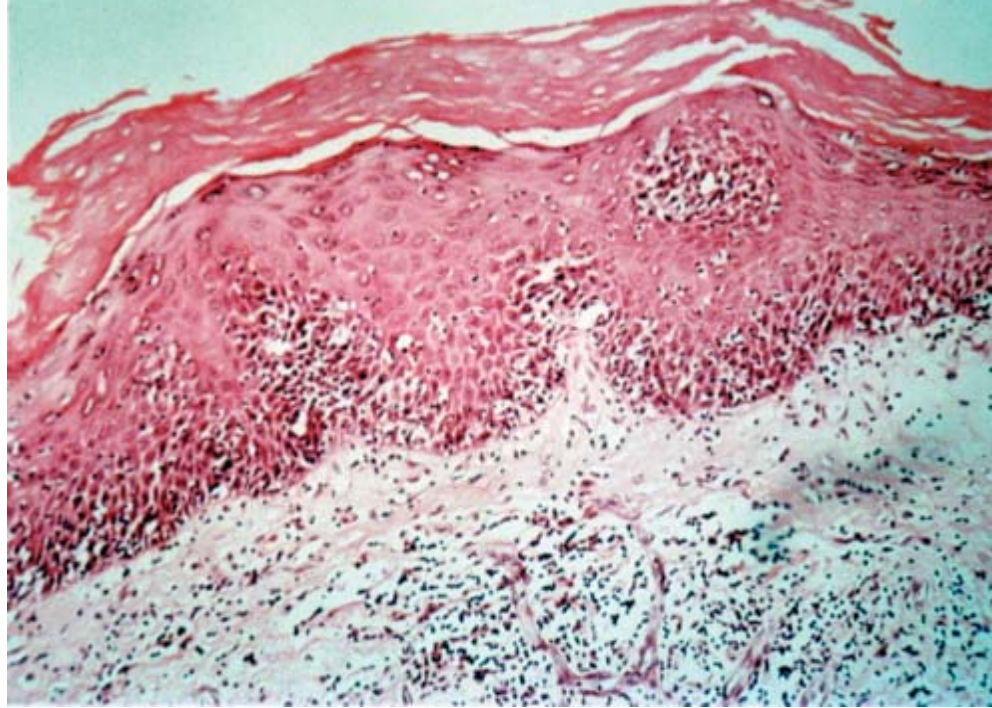


Рис. 1.48. Плоскоклітинна гіперплазія вульви. Акантоз і гіперкератоз епітелію

щуються і скупчуються епітеліальні сосочки. Атипових змін, фіброзу і запалення дерми немає.

Диференційний діагноз проводиться зі склерозним лишаєм (звичайно немає гіперплазії епітелію), хронічним вульвітом (виражена запальна інфільтрація дерми) і базується на результатах біопсії ураженого епітелію.

Лікування за відсутності атипових змін симптоматичне (креми з кортикостероїдами і тестостероном) або хірургічне (кріокаутеризація).

Майже всі види дерматозів можуть уражати вульву. Найчастіше це псоріаз, плоский лишай (*lichen planus*) і простий хронічний лишай (*lichen simplex chronicus*).

**Псоріаз** — системне, відносно часте автосомо-домінантне захворювання, яке може уражати шкіру вульви. Перші ознаки хвороби звичайно з'являються після 10-річного віку. Інколи виділяють так звані «літні» і «зимові» форми псоріазу.

**Клініка і діагностика.** Псоріаз частіше уражує латеральну поверхню великих статевих губ у вигляді симетричних еритематозних пластинок, вкритих сріблястими лусками (рис. 1.49). Спроба видалити луски супроводжується контактною кровотечею (ознака *Auspitz*).

**Мікроскопічне дослідження:** виявляють паракератоз, виразний акантоз з елонгацією і стовщенням епітеліальних сосочків, атрофію гранулярного шару епітелію (рис. 1.50). Надсосочковий шар епідермісу тонкий. Відзначаються розширення капілярів, локальна інфільтрація дерми і, частково, епідермісу мононуклеарами і нейтрофілами (абсцеси Монро).

Диференційний діагноз проводять із неспецифічним дерматитом, іншими дерматозами і плоскоклітинною гіперплазією. Псоріазні пластинки з лусками звичайно виявляються і в інших місцях тіла. Характерними для псоріатичного ураження є уніформна елонгація епітеліальних сосочків, зникнення гранулярного шару і наявність абсцесів Монро.

Лікування консервативне (мазі з кортикостероїдами, ультрафіолетове опромінення шкіри, крові тощо) і не є достатньо ефективним.

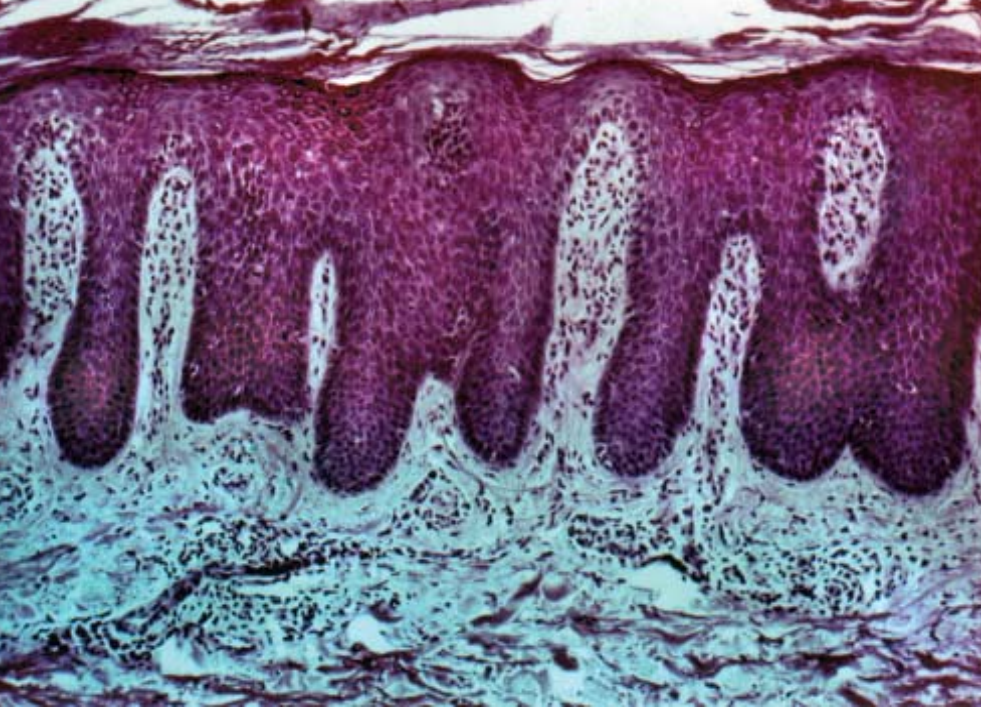
**Плоский лишай** (*lichen planus*) вважають ідеопатичним або аутоімунним ураженням. Він не є рідкісним захворюванням шкіри, але на вульві трапляється нечасто. Уражує переважно жінок середнього віку і має вигляд плоских полігональних світло-фіолетових папул (рис. 1.51).

**Гістопатологічне дослідження:** при мікроскопічному дослідженні виявляються гіперкератоз, акантоз з нерівномірною елонгацією епітеліальних сосочків, стовщення гранулярного шару, стрічкоподібний лімфоцитарний інфільтрат, що стискає епідерміс і деформує базальний шар епітелію (рис. 1.52).

Диференційний діагноз з іншими дерматозами ба-

Рис. 1.49. Псоріаз вульви. Червоно-коричневі папули на шкірі, вкриті сріблястими лусочками





**Рис. 1.50.** Псоріаз вульви. Паракератоз, елонгація епітеліальних сосочків, стоншення надсосочкового шару епідермісу. Розширені капіляри й мононуклеарна інфільтрація в дермі

зується на даних біопсії (типова гістопатологічна картина плоского лишая).

*Лікування* полягає в призначенні кортикостероїдних мазей.

**Простий хронічний лишай** (*lichen simplex chronicus*) є досить розповсюдженим захворюванням вульви. Його етіологія остаточно не з'ясована. На відміну від екземи, він не вважається алергічним захворюванням. Свербіння, яке провокується багатьма факторами, призводить до подряпання і подразнення шкіри, тобто до ліхеніфікації (за колишньою термінологією, «нейродерматит»).

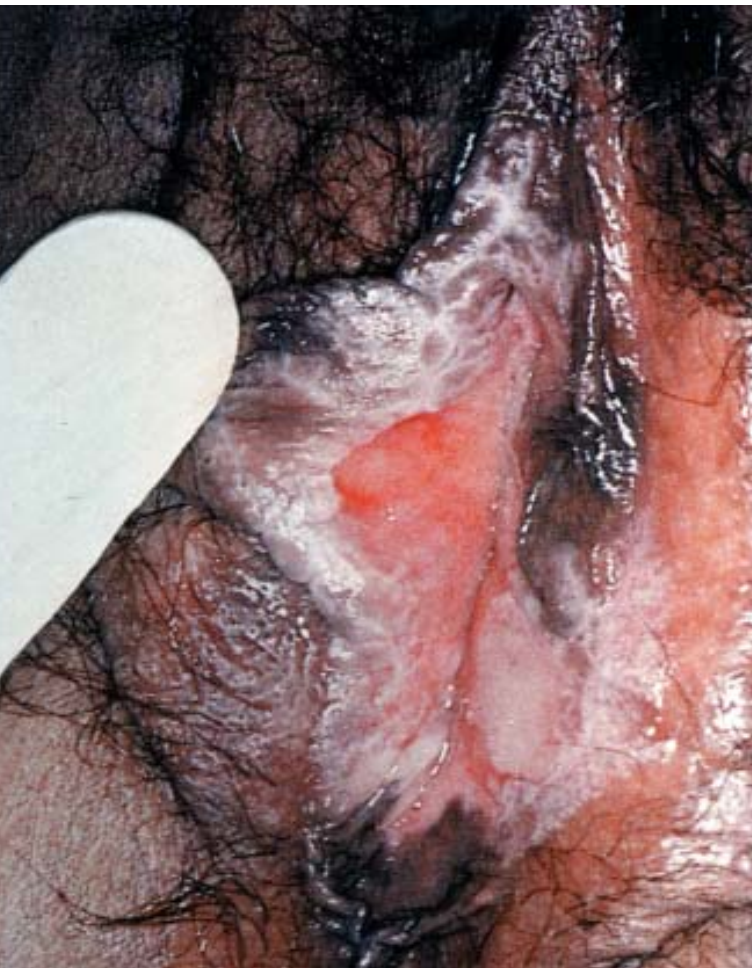
*Клініка і діагностика.* Типовою клінічною ознакою простого хронічного лишая є стовщення шкіри і сли-

зових оболонок — ліхеніфікація. Спостерігається поява тісно розміщених чітко окреслених папул білуватого або бронзуватого кольору з лускоподібними ураженнями на епітеліальній поверхні (рис. 1.53).

*Гістопатологічне дослідження:* гістологічна картина покаже гіперкератоз, значний акантоз, елонгацію та розширення епітеліальних сосочків. Дерма містить лімфоцитарний інфільтрат (рис. 1.54).

*Диференційний діагноз.* Неспецифічні прояви простого хронічного лишая диференціюють з екземою (характерний спонгіоз — втрата нижнього шару епітелію), псоріазом (абсцеси Монро), плоским лишаєм (стрічкоподібний лімфоцитарний інфільтрат у дермі) і склерозним лишаєм (гіаліноз субепітеліальної строми).

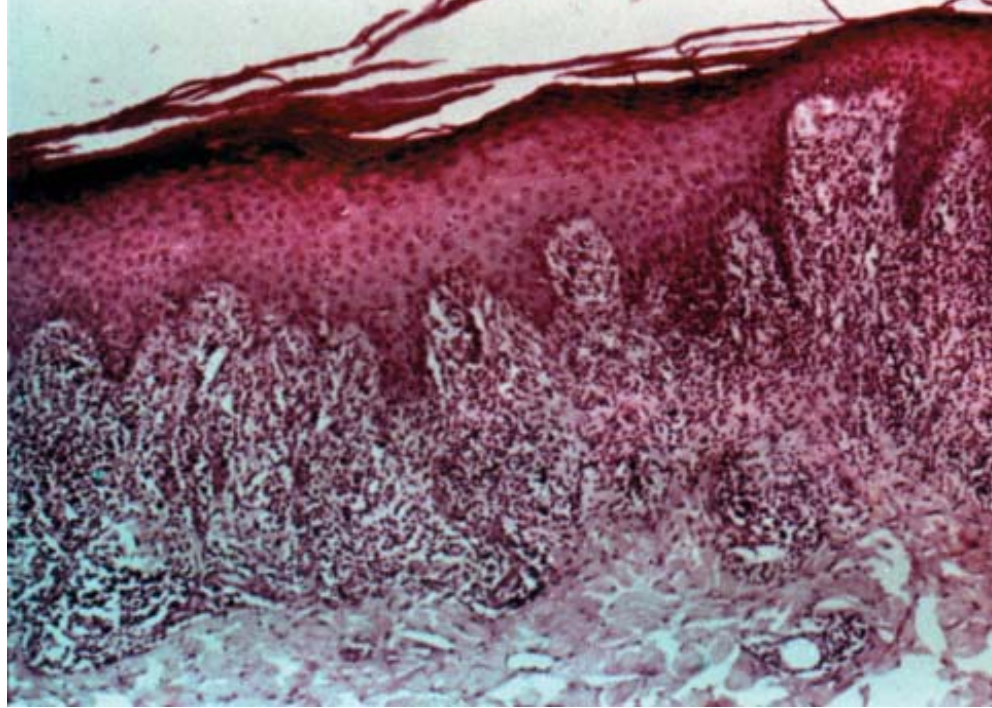
*Лікування.* Застосовують мазі з кортикостероїдами.



**Рис. 1.51.** Плоский лишай вульви (*lichen planus*)



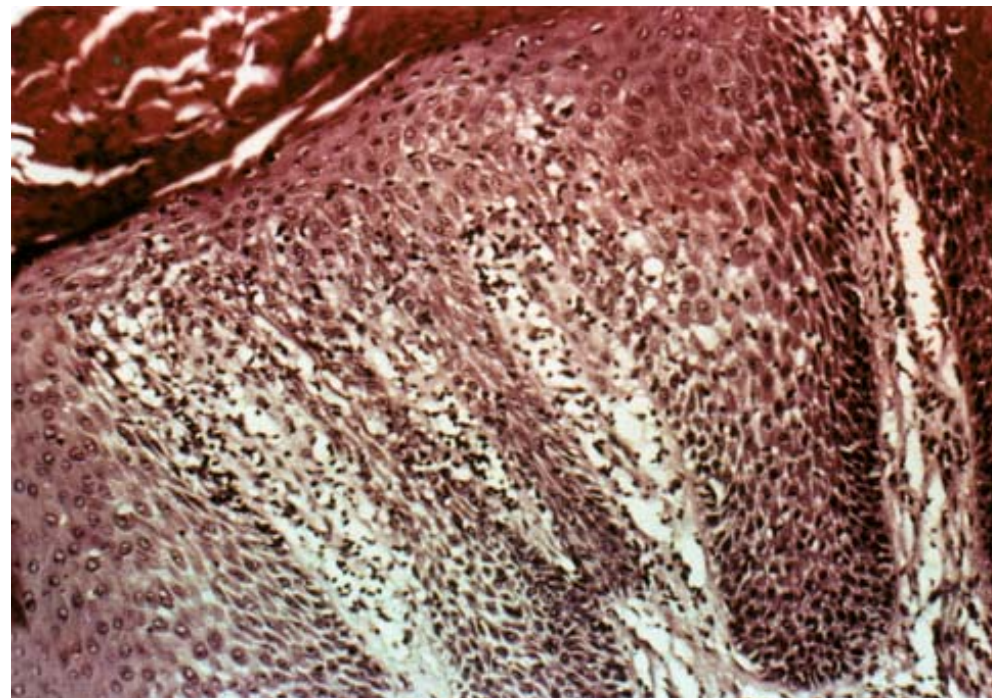
**Рис. 1.52.** Плоский лишай вульви (*lichen planus*). Стовщення зернистого шару, акантоз з нерівномірною елонгацією епітеліальних сосочків. Лімфоцитарний інфільтрат у базальному шарі епітелію



**Рис. 1.53.** Простий хронічний лишай (*lichen simplex chronicus*). Ліхеніфікація шкіри з чітко окресленими папулами



**Рис. 1.54.** Простий хронічний лишай (*lichen simplex chronicus*). Гіперкератоз, акантоз, елонгація і розширення епітеліальних сосочків, лімфоцитарний інфільтрат у дермі



## Пухлинні інтраепітеліальні захворювання

Ці захворювання вульви вважаються передраковими, преінвазивними, тобто предикторами раку вульви. Їхня діагностика базується на виявленні диспластичних, або атипичних змін епітелію.

**Класифікація.** Сучасна класифікація пухлинних (неопластичних) інтраепітеліальних уражень, або інтраепітеліальних неоплазій вульви (VIN), виділяє плоскоклітинну і неплоскоклітинну інтраепітеліальну неоплазію вульви (табл. 1.2).

**Плоскоклітинна інтраепітеліальна неоплазія** є преінвазивним диспластичним (передраковим) захворюванням, предиктором плоскоклітинного раку вульви.

**Етіологія і патогенез.** Інтраепітеліальна неоплазія вульви — гетерогенне захворювання. Причинні фактори VIN пов'язують з вірусом папіломи людини (ВПЛ

тип 16), герпесвірусною інфекцією, серопозитивністю до вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), а також із сексуальною поведінкою (аналогічно раку шийки матки). Жінки молодшого віку і ті, що курять, частіше є ДНК-позитивними до будь-якого типу папіломавірусу. Майже у 50 % жінок з VIN в анамнезі відзначаються сексуально-трансмисивні захворювання, найчастіше — гострокінцеві кондиломи вульви.

**Частота** інтраепітеліальної неоплазії вульви зростає майже вдвічі протягом останніх десятиліть із вражаючим зменшенням віку хворих. В останні роки спостерігається ріст захворюваності у жінок віком до 40 років.

**Клініка і діагностика.** При макроскопічному дослідженні VIN може мати вигляд поодиноких або численних (50–80 % випадків) макул або папул бронзового, білуватого, сіруватого, рожевого або червоного кольору, що розміщуються на шкірі великих і малих статевих губ, клітора, задньої спайки і можуть розповсюджуватися до анального отвору (рис. 1.55). Ураження може супроводжуватися свербіжем і печінням. У 50–65 % жінок з VIN, особливо молодих і ДНК-позитивних до ВПЛ, спостерігаються подібні неопластичні ураження шийки матки, піхви, сечівника, промежини і заднього проходу (так званий синдром неоплазії нижнього генітального тракту).

**Легка дисплазія (VIN I)** — інтраепітеліальна неоплазія вульви легкого ступеня; характеризується атипичними змінами лише в нижній 1/3 епітелію (рис. 1.56, 1.57).

**Помірна дисплазія (VIN II)** — інтраепітеліальна неоплазія вульви середнього ступеня; атипичні зміни охоплюють нижні 2/3 епітелію (рис. 1.58).

### Характеристика атипичних змін епітелію

Ядерний плеоморфізм за формою та розмірами  
Гіперхроматизм (надмірна пігментація) ядер  
Збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення  
Наявність багатоядерних клітин  
Утворення саява («німба») в навколядерній зоні  
Висока мітотична активність і аномальні мітози

### Класифікація інтраепітеліальних неоплазій вульви

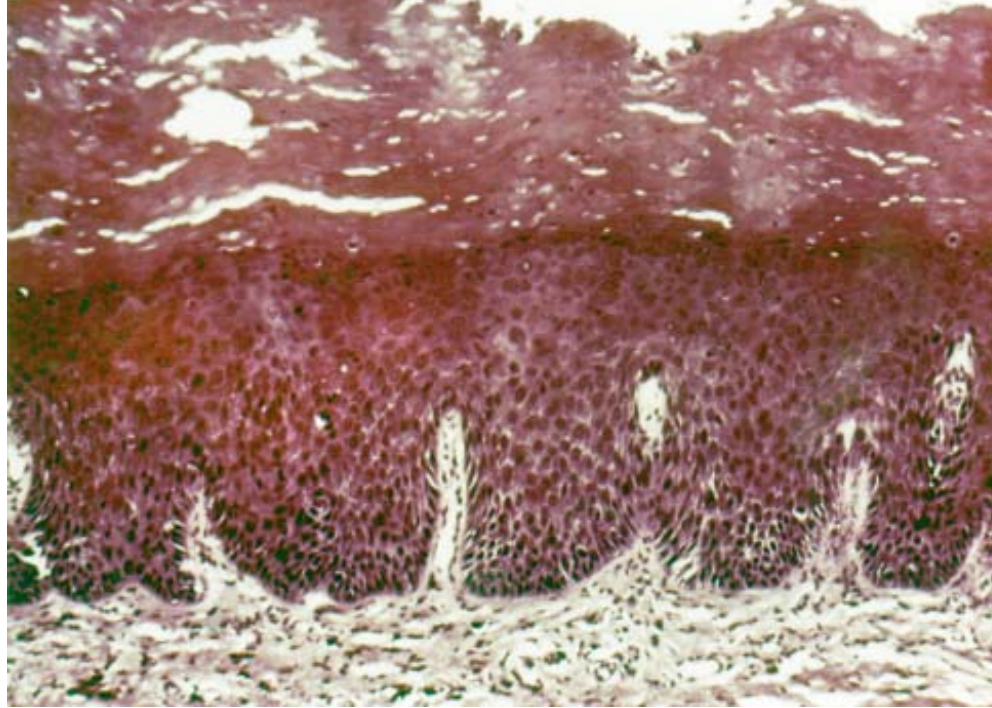
Таблиця 1.2

| Плоскоклітинна інтраепітеліальна неоплазія вульви  | Неплоскоклітинна інтраепітеліальна неоплазія вульви   |
|--|---|
| VIN I — легка дисплазія (легка атипія)<br>VIN II — помірна дисплазія (помірна атипія)<br>VIN III — тяжка дисплазія (тяжка атипія) — карцинома <i>in situ</i> | Хвороба Педжета<br>Меланома <i>in situ</i> (рівень I) |

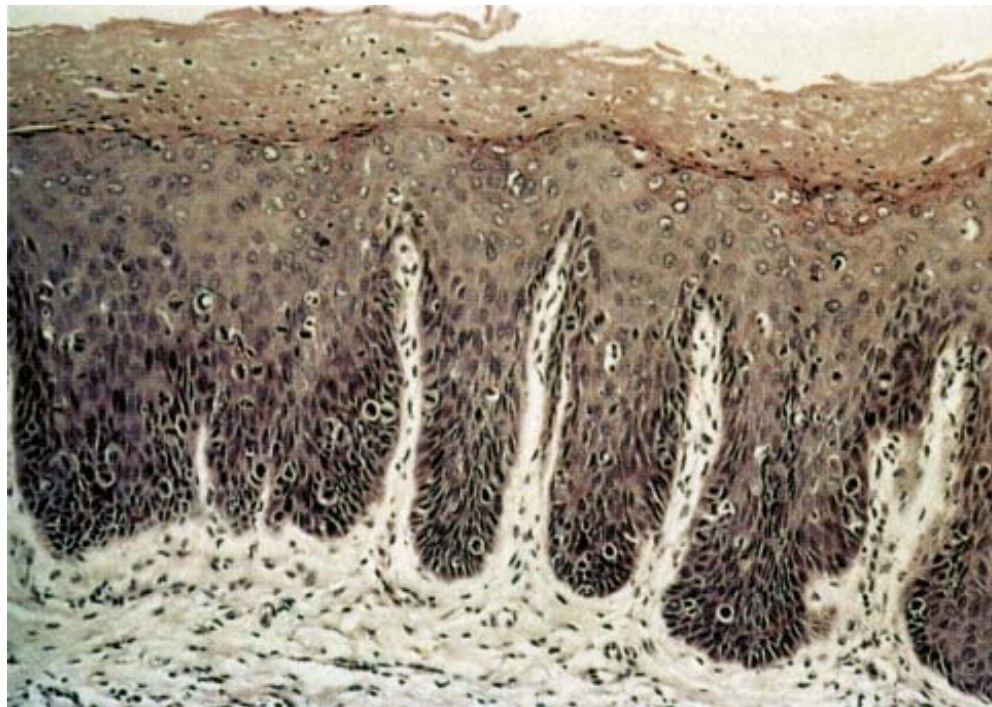


Рис. 1.55. Інтраепітеліальна неоплазія вульви. «Біла пляма» на лівій великій статевій губі

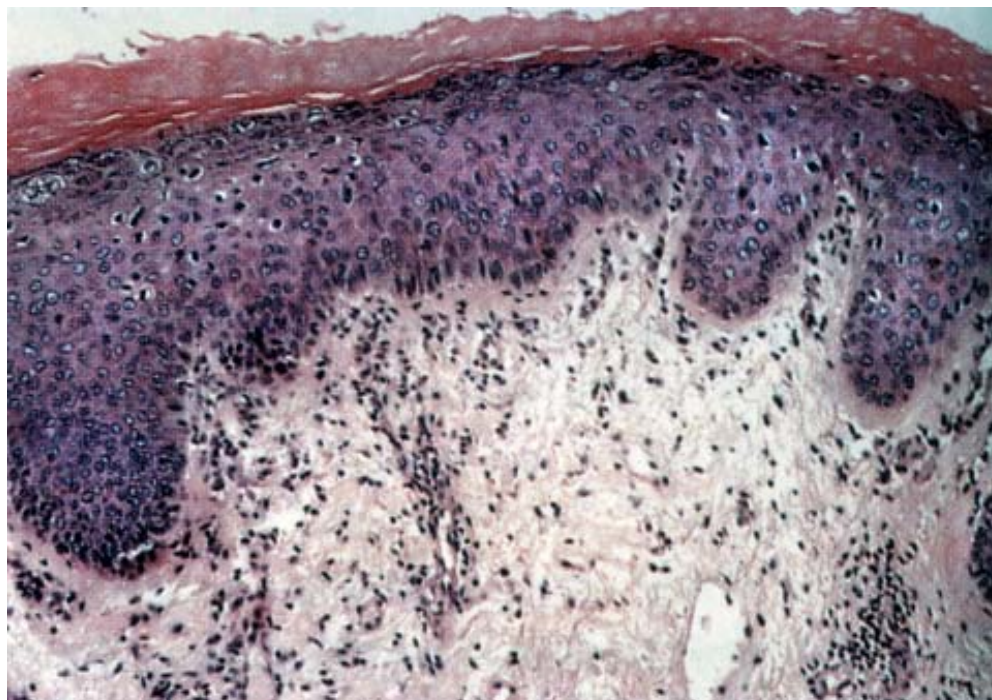
*Рис. 1.56.* Інтраепітеліальна неоплазія вульви легкого ступеня (легка дисплазія, VIN I). Атипові зміни нижньої 1/3 епітелію вульви

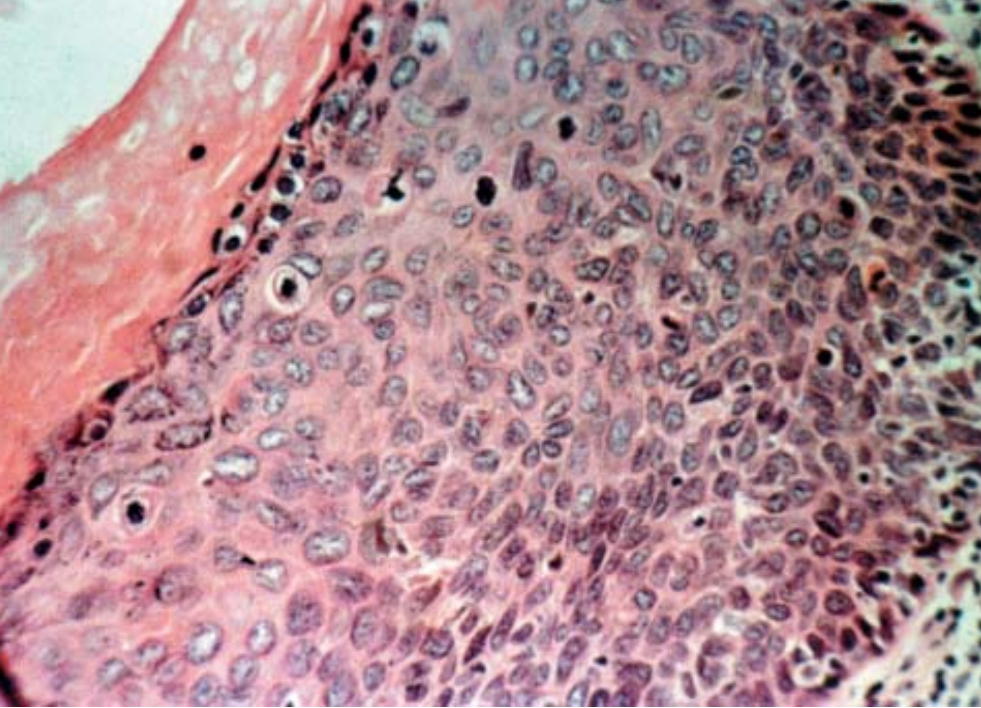


*Рис. 1.57.* Інтраепітеліальна неоплазія вульви легкого ступеня (легка дисплазія, VIN I). Атипові зміни в нижній 1/3 епітелію вульви



*Рис. 1.58.* Інтраепітеліальна неоплазія вульви середнього ступеня (помірна дисплазія, VIN II). Атипові зміни нижніх 2/3 епітелію





**Рис. 1.59.** Інтраепітеліальна неоплазія вульви тяжкого ступеня (тяжка дисплазія, VIN III). Атипові зміни охоплюють більш ніж 2/3 епітелію

**Тяжка дисплазія (VIN III)** — інтраепітеліальна неоплазія вульви тяжкого ступеня; атипові зміни охоплюють більш ніж 2/3 епітелію (рис. 1.59). Якщо атипія охоплює всю товщу епітелію, діагностують інтраепітеліальний рак — карциному *in situ* (рис. 1.60).

Вважають, що VIN I і VIN II можуть бути асоційовані з плоскоклітинною гіперплазією, а VIN III — зі склерозним лишаєм і плоскоклітинною гіперплазією. Інтраепітеліальний, або інвазивний, плоскоклітинний рак нижнього генітального тракту асоційований з інтраепітеліальною неоплазією в 22% випадків.

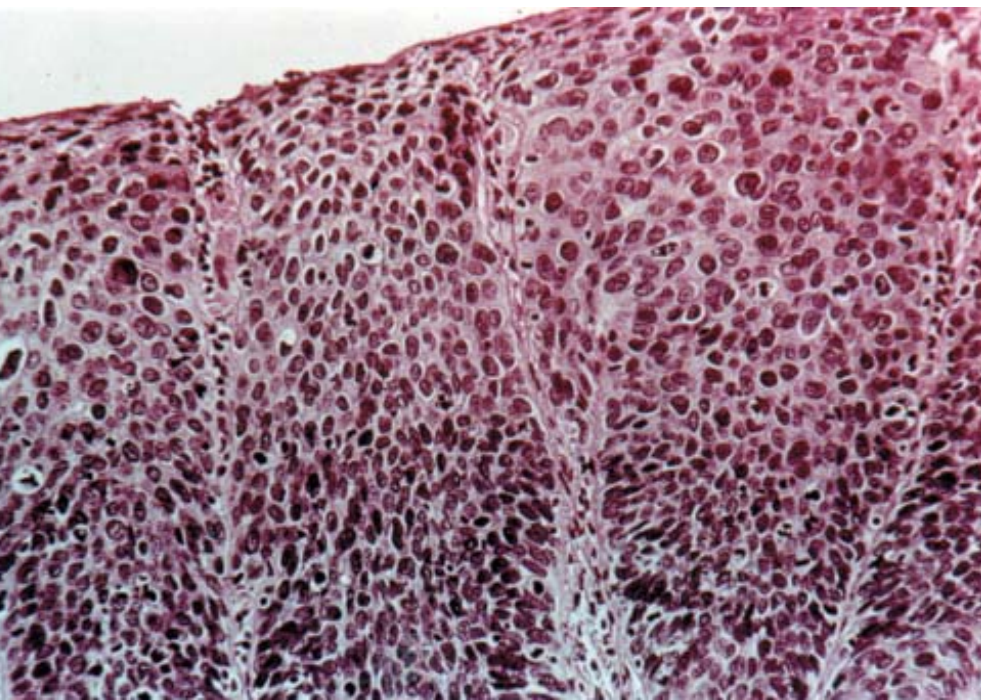
**Гістопатологічне дослідження:** VIN характеризується різним ступенем порушення нормального дозрівання клітин епідермісу. Спостерігаються кератиноцити зі збільшенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення, ядерний плеоморфізм, гіперхроматизм, скупчення хроматину, мультиядерні клітини, аномальна кератинізація клітин, мітотична активність. Епітелій може стовщуватися. Звичайно уражаються і придатки шкіри.

Інтраепітеліальна неоплазія вульви поділяється на гістологічні субтипи: 1) базалоїдна (недиференційована); 2) бородавчаста (конділоматозна); 3) проста (високодиференційована).

Базалоїдна і бородавчаста VIN часто співіснують або можуть маскувати одна одну й трапляються в молодих жінок. Вони звичайно мультифокальні, мають безпосередній зв'язок з ВПЛ 16 або 33, можуть спонтанно регресувати і нерідко асоційовані з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією (CIN). Вважають, що вони не мають тенденції до інвазивного росту.

**Базалоїдна VIN** має плоску, інколи кератинізовану поверхню і складається з маленьких уніформних базалоїдних клітин з невиразною цитоплазмою, нечітко окресленою мембраною, скупченим хроматином, невидимими ядерцями: гістологічна картина нагадує типуву CIN. Койлоцитоз є менш типовим і менш виразним, ніж при бородавчастій VIN.

**Бородавчаста (конділоматозна) VIN** характеризується гострокінцевою бородавчастою поверхнею з вираженим акантозом, наявністю великих клітин з рясною еозинофільною цитоплазмою, чітко окресленими мембранами, ознаками дискератозу. Розширені епітеліальні «сосочки» випинаються в струму. Виявляються виразний ядерний плеоморфізм, багатоядерність, грубі скупчення хроматину, численні мітози. Відзначаються поверхневе дозрівання епітелію, койлоцитоз, паракератоз або гіперкератоз.



**Рис. 1.60.** Інтраепітеліальний рак вульви (*carcinoma in situ*). Атипові зміни всієї товщі епітелію



Рис. 1.61. Хвороба Педжета. Оксамитно-червона пляма, білі острівці гіперкератинізованого епітелію, розкидані виразки

**Високодиференційована (проста) VIN** звичайно розвивається у жінок постменопаузального віку, є уніфокальною і ВПЛ-негативною. Проста VIN може бути асоційованою зі склерозним лишаєм або з подальшим розвитком інвазивної плоскоклітинної карциноми вульви.

Великі базальні кератиноцити мають рясну еозинофільну цитоплазму, аномальні ядра і рельєфні ядерця. Спостерігається елонгація епітеліальних «сосочків», трапляються кератинові перли. В поверхневих шарах зберігається дозрівання клітин, атипові зміни є мінімальними.

Базалоїдна й бородавчаста (кондиломатозна) VIN розцінюється як ступінь I, якщо уражена тільки нижня третина епітелію, ступінь II, якщо неопластичний процес охоплює нижні 2/3 епітелію, і ступінь III, якщо більше ніж 2/3 епітелію (за виключенням кератинового шару) є ураженими. Більшість діагностованих випадків VIN має III ступінь. Ступінь I є рідкісним, за винятком плоских кондилом (деякі автори вважають плоскі кондиломи еквівалентом VIN I). Осередки неочікуваної інвазії можуть виявлятися у 20 % пацієнток з VIN.

**Імуногістохімічне дослідження:** позитивна реакція на білок p53 характерна для більшості випадків і може допомогти в діагностиці.

**Диференційний діагноз** проводять з кондиломами вульви, атипією внаслідок запальних змін (характерні запальна реакція, спонгіоз, відсутність мітозів, виразні ядерця в кератиноцитах), хворобою Педжета і меланомою. При хворобі Педжета і меланомі злоякісні клітини звичайно розкидані й оточені нормальними кератиноцитами. При хворобі Педжета можливе ураження залоз; імуногістохімічні реакції позитивні на муцин, карциноембріональний антиген (СЕА) і цитокератин 7 (СК 7). При меланомі відзначаються позитивні реакції на S-100 протеїн і НМВ-45.

**Лікування** включає широку локальну ексцизію ураженої шкіри в межах здорових тканин. При рецидивах застосовують 5-фторурациловий крем, діатермію і лазерну деструкцію (ускладнення: біль, кровотеча, інфікування, але добрі косметичні результати), крихірургію (тривале загоєння, больовий синдром).

**Прогноз.** Від 35 до 50 % випадків VIN рецидивує після місцевого лікування, звичайно через 4 післяопераційних роки. Рецидиви частіше спостерігаються при

численних ураженнях, неадекватному обсязі операції, якщо перевага віддається лазеру порівняно з хірургічним лікуванням.

Прогресування до інвазивного раку вульви відзначається в 4–7 % пацієнтів після локального лікування. За відсутності лікування розвиток інвазивної карциноми спостерігається у 87,5 % випадків VIN через 8 років. Інвазія більш імовірна в жінок у постменопаузі, а також в імунокомпрометованих осіб (ВІЛ-позитивних тощо).

Спонтанна регресія VIN також є можливою, особливо у молодих жінок після пологів.

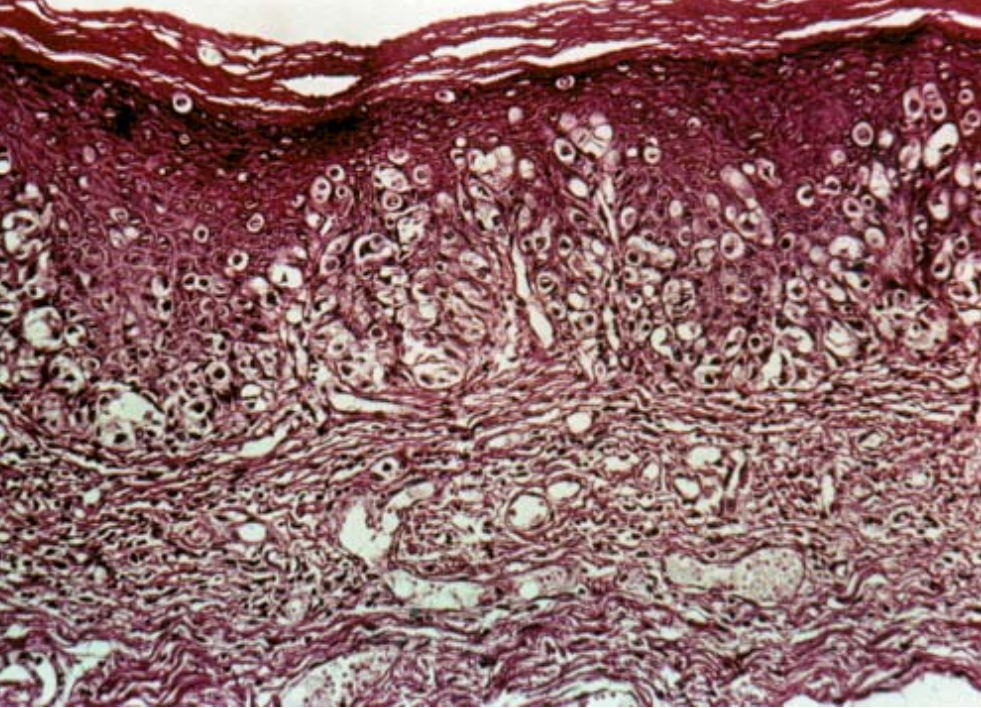
**Хвороба Педжета** — захворювання вульви, яке супроводжується свербінням та еритемою. При мікроскопічному дослідженні виявляються великі клітини, які нагадують клітини Педжета в грудній залозі.

**Етіологія і патогенез.** Вважають, що захворювання виникає внаслідок трансформації поліпотентних базальних клітин епітелію в малігнізуючі залозисті елементи, які розповсюджуються в товщі епідермісу. Висловлюється думка, що клітини Педжета можуть також походити з апокринних, екринних потових або з сальних залоз.

**Частота.** Хвороба Педжета становить близько 1 % усіх випадків раку вульви і виявляється у жінок пізнього репродуктивного та постменопаузального віку (найчастіше на сьомому десятку життя). Захворювання може існувати роками до моменту діагностики. Можливе симультанне ураження соска молочної залози. Близько 30 % пацієнток із хворобою Педжета мають супровідний рак інших локалізацій (молочної залози, шийки матки, сечового міхура). У 5 % пацієнток хвороба Педжета є вторинним ураженням вульви при розповсюдженні раку прямої кишки або сечового міхура.

**Клініка і діагностика.** Хвороба Педжета уражує статеві губи, промежину, періанальну ділянку. Має вигляд оксамитно-червоної плями з білими острівцями гіперкератинізованого епітелію і розкиданими виразками (рис. 1.61). Захворювання звичайно супроводжується свербінням.

**Гістопатологічне дослідження:** в епідермісі виявляються гіперкератоз, акантоз, паракератоз, інфільтра-



**Рис. 1.62.** Хвороба Педжета. Гіперкератоз епітелію, дифузна інфільтрація великими неопластичними клітинами Педжета

ція великими клітинами з блідою цитоплазмою і круглим гіперхромним ядром і ядерцем, так званими клітинами Педжета (рис. 1.62). Клітини Педжета, поодинокі або скупчені, розміщені переважно в глибокому шарі епідермісу, свідчать про слабкий ядерний плеоморфізм і мітотичну активність. Волосяні фолікули, потові та сальні залози втягнуті в патологічний процес. Пухлинні клітини звичайно містять муцин.

У 30 % випадків виникає мікроскопічна інвазія в дерму. Глибина інвазії в дерму, а також наявність лімфатичної інвазії мають важливе прогностичне значення.

*Імуногістохімічне дослідження:* у цитоплазмі клітин Педжета виявляють СЕА (рис. 1.63), САМ 5.2, GCDFP (*gross cystic disease fluid protein*), СК7. Останній вважають маркером вибору для діагностики хвороби Педжета (типовий імунний профіль СК7+/СК20/GCDFP+). Клітини Педжета звичайно є нереактивними до CD20.

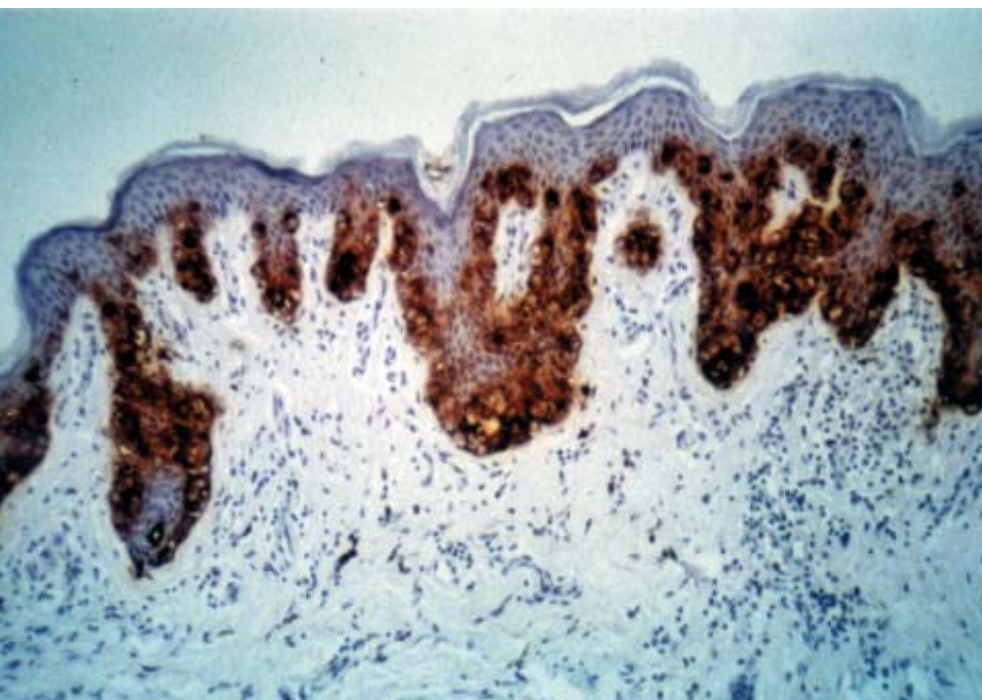
Випадки вторинної хвороби Педжета (розповсюдження раку кишки або сечових шляхів) можуть мати

імунний профіль СК20+/GCDFP. З метою діагностики інтрадермальної інвазії в клітинах поверхневого шару дерми визначають СК7.

*Диференційний діагноз.* Педжетоїдна форма VIN діагностується за наявності поодиноких кератинізованих клітин, міжклітинних містків, цитоплазматичних кератогалінових гранул, відсутності цитоплазматичного муцину, негативних СЕА, СК7 і GCDFP. Поверхнева меланізуюча меланома не містить муцину в клітинній цитоплазмі і є імунореактивною на S-100 і НМВ-45, але негативною — на СК7.

*Прогноз.* Рецидиви захворювання можливі у зв'язку з нерадикальністю ексцизії первинної пухлини (у 34 % пацієнтів через 3 роки після операції). Деякі пацієнтки мають повторні рецидиви.

Рідко трапляється прогресування *в інвазивну хворобу Педжета* (рис. 1.64). Мінімальна дермальна інвазія (< 1 мм), за рідким винятком, не погіршує прогнозу захворювання, але пухлини з глибокою інвазією мають високий ризик метастазів у пахвинні та віддалені лімфатичні вузли і є потенційно летальними.



**Рис. 1.63.** Хвороба Педжета. СЕА-антиген у цитоплазмі клітин

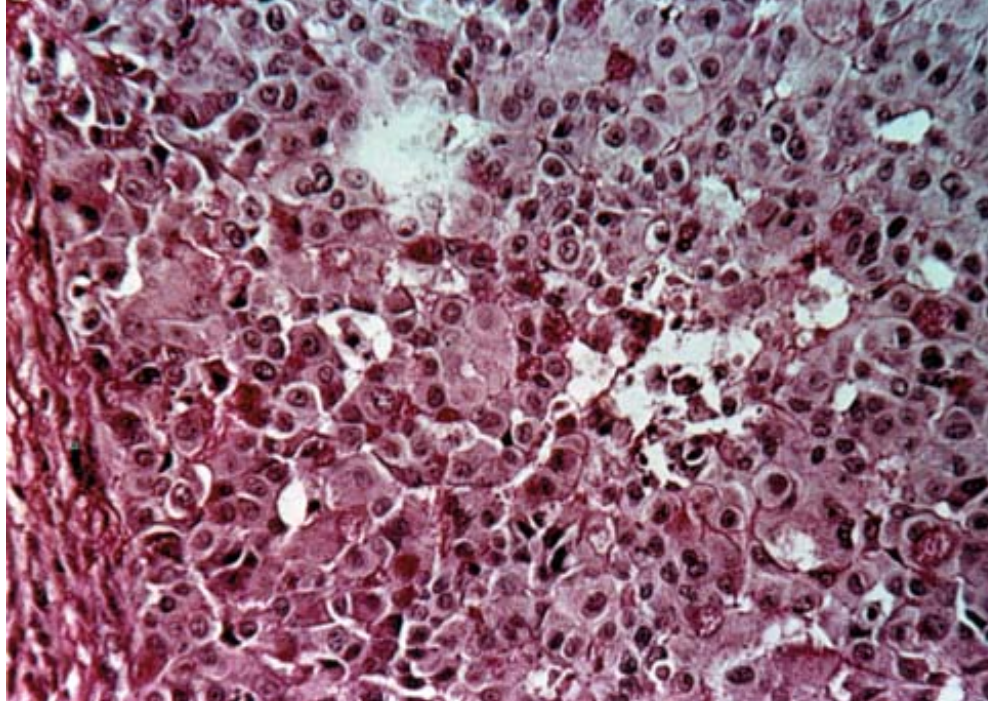


Рис. 1.64. Інвазивна хвороба Педжета

## Злоякісні пухлини

Первинні злоякісні пухлини вульви налічують кілька основних груп: плоскоклітинний рак, аденокарцинома (включаючи бартолінові залози), верукозна карцинома, базально-клітинна карцинома, меланома, саркома.

### Інвазивний рак

**Мікроінвазивний рак вульви**, аналогічно до мікроінвазивного раку шийки матки, характеризується наявністю ураження вульви, діаметр якого становить  $\leq 2$  см, глибиною інвазії в дерму  $\leq 1$  мм від базальної мембрани найбільш поверхневого дермального сосочка, відсутністю судинної інвазії та метастазів у регіонарні лімфатичні вузли (рис. 1.65, 1.66).

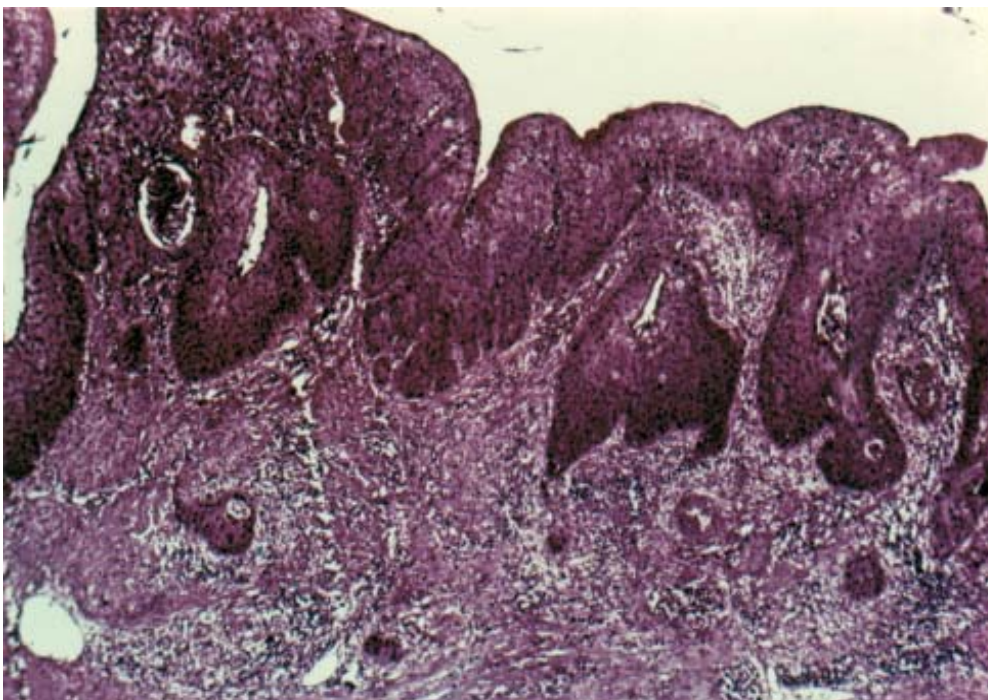
Лікування мікроінвазивного раку вульви (стадія IA) полягає у широкій локальній ексцизії (з залишенням країв здорових тканин 1–2 см) або простій вульвектомії та пункційній біопсії регіонарних лімфовузлів.

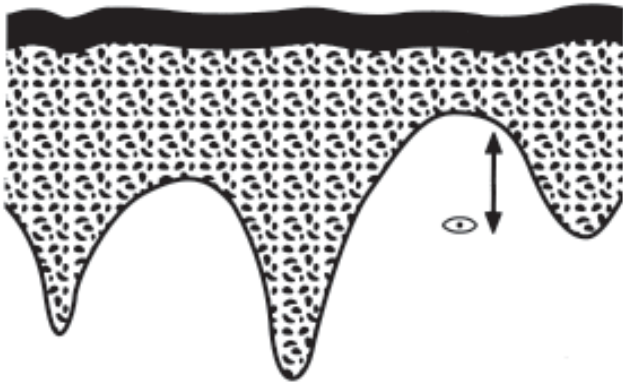
**Інвазивний плоскоклітинний рак вульви.** Рак вульви становить 4–5 % випадків гінекологічного раку і за частотою посідає четверте місце після раку ендометрія, яєчників і шийки матки. Близько 90 % усіх випадків раку вульви припадає на плоскоклітинну карциному. На відміну від VIN, частота раку вульви залишається стабільною протягом останніх 20 років.

На інвазивний плоскоклітинний рак вульви звичайно страждають жінки віком 70–80 років. У молодших жінок спостерігаються переважно незроговілий (бородавчастий) і базально-клітинний типи раку вульви. Випадки раку вульви до 30 років описані у жінок з імунodefіцитними станами.

**Етіологія і патогенез.** Фактори ризику раку вульви чітко не встановлені. Вважають, що ризик раку вульви можуть збільшувати інфікування онкогенними типами папіломавірусу, наявність гранулематозного вульвіту, венеричної лімфопатії (рис. 1.67), діабету, гіпертензії, ожиріння та куріння. Частота раку вульви зростає у пацієток, які мали в анамнезі плоскоклітинний рак шийки матки або піхви (зростання ризику карциногенезу плоского епітелію нижнього генітального тракту). Передракові та злоякісні зміни вульви можуть

Рис. 1.65. Мікроінвазивний рак вульви. Глибина інвазії в дерму менше 1 мм від базальної мембрани. Судинної інвазії немає

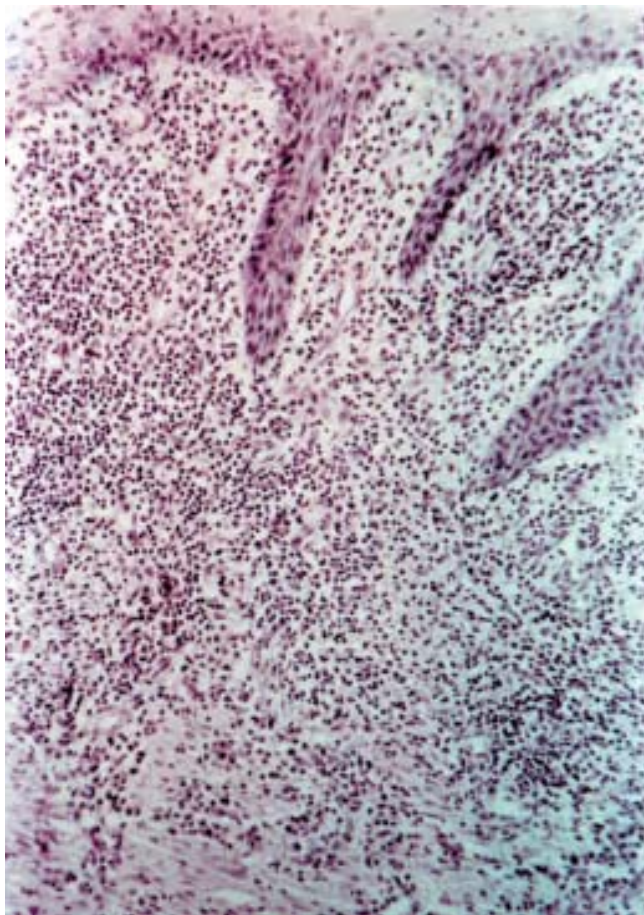




**Рис. 1.66.** Мікроінвазивна карцинома вульви згідно з концепцією Міжнародного товариства з вивчення захворювань вульви. Інвазія близько 1 мм від базальної мембрани найбільш поверхневого дермального сосочка

мати будь-яку локалізацію. Інколи інвазивний рак розвивається з карциноми вульви *in situ* і в цьому випадку має механізм, подібний до такого при плоскоклітинному раку шийки матки. Але в багатьох випадках плоскоклітинний рак вульви розвивається за відсутності передракових змін в епітелії.

Розглядають два можливі патогенетичні варіанти інвазивного плоскоклітинного раку вульви, хоча не виключена можливість їх співіснування в деяких випадках.



**Рис. 1.67.** Інвазивний плоскоклітинний рак вульви, який розвинувся з країв хронічної виразки при венеричній лімфопатії

Перший варіант є більш ймовірним у жінок віком до 55 років (38 % пацієнок) і призводить до розвитку бородавчастого (папіломатозного) або базалоїдного типу раку. Він пов'язаний з інфікуванням ВПЛ (тип 16, гострокінцеві конділоми в анамнезі), бородавчастою або базалоїдною VIN, курінням, а також сексуальною поведінкою (фактори ризику, подібні до таких при раку шийки матки).

Другий патогенетичний варіант спостерігається переважно у літніх жінок і спричинює розвиток плоскоклітинного раку вульви (у 65 % — зроговілого), який звичайно не має зв'язку з ВПЛ-інфекцією, але може бути асоційований зі склерозним лишаєм, плоскоклітинною гіперплазією і VIN високого ступеня диференціації.

На користь можливості співіснування обох патогенетичних варіантів свідчить той факт, що пацієнтки з плоскоклітинним раком вульви, що мали в анамнезі склерозний лишай, у 38 % випадків є ВПЛ-позитивними.

Класифікація раку вульви за системою TNM відповідає класифікації FIGO.

**Клініка і діагностика.** Пухлина частіше локалізується у верхній частині, на медіальній поверхні великих статевих губ (рис. 1.68), на малих статевих губах (рис. 1.69), кліторі, задній спайці і може супроводжуватися свербінням. У 2/3 випадків рак вульви може бути екзофітним (вузлуватим або папіломатозним), в 1/3 — ендоефітним з виразками, які кровоточать. У 10 % випадків спостерігаються численні ураження. Внаслідок пізнього звернення до лікаря у 30–40 % хворих під час діагностування виявляють вже III–IV стадію раку.

**Гістопатологічне дослідження:** здебільшого гістологічними субтипами інвазивного плоскоклітинного раку вульви є зроговілий або незроговілий, бородавчастий (конділоматозний), базалоїдний рак, верукозна карцинома, базально-клітинна карцинома тощо. Існують і змішані типи.

Для плоскоклітинного раку вульви притаманні різний ступінь дозрівання і кератинізації клітин епітелію з утворенням гнізд кератину — «перлів» — зроговілий рак (рис. 1.70) або без утворення «перлів» — незроговілий рак (рис. 1.71), відсутність койлоцитозу.

Клітини базалоїдного раку мають тенденцію до росту групами, стрічками або гніздами всередині сполучнотканинної строми. Бородавчастий (конділоматозний) рак характеризується утворенням нерівних зазубрених «гнізд» клітин, часто з виразною кератинізацією, наявністю клітин з койлоцитарною атипією, плеоморфних і багатоядерних.

Плоскоклітинний рак вульви може мати високий, помірний і низький ступінь диференціації. Високодиференційованими вважають пухлини, що мають великі виразні «гнізда» клітин з центральною кератинізацією (утворенням «перлів») і низьким ступенем ядерного плеоморфізму. Низькодиференційовані пухлини характеризуються дифузною стромальною інфільтрацією маленькими невиразними «гніздами» та зв'язками клітин з незначною кератинізацією або без неї, високим ступенем ядерного плеоморфізму. Помірно диференційовані пухлини займають проміжне положення між цими двома типами.

**Диференційний діагноз** проводять з малігнізуючою меланомою (наявність сполучного компонента, кера-



### КЛАСИФІКАЦІЯ РАКУ ВУЛЬВИ ЗА СИСТЕМОЮ TNM

- T Первинна пухлина  
 Tx Не досить даних для оцінки первинної пухлини  
 T0 Первинна пухлина не визначається  
 Tis Карцинома in situ (преінвазивний, інтраепітеліальний рак)  
 T1 Пухлина обмежена вульвою або вульвою і промежиною, не більше 2 см у найбільшому вимірі  
   T1a Пухлина обмежена вульвою або вульвою і промежиною, не більше 2 см у найбільшому вимірі та стромальною інвазією не більше 1 мм\*  
   T1b Пухлина обмежена вульвою або вульвою і промежиною, не більше 2 см у найбільшому вимірі та стромальною інвазією понад 1 мм\*  
 T2 Пухлина обмежена вульвою або вульвою і промежиною понад 2 см у найбільшому вимірі  
 T3 Пухлина будь-яких розмірів із суміжним розповсюдженням на нижню частину уретри і (або) піхву, і (або) анус  
 T4 Пухлина будь-яких розмірів із суміжним розповсюдженням на верхню частину уретри, слизовий шар сечового міхура, слизовий шар прямої кишки, кістки таза (фіксована до лонної кістки), і (або) піхву, і (або) анус

*Примітка:* \* — глибина інвазії визначається як розмір пухлини від епітеліально-стромального з'єднання найбільш поверхневого прилеглого сосочка дерми до найглибшої точки інвазії.

- N Регіонарні лімфатичні вузли  
 Nx Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів  
 N0 Немає ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів  
 N1 Наявні метастази в регіонарних лімфатичних вузлах з одного боку  
 N2 Наявні метастази в регіонарних лімфатичних вузлах з обох боків

- M Віддалені метастази  
 Mx Не досить даних для визначення віддалених метастазів  
 M0 Віддалені метастази не визначаються  
 M1 Наявні віддалені метастази (включаючи метастази в тазові лімфатичні вузли)

#### pTNM Патоморфологічна класифікація

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

pN0 Матеріал для гістологічного дослідження після пахвинної лімфаденектомії повинен включати не менше 6 лімфатичних вузлів

#### G Гістопатологічна класифікація

- Gx Ступінь диференціації не може бути визначений  
 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 |

тинізація, імунореактивність на S-100 і HMB-45), епітеліоїдною саркомою (глибока інвазія, відсутність кератинізації, наявність рабдоїдних клітин, імунореактивність до мезенхімальних антигенів, позитивна реакція на цитокератин). Базально-клітинна карцинома, порівняно з базалоїдним типом плоскоклітинного раку, має чітко окреслені часточкові контури, периферичний палисад клітин; VIN відсутня.

Метастатична дрібноклітинна карцинома має інфільтративний ріст, маленькі клітини з невиразною цитоплазмою, імуногістохімічні риси нейроендокринної тканини. Верукозна карцинома (порівняно з бородавчастим, або кондиломатозним плоскоклітинним раком) має чітко окреслені межі, мінімальні риси клітинної атипії з відсутністю койлоцитозу.

*Імуногістохімічне дослідження:* плоскоклітинний рак вульви характеризується вираженою схильністю до швидкого розповсюдження на суміжні органи (піхва, уретра, анус), раннього метастазування лімфогенним і, рідко, гематогенним шляхами. Вивідні лімфатичні судини з кожного боку несуть лімфу до регіонарних лімфатичних вузлів й одночасно анастомозують між собою, що сприяє утворенню двобічних метастазів. До регіонарних лімфатичних вузлів вульви належать стегнові й пахвинні. Метастази в зовнішні та внутрішні клубові лімфатичні вузли вважаються віддаленими (M1).

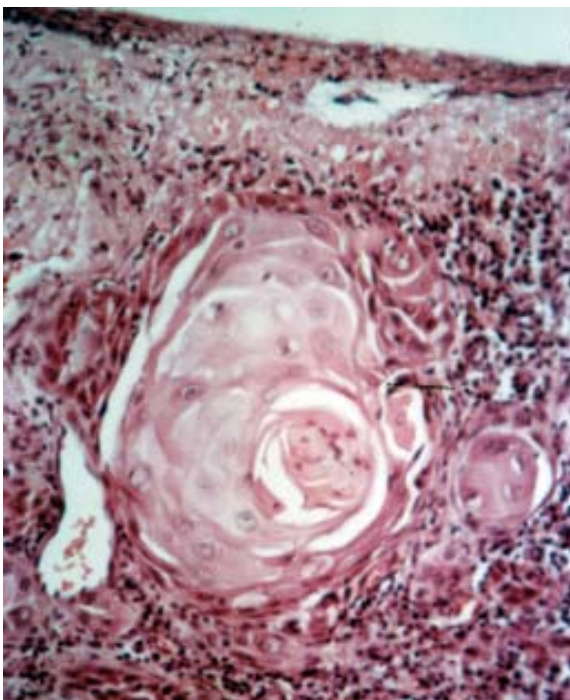
*Лікування* інвазивного раку вульви I–II стадії, а також ранньої III стадії полягає у радикальній вульвектомії з білатеральною пахвино-стегновою лімфаденектомією. При розповсюджених стадіях у комбінації з



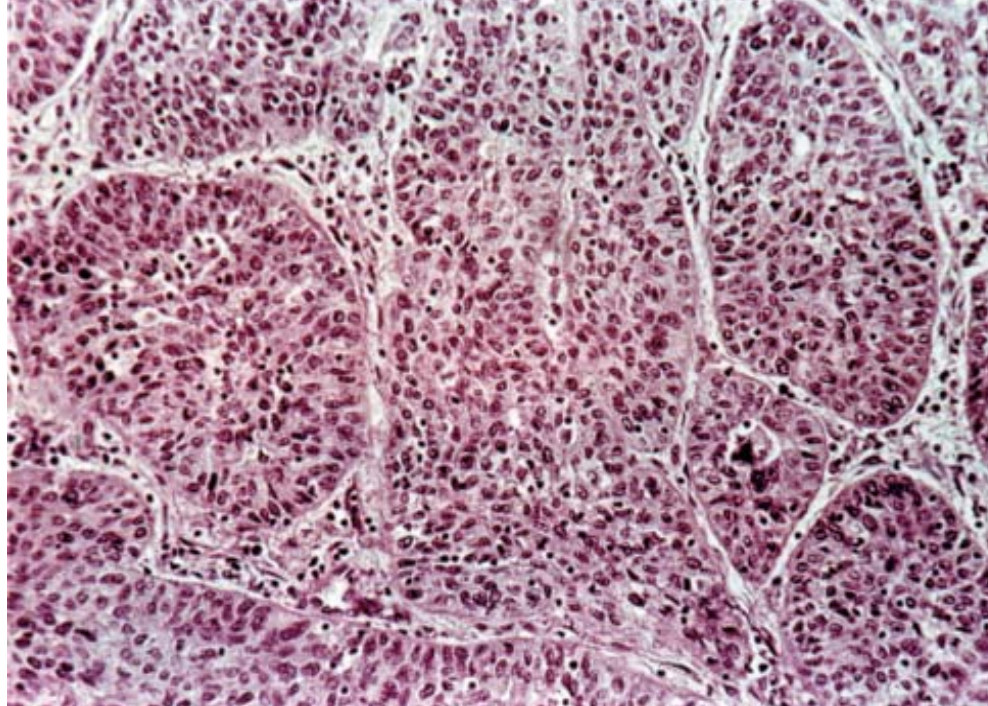
*Рис. 1.68.* Інвазивний плоскоклітинний рак вульви. Локалізація пухлини на великих статевих губах



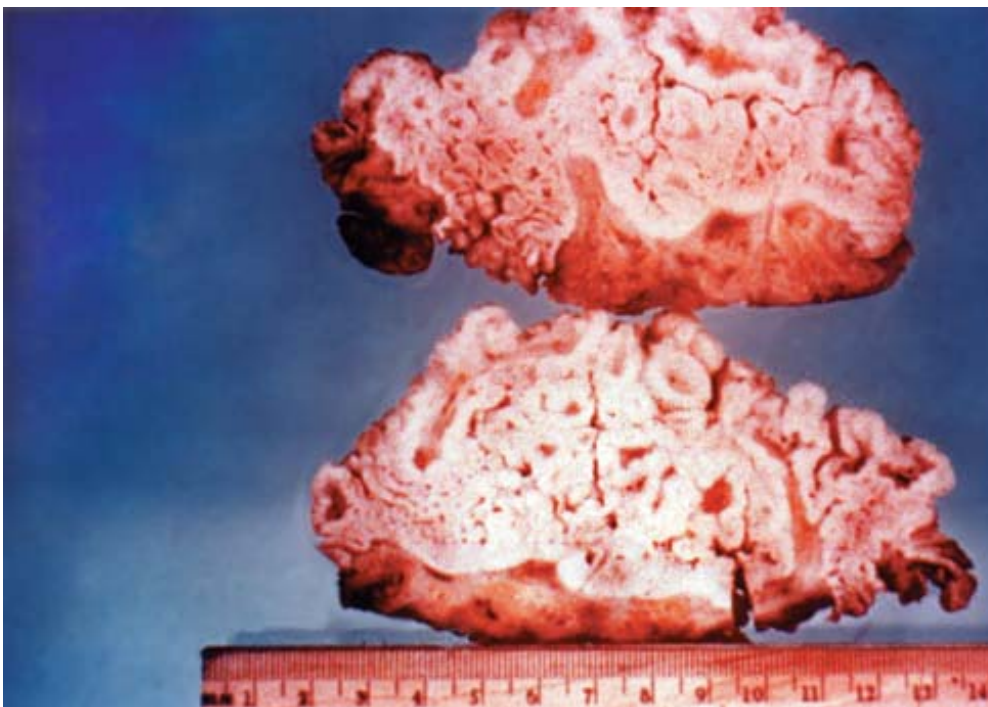
*Рис. 1.69.* Інвазивний плоскоклітинний рак вульви. Карцинома малих статевих губ



*Рис. 1.70.* Інвазивний плоскоклітинний зроговілий рак вульви (плоскоклітинна карцинома з утворенням «перлів»)



*Рис. 1.71.* Інвазивний плоскоклітинний незроговілий рак вульви (плоскоклітинна карцинома без утворення «перлів»)



*Рис. 1.72.* Верукозна карцинома вульви. Сосочкова структура, чітко окреслені краї пухлини

хірургічним лікуванням застосовується хіміотерапія препаратами платини і променева терапія (при ураженні клубових лімфатичних вузлів).

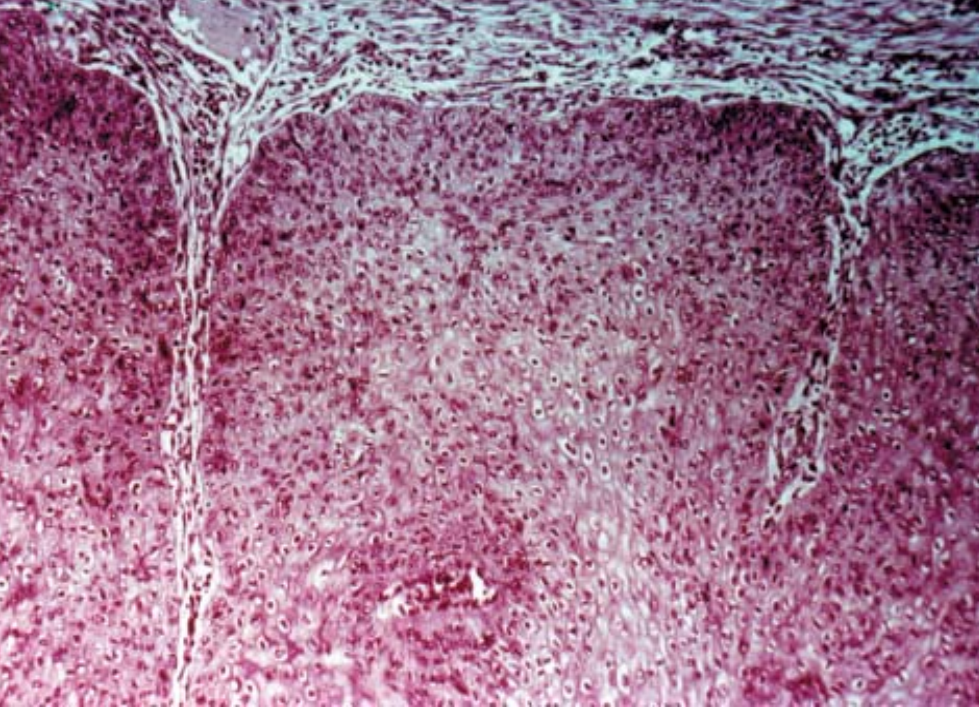
Рецидиви можливі у 50 % пацієток з ураженням пахвинних і стегнових лімфовузлів. Ці пацієнтки мають 5-річне виживання лише 40 % порівняно з 85 % у жінок, в яких немає регіонарних метастазів.

**Прогноз.** Прогностично несприятливими факторами є розповсюджена стадія захворювання (5-річне виживання хворих коливається від 85–98, 60–85, 40–74 % і до 10–30 % відповідно з I до IV стадії); старший вік, куріння, ураження лімфовузлів. Іншими важливими прогностичними факторами плоскоклітинного раку вульви є розмір первинної пухлини, глибина стромальної інвазії, наявність лімфатичної інвазії. Гістологічний субтип пухлини, інтенсивність мононуклеарного запального інфільтрату й експресія p53 мають менше прогностичне значення.

**Верукозна карцинома** є рідкісним високодиференційованим типом плоскоклітинного раку вульви. Зустрічається в жінок у пізній репродуктивній і постменопаузальній віковій групах.

**Клініка і діагностика.** Захворювання може нагадувати гострокінцеві кондиломи (рис. 1.72) — сіруватобілі об'ємні губчасті маси, що мають чіткі межі, локалізуються на великих статевих губах і супроводжуються болем та свербінням. Пухлина інвазує суміжні тканини, але рідко метастазує. У розповсюдженій стадії може бути летальною.

**Гістологічне дослідження:** пухлина має папілярну архітектуру з виразним акантозом, гіперкератозом. Характерні розсіяні цибулиноподібні опуклі епітеліальні сосочки, що випинаються у фіброваскулярну строму без інфільтрації країв (рис. 1.73). Інколи спостерігається утворення «перлів» у епітелії. Койлоцитозу звичайно немає. Неопластичні клітини мають ряс-



**Рис. 1.73.** Верукозна карцинома вульви. Відсутність виразної цитологічної атипії та інфільтративного характеру росту

ну цитоплазму. Ознак ядерної атипії немає або вони виражені лише в легкому ступені. Мітози, якщо вони є, спостерігаються переважно в базальному шарі. Строма інфільтрована запальними клітинами.

*Диференційний діагноз* проводять з гострокінцевими кондиломами і плоскоклітинною папіломою, бородавчастим плоскоклітинним раком.

*Лікування* полягає в локальній ексцизії пухлини у межах здорових тканин. Променева терапія не показана у зв'язку з можливістю анапластичної трансформації доброякісних клітин у злоякісні.

**Аденокарцинома** може виникати з клітин скенових залоз і розповсюджуватися на уретру (рис. 1.74).

**Рак бартолінової залози** становить менше 5 % раку вульви і виникає у жінок репродуктивного і постменопаузального віку (середній вік близько 50 років). У карциномах бартолінової залози плоскоклітинного і перехідного типу може виявлятися папіломовірус.

*Клініка і діагностика.* Можуть відзначатися біль, свербіння, кровотеча, вагінальні виділення. Майже в кожній другій пацієнтки ураження спочатку помилко-

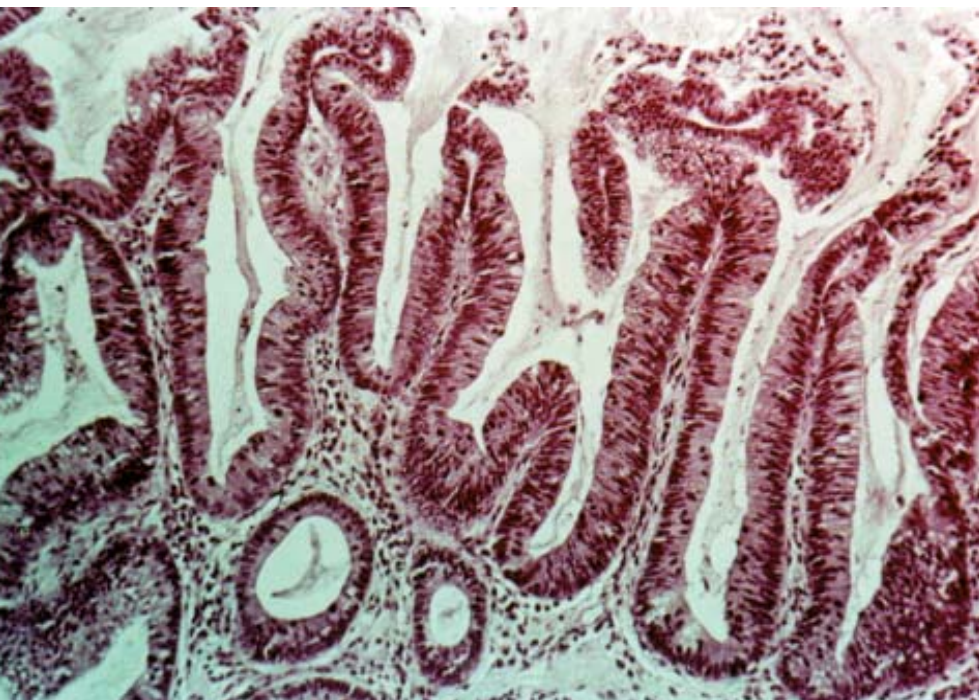
во сприймається за кісту або абсцес бартолінової залози. За даними FIGO, пухлина у I стадії виявляється в 25 %, у II — в 42 %, у III — в 28 %, у IV — у 5 % пацієнток.

Плоскоклітинний тип пухлини виявляється в 40 % випадків, аденокарцинома — в 25 %, залозисто-кістозна карцинома — в 12 %. Решту випадків становлять аденосквамозна карцинома, перехідно-клітинна карцинома, недиференційований рак, дрібноклітинна нейроендокринна карцинома.

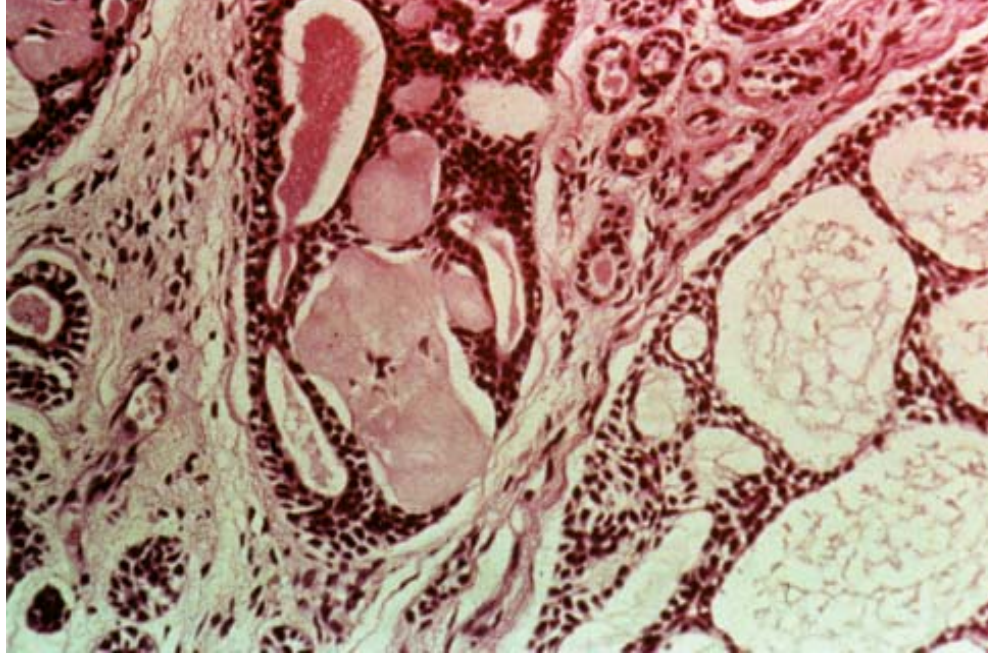
*Мікроскопічне дослідження:* залозисто-кістозна карцинома бартолінової залози складається з гнізд клітин з круглими або овальними гіперхромними ядрами і невиразною цитоплазмою, розташованих концентрично навколо залозоподібних просторів (рис. 1.75).

*Лікування* полягає в локальній ексцизії, пахвинній лімфаденектомії і, в деяких випадках, променевої терапії. П'ятирічне виживання хворих досягає 84 %, 10-річне — 60 %.

*Прогноз.* Пухлина характеризується здатністю до глибокої інвазії і метастазування (в 40 % випадків уражаються лімфовузли). Можливі пізні віддалені метастази в легені та кістки.



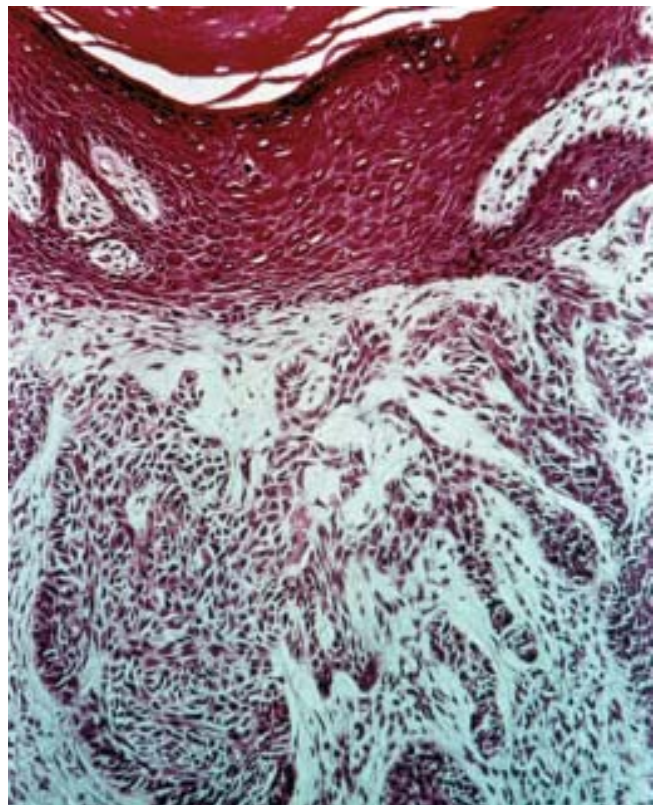
**Рис. 1.74.** Папілярна аденокарцинома уретри (можливе походження зі скенових залоз)



*Рис. 1.75.* Залозисто-кістозна карцинома бартолінової залози



*Рис. 1.76.* Базально-клітинний рак і пігментний невус вульви. «Погрижена» виразка з латерального краю великих статевих губ



*Рис. 1.77.* Базально-клітинний рак вульви. Палісад злоякісних базальних клітин на периферії пухлини

**Базально-клітинний рак** становить 2–3 % усіх випадків раку вульви і звичайно зустрічається у літніх жінок (середній вік 76 років). У кожної третьої жінки спостерігається також базально-клітинний рак інших локалізацій.

**Клініка і діагностика.** Базально-клітинний рак може проявлятися подразненням, свербінням шкіри вульви і мати вигляд вузлуватих, поліпоїдних, виразкових з округлими піднятими краями і заглибиною в центрі («погризена» виразка), пігментованих або непігментованих уражень, діаметром менше 2 см, переважно в ділянці латерального краю великих статевих губ (рис. 1.76).

**Мікроскопічне дослідження:** виявляються щільно розміщені маси маленьких базальних клітин, які утворюють острівці та смуги у вигляді монотонного візерунка в центрі й палисад на периферії (рис. 1.77).

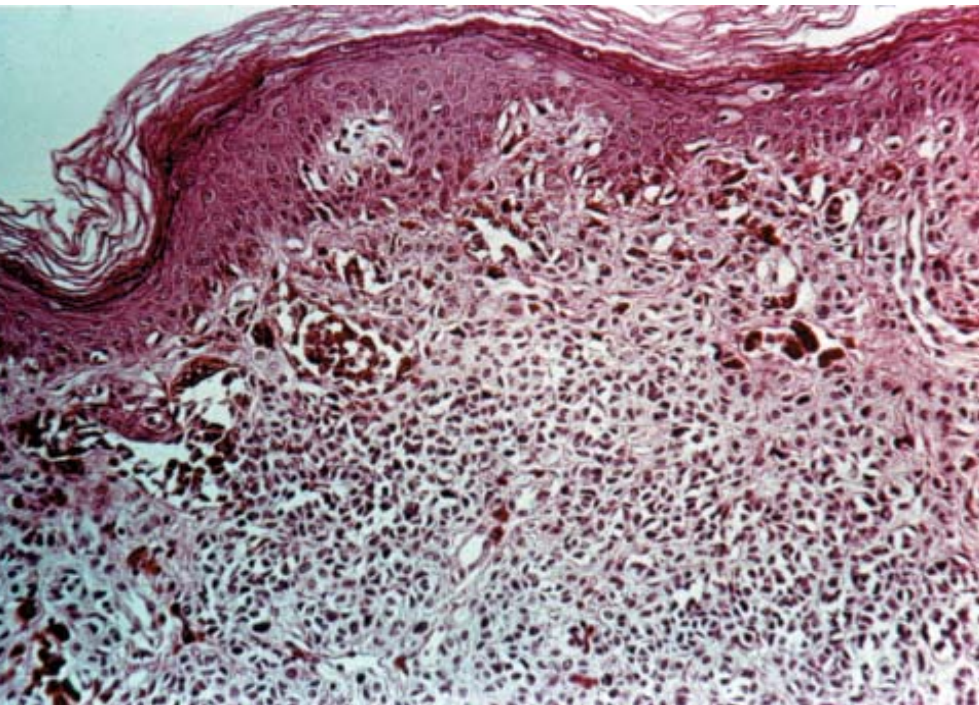
**Лікування.** Пухлина рідко метастазує в пахвинні або інші лімфатичні вузли і підлягає лікуванню шляхом широкої локальної ексцизії.

## Пігментні ураження

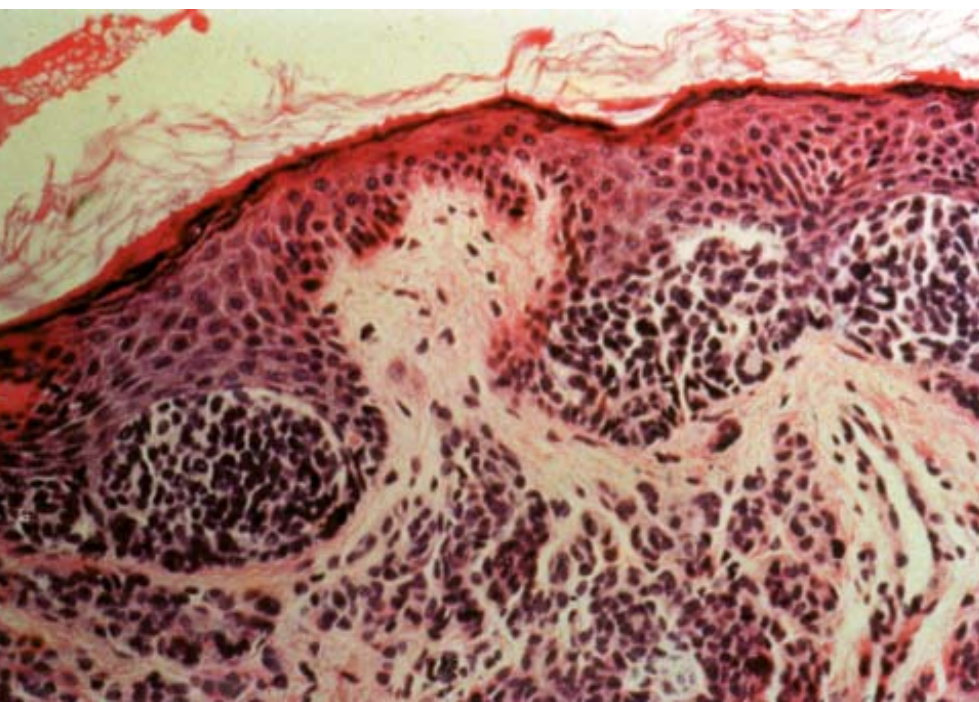
Пігментні ураження вульви поділяються на дві категорії: гіпопігментні й гіперпігментні. До гіпопігментних уражень належать вітиліго, альбінізм, депігментація після запальних процесів. Гіперпігментні ураження включають веснянки, пігментний невус і меланому.

**Пігментний невус** — доброякісна пухлина з меланоцитів у шкірі вульви (див. рис. 1.76). Невус може бути природженим або набутим.

**Мікроскопічне дослідження:** спостерігаються «гнізда» невусних клітин з круглими або овальними ядрами. У разі **інтрадермального невусу** групи невусних клітин скупчуються в дермі (рис. 1.78). Деякі з більш поверхнево розміщених клітин містять меланін. Невус може локалізуватись на межі епідермісу і дерми (**з'єднаний невус**) а також розповсюджуватися з епідермо-дермального з'єднання в дерму (**складний невус**) (рис. 1.79).



**Рис. 1.78.** Пігментний інтрадермальний невус вульви. Групи невусних клітин локалізуються в дермі



**Рис. 1.79.** Складний невус. Невусні клітини розповсюджуються з епідермо-дермального з'єднання в дерму



Рис. 1.80. Злоякісна меланома клітора

Лікування полягає в ексцизії з метою диференційної діагностики з карциномою *in situ*, меланою (позитивні імунопереоксидазні реакції на S-100 і НМВ-45), себорейним кератозом.

**Меланома (злоякісна меланома)** — злоякісна пігментна пухлина, яка може локалізуватися на шкірі вульви.

**Меланома *in situ***, або інтраепітеліальна меланома, характеризується наявністю атипівних меланоцитів у всій товщі епітелію, але не розповсюджується до дерми і не метастазує.

**Етіологія і гістогенез.** Злоякісна меланома може виникати *de novo* з нормальної шкіри або утворюватися внаслідок проліферації меланоцитів у епідермальному з'єднанні.

**Частота.** Меланома становить 5–10 % усіх злоякісних пухлин вульви. Може виникати в молодому віці (на другому десятку життя), але переважна більшість пацієток з меланою мають понад 50 років.

**Клініка і діагностика.** У ділянці великих чи малих статевих губ, клітора (рис. 1.80) або промежини відзначається поява плями або вузлів, що підвищуються над поверхнею. Пухлина може бути дифузно пігментованою, локально пігментованою або депігментованою. У 50 % випадків меланома може вкриватися виразками, часто супроводжується свербінням і кровотечею. Мультифокальні ураження спостерігаються в 1/3 випадків.

**Гістопатологічне дослідження:** виявляються атипівні клітини овальної та неправильної форми з великими плеоморфними ядрами, які можуть містити меланін; аномальні мітози, виразна пігментація, глибока інвазія в підлеглі тканини (рис. 1.81).

Більшість меланом вульви належать до поверхневого типу і повільно розповсюджуються в підлеглі тканини. Інший, вузловий тип меланоми, характеризується швидким ростом і глибокою інвазією в підлеглі тканини (рис. 1.82). Метастазує лімфогенним і гематогенним шляхом. Рецидиви можливі у 1/3 пацієток. Гли-

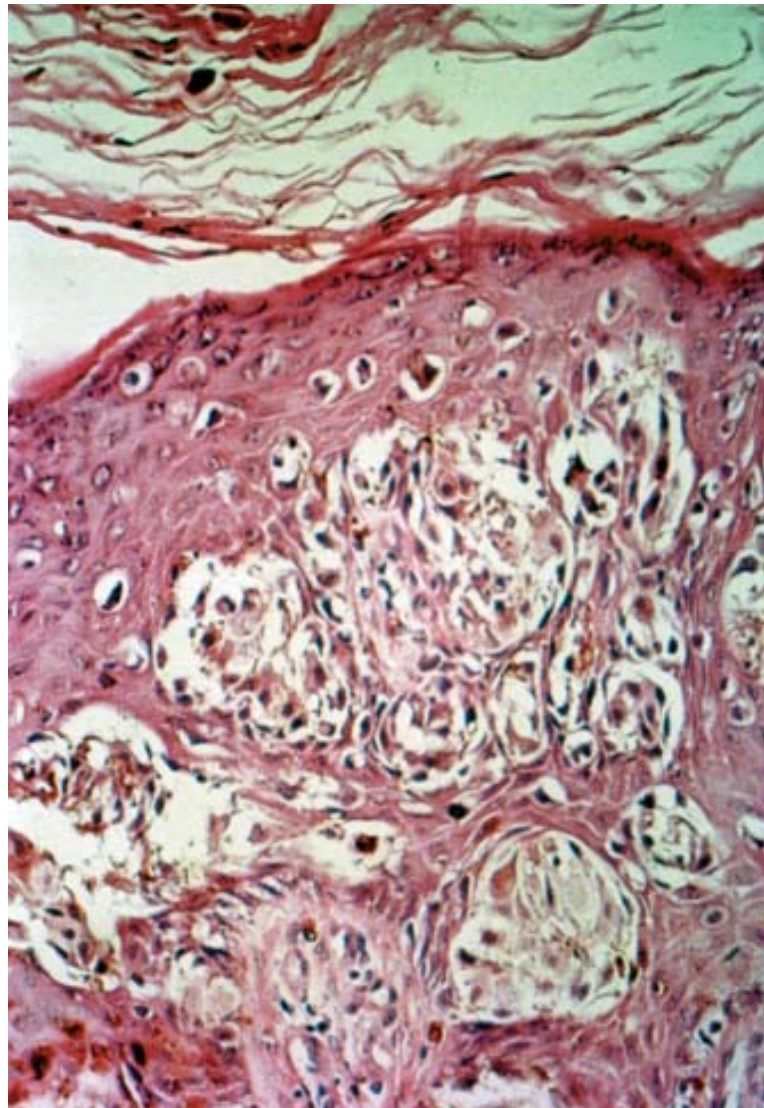


Рис. 1.81. Злоякісна меланома. Атипівні клітини з меланіном, глибока інвазія

Таблиця 1.3

## Стадіювання меланоми

| Рівень інвазії | Товщина пухлини, мм |
|----------------|---------------------|
| I              | 0–0,75              |
| II             | 0,76–1,5            |
| III            | 1,6–3               |
| IV             | 3,1–4               |
| V              | Більше 4            |

бина інвазії має важливе прогностичне значення. За ступенем інвазії (метод *Breslow*) виділяють 5 рівнів меланоми (табл. 1.3).

*Диференційний діагноз* проводять з хворобою Педжета, педжетоїдною VIN, низькодиференційованим плоскоклітинним раком, аденокарциномою і саркомою (якщо виявлено веретеноподібні клітини). Наявність малігнізуючих клітин у епідермо-дермальному з'єднанні, меланіну в цитоплазмі клітин, а також імунореактивність на S-100 і HMB-45 підтверджують діагноз меланоми.

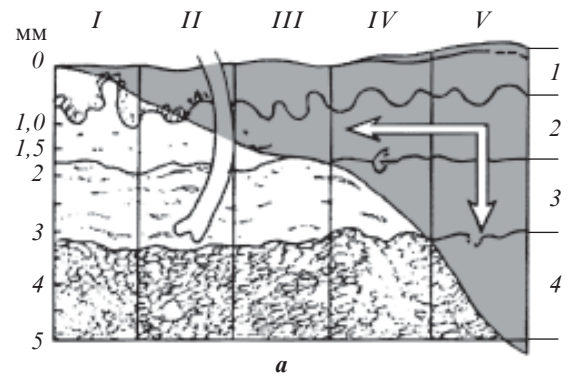
*Прогноз* залежить від рівня інвазії і наявності метастазів у лімфатичні вузли.

При I рівні (меланома *in situ*) та II рівні 5-річне виживання дорівнює 100 %, при III — 74–83 %, при IV — 50–65 %, V — 23–30 %. Від 90 до 100 % пацієток з метастазами в пахвинні лімфатичні вузли вмирають. Причиною смерті звичайно є віддалені метастази (в легені, печінку, мозок).

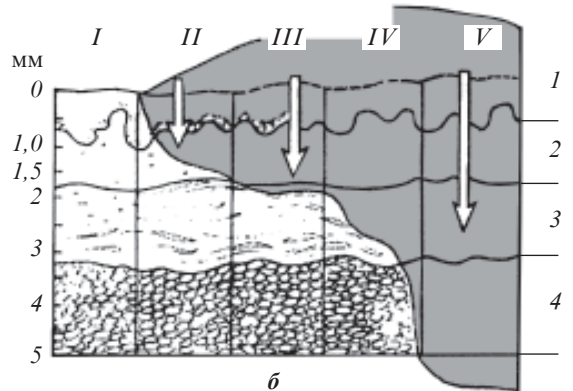
Іншими факторами, що корелюють з поганим прогнозом, є старший вік хворих, виразковий тип пухлини, ураження клітора, білатеральне або мультифокальне розповсюдження, розмір новоутворення, епітеліоїдний тип пухлини, мітотична активність, інвазія в лімфатичні судини.

**Первинні пухлини м'яких тканин вульви** представлені такими рідкісними типами неоплазм, як лейоміома, лейоміосаркома, рабдоміосаркома, нейрофібро-саркома, ліпосаркома, епітеліоїдна саркома тощо, пухлина жовткового мішка і лімфома.

**Саркоми** становлять близько 2 % усіх злоякісних пухлин вульви і розвиваються у пацієток репродук-



а



б

**Рис. 1.82.** Рівні інвазії меланоми (I–V рівні за *Clark's*): а — поверхнева меланома; б — вузлова меланома; 1 — епідерміс; 2 — дермальні сосочки; 3 — ретикулярний шар дерми; 4 — підшкірні тканини

тивного віку (середній вік 38 років). Захворювання має тенденцію до швидкого локального розповсюдження і поганий прогноз.

*Лікування* полягає в радикальній вульвектомії з двобічною тазовою лімфаденектомією.

**Вторинні злоякісні пухлини вульви** можуть мати метастатичне походження з первинних пухлин шийки матки, ендометрія, прямої кишки. Іншими типами вторинних пухлин вульви є хоріокарцинома, гіпернефрома і злоякісна лімфома.



## Розділ 2. ПІХВА

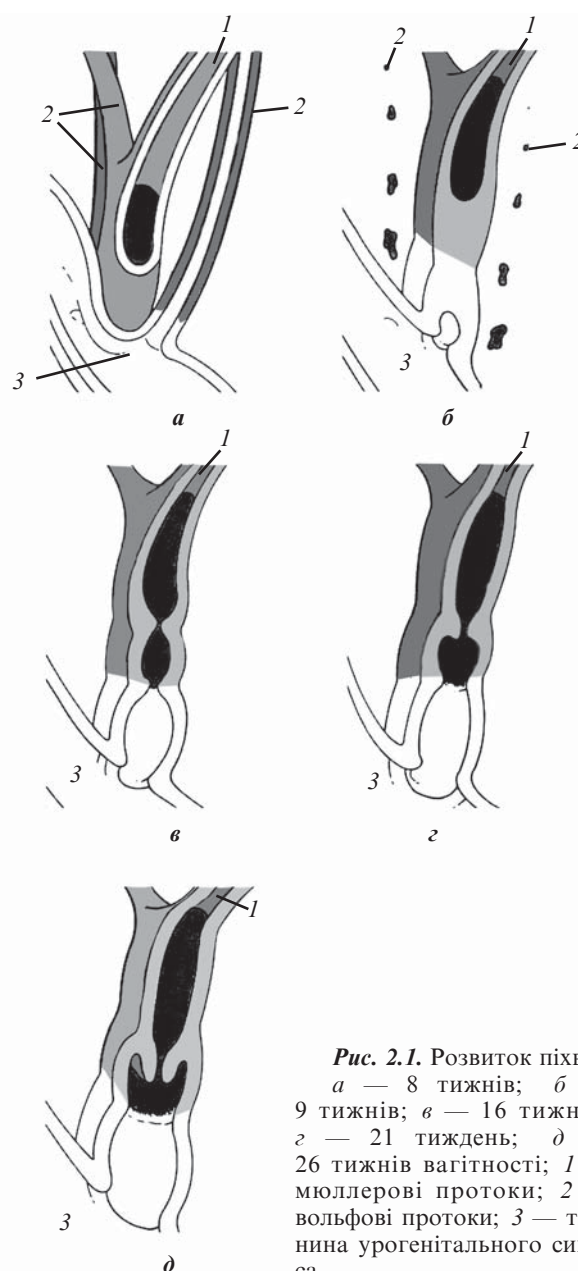
### Ембріологія

Піхва має мезодермальне походження й утворюється внаслідок злиття нижньої частини мюллерових проток (верхня третина піхви) з частиною урогенітального синуса (нижні дві третини піхви та дівоча перетинка), який походить з вольфових проток (рис. 2.1). Наприкінці 8-го тижня ембріонального розвитку у зв'язку з відсутністю яєчок, секретії тестостерону і мюллерінгібуючого фактора мюллерові протоки зливаються і з'єднуються із задньою стінкою урогенітального синуса. Завдяки цьому утворюється вагінальна пластинка. На 9-му тижні перегородка між вагінальною пластинкою та мюллеровими протоками зникає, що приводить до утворення каналу піхви. Поступово, шляхом плоскоклітинної метаплазії, в піхвовому каналі відбувається конверсія циліндричного мюллерового епітелію в плоский багатошаровий епітелій. Шийка матки починає розвиватися на 21-му тижні внаслідок проліферації строми навколо мюллерових проток і закінчує свій розвиток близько 26-го тижня вагітності. На рівні зовнішнього зів'язки шийки матки утворюється з'єднання циліндричного і багатошарового плоского епітелію.

### Анатомія та гістологія

Піхва — це тонкостінна, здатна до розтягнення фіброзно-м'язова трубка, яка розміщується в порожнині малого таза між сечовим міхуром спереду і прямою кишкою — ззаду (рис. 2.2). У більшості жінок кут між поздовжньою віссю піхви і матки дорівнює щонайменше 90°. Положення піхви в тазі підтримується тазовими фасціями і зв'язками. Нижня третина піхви має тісні взаємовідношення з урогенітальною і тазовою діафрагмою. Середня третина піхви підтримується леваторами (м'язами, що піднімають задній прохід) і м'язовими волокнами нижньої частини кардинальних зв'язок матки. Верхня третина піхви має зв'язок з верхньою частиною кардинальних зв'язок і параметріями.

Стінки піхви є сплюсненими в передньо-задньому діаметрі. У верхню частину піхви випинається шийка матки. Простори між шийкою матки і прилеглою стінкою піхви дістали назву склепін' піхви. Задне склепіння є значно більшим, ніж переднє, завдяки тому, що передня стінка піхви, до якої прилягає шийка матки, є коротшою (6–9 см), ніж задня (8–12 см). Потенційний об'єм піхви більший у верхній та середній її третині. Верхня третина піхви відокремлена від прямої кишки куполоподібною кишенею очеревини —



**Рис. 2.1.** Розвиток піхви: а — 8 тижнів; б — 9 тижнів; в — 16 тижнів; г — 21 тиждень; д — 26 тижнів вагітності; 1 — мюллерові протоки; 2 — вольфові протоки; 3 — тканина урогенітального синуса

прямокишково-матковою (дугласовою) заглибиною.

Слизова оболонка піхви у жінок репродуктивного віку має рожевий колір і зібрана в численні поперечні складки (*rugae*), які є найбільш виразними в нижній частині піхви. Ці складки, в свою чергу, утворюють поздовжні стовпи (*columnae rugarum*), що забезпечують можливість розтягнення піхви під час пологів.

Піхва складається з кількох шарів. Зовнішній шар (*tunica externa*) — це гладка сполучна тканина, яка

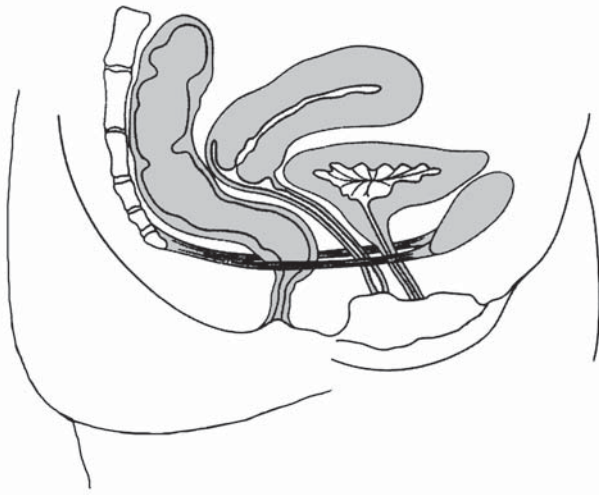


Рис. 2.2. Топографічна анатомія піхви і матки

містить венозні сплетення й нервові волокна. М'язова оболонка (*tunica muscularis*) складається з зовнішнього шару поздовжніх і внутрішнього шару циркулярних гладких м'язових волокон. Підслизовий шар (*tunica submucosa*) представлений сполучнотканинною власною пластинкою, багатою на лімфатичні, венозні сплетення та еластичні волокна. Внутрішня оболонка (*tunica interna*) — слизова, вистелена багат шаровим плоским епітелієм. У нормі піхва не містить залоз.

Плоский епітелій піхви в нормі незроговілий і складається з чотирьох шарів: базального, парабазального, проміжного і поверхневого. Проміжний шар епітелію піхви багатий на глікоген. Клітини Ларгенганса в епітелії піхви є похідними кісткового мозку. Вони забезпечують локальну імунну відповідь.

Епітелій піхви (особливо її верхньої частини) є надзвичайно чутливим до естрогенів. Після менопаузи, коли синтез естрогенів зменшується, епітелій піхви зазнає атрофічних змін, стоншується, стає більш вразливим і швидше ушкоджується внаслідок травми або запального процесу.

**Кровообіг** піхви дуже розвинуте. Численні артерії піхви є гілками маткової артерії, нижньої міхурової артерії, середньої гемороїдальної артерії, внутрішньої соромітної артерії і вагінальної артерії, яка є гілкою *a. hypogastrica*. Добре розвинуті вени утворюють численні сплетення, які прямують до внутрішньої клубової вени або її гілок. Піхвова венозна сплетення сполучається з матковим, міхуровим і гемороїдальним венозними сплетеннями.

Лімфатичні судини верхньої половини піхви несуть лімфу до внутрішніх клубових, обтураторних, гіпогастральних і, інколи, ректальних лімфатичних вузлів. Судинна сітка піхви має добре розвинуті анастомози між верхньою і нижньою частиною та передньою і задньою стінкою органа.

**Іннервація** піхви здійснюється за рахунок вагінального сплетення (автономна іннервація) та сенсорних нервових волокон пудендального нерва ( $S_2$ – $S_4$ ).

**Гормональні зміни епітелію.** Під дією естрогенів збільшується товщина слизової оболонки піхви. В базальному шарі епітелію зростає мітотична активність, стимулюються проліферація та ріст клітин. Найбільша

товщина слизової оболонки піхви спостерігається між 7 і 14-м днями фізіологічного менструального циклу. Створення вагінального епітелію відбувається у новонароджених дівчаток (вплив материнських естрогенів), під час вагітності (під дією прогестерону збільшується товщина проміжного шару) і рідко під час менопаузи (при збільшенні екстрагонадної продукції естрогенів). У більшості жінок у постменопаузі, а також у дівчаток віком від кількох тижнів після народження до менархе, коли рівень естрогенів низький, епітелій піхви складається лише з кількох шарів базальних і парабазальних клітин. Такий тонкий епітелій у сполученні з нейтральною або лужною реакцією піхвового вмісту в ці періоди сприяє частому розвитку вагінальних інфекцій.

Метод гормональної кольпоцитології, запропонований Pouchet (1847) і вдосконалений Papanicolaou і Babes, не втратив діагностичної цінності й до нашого часу. Він базується на кореляції між ступенем зрілості клітин епітелію піхви і рівнем ендогенних та екзогенних статевих стероїдних гормонів (естрогени, прогестерон та андрогени) при порівнянні з клінічними даними (рис. 2.3). Клітини для дослідження беруть з бокової стінки верхньої частини піхви з метою виключення можливості контамінації із вмістом цервікального каналу або з запальними виділеннями. Для досягнення кращих результатів методу гормональної кольпоцитології рекомендують виконувати чотири дослідження в різні фази менструального циклу: два протягом фази проліферації для контролю за рівнем естрогенів і два — в секреторну фазу для оцінки адекватності рівня прогестерону.

**Естрогенний тип мазка.** Естрогени стимулюють проліферацію і дозрівання плоского епітелію. Типові зрілі поверхневі епітеліальні клітини є великими, плоскими, багатоядними, з еозинофільною цитоплазмою та пікнотичним ядром. Тести оцінки естрогенної активності ґрунтуються на визначенні співвідношення кількості еозинофільних клітин з пікнотичним ядром та інших клітин:

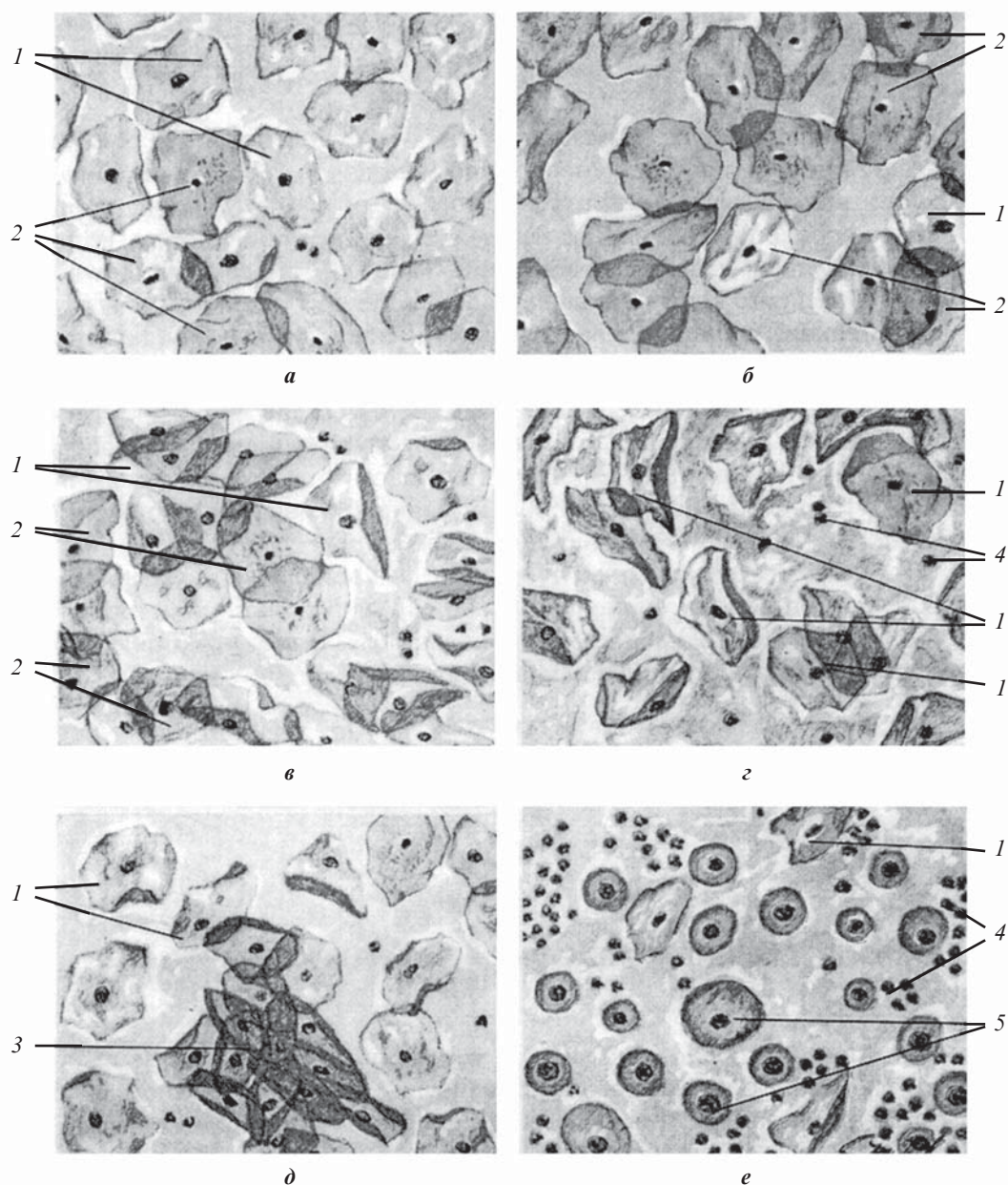
**Каріопікнотичний індекс** — процентне співвідношення кількості поверхневих еозинофільних і ціанофільних клітин з діаметром ядра менше 6 мкм.

**Еозинофільний індекс** — вміст (у відсотках) еозинофільних поверхневих клітин у загальній клітинній популяції.

**Індекс дозрівання** — співвідношення (у відсотках) парабазальних, проміжних і поверхневих клітин (при народженні: 0–95–5; у дитинстві: 80–20–0; під час овуляції: 0–40–60; при вагітності: 0–95–5; після пологів і в менопаузі: 100–0–0).

Результати гормональної кольпоцитології мають розглядатись у зв'язку з клінічними даними.

**Гестагенний тип мазка.** На відміну від естрогенів, гестагени не мають специфічних рис впливу на вагінальний епітелій. Єдиним критерієм активності жовтого тіла є скупчення поверхневих і проміжних клітин і збільшення вмісту глікогену в проміжних клітинах (човноподібні, або навікулярні клітини). Гестагена активність спричинює проліферацію і десквамацію клітин до досягнення ними еозинофільності та пікнотичної стадії дозрівання. Ці зміни не є специфічними і можуть спостерігатись як після пригнічення естрогенної активності (хірургічна або фізіологічна менопау-



**Рис. 2.3.** Типи клітин у вагінальному мазку в різні фази менструального циклу:  
*a* — 5-й день циклу; *б* — овуляція; *в* — 21-й день циклу; *г* — 28-й день циклу; *д* — 12 тижнів вагітності;  
*е* — менопауза; 1 — проміжні клітини; 2 — поверхневі клітини; 3 — човноподібні клітини; 4 — нейтрофіли; 5 — базальні та парабазальні клітини

за), так і після стимуляції атрофічного епітелію естрогенами або андрогенами. Для досягнення більш точних і повних результатів, дослідження гестагенної активності повинно включати біопсію ендометрія, оцінку кривої базальної температури, дослідження рівня гормонів у сироватці крові.

Лактобацили в нормі виявляються під час лютеїнової фази більш ніж у 50 % жінок. Ці грампозитивні нерухомі анаеробні бактерії сприяють цитолізу багатих на глікоген проміжних клітин.

**Гестаційний тип мазка.** Цитологічна картина вагітності характеризується наявністю проміжних клітин, багатих на глікоген (навікулярні клітини), які десквамуються. Лактобацили визначаються в достатній кількості. Спостерігаються численні ендocerвікальні

клітини зі збільшеною цитоплазмою, багатою на муцин. Рідко трапляються клітини трофобласта — великі, багатоядерні, з еозинофільною або базофільною цитоплазмою. Можуть виявлятися децидуальні клітини з рясною еозинофільною цитоплазмою і круглим, центральним розміщенням ядром.

Цей типовий гестагенний тип мазка не спостерігається до кінця третього місяця вагітності: до цього часу мазок може бути менструального, гестагенного або навіть естрогенного типу і свідчити про гестагенну недостатність. Прогностична цінність методу зростає при дослідженні серії мазків для контролю за функцією жовтого тіла.

**Післяпологовий тип мазка** незабаром після пологів демонструє атрофічні зміни в епітелії піхви, особливо

у жінок, що годують груддю. Через кілька тижнів після пологів або після припинення лактації естрогенна активність відновлюється.

**Андрогенний тип мазка.** Андрогени стимулюють проліферацію базального та проміжного шарів епітелію піхви і сприяють зникненню поверхневих клітин. Цей антиестрогенний ефект є виразним протягом періоду гормональної активності. В атрофічній слизовій оболонці піхви андрогени спричинюють появу проміжних і парабазальних клітин, серед яких трапляються клітини з масивним ядром, що містять рідкий дисперсний хроматин (так звані андрогенні клітини).

**Неспецифічна проліферація.** Ендогенні та екзогенні статеві стероїдні гормони стимулюють проліферацію вагінального епітелію, збільшення кількості парабазальних і проміжних клітин. Виникає картина неспецифічної проліферації епітелію, який складається з шарів проміжних клітин, меншої кількості парабазальних і поверхневих клітин. При продовженні гормональної стимуляції цитологічні зміни стають більш специфічними до дії того чи іншого гормону. Подібна картина є фізіологічною для жінок з помірною гормональною активністю, наприклад, в перші роки після менопаузи.

**Атрофічний тип мазка.** Супресія гормональної активності спричинює атрофічні зміни в епітелії, який містить переважно парабазальні клітини. В атрофічному епітелії спостерігаються вторинні запальні зміни, які проявляються ушкодженням ядра і цитоплазми клітин, наявністю поліморфноядерних лейкоцитів і різноманітної бактеріальної флори. Атрофічний тип мазка не завжди пов'язаний з менопаузою. Неспецифічна гормональна стимуляція яєчникового і неяєчникового (переважно наднирковозалозного) походження часто триває ще досить довго. Більш швидко атрофічні зміни в епітелії піхви виникають після хірургічної кастрації.

Атрофічний тип мазка, внаслідок дегенеративних змін клітин і наявності клітинних некрозів, може ство-

рювати проблеми для диференційної діагностики з дисплазією і навіть з раком піхви. Призначення естрогенів протягом короткого періоду (естрогенний тест) ліквідує атрофічні зміни й полегшує виявлення справжнього неопластичного процесу.

**Інші клітинні типи.** У вагінальних мазках можуть виявлятися різні типи клітин, що змінюють нормальну цитологічну картину. Інколи трапляються залозисті клітини цервікального каналу або ендометрія. Клітини ендометрія звичайно зникають після 12-го дня циклу. Ендоцервікальні та метапластичні клітини частіше трапляються при запальних процесах піхви і шийки матки, в тому числі у поєднанні з ектропіоном. Гістіоцити, поліморфноядерні лейкоцити і лімфоцити є індикаторами реактивних запальних змін.

Існують різноманітні **аномалії розвитку** піхви, пов'язані з порушенням злиття мюллерових проток.

**Аплазія піхви** є рідкісною і виникає, якщо мюллерові протоки не з'єднуються з уrogenітальним синусом. Такий стан може бути пов'язаний з наявністю рудиментарної матки у фенотипово нормальних жінок (синдром Рокитанського — Кюстнера — Гаузера). Справжня аплазія піхви є дуже рідкісною і звичайно супроводжується гематометрою й ендометріозом, які виникають після пубертатного періоду. Симультанні аномалії сечових шляхів спостерігаються в 15 % випадків. Можливі сімейні (спадкові) випадки аплазії піхви.

**Відсутність каналу піхви** — рідкісна аномалія. В цьому випадку піхва має вигляд суцільного блоку тканини.

**Поперечний і діафрагмальний стенози** можуть виникати внаслідок існування поперечної перегородки піхви (рис. 2.4) або ділянки стенозу завдовжки в кілька сантиметрів. Часткова перегородка піхви може спостерігатись у дівчат, матері яких під час вагітності одержували лікування діетилstilbestролом (ДЕС).

**Дуплікація піхви** — наявність серединної перегородки, частіше парасагітальної (при персистенції внутрішньої перегородки з мюллерових проток). Ця перегородка може заповнювати всю порожнину піхви або тільки її частину. Одна з вагінальних трубок може бути запаєюною в нижньому кінці, що призводить до утворення гематокольпосу після менархе.

Вади розвитку передньої і задньої стінок піхви є причиною утворення дивертикула піхви або уретровагінальної чи ректовагінальної фістули.

**Неперфорована дівоча перетинка (hymen).** Задня стінка уrogenітального синуса, з якої розвивається дівоча перетинка, може не утворити порожнину повністю або частково, що призводить до різних варіантів форм *hymen*, включаючи неперфоровану (у 1 з 2000 дівчаток). Цей стан може ускладнюватися розвитком криптоманореї та ендометріозу, що беруть початок від менархе.

## Захворювання піхви

### Запальні захворювання

Вагініти є найбільш частими захворюваннями піхви (рис. 2.5). Щороку більш ніж 10 млн візитів до гінеколога пов'язані з вагінальними інфекціями. Здебільшо-

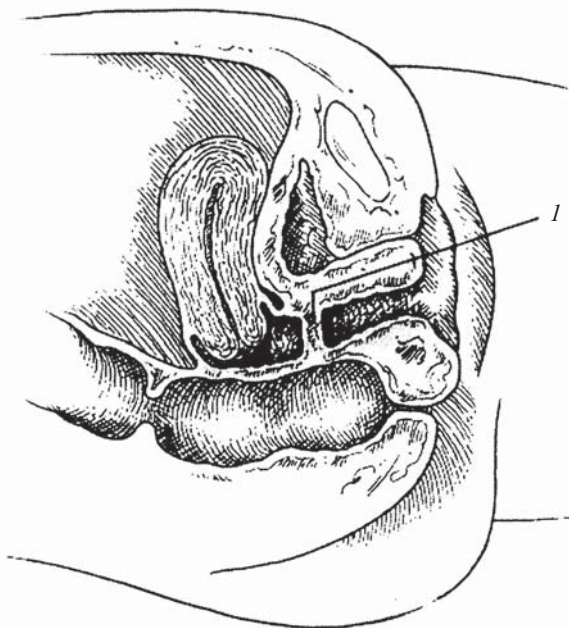


Рис. 2.4. Поперечна перегородка піхви (1)

## 2. Піхва

го інфекціями піхви є бактеріальний вагіноз, кандидозний вагініт і трихомонадний вагініт. Діагноз базується на даних анамнезу, клінічного та бактеріоскопічного дослідження, визначення рН вагінального вмісту, амінотесту. Бактеріальний вагіноз і трихомонадний вагініт супроводжуються неприємним «риб'ячим» запахом і підвищенням рН піхви понад 4,5. При кандидозному вагініті запах відсутній, виділення мають «сироподібний» вигляд, а рН піхви знижена ( $\leq 4,5$ ). Трихомонадний і кандидозний вагініти, на відміну від бактеріального вагінозу, звичайно супроводжуються свербінням різної інтенсивності.

**Бактеріальний вагіноз** — найпоширеніше інфекційне захворювання піхви (50 % випадків усіх звернень, пов'язаних з піхвовими виділеннями). Найбільш частою скаргою хворих є рідкі гомогенні вагінальні виділення з неприємним «риб'ячим» запахом, що збільшуються після менструації або статевого акту. Подразнення піхви і свербіння звичайно немає. Характерний «риб'ячий» запах посилюється, якщо додати до піхвових виділень дві краплі 10–20%-го розчину КОН. Останні дослідження свідчать про зв'язок бактеріального вагінозу з такими патологічними станами, як передчасні пологи, передчасний розрив плодових оболонок, амніоніт, запальні захворювання органів таза, післяопераційні інфекційні ускладнення.

Бактеріальний вагіноз являє собою дисбіоз піхви, що супроводжується зрушенням нормального співвідношення мікроорганізмів від лактобацил до змішаної, переважно анаеробної мікрофлори (бактероїди, пептококи, пептострептококи, мобілункус, гарднерели). Концентрація анаеробних бактерій зростає в 100–1000 разів. Кількість лактобацил, які продукують пероксид водню, різко зменшується або вони зовсім зникають. Неприємний запах при бактеріальному вагінозі зумовлений збільшеною продукцією амінів внаслідок анаеробного метаболізму. У вологому мазку діагноз бактеріального вагінозу підтверджується наявністю епітеліальних клітин з ледве помітними контурами, оточених значною кількістю кокової мікрофлори.

Лікування полягає в місцевому або системному призначенні антианаеробних препаратів (препарати метронідазолу (500 мг двічі на день протягом 7 днів), кліндаміцину (2%-й вагінальний крем протягом 7 днів тощо).

**Трихомонадний вагініт** — захворювання, що спричинюється анаеробним протозойним джгутиковим мікроорганізмом *Trichomonas vaginalis* і передається статевим шляхом. Частіше відзначається у жінок, які мають численних статевих партнерів та інші сексуально-трансмісивні захворювання в анамнезі. У чоловіків трихомонадна інфекція може виявлятися в 15–85 % випадків і звичайно є безсимптомною, тому часто спо-

стерігається реінфекція від нелікованих партнерів. Симптоми захворювання: сильне подразнення, свербіння в ділянці вульви і піхви, дизурія, диспареунія, профузні сірі виділення, що можуть бути пінистими, з неприємним запахом. Спостерігаються почервоніння і набряк піхви, підвищення рН піхвових виділень понад 4,5. На шийці матки може виявлятися петехіальний висип («сунична шийка»).

**Мікроскопічне дослідження:** у вологому мазку виявляються рухливі джгутикові мікроорганізми, які за розмірами трохи більші, ніж поліморфноядерні лейкоцити. В мазку спостерігається велика кількість лейкоцитів (інтенсивна запальна реакція), змішана мікрофлора з переважанням анаеробних мікроорганізмів (переважно бактероїдів), зменшення кількості лактобацил.

Лікування проводиться обома статевим партнерам і включає системне і місцеве призначення антитрихомонадних препаратів (похідні метронідазолу — 500 мг двічі на день протягом 7 днів при неускладнених формах), орнідазолу, кліндаміцину тощо. У тяжких випадках анаеробної інфекції застосовують парентеральне (внутрішньовенне) введення метронідазолу.

**Емфізематозний вагініт (цервікокольпіт)** — рідкісне ускладнення; в літературі описано лише 174 випадки емфізематозного вагініту, останній — у 1987 р. Вважають, що емфізематозний вагініт спричинюється бактеріальною флорою, можливо газотвірними мікроорганізмами, часто у сполученні з *Trichomonas vaginalis*. Захворювання частіше спостерігається під час вагітності і характеризується утворенням малень-

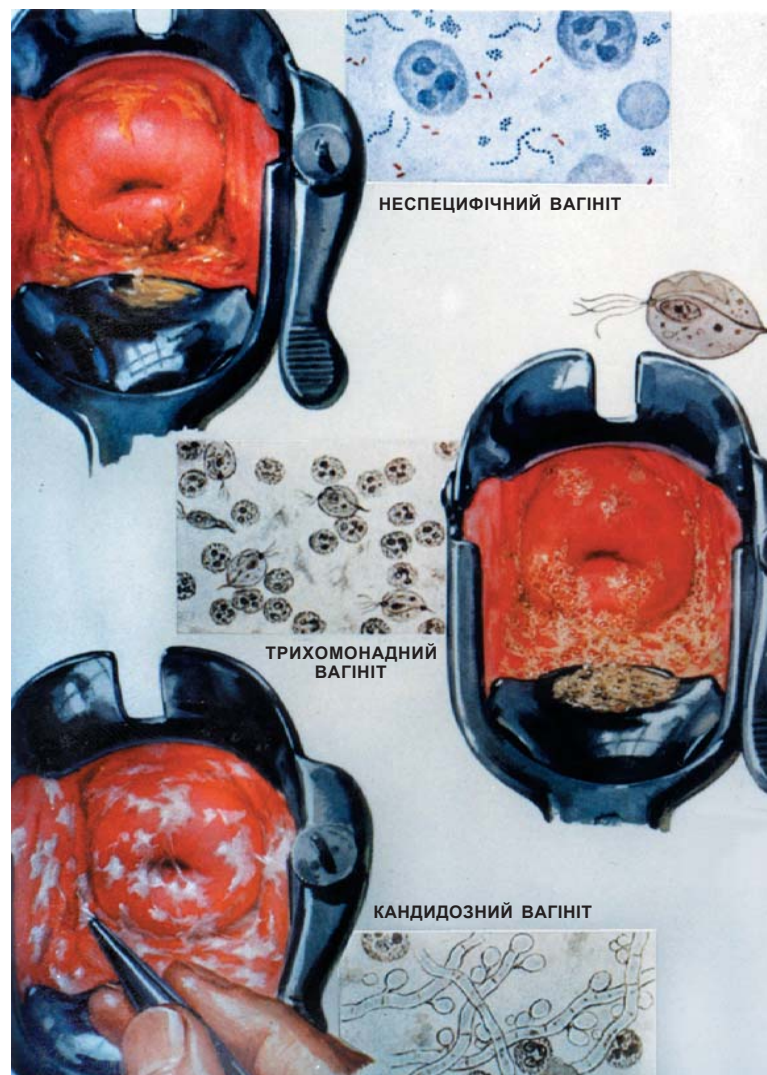


Рис. 2.5. Вагініти: неспецифічний, трихомонадний, кандидозний

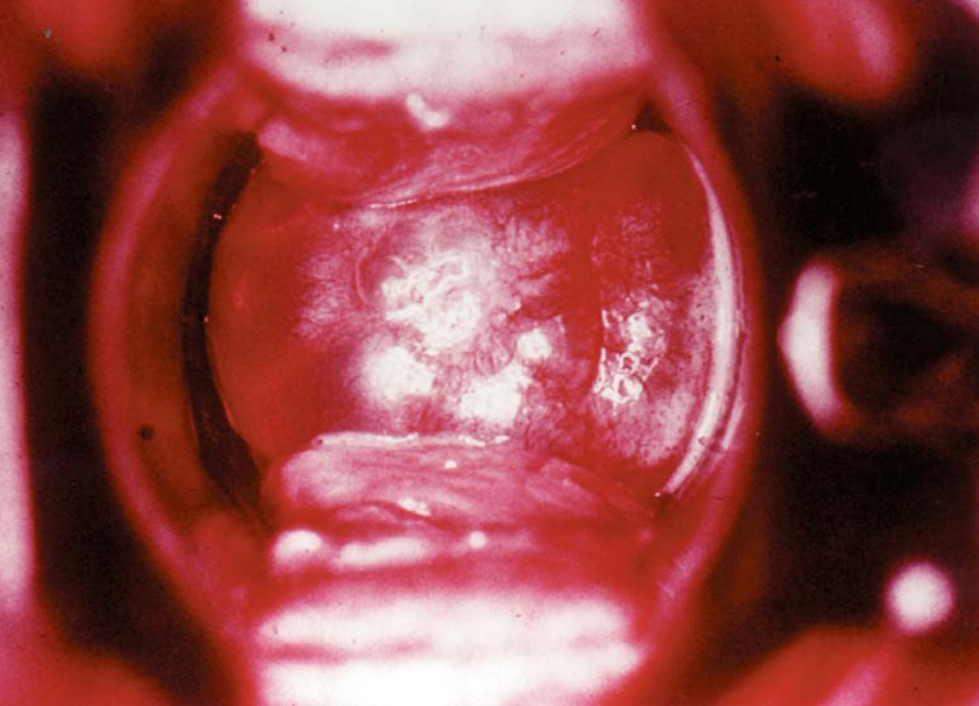


Рис. 2.6. Емфізематозний кольпіт: кольпоскопічна картина

ких наповнених газом кіст, у підслизовому шарі (*lamina propria*) піхви (рис. 2.6), може виникати і в слизовій оболонці шийки матки. При мікроскопічному дослідженні наповнені газом кісти вистелені синцитієм з велетенських мультіядерних клітин, які нагадують сторонні тіла (рис. 2.7). Ці клітини можуть десквамуватись і вільно розміщуватися в просторах, наповнених газом.

Лікування полягає в призначенні препаратів метронідазолу.

**Кандидозний вагініт** становить близько 1/3 випадків усіх вагінальних інфекцій. Хоча *Candida albicans* є складовою частиною нормальної флори піхви, за деяких обставин може спостерігатись їх надмірне збільшення. Зростання кількості кандид у піхвовому вмісті відбувається при підвищенні концентрації глікогену в піхвовому епітелії (при вагітності), збільшенні вмісту глюкози в піхві (вагітність, цукровий діабет), пригніченні клітинного імунітету (вагітність, системне призначення кортикостероїдів, імунодефіцит), дефіциті нормальної бактеріальної флори (при застосуванні антибіотиків широкого спектра дії). Найчастішими скаргами, асоційованими з канди-

дозним вагінітом, є білі або жовтуваті кришкоподібні «сирні» або «сироваткові» виділення без непрємного запаху, інтенсивне подразнення і свербіння вульви і піхви, відчуття сухості в піхві. Виділення також можуть мати вигляд «жирних», скупчених, пастоподібних на фоні еритематозного епітелію піхви; рН піхви нормальна або дещо знижена (< 4,5).

**Мікроскопічне дослідження:** виявляються міцелії і спори *C. albicans* при додаванні КОН до вологого мазка, лейкоцити, меншою мірою — *C. glabrata* і *C. tropicalis*.

**Лікування.** Використовують місцеві антимікотичні засоби — похідні імідазолу: міконазол, клотримазол, бутоконазол, тіоконазол, терконазол і пероральні препарати: флуконазол (дифлюкан, дифлазон), орунгал.

**Цитолітичний вагіноз (цитоліз Додерляйна).** Щодо існування цього захворювання точиться дискусія. Фізіологічні піхвові виділення складаються з цервікального слизу, змішаного з інтактними і десквамативними епітеліальними клітинами та нормальною флорою, переважно лактобацилами. Якщо кількість цих звичайних пастоподібних «жирних» білих виділень

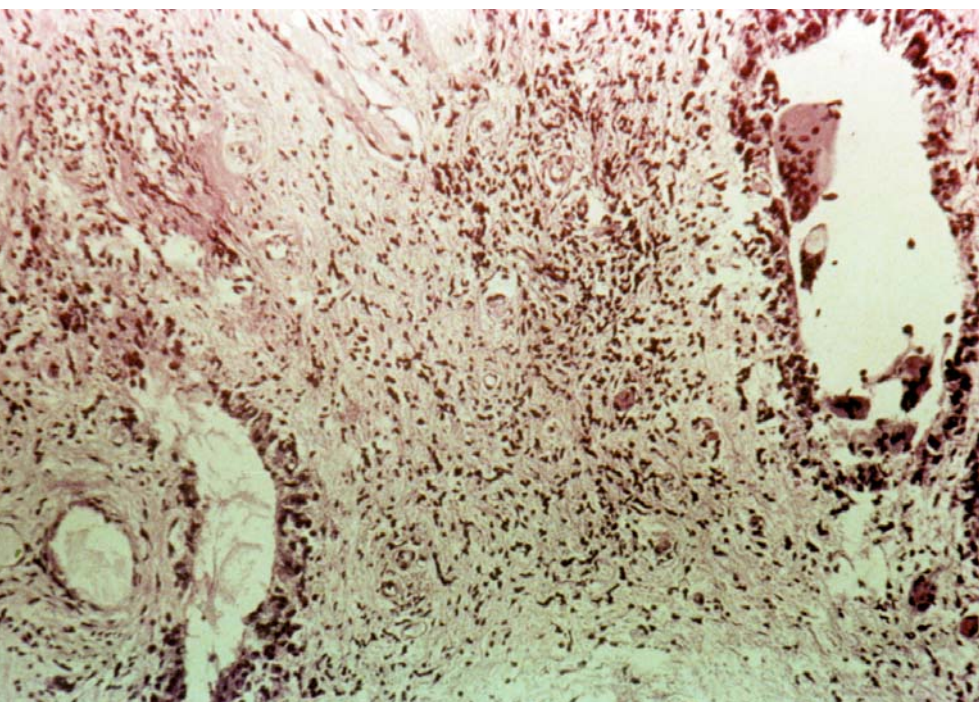


Рис. 2.7. Емфізематозний кольпіт. Простори, наповнені газом, вистелені сплюсненими багатоядерними велетенськими клітинами

## 2. Піхва

збільшується, жінки можуть скаржитися на біль, подразнення і свербіння.

**Клініка і діагностика.** Клінічна картина нагадує кандидозну інфекцію, але немає еритеми, при мікроскопічному дослідженні *C. albicans* не виявляється. Може спостерігатись надлишок лактобацил або аномальні лактобацили.

**Лікування** полягає в призначенні короткого курсу спринцювання піхви лужним розчином (4%-й розчин натрію бікарбонату).

**Вагініт у дівчаток (вульвовагініт)** може бути спричинений гонококовою, трихомонадною, кандидозною інфекціями, гельмінтною інвазією (гострики, аскариди), стонним тілом піхви.

**Атрофічний (постменопаузальний) вагініт** пов'язаний звичайно з естрогендефіцитним станом і спричинюється неспецифічною флорою. Брак естрогенів призводить до стоншення слизової оболонки піхви, яка стає більш чутливою до подразнення.

**Клініка і діагностика.** Клінічні симптоми включають вагінальні кровотечі, подразнення, свербіння, диспареунію.

**Мікроскопічне дослідження:** виявляють стоншений епітелій без ознак поверхневого дозрівання, неспецифічну запальну реакцію в стромі.

**Лікування** полягає в системному або місцевому призначенні естрогенів.

**Герпес.** Вірус простого герпесу (HSV-I, HSV-II) може спричинювати ураження піхви. Захворювання передається статевим шляхом (прямий контакт «шкіра до шкіри»).

**Клініка і діагностика.** Первинна інфекція може виникати у 60–70 % серонегативних пацієнтів приблизно через 3–7 днів після контакту з інфікованою особою. Герпетичне ураження прогресує від папул до везикул, які потім розриваються. Утворюються поверхневі болісні виразки, що повільно загоюються без утворення рубців. Нелікована первинна інфекція звичайно регресує через 2–3 тижні, але може тривати до 6 тижнів. Повторні епізоди герпесу виникають переважно в тих самих місцях, але мають менш виразну симп-

томатику і коротший перебіг. Після стихання проявів первинної інфекції під впливом гуморального і клітинного-опосередкованого імунітету вірус залишається в латентному стані і персистує в нервових гангліях інфікованої ділянки.

**Лікування** проводиться обома статевим партнерам і полягає в системному призначенні ацикловіру та його аналогів, місцевому застосуванні протівірусних мазей.

**Сифіліс** може проявлятися утворенням твердого шанкру в ділянці піхви. Діагноз підтверджується при виявленні *Treponema pallidum* за допомогою мікроскопії «в темному полі», спеціальних методів забарвлення, біопсії, серологічних реакцій (реакція Вассермана тощо).

**Лікування** проводиться препаратами пеніциліну.

**Хронічний вагініт** спричинюється грамнегативною бактеріальною флорою родини *E. coli*, може призвести до розвитку так званої *малакоплакії*. При малакоплакії піхвовий мазок демонструє суміш лімфоцитів, плазматичних клітин і гістіоцитів з еозинофільною цитоплазмою та базофільними сфероїдальними тільцями (тільця *Michaelis — Gutmann*).

**Виразки піхви** можуть виникати після застосування вагінальних тампонів або внаслідок забутих стонних тіл. Слизова оболонка піхви в цьому випадку звичайно еритематозна або вкрита виразками.

**Мікроскопічне дослідження:** виявляється закриття виразки грануляційною тканиною.

**Гострокінцеві кондиломи піхви.** Піхвові кондиломи схожі на ті, що розвиваються на вульві та шийці матки, хоча для піхви більш характерними є плоскі кондиломи (рис. 2.8). Екзофітні кондиломи звичайно виявляються в нижній частині піхви в асоціації з кондиломами вульви або у верхній частині піхви в асоціації з кондиломами шийки матки.

Збудником захворювання є ВПЛ, онкогенні субтипи якого вважають етіологічними факторами вагінальної інтраепітеліальної неоплазії (VaIN), подібної до інтраепітеліальної неоплазії вульви (VIN) і шийки матки (CIN).

**Рис. 2.8.** Гострокінцеві кондиломи піхви. Папілярні виступи епітелію підтримуються нижнім фіброзним ядром



*Мікроскопічне дослідження:* виявляються папілярні вирости, що підтримуються ніжною фіброзною тканиною. Кератинізації звичайно не спостерігається.

**Конділоматозний вагініт** — дифузне папіломavirusне ураження піхви. При вагінальному дослідженні стінки піхви нагадують «наждачний папір».

*Лікування* полягає в місцевому застосуванні 5-фторурацилового крему тощо.

## Пухлиноподібні утворення

Кісти піхви трапляються досить рідко в жінок у репродуктивному, постменопаузальному періоді і клінічно проявляються відчуттям «стороннього» тіла в піхві. Маленькі кісти можуть бути випадково виявлені при вагінальному дослідженні. Виділяють кілька типів кіст піхви.

**Мюллерова (муциозна) кіста** — виникає внаслідок неповного відділення урогенітального синуса від прямої кишки в ділянці уроректальної складки. Звичайно вистелена епітелієм ендодерміального типу, рідше — трубного чи ендометріюідного типу. Деякі мюллерові кісти можуть виникати з аденозу.

**Епітеліальна інклюдійна кіста** — схожа на інклюдійну кісту вульви. Більшість таких кіст виникає на задній або боковій стінках піхви, в місцях попередньої травми або епізіотомії. Інклюдійна кіста вкрита багатшаровим плоским епітелієм і вповнена кератином.

**Кіста гартнерової протоки (мезонефральна)** — виникає із залишків мезонефральних (вольфових) проток і звичайно локалізується в передньо-боковій стінці піхви. При мікроскопічному дослідженні кіста часто має хвилясту поверхню і вистелена кубоїдальним або сплющеним епітелієм, позбавленим цитоплазматичного муцину (рис. 2.9).

*Лікування* хірургічне (ексцизія); проводиться при великих розмірах кіст.

**Ендометріюідна кіста.** Ендометріюідні гетеротопії виникають у піхві досить рідко і звичайно асоційовані

з ендометріозом інших органів таза. Пенетрація вагінальної стінки осередками ендометріозу частіше спостерігається в ділянці дугласової заглубини і може розвиватись із залишків очеревини в ділянці ректовагінальної перегородки або в рубці після епізіотомії. Ендометріюідна кіста виникає з ендометріюідної гетеротопії, яка активно реагує на циклічну стимуляцію гормонами яєчника. Така кіста звичайно локалізується в задньому склепінні піхви між крижово-матковими зв'язками і вздовж ректовагінальної перегородки.

*Мікроскопічне дослідження:* у стінці піхви виявляють залози і строму ендометріального типу (рис. 2.10).

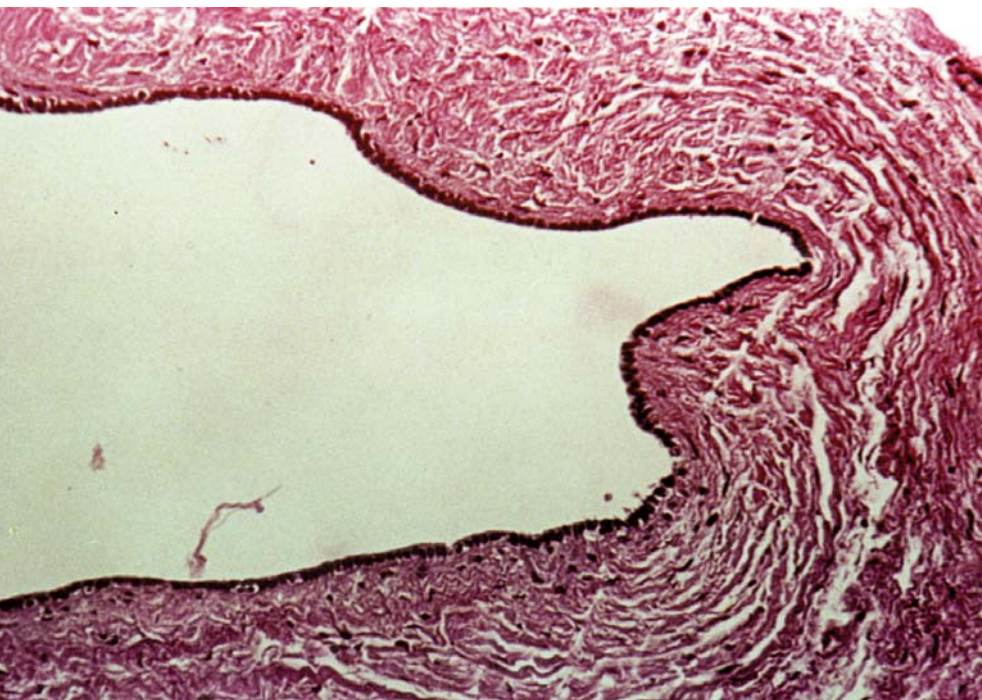
*Лікування.* Ендометріюідна кіста піхви часто супроводжується болям і диспареунією. Хірургічна ексцизія може бути утрудненою у зв'язку з інтенсивним розвитком підепітеліальної фіброзної тканини в осередку ендометріозу.

**Вагінальний аденоз** характеризується наявністю в піхві залозистого епітелію, який заміщує плоский епітелій або утворює залози в підлеглій стромі (рис. 2.11). Звичайно це рідкісне ускладнення, яке може виникати в репродуктивному і постменопаузальному віці (середній вік — 44 роки). Аденоз виявляли у кожній третій дівчині або молодій жінці, матері яких застосовували під час вагітності ДЕС. У 20 % пацієнок з експозицією ДЕС *in utero* спостерігаються поєднані з аденозом природжені аномалії піхви (неповна поперечна перегородка) і шийки матки (гребенеподібна шийка). Випадково аденоз може розвинути внаслідок CO<sub>2</sub>-лазерної вапоризації або аплікації 5-фторурацилового крему з метою лікування кондилом.

*Клініка і діагностика.* Хворі звичайно скаржаться на збільшення піхвових виділень. Частіше уражується верхня третина піхви, її передня стінка. Слизова оболонка піхви червона, зерниста і не забарвлюється розчином Люголя. При кольпоскопії зміни епітелію піхви є неспецифічними: ацетобілий епітелій, пунктація, мозаїка.

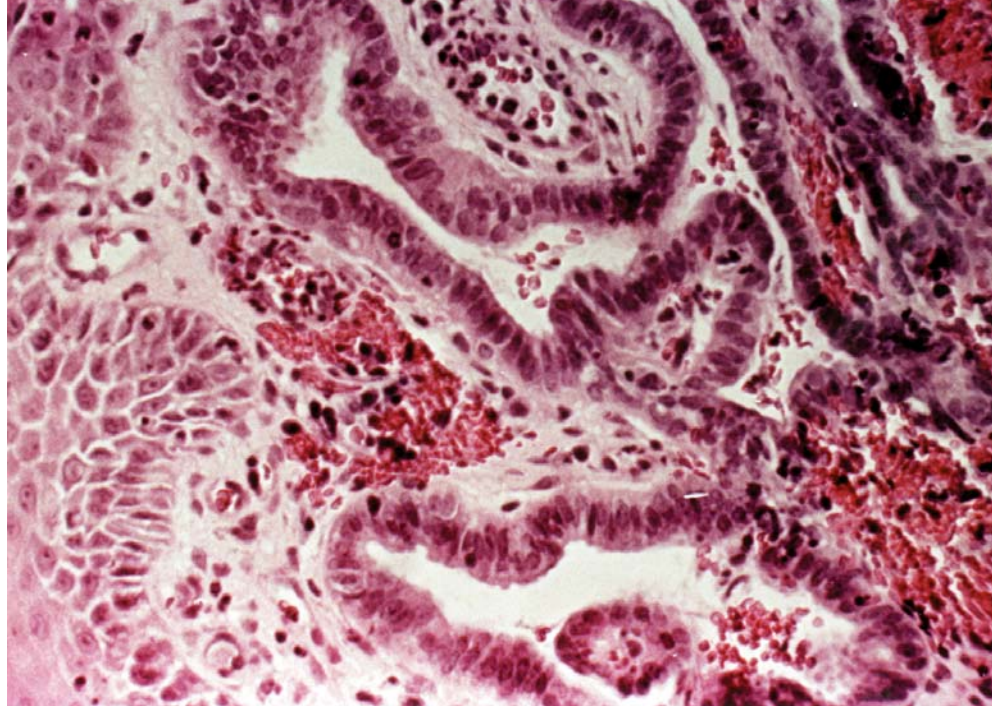
У верхній частині піхви з'являються острівці епітелію, частіше ендодерміального типу (рис. 2.12), у нижній — трубного або ендометріального типу.

Аденоз може в деяких випадках спонтанно регресувати шляхом плоскоклітинної метаблазії. Рідко (при-

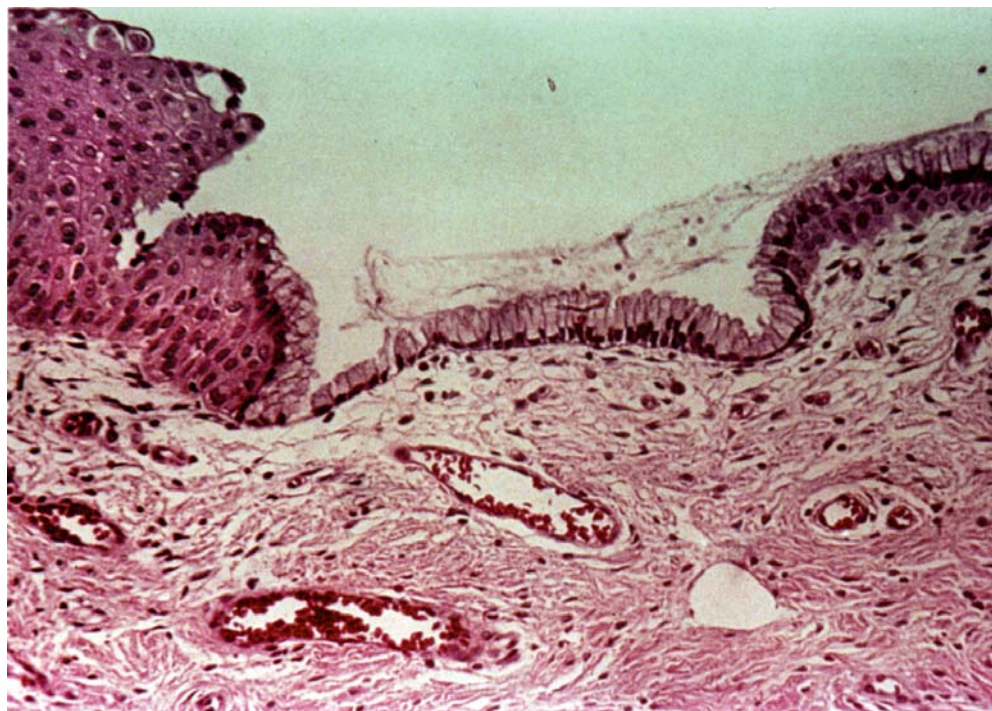


**Рис. 2.9.** Кіста гартнерової протоки (інклюдійна кіста залишків вольфових проток)





*Рис. 2.10.* Ендометріоз піхви. Залози і строма ендометріального типу



*Рис. 2.11.* Фокуси аденозу в слизовій оболонці піхви



*Рис. 2.12.* Аденоз піхви. Залози ендочервікального типу

## Доброякісні пухлини

близно у 1 з 1000 жінок з експозицією ДЕС *in utero*) він може ускладнюватись розвитком інтраепітеліальної неоплазії піхви, а також світлоклітинного раку піхви або шийки матки (переважно трубно-ендометріальна форма аденозу).

**Лікування.** Жінки, які мають в анамнезі експозицію ДЕС *in utero*, підлягають щорічному профілактичному гінекологічному обстеженню. Спеціальне лікування не проводиться.

**Проплапс фаллопієвих труб** — може виникати після гістеректомії, причому у 80 % випадків спостерігається після піхвової гістеректомії. При клінічному дослідженні ускладнення може симулювати розвиток грануляційної тканини.

**Мікроскопічне дослідження:** виявляється типова слизова оболонка маткових труб із запальною інфільтрацією строми. Ускладнення інколи потребує проведення диференційної діагностики з папілярною аденокарциномою.

**Лікування** хірургічне (ексцизія).

**Грануляційна тканина** (післяопераційний веретеноклітинний нарост) — поліпоподібні маси, що нерідко виникають у куполі кукси піхви після гістеректомії (через 1–12 тижнів) і рідко перевищують 4 см у найбільшому вимірі. Грануляційна тканина може утворюватися в нижній частині піхви і вульви після епізіотомії, спричиняти контактні кровотечі, посилювати вагінальні виділення. Цей стан інколи потребує диференційної діагностики з пролапсом фаллопієвих труб.

**Мікроскопічне дослідження:** веретеноподібні клітини з округлими блідими ядрами і виразними ядерцями розміщуються клубками, які перехрещуються сіткою маленьких судин. Клітини звичайно не мають атипових ознак. У клітинах грануляційної тканини можуть спостерігатися мітози. Інколи відзначаються інфільтрація прилеглої тканини нейтрофілами, хронічний запальний інфільтрат у підлеглих шарах, невеликі осередки крововиливів і набряк.

Грануляційна тканина звичайно є імунореактивною до віментину, десміну, м'язово-специфічного антигену і, інколи, до цитокератину.

**Лікування** полягає в ексцизії або кюретажі грануляційної тканини.

**Фіброепітеліальний поліп** виникає внаслідок випинання нещільної субепітеліальної строми піхви. В патогенезі захворювання певну роль відводять гормональним факторам: захворювання пов'язують з вагітністю (у 20 % випадків), попередньою естрогенотерапією.

**Частота.** Захворювання виявляється у жінок репродуктивного і постменопаузального віку, рідко — у новонароджених дівчаток.

**Клініка і діагностика.** Фіброепітеліальний поліп частіше локалізується в піхві, рідше — на вульві або шийці матки, у вигляді одного або кількох пальцеподібних виступів сірувато-рожевого кольору, завдовжки 4–12 см, м'якої або каучукоподібної консистенції (рис. 2.13). Поліп може бути безсимптомним або спричинювати відчуття «стороннього тіла», посткоїтальні кровотечі.

**Гістопатологічне дослідження:** поліп складається переважно з едематозної фіброзної строми, що містить численні розширені товстостінні судини та запальні клітини і вкритий плоским епітелієм, в якому інколи помітні койлоцитарні або диспластичні зміни (рис. 2.14). Стромальні клітини мають веретеноподібну або зіркоподібну форму і часто є багатоядерними; інколи, особливо під час вагітності, трапляються великі клітини незвичної форми з еозинофільною цитоплазмою і чуждернацькими гіперхромними ядрами з виразними ядерцями, які можуть нагадувати клітини рабдоміосаркоми (*pseudosarcoma botrioides*) (рис. 2.15). Кількість мітозів коливається від 3 до 5 в 10 полях зору. Ультраструктурно стромальні клітини представлені фібробластами і міофібробластами.

**Імуногістохімічне дослідження:** стромальні клітини фіброепітеліального поліпа звичайно є імунореактивними до віментину, менш часто до десміну і м'язово-специфічного актину. В деяких випадках, клітини поліпа є імунореактивними до естрогенних і прогестеронових рецепторів.

**Диференційний діагноз** проводять з рабдоміосаркомою (*sarcoma botrioides*). На користь саркоми свідчать такі дані: дитячий вік (переважно до 5 років), швидкий ріст пухлини, наявність маленьких клітин з

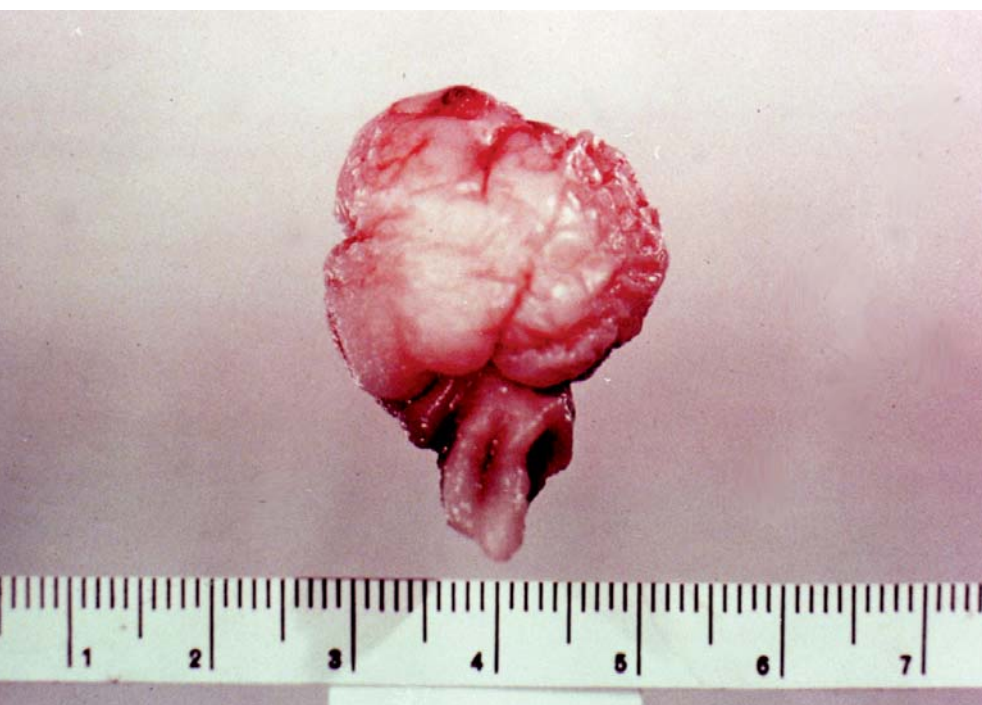
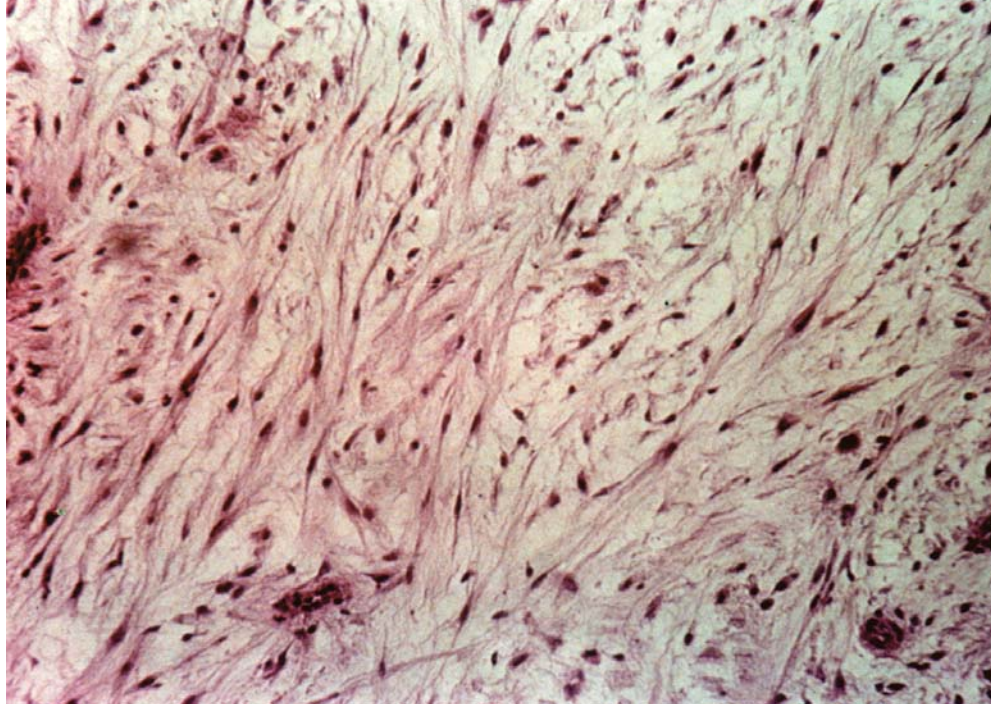
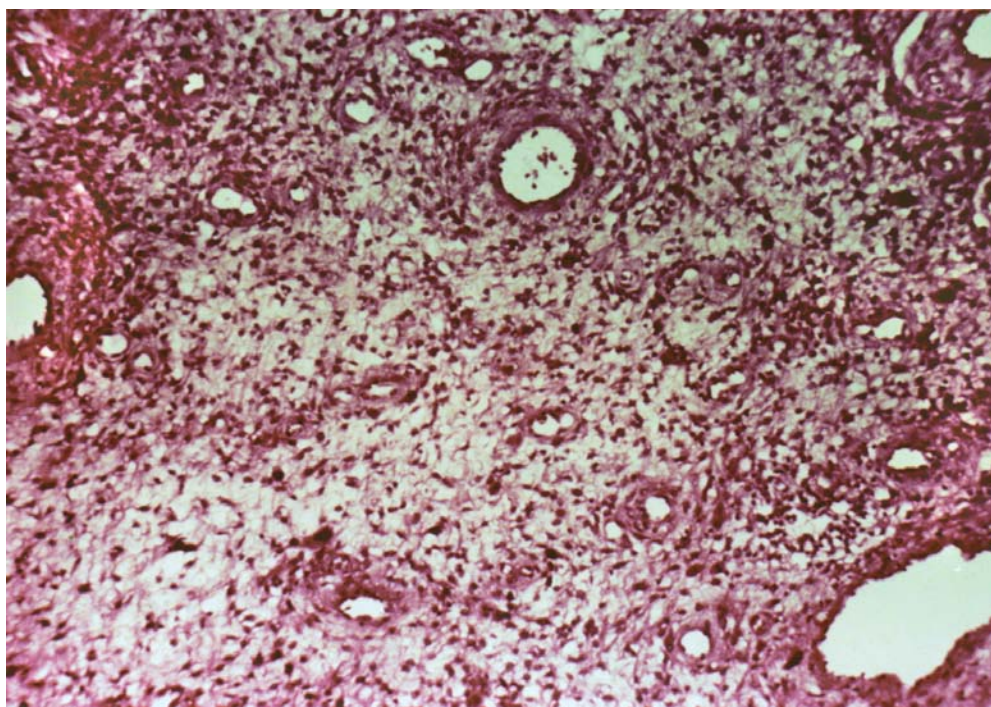


Рис. 2.13. Поліп піхви (*pseudosarcoma botrioides*)



**Рис. 2.14.** Фіброзний поліп піхви. Едематозна фіброзна тканина з численними розширеними капілярами



**Рис. 2.15.** Поліп піхви (*pseudosarcoma botrioides*). Веретеноподібні та зіркоподібні клітини в едематозній васкулярній стромі

високою мітотичною активністю, виразною цитоплазмою та гіперхромними ядрами, інвазія в плоский епітелій, імунореактивність до міоглобіну.

**Лікування** полягає в ексцизії поліпа. При розвитку поліпа під час вагітності можлива його спонтанна регресія в післяпологовому періоді.

**Лейоміома піхви** походить з гладких м'язових клітин або м'язової оболонки судин.

**Частота.** Лейоміома, незважаючи на невисоку частоту захворювання (в літературі описано 300 випадків), є найбільш частою мезенхімною пухлиною піхви. Звичайно виникає в репродуктивній і постменопаузальній вікових групах.

**Клініка і діагностика.** Маленькі пухлини звичайно є безсимптомними, великі можуть спричинювати біль, диспареунію, порушення функції сечових шляхів. Лейоміома може локалізуватися в будь-якій стінці

піхви, найчастіше — в ділянці ректовагінальної перегородки. Пухлина може вкриватися виразками.

**Гістопатологічне дослідження:** лейоміома піхви за гістологічною характеристикою не відрізняється від аналогічних пухлин інших локалізацій. Вона складається з переплетених клубків веретеноподібних клітин з овоїдним ядром, оточеним помірно розвинутою еозинофільною цитоплазмою (рис. 2.16). Можуть спостерігатися фіброз і набряк стромы, ознаки міксоїдної дегенерації лейоміоми. Мітози трапляються рідко.

**Диференційний діагноз** проводять з фіброепітеліальним поліпом (добре розвинута строма), лейоміосаркомою. Лейоміосаркома виявляє ознаки помірної або тяжкої клітинної атипії, щонайменше 5 мітозів у 10 полях зору.

**Лікування** полягає в ексцизії (при великих розмірах пухлини).

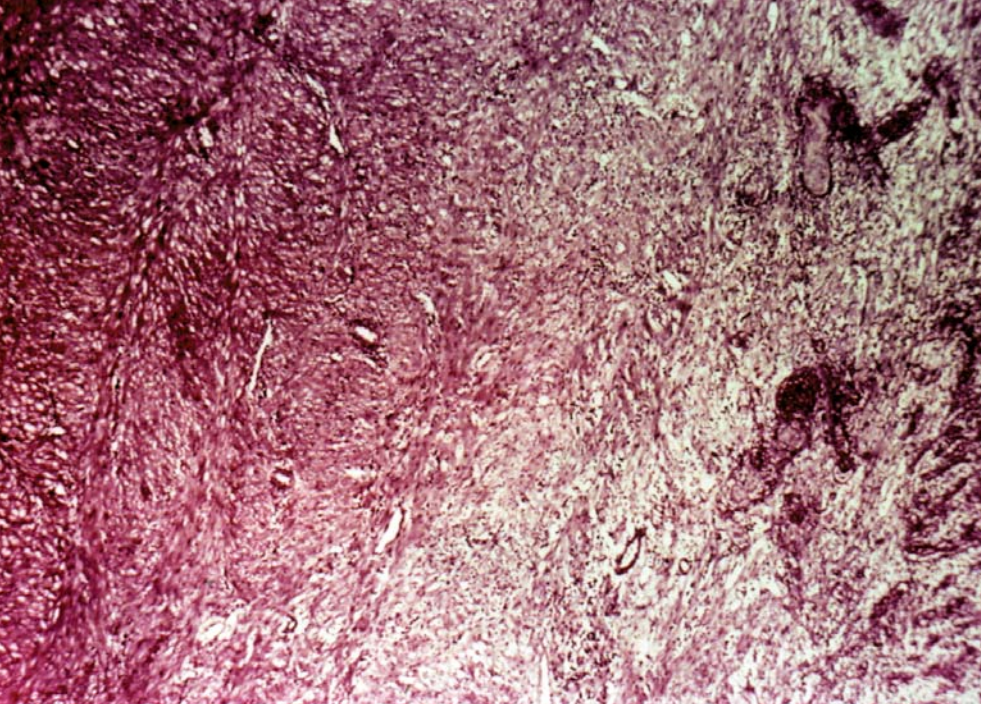


Рис. 2.16. Виразкова лейоміома піхви

## Злоякісні пухлини

### Вагінальна інтраепітеліальна неоплазія

Вагінальна інтраепітеліальна неоплазія (VaIN) у більшості випадків виникає з зони трансформації, що поширюється з плоскоклітинно-циліндричного з'єднання шийки матки і у деяких жінок охоплює склепіння піхви. Може виникати самостійно, але в більшості випадків пов'язана з CIN. Неможливість ерадикації VaIN при лікуванні CIN може призводити до персистенції ураження. У 50–80 % випадків VaIN є попередником або виникає синхронно з преінвазивним або інвазивним плоскоклітинним раком аногенітального тракту. Менш частими факторами ризику розвитку VaIN можуть бути імуносупресивні стани, попередня радіаційна терапія органів таза, вагінальний аденоз.

Частота VaIN дорівнює близько 1 % і, як і у випадку CIN, збільшується з віком хворих (середній вік 50–55 років).

**Клініка і діагностика.** VaIN звичайно є безсимптомною. Ураження в 90 % випадків виникає у верхній третині піхви і при макроскопічному дослідженні може мати вигляд рельєфних, шершавих, білих або рожевих

макулоподібних або папулоподібних утворень, які краще візуалізуються за допомогою кольпоскопії (ацетобілий епітелій з піднятими чітко окресленими краями ураження, пунктація, мозаїка). У кожному другому випадку спостерігаються мультифокальні ураження. Біопсія є необхідним діагностичним тестом для виключення діагнозу інвазивного раку піхви.

**Гістопатологічне дослідження:** ознаки VaIN подібні до таких при CIN. При мікроскопічному дослідженні виявляються атипові клітини зі збільшеним ядром, гіперхромазія, скупчення хроматину в більш по-

#### Класифікація вагінальної інтраепітеліальної неоплазії

|          |   |
|----------|---|
| VaIN I   | — легка дисплазія (плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження низького ступеня злоякісності);                            |
| VaIN II  | — помірна дисплазія (плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження середнього ступеня злоякісності);                        |
| VaIN III | — тяжка дисплазія (плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження високого ступеня злоякісності), карцинома <i>in situ</i> . |

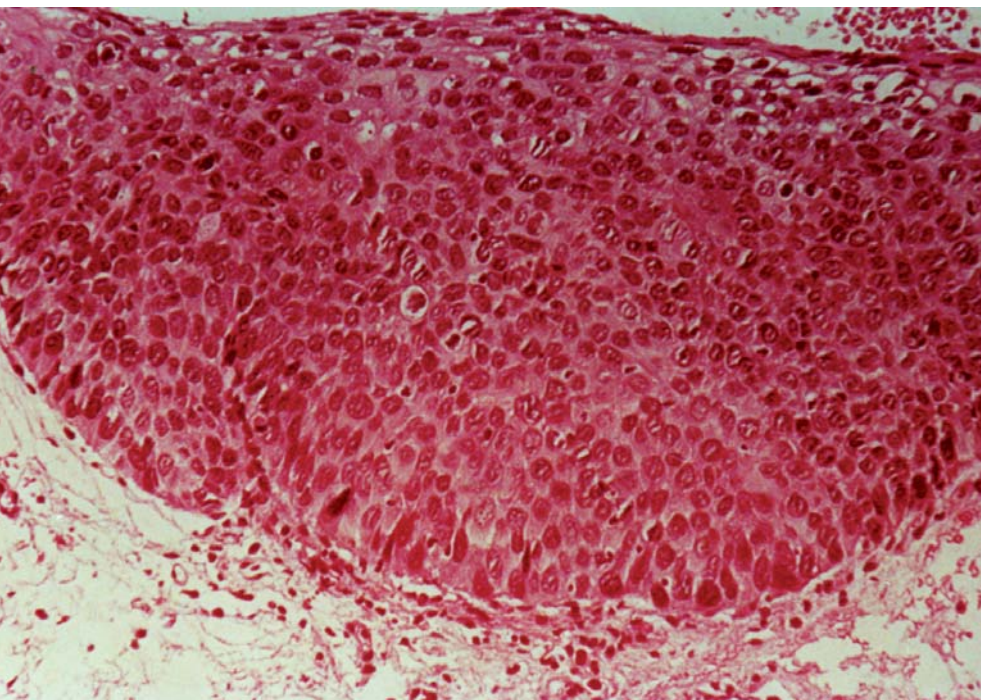


Рис. 2.17. Карцинома піхви *in situ*. Інвазії в строму немає

верхневих шарах вагінального епітелію. Зростає міто-тична активність клітин, порушується їх дозрівання, спостерігаються аномальні мітотичні фігури. Ступінь VaIN (I, II або III) визначається за рівнем дозрівання клітин вагінального епітелію. Гістопатологічна картина VaIN III (карциноми *in situ*) представлена усім спектром порушення дозрівання епітелію: незрілі клітини, втрата полярності, порушення ядерно-цитоплазматичного співвідношення, атипові мітози (рис. 2.17).

**Лікування і прогноз.** У 20–78 % випадків після біопсії захворювання підлягає спонтанній ремісії. В багатьох випадках є ефективним місцеве хірургічне лікування — резекція, хемохірургія (5-фторурацил), електрочірургія, лазерна вапоризація. У 3–10 % жінок після локального лікування може спостерігатися конверсія в інвазивний плоскоклітинний рак піхви. Інколи виникає необхідність часткової або тотальної вагінектомії.

### Інвазивний рак

Первинний рак піхви трапляється рідко (2–3 % випадків), переважно на 50–60-му році життя. Співвідно-

шення частоти раку піхви і раку шийки матки становить 1:50. Більшість випадків вагінальних новоутворень є метастазами раку шийки матки, ендометрія, рідше — раку яєчників або ректосигмоїдного раку. Найчастіше ракова пухлина піхви локалізується на задній стінці та в задньому склепінні піхви. У 90 % пацієток розвивається плоскоклітинний зроговілий рак, патогенетичні механізми якого такі ж, як при раку вульви і шийки матки. Менш частими є аденокарцинома, що виникає із залишків гартнерових ходів, меланома піхви, метастатичні пухлини (табл. 2.1).

Класифікація раків піхви за системою TNM відповідає класифікації FIGO.

### Плоскоклітинний рак

Факторами ризику захворювання є ВПЛ-інфекція, радіотерапія, хронічні запальні процеси, використання вагінальних песаріїв. Трансформація VaIN в інвазивний плоскоклітинний рак може тривати близько 20 років. Майже 50 % пацієток з раком піхви в анамнезі мали гістеректомію з приводу доброякісних за-

#### КЛАСИФІКАЦІЯ РАКІВ ПІХВИ ЗА СИСТЕМОЮ TNM І FIGO

| TNM-категорії | FIGO-стадії | Опис   |
|---------------|-------------|--|
| T             |             | Первинна пухлина   |
| Tx            |             | Не досить даних для оцінки первинної пухлини   |
| T0            |             | Первинна пухлина не визначається   |
| Tis           | 0           | Карцинома <i>in situ</i> (преінвазивний, інтраепітеліальний рак)                                     |
| T1            | I           | Пухлина обмежена стінками піхви  |
| T2            | II          | Пухлина захоплює паравагінальні тканини, але не розповсюджується на стінку таза                      |
|               | IIA         | Розповсюдження лише на паравагінальні підслизові шари  |
|               | IIB         | Розповсюдження на параметрії   |
| T3            | III         | Пухлина розповсюджується на стінку таза  |
| T4            | IVA         | Пухлина захоплює слизовий шар сечового міхура або прямої кишки і (або) розповсюджується за межі таза |
| M1            | IVB         | Віддалені метастази  |

|    |   |
|----|---|
| N  | регіонарні лімфатичні вузли                               |
| Nx | Не досить даних для оцінки регіонарних лімфатичних вузлів |
| N0 | Немає ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів       |
| N1 | Наявні метастази в регіонарних лімфатичних вузлах         |
| M  | Віддалені метастази                                       |
| Mx | Не досить даних для визначення віддалених метастазів      |
| M0 | Віддалені метастази не визначаються                       |
| M1 | Наявні віддалені метастази                                |

#### pTNM Патоморфологічна класифікація

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

pN0 Матеріал для гістологічного дослідження після пахвинної лімфаденектомії повинен включати не

менше 6 лімфатичних вузлів, після тазової лімфаденектомії — не менше 10 лімфатичних вузлів

#### G Гістопатологічна градація

|    |   |
|----|---|
| Gx | Ступінь диференціації не може бути визначений |
| 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 II  | T2         | N0         | M0 |
| Стадія III | T1         | N1         | M0 |
|            | T2         | N1         | M0 |
|            | T3         | N0, N1     | M0 |
| Стадія IVA | T4         | Будь-яке N | M0 |
| Стадія IVB | Будь-яке T | Будь-яке N | M1 |

Найчастіші варіанти первинного раку піхви

| Пухлинний тип                                   | Вік хворих, роки | Клінічні кореляції                                |
|---|------------------|---|
| Пухлина ендодермального синуса (аденокарцинома) | < 2              | Виключно рідкісний, часто фатальний, секретує АФП |
| Ембріональна рабдоміосаркома                    | < 8              | Агресивний перебіг                                |
| Світлоклітинна аденокарцинома                   | > 14             | ДЕС-асоційований                                  |
| Меланома  | > 50             | Дуже рідкісний, агресивний                        |
| Плоскоклітинний рак                             | > 50             | Найбільш частий                                   |

хворювань або плоскоклітинного раку шийки матки.

**Частота.** Плоскоклітинний рак становить близько 90 % усіх випадків раку піхви і близько 1 % усіх гінекологічних малігнізацій. Він спостерігається у жінок пізнього репродуктивного і постменопаузального періоду (середній вік 58–64 роки), але в 10 % випадків пухлина розвивається у жінок віком до 40 років.

**Клініка і діагностика.** Типові симптоми інвазивного раку піхви включають вагінальні кровотечі (контактні, «безпричинні») або збільшення піхвових виділень, появу «сторонніх мас» у піхві, дизурію. Можуть виявлятися аномальні результати цитологічного дослідження вагінальних мазків. Болі з'являються на пізній стадії хвороби внаслідок стиснення нервових стовбурів таза (рис. 2.18).

Первинною локалізацією раку часто є верхня третина піхви, нерідко задня або передня стінка. Рак може розвиватися в місці пролежнів від песарія чи післяопераційних або посттравматичних рубців піхви.

**Макроскопічне дослідження:** рак піхви має вигляд

виразки сіруватого кольору зі щільними піднятими краями або папілярних розростань на ніжці або інфільтрованої широкій основі (рис. 2.19). Рак піхви розповсюджується на сечовий міхур, вульву, пряму кишку і матку; метастазує лімфогенним шляхом: регіонарними для верхніх 2/3 піхви є тазові лімфовузли (як при раку шийки матки); нижньої 1/3 — пахвинні та стегнові лімфатичні вузли (як при раку вульви) (рис. 2.20).

**Гістопатологічне дослідження:** плоскоклітинний рак піхви подібний до аналогічного раку шийки матки і може бути незроговілим або зроговілим. Спостерігається значна гетерогенність клітин за формою, розмірами, ступенем дозрівання (рис. 2.21). Межі клітин звичайно є чіткими, але можуть бути невизначними. Клітини можуть бути овальної або полігональної форми, з еозинофільною цитоплазмою. Ядра варіюють від відносно уніформних до плеоморфних, з великими зернами хроматину, аномальними мітотичними фігурами. Спостерігаються компактні маси або гнізда неопластичних клітин плоского епітелію, часто з осередками

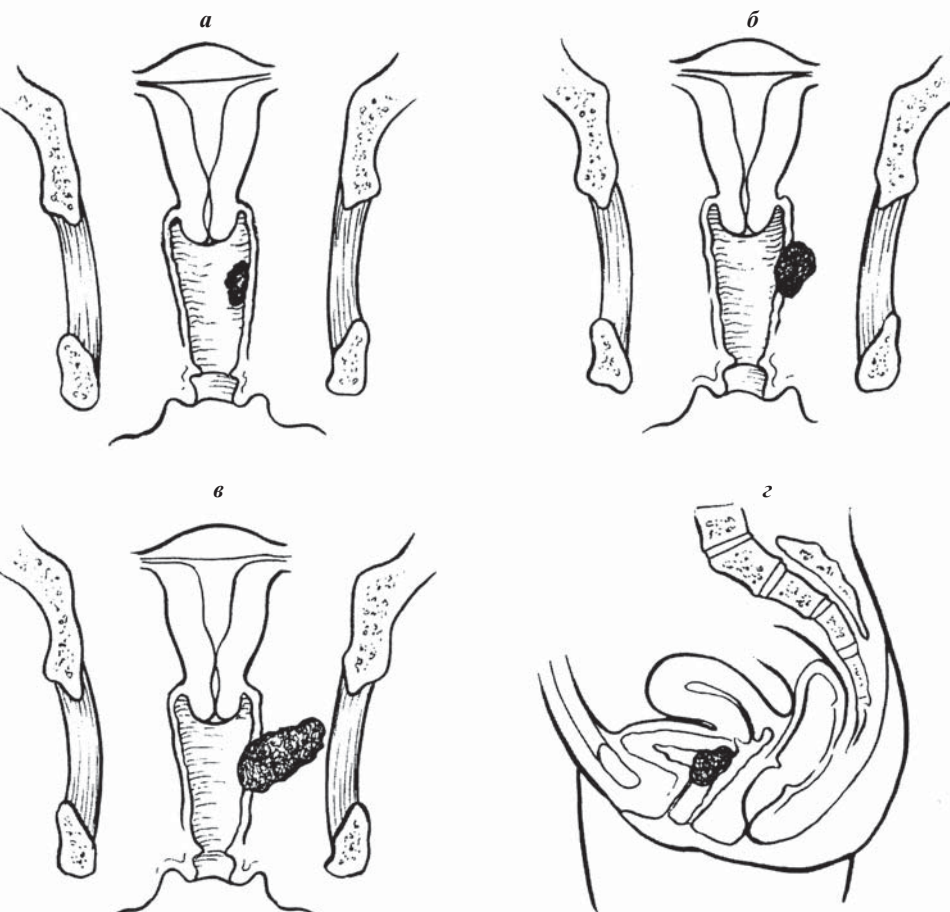
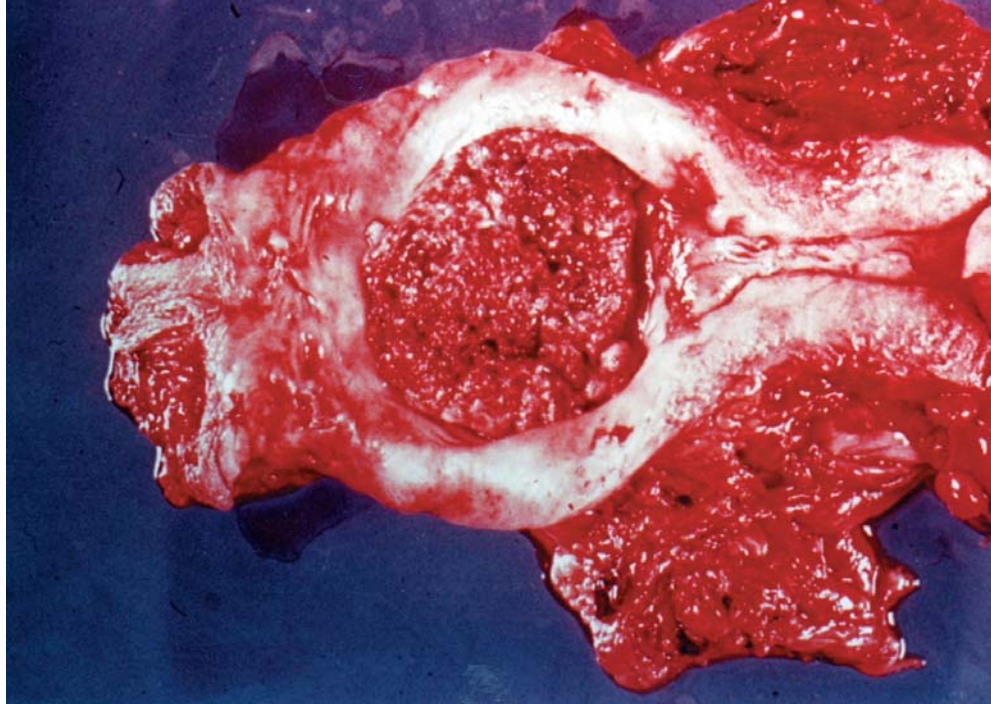


Рис. 2.18. Стадії раку піхви:  
а — стадія I; б — стадія II; в — стадія III; г — стадія IV



**Рис. 2.19.** Плоскоклітинний папілярний рак верхньої 1/3 піхви

центральної кератинізації і некрозів. Це зроговий великоклітинний високодиференційований рак з утворенням «перлів» (рис. 2.22). Інвазія характеризується наявністю в субепітеліальній стромі пухлинних клітин, оточених лімфоцитами і плазматичними клітинами.

Менш частими є верукозний, бородавчастий та саркоматодний типи плоскоклітинного раку піхви.

*Диференційний діагноз* проводять з розповсюдженою стадією раку шийки матки, метастатичною пухлиною.

*Лікування* раку піхви залежить від розміру, стадії та локалізації пухлини. Використовують поєднано-променево лікування (телегаматерапія з внутрішньопорожнинним введенням радіоактивних препаратів). Лікувальні можливості обмежує локалізація пухлини між сечовим міхуром спереду і прямою кишкою ззаду. Хірургічне лікування полягає в радикальній гістеректомії з білатеральною сальпінгофоректомією, вагінектомії та тазовій лімфаденектомії.

*Прогноз* залежить від стадії хвороби. П'ятирічне виживання хворих після променевої терапії становить 94 % для I стадії, 80 % — для II стадії, 50 % — для III стадії і 0 % — для IV стадії. Сприятливими прогностичними ознаками також є низький ступінь злоякісності, маленький розмір клітин, відсутність лімфатичної інвазії.

### Світлоклітинна аденокарцинома

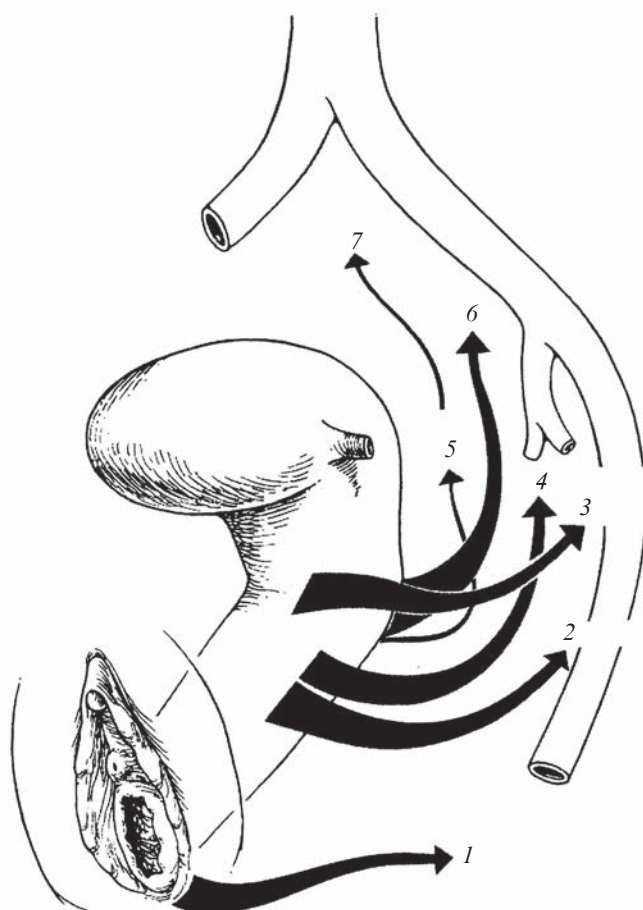
Більшість з відомих випадків світлоклітинної аденокарциноми піхви пов'язані з експозицією ДЕС *in utero* та вагінальним аденозом (мюллерове походження).

*Частота.* Рідкісна пухлина (частота менше ніж 1:1000 жінок при експозиції ДЕС *in utero* до 20 тижнів

гестації; описано близько 500 таких випадків). При експозиції ДЕС *in utero* пухлина розвивається в молодому віці (7–40 років, середній вік хворих — 19 років), в інших випадках — після менопаузи.

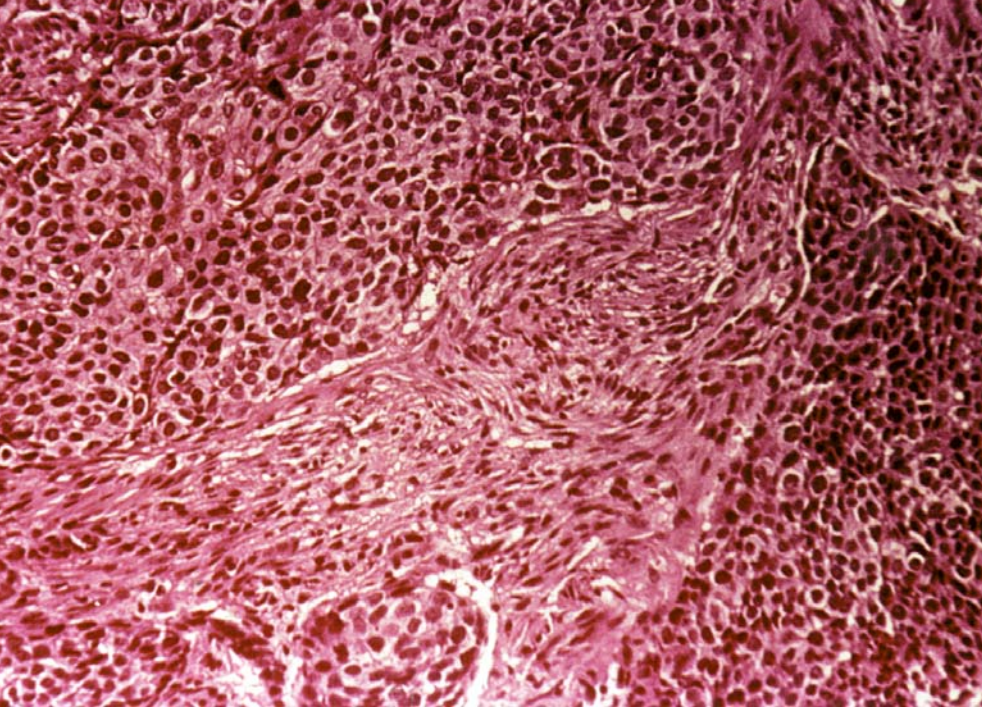
*Клініка і діагностика.* Жінки звичайно скаржаться на вагінальні виділення і кровотечі. В 20 % випадків захворювання є безсимптомним. Пухлина поліпoidна або плоска з інфільтрацією підлеглих тканин, виразками (рис. 2.23). Світлоклітинна аденокарцинома у 60 % випадків має типову локалізацію на передній стінці верхньої 1/3 піхви (рис. 2.24) або на шийці матки (40 % випадків).

*Гістопатологічне дослідження:* ДЕС-залежні пухлини ідентичні світлоклітинним аденокарциномам яєчника або ендометрія. При мікроскопічному дослідженні пухлина має вигляд смуг світлих клітин із

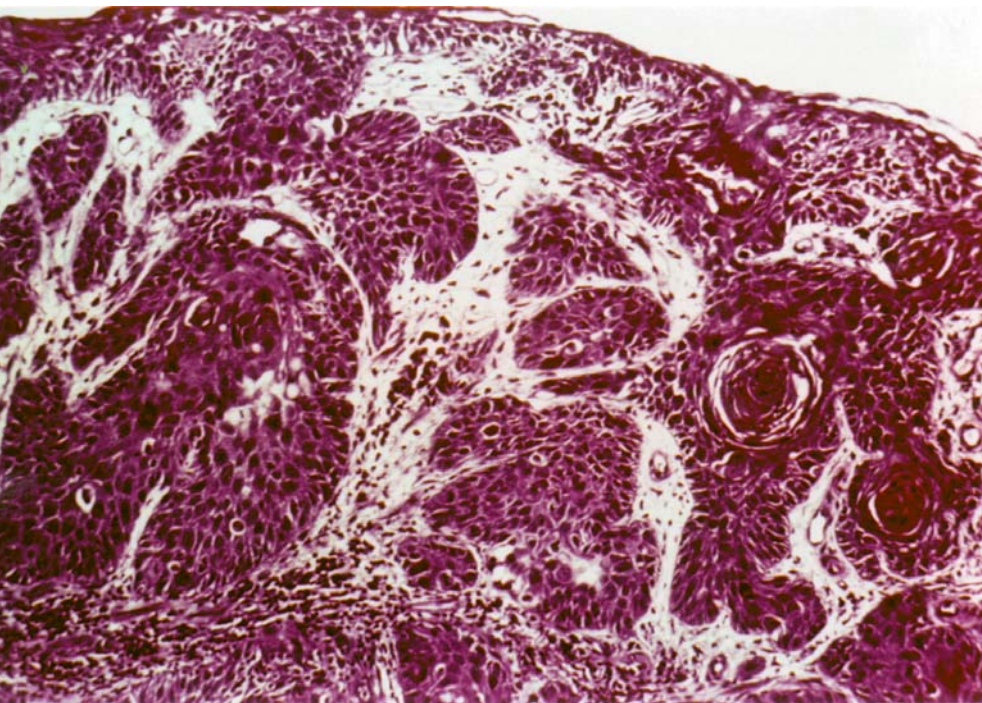


**Рис. 2.20.** Лімфатичний дренаж піхви:

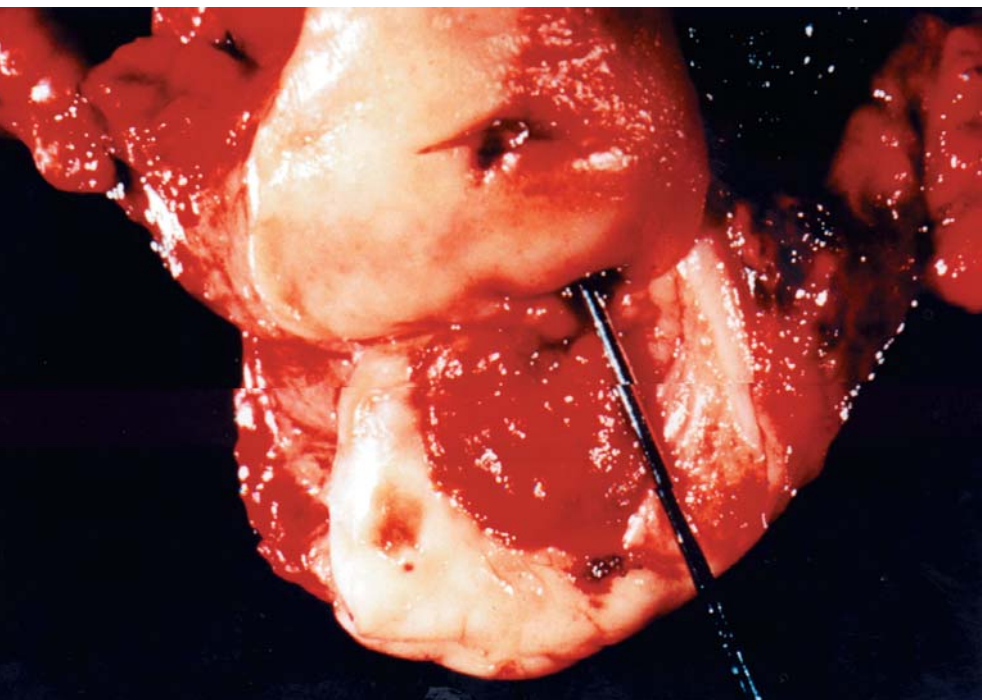
1 — стегново-пахвинні; 2 — зовнішні клубові; 3 — міжклубові; 4 — внутрішні клубові; 5 — анальні; 6 — загальні клубові; 7 — пресакральні лімфатичні вузли



*Рис. 2.21.* Плоскоклітинний незроговілий рак піхви (великоклітинний)

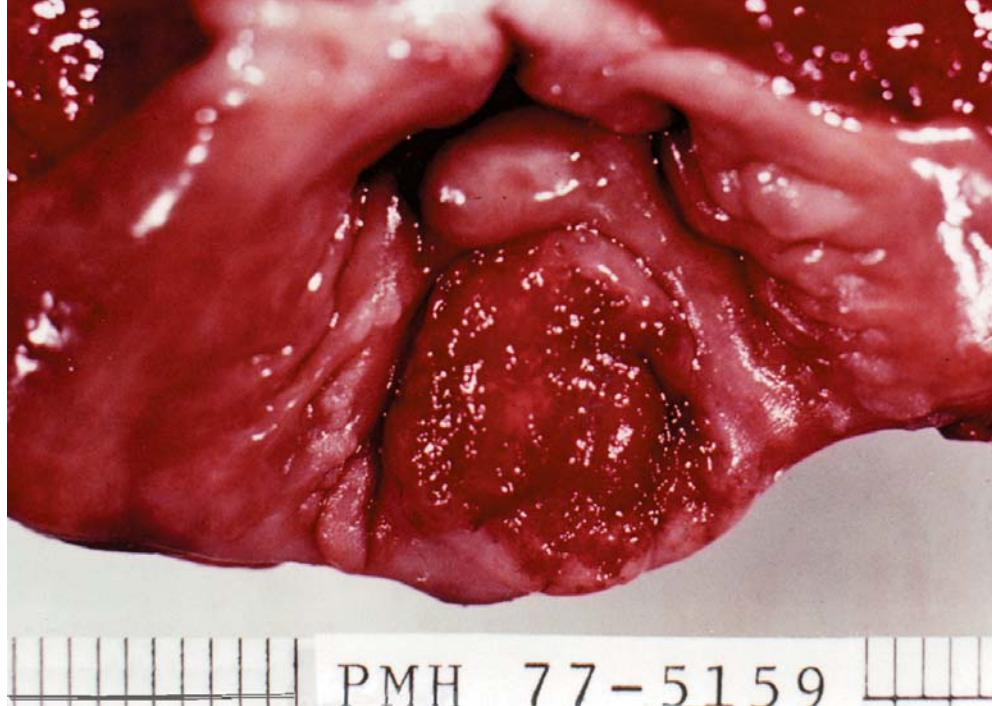


*Рис. 2.22.* Плоскоклітинний зроговілий рак піхви з утворенням «перлів» (великоклітинний)

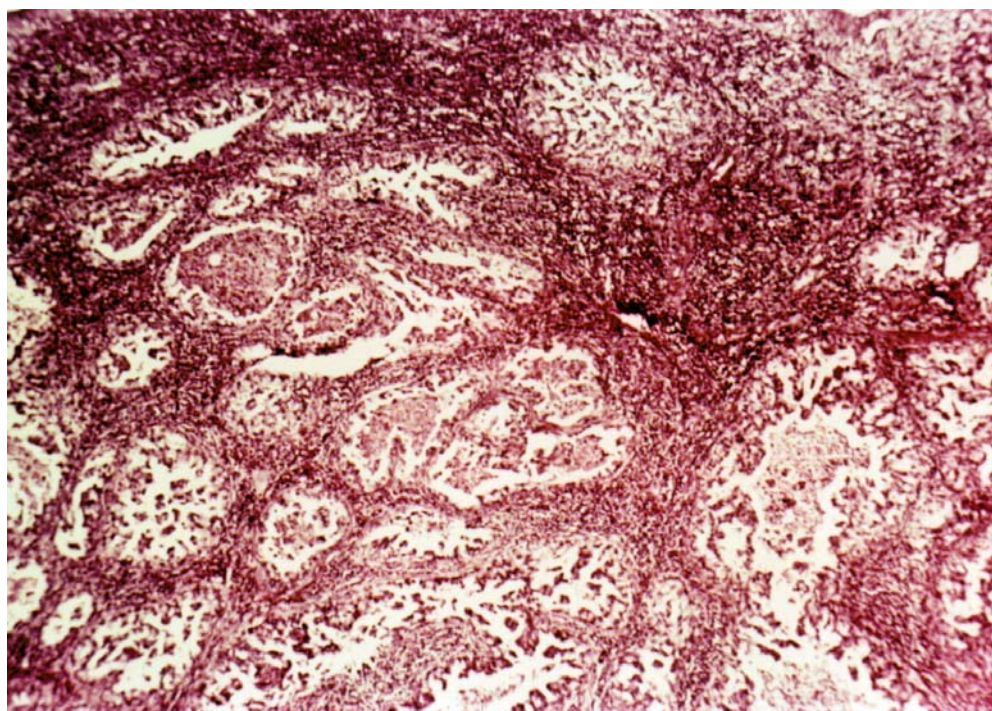


*Рис. 2.23.* Світлоклітинна аденокарцинома піхви

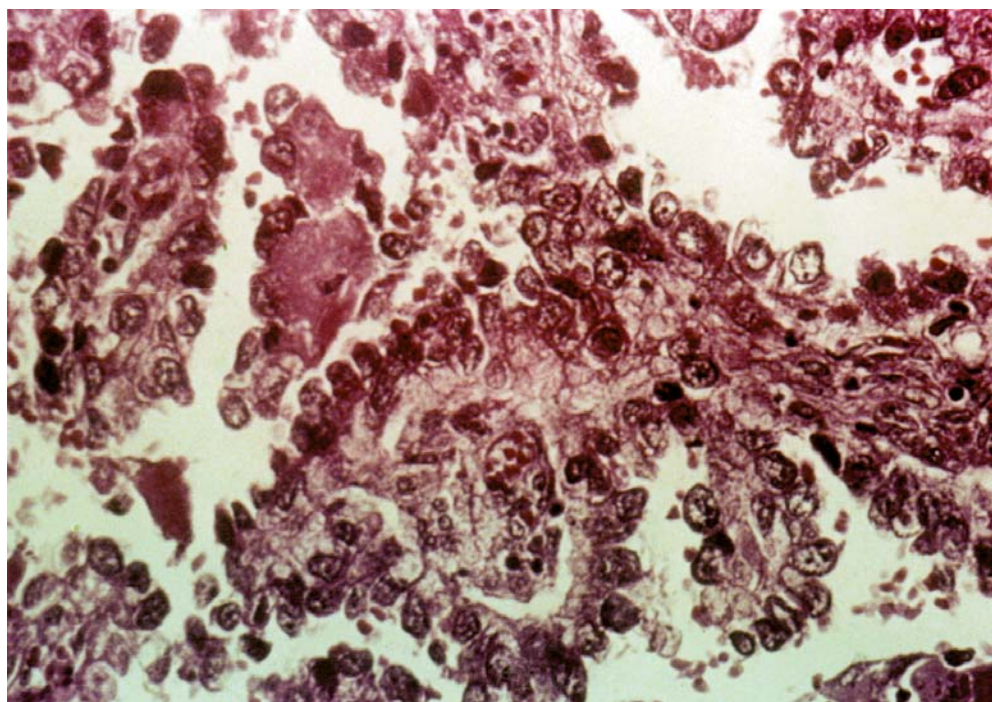




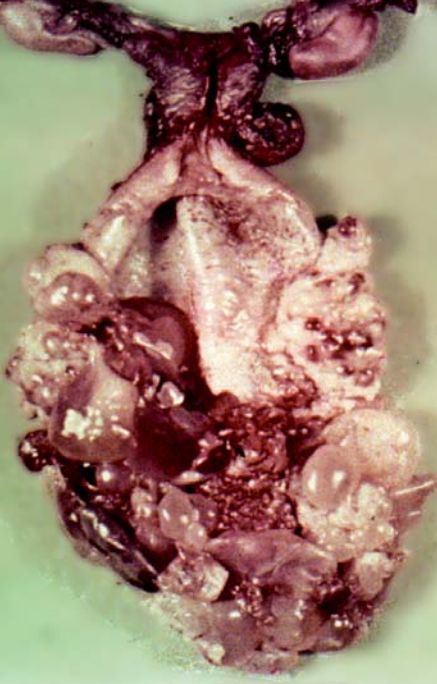
*Рис. 2.24.* Світлоклітинна аденокарцинома піхви. Червона «пляма» на стінці піхви



*Рис. 2.25.* Світлоклітинна аденокарцинома піхви. Залозоподібні простори з сосочковими виступами в їх про-світі



*Рис. 2.26.* Світлоклітинна аденокарцинома піхви. Капілярні структури, вкриті цвяхоподібними та світ-лими клітинами



**Рис. 2.27.** Ембріональна рабдоміосаркома (*sarcoma botrioides*). Гроноподібні пухлинні маси

світлою цитоплазмою внаслідок розчинення клітинного глікогену і виразним ядром, рідше — трубочок або кіст, вкритих циліндричними, плоскими або цвяхоподібними клітинами з цибулиноподібними ядрами, схожими на епітелій мюллерових каналів, і нагадує мезонефрону (рис. 2.25, 2.26).

**Диференційний діагноз** проводять із мікрозалозистою гіперплазією та феноменом Аріас-Стелли, які можуть спостерігатися при вагінальному аденозі.

**Лікування** полягає в променевої терапії або радикальній гістеректомії з білатеральною аднексектомією, вагінектомією та тазовою лімфаденектомією.

**Прогноз.** Близько 15 % пухлин у I стадії і майже 40 % пухлин у II стадії розповсюджуються в лімфатичні вузли. Приблизно в 1/3 випадків спостерігаються екстраабдомінальні рецидиви. П'ятирічне виживання становить близько 90 % для I стадії і майже 100 % — для маленьких безсимптомних пухлин. ДЕС-залежні пухлини мають кращий прогноз, ніж ДЕС-незалежні, незважаючи на їх розмір та стадію. Сприятливими прогностичними ознаками при світлоклітинній аденокарциномі піхви є: початкова стадія, старший вік хворих, трубчасто-кістозна структура пухлини, маленький діаметр пухлини, неглибока інвазія, відсутність метастазів у регіонарні лімфатичні вузли, асоціація з експозицією ДЕС *in utero*.

### Ембріональна рабдоміосаркома

Ембріональна рабдоміосаркома (*sarcoma botrioides*) має стромальне походження з поліпотентних мезенхімних клітин і виникає у власній пластинці (*lamina propria*) піхви.

**Частота.** Ембріональна рабдоміосаркома є рідкісною пухлиною, але найбільш частим типом раку піхви у новонароджених і дітей. Понад 90 % хворих — діти до 5 років (середній вік 1,8 року), хоча описані випадки пухлини у молодих пацієнток і в жінок у постменопаузі.

**Клініка і діагностика.** Пухлина проявляється вагінальною кровотечею або наявністю сторонніх мас вузлуватого, сосочкового або поліпоподібного типу, які можуть нагадувати виноградне гроно і нерідко досягають входу у піхву (рис. 2.27).

**Гістопатологічне дослідження:** при мікроскопічному дослідженні виявляється щільна клітинна зона (камбіальний рівень *Nicholson*) з примітивних дрібних плеоморфних клітин із численними мітозами, які інвазують плоский епітелій. Трапляються ремінцеподібні еозинофільні рабдоміобласти (рис. 2.28), які утворюють поперечні смужки (рис. 2.29). За камбіальним рівнем розміщується більш розсіяна едематозна строма, в якій трапляються аналогічні дрібні клітини і рабдоміобласти. Можуть виявлятися маленькі острівці з гіалінової хрящової тканини.

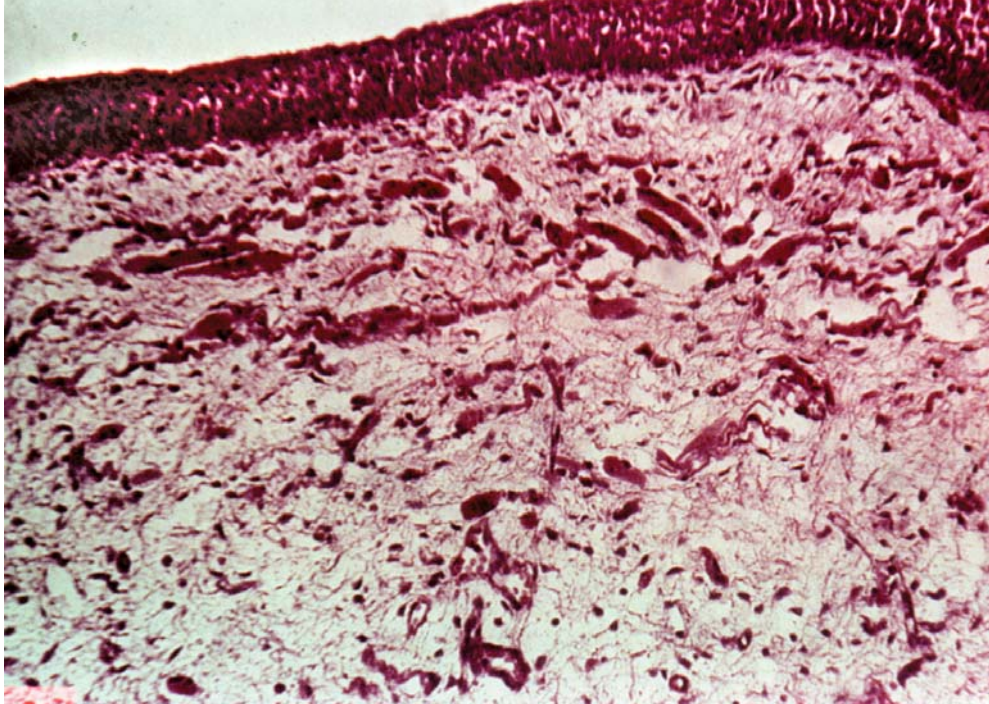
**Диференційний діагноз** проводять з фіброепітеліальним поліпомом, що має атипові клітини, і рабдоміомою. Остання не має камбіального рівня і маленьких мітотично активних клітин, характерних для рабдоміосаркоми.

**Лікування** комбіноване: хірургічне з ад'ювантною хімотерапією та радіаційною терапією.

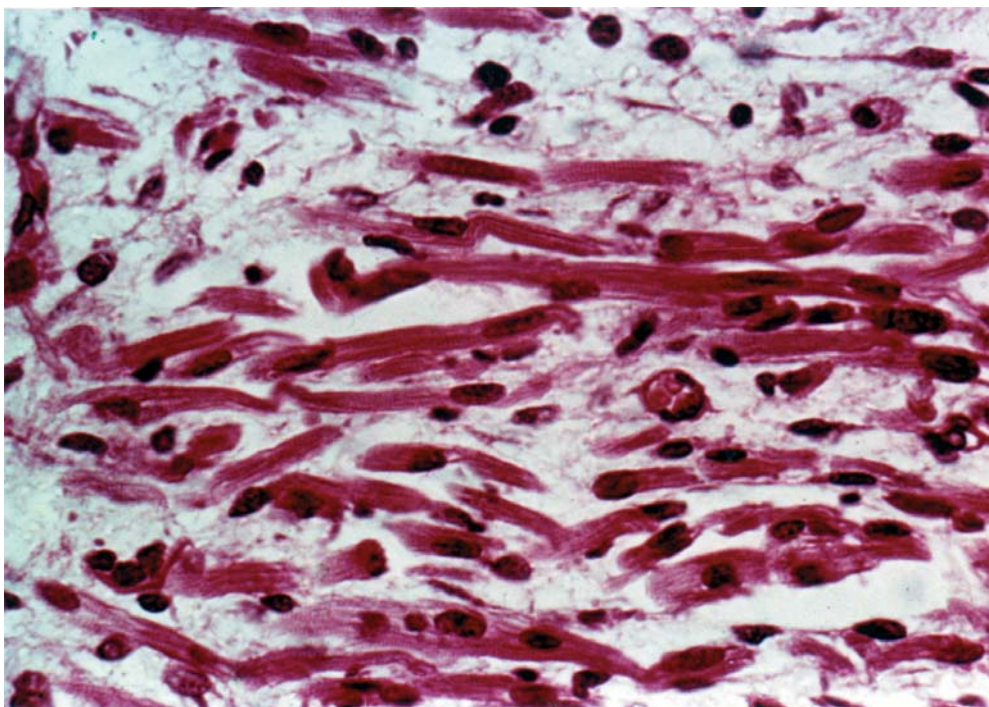
**Прогноз.** Пухлина може інвазувати суміжні структури і метастазувати в регіонарні лімфатичні вузли або гематогенним шляхом (дистантні метастази). Трирічне виживання хворих після комбінованої терапії становить 78–95 %.

Інші типи первинних злоякісних пухлин, що трапляються дуже рідко, — це фібросаркома або лейоміосаркома (уражуються передня і бокові стінки піхви), меланома (передня стінка і нижня третина піхви — вульвовагінальна меланома), пухлина ендодермального синуса (може симулювати ембріональну рабдоміосаркому).

Вторинні злоякісні пухлини піхви можуть бути представлені метастазами раку шийки матки, ендометрія, прямої кишки, сечового міхура і хоріокарциноми.



**Рис. 2.28.** Ембріональна рабдо-міосаркома (*sarcoma botrioides*). Круглі і ремінцеподібні рабдоміобласти з еозинофільною цитоплазмою



**Рис. 2.29.** Ембріональна рабдо-міосаркома (*sarcoma botrioides*). Поперечні смуги рабдоміобластів

## Розділ 3. ШИЙКА МАТКИ

### Ембріологія

Шийка матки має мезодермальне походження і утворюється внаслідок злиття середньої частини мюллерових проток. З прилеглої мезенхіми походять строма і м'язові волокна. Багатошаровий плоский і циліндричний епітелій утворюються з епітелію первинного маткового каналу, який розвивається з урогенітального синуса.

Залозистий епітелій стає муцинпродукуючим внаслідок метаплазії з первинного кубоїдального епітелію мюллерових проток. Протягом пізнього фетального і неонатального періодів з'єднання між двома типами епітелію розміщується на ектоцервіксі; цей *ектроніон* може утворюватися завдяки материнській гормональній стимуляції. Прямі залози поверхневого епітелію з часом втягуються в шийкову строму і розгалужуються в ній.

Природжені **аномалії розвитку** шийки матки звичайно поєднуються з вадами розвитку матки. Це подвійна шийка матки, додаткова шийка матки, гіпоплазія і аплазія шийки матки. Гребенеподібна шийка матки може виявлятися у дівчат при експозиції ДЕС *in utero* і бути причиною неплідності або звичних викиднів.

### Анатомія та гістологія

Шийка матки є нижньою вузькою частиною матки. Форма шийки матки може варіювати від циліндричної до конічної. Вона характеризується фіброзно-м'язовою структурою з переважанням фіброзної тканини на відміну від м'язового тіла матки. Середня довжина шийки матки становить близько 3 см; її верхній діаметр дорівнює 3 см, нижній — 2,5–3 см. Шийка матки має також передню (допереду від зовнішнього зіву) і задню губу. Піхва в косому напрямку приєднується до шийки поблизу її середини і розділяє її на верхню, надпівхову частину і нижню — півхову (*portio vaginalis*). Надпівхова частина шийки матки ззаду вкрита очеревиною і оточена пухкою жировою сполучною тканиною спереду і з обох боків (параметрії).

Канал шийки матки (цервікальний канал, ендцервікальний канал) є фузиформним з найбільшим діаметром в його середині. Довжина цервікального каналу дорівнює 2,5–3 см, ширина — 7–8 мм. Довжина цервікального каналу залежить від особливостей гормонального статусу, кількості пологів. Цервікальний канал відкривається в піхву зовнішнім зівом шийки матки і продовжується в порожнину матки за внутрішнім зівом. У жінок, які не народжували, зовнішній зів маленький, має округлу форму; після вагінальних пологів

він стає щілино- або зіркоподібним внаслідок травматизації шийки матки.

Слизова оболонка цервікального каналу у жінок, які не народжували, зібрана в поздовжні пальмоподібні складки (*plicae palmatae*), які розгалужуються в косому напрямку знизу догори (*arbor vitae*), до верхньої порції шийки. Ці складки зникають після вагінальних пологів.

Кровопостачання шийки матки здійснюється за рахунок маткової та вагінальної артерій, що походять від внутрішньої клубової артерії (*a. hypogastrica*). Іннервація відбувається матковим сплетенням, яке має чутливі нервові волокна. Лімфа з поверхневої і глибокої строми шийки матки відтікає в клубові, гіпогастральні, затульні та сакральні лімфатичні вузли.

Цервікальний канал і підлеглі залозисті структури (ендоцервікс) вистелені одним шаром циліндричного епітелію. Цей спеціалізований епітелій секретує муцин, який полегшує транспорт сперматозоонів. Ектоцервікс (або екзоцервікс) вкритий багатошаровим плоским епітелієм.

**Плоский незроговілий епітелій ектоцервіксу** складається з базального, парабазального, проміжного і поверхневого шарів. Поверхневий шар ідентичний такому в слизовій оболонці піхви.

**Базальний шар** контактує з базальною мембраною і містить резервні клітини. Клітини розміщені перпендикулярно до базальної пластинки і інколи демонструють мітотичні фігури (це «репродуктивні клітини» епітелію). Базальні клітини містять ферменти фосфорилази і аміло-1,6-глюкозидазу, необхідні для синтезу глікогену.

**Парабазальний шар** складається з кількох рядів парабазальних клітин і відрізняється найбільш швидкою клітинною проліферацією.

**Проміжний шар** представлений рядами клітин зі світлою цитоплазмою, які містять глікоген і можуть утворювати міжклітинні містки.

**Поверхневий шар** містить великі клітини з пікнотичними ядрами і еозинофільною цитоплазмою завдяки наявності мікріволокон кератину. Імуногістохімічними методами дослідження виявлено 19 різних типів цитокератину.

**Циліндричний епітелій ендцервіксу** утворений високими муцинпродукуючими клітинами з витягнутим базально розміщеним ядром, серед яких можуть траплятися вийчасті клітини. Під шаром циліндричного епітелію розміщуються резервні клітини. Слизова оболонка пенетрує строму, в якій утворює розгалужені залози, вистелені циліндричним епітелієм зі світлою цитоплазмою і базально розміщеним ядром.

**Строма** шийки матки щільна, складається з пучків веретеноподібних сполучнотканинних клітин, колагенових, еластичних волокон, мукopolісахаридів і поодиноких гладких м'язових волокон. Останні є більш

### 3. Шийка матки

розвинутими у верхній (дистальній) частині шийки матки, де вони становлять близько 15% стромальних елементів. Може траплятися вузька субепітеліальна міксоїдна зона. На відміну від ендометріальної стромы, строма шийки матки не зазнає циклічних гістологічних змін.

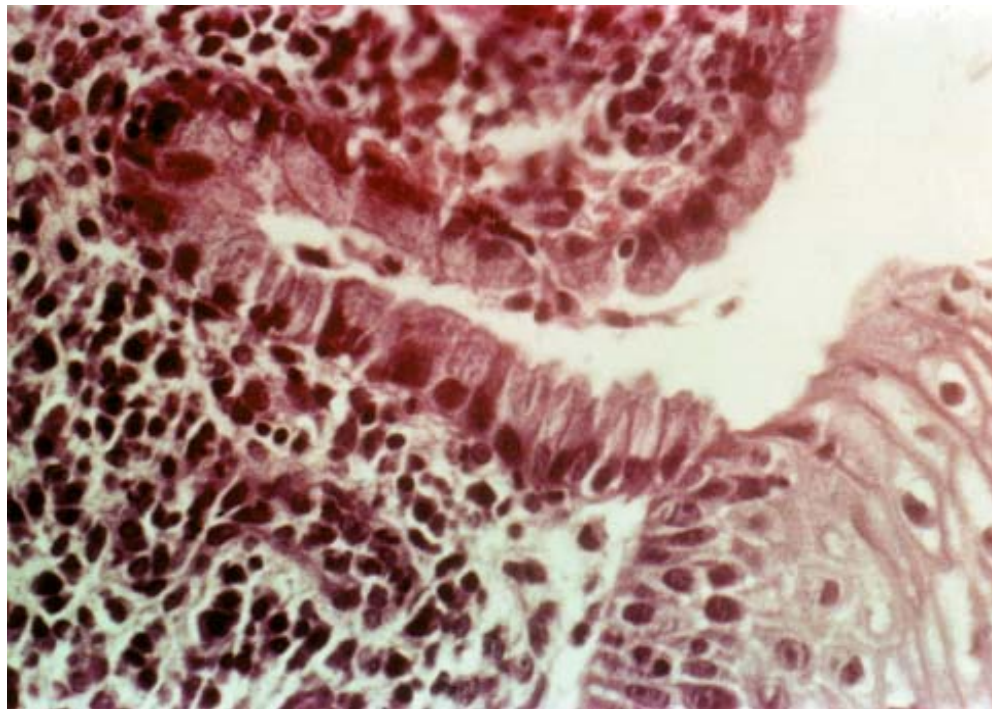
З'єднання двох типів епітелію в нормі розміщується на рівні зовнішнього зів'язу й утворюється шляхом прямого контакту або, частіше, внаслідок *трансформації*, чи *метаплазії плоского епітелію*, так зване плоскоклітинно-циліндричне з'єднання (рис. 3.1, 3.2). У зоні трансформації містяться клітини Лангерганса, розкидані серед плоского епітелію. Ці клітини мають везикулярні ядра, оточені світлою цитоплазмою. Наявність цих клітин підтверджена імуногістохімічними методами дослідження з використанням моноклональних антитіл до протеїну S-100. Клітини Лангерганса є похідними кісткового мозку, беруть участь у місцевих імунних реакціях. Це «представники» лімфоїдної тка-

нини слизових оболонок. Їх активність збільшується під час патологічних станів: інфікування папіломавірусом (ВПЛ), розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN).

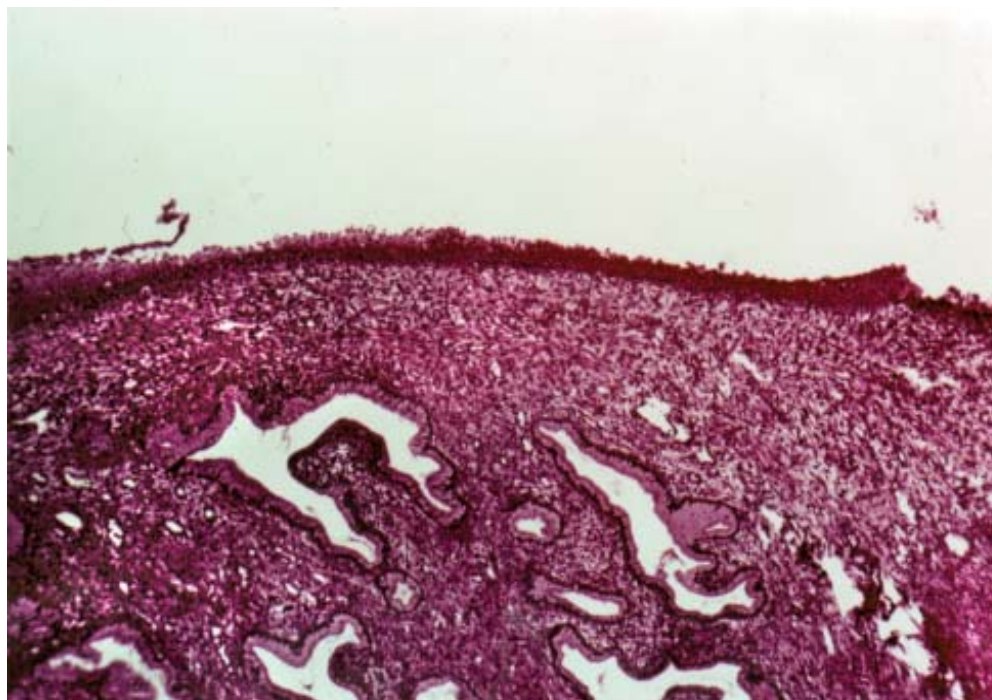
Залежно від періоду життя жінки, можливі різні варіанти плоскоклітинно-циліндричного з'єднання. Протягом періоду статевої активності ендочервікальний епітелій має тенденцію поширюватися за межу зовнішнього зів'язу шийки матки (*ектопія*, або *ектропіон*). До початку пубертатного періоду або після виключення функції яєчників у постменопаузі залозистий епітелій виштовхується плоским епітелієм ектоцервіксу назад в цервікальний канал (*ентропіон*). Клінічне значення цього явища полягає в тому, що в жінок у постменопаузі інтраепітеліальний та інвазивний плоскоклітинний рак шийки матки може розвинути в ендочервіксі.

Плоский епітелій слизової оболонки шийки матки зазнає гормональних змін, схожих на ті, що відбува-

**Рис. 3.1.** З'єднання плоского і циліндричного епітелію шийки матки. Плоский епітелій складається з базального шару, кількох шарів парабазальних, проміжних клітин і поверхневих плоских клітин. Циліндричний епітелій з високими, муцинсекретуючими клітинами



**Рис. 3.2.** Зона трансформації шийки матки. Перехідний епітелій в ділянці зовнішнього зів'язу шийки матки розміщується між багат шаровим плоским епітелієм ліворуч і циліндричним епітелієм праворуч



ються в епітелії піхви, і підлягає циклічній кератинізації під дією естрогенів. Він містить глікоген (особливо клітини проміжного шару — навікулярні, або човноподібні). Цикл дозрівання плоских клітин епітелію триває близько 4 днів.

Порівняно з ендодермісом, циклічні зміни в циліндричному епітелії є частковими, незважаючи на спільне (мюллерове) походження слизової оболонки шийки матки із слизовою оболонкою піхви й ендометрія. Так, протягом фолікулінової фази циклу шийкові залози секретують рясний лужний секрет, що полегшує penetрацію сперматозоонів; після овуляції слиз кристалізується, стає густим, зазнає кислої реакції, що викликає їх іммобілізацію.

У поодиноких випадках у шийці матки можуть траплятися *атипові ектодермальні і мезодермальні структури*: волосяні фолікули, потові та сальні залози.

*Залишки дистальних кінців мезонефральних проток* у стромі шийки матки можуть виявлятися в 1 % випадків. Вони складаються з маленьких трубочок або кіст, вкритих кубоїдальним або сплосченим епітелієм, і локалізуються в бокових стінках шийки. Мезонефральний епітелій не містить муцину та глікогену. В літературі описано випадки розвитку аденокарциноми шийки матки з залишків мезонефральних проток.

Шийка матки під час вагітності зазнає певних гістологічних змін. В ектоцервіксі спостерігається стовщення епітелію, клітинні аномалії в базальному шарі подібні до диспластичних. Ці зміни звичайно регресують після завершення вагітності, але такі пацієнтки потребують ретельного обстеження.

В ендодермісі вагітних жінок відзначається залозиста гіперплазія: зростає кількість залоз аденоматозного типу та їх секреторна активність. Інші зміни епітелію ендодерміксу включають плоскоклітинну і мукондну метаплазію. Може спостерігатись Аріас-Стелли реакція клітин з гіперхроматичними ядрами і відсутністю мітозів.

Гестаційні зміни в стромі шийки матки полягають у зростанні її васкуляризації (розвиток маленьких артерій), набряку, лейкоцитарній інфільтрації (у 50 % випадків), децидуальній реакції (у 10 % пацієнток). Під час мікроскопічного дослідження децидуальні клітини є великими, з рясною, багатою на глікоген цитоплаз-

мою, круглими ядрами та виразними ядерцями. При виникненні дегенеративних змін клітини набувають нерівних контурів, їх ядра стають гіперхромними. Такі зміни звичайно регресують після вагітності.

**Плоскоклітинна метаплазія** — заміщення муцинсекретуючого залозистого епітелію ендодерміксу багаточисельним плоским епітелієм.

Плоскоклітинна метаплазія відбувається в зоні плоскоклітинно-циліндричного з'єднання шийки матки у жінок репродуктивного віку внаслідок впливу кислого вагінального секрету на залозистий епітелій шийки матки. Плоскоклітинна метаплазія характеризується проліферацією і метаплазією резервних або індіферентних клітин, що розміщуються під циліндричним епітелієм (рис. 3.3). Клітини нижньої частини епітелію починають накопичувати цитоплазму і втрачають циліндричну форму, тимчасом як поверхневі циліндричні клітини піднімаються вище і заміщуються.

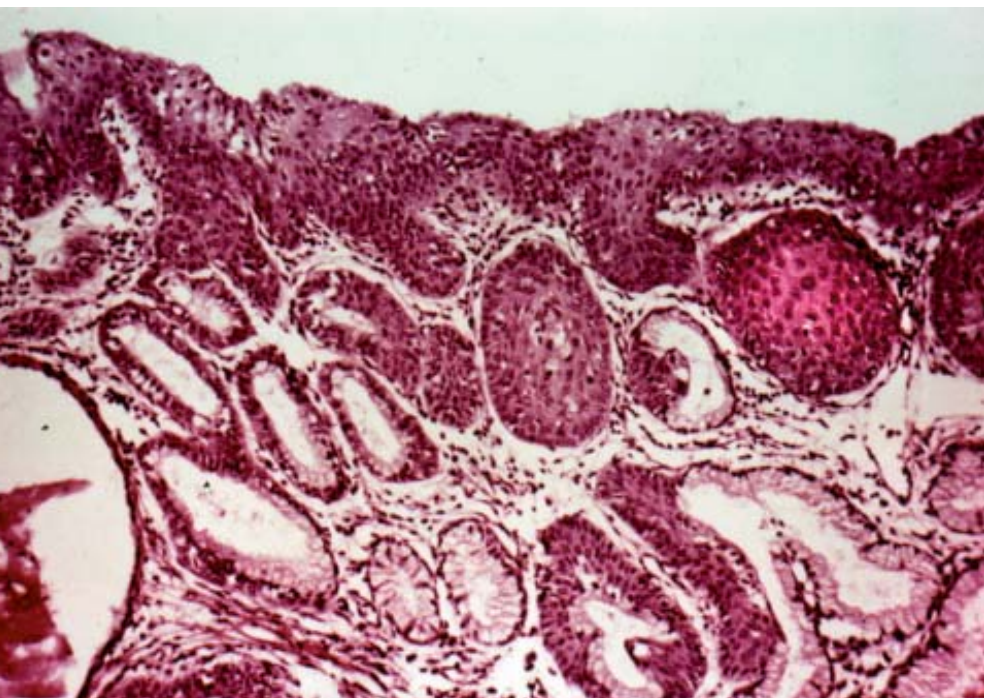
Клінічне значення цієї перехідної зони (Т-зони) полягає в тому, що саме на цьому рівні може розвиватись інвазивний плоскоклітинний рак шийки матки. Гістологічними ознаками плоскоклітинної метаплазії є поверхневе розміщення клітин, наявність «гнізд» клітин з гладкими контурами, що складаються з заміщених ендодермікальних залоз, розм'якшення ядра, відсутність стромальної відповіді, наявність резидуальних муцинозних епітеліальних клітин, відсутність ознак дисплазії в прилеглому плоскому епітелію.

## Захворювання шийки матки

### Запальні захворювання

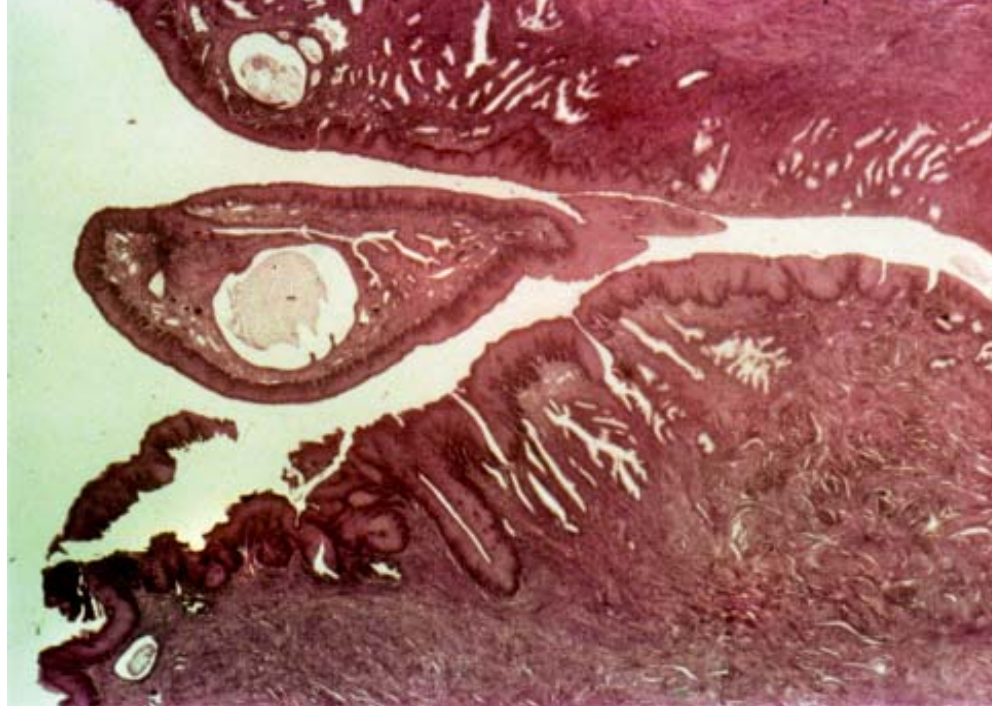
**Гострий цервіцит** може розвиватись як первинне ураження або як вторинна реакція на хімічні подразники або сторонні тіла. Найчастіше збудниками гострого цервіциту є *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* і *Candida albicans*.

Гострий цервіцит клінічно проявляється виразною еритемою шийки матки і гнійними виділеннями. Може



**Рис. 3.3.** Плоскоклітинна метаплазія епітелію шийки матки. В зоні ендодерміксу резервні клітини мають риси незрілого плоского епітелію і вистилають не лише поверхню епітелію, а й просвіт деяких залоз. Гіперплазія резервних клітин навколо глибоких залоз

**Рис. 3.4.** Хронічний цервіцит і поліп. Запальні зміни в слизовій оболонці ендочервіксу поблизу зовнішнього зіву: набряк, клітинна інфільтрація, кісти, десквамація епітелію, утворення поліпа



відмічатися болісність шийки матки при пальпації. Гістологічні ознаки цервіциту — набряк стромы і запальна інфільтрація нейтрофілами; можуть спостерігатися поверхневі ерозії або виразки. Етіологічний діагноз підтверджується результатами бактеріоскопічного дослідження вологих мазків, бактеріологічної, імуногістохімічної і, за необхідності, культуральної діагностики та інших методів.

**Хронічний цервіцит** часто помилково сприймається за ектопію циліндричного епітелію на екзоцервіксі (так звану ерозію), може бути причиною диспластичних змін епітелію шийки матки. Клінічними ознаками хронічного цервіциту є гіперемія, набряк слизової оболонки шийки матки, наботіві кісти (*ovulae Nabothii*), тривалі слизово-гнійні виділення.

**Гістологічне дослідження:** ознаками хронічного цервіциту є набряк, інфільтрація підслизового шару шийки матки лімфоцитами, поліморфноядерними лейкоцитами, моноцитами і плазматичними клітинами, ушкодження і десквамація епітелію, формування поліпів шийки матки (рис. 3.4), кіст, плоскоклітинна метаплазія (рис. 3.5).

Персистенція *Trichomonas vaginalis* часто призводить до розвитку хронічного цервіциту. При гістологічному дослідженні виявляється інтенсивна лімфоцитарна і плазмочитарна інфільтрація навколо колаптоїдних судин, що проходять безпосередньо під епітелієм. Епітеліальні зміни включають розширення ядра і перинуклеарний набряк (рис. 3.6).

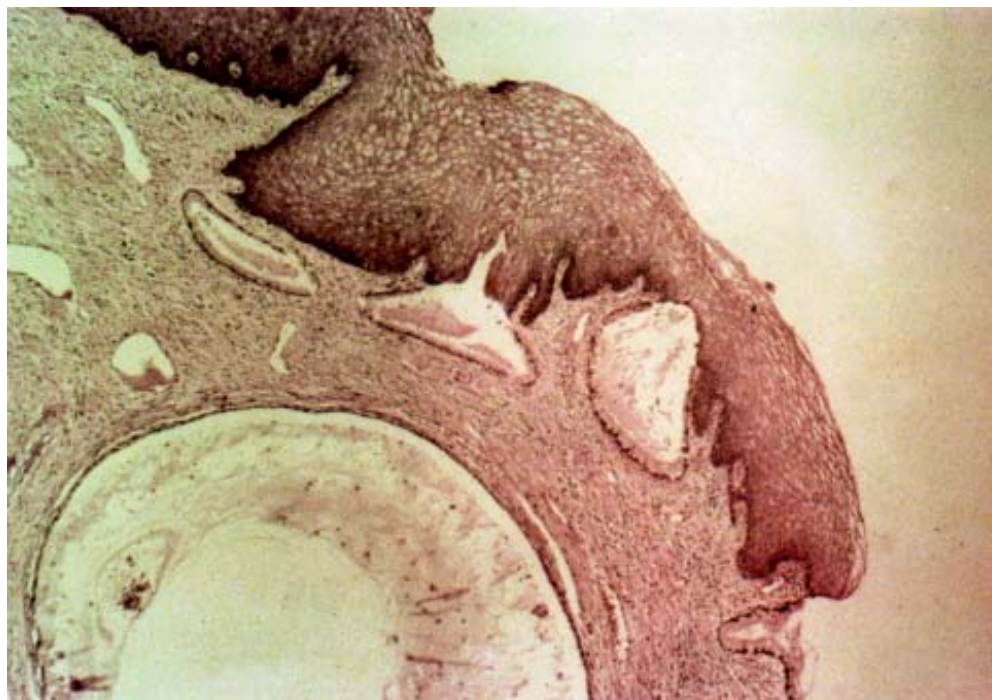
Хронічний трихомонадний цервіцит може прогресувати до фолікулярного цервіциту з утворенням лімфоїдних фолікулів. *Gardnerella vaginalis* може також спричинювати розвиток хронічного цервіциту.

**Хламідійний цервіцит** супроводжується слизово-гнійними жовтувато-зеленкуватими виділеннями з цервікального каналу і, як і при трихомонадній інфекції, часто асоціюється з розвитком фолікулярного цервіциту (утворення субепітеліальних і перигландулярних лімфоїдних фолікулів).

**Діагноз** підтверджується результатами імуногістохімічного або культурального дослідження.

**Лікування** цервіцитів полягає в проведенні етіотропної загальної та місцевої антибактеріальної терапії.

**Рис. 3.5.** Хронічний кістозний цервіцит і плоскоклітинна метаплазія епітелію шийки матки



**Герпетична інфекція** шийки матки може бути безсимптомною, хоча нерідко супроводжується герпетичними ураженнями вульви і піхви, які звичайно є болісними. Первинне ураження шийки має вигляд пухирця, який швидко розривається з утворенням некротичної чітко окресленої виразки. Виразка може мати ознаки вторинного інфікування. При гістологічному дослідженні навколо виразки виявляються грануляційна тканина та інфільтрат з лімфоцитів, нейтрофілів і гістіоцитів. Уражені клітини можуть бути багатоядерними, зі специфічними інтрануклеарними еозинофільними герпетичними включеннями («око сови»).

*Лікування* полягає в загальному та місцевому застосуванні ацикловіру.

**Цитомегаловірусний цервіцит** може бути діагностований за результатами цитологічного дослідження вагінальних мазків (характерні внутрішньоядерні та інтрацитоплазматичні включення в епітеліальних і ендотеліальних клітинах). Може спостерігатися щільний лімфоцитарний і плазмоцитарний інфільтрат у стромі. Це захворювання частіше виявляється в імунокомпromетованих осіб і супроводжується цитомегаловірусними ураженнями жіночого генітального тракту інших локалізацій.

*Лікування* включає призначення системних і місцевих антивірусних препаратів.

**Сифілітичний цервіцит** спочатку має вигляд поодинокого безболісного твердого шанкру, поверхня якого вкрита виразками. У зв'язку з відсутністю клінічної

симптоматики захворювання часто залишається нерозпізнаним. Вторинний сифіліс шийки матки супроводжується хронічною гранулематозною запальною реакцією, наявністю багатоядерних велетенських клітин і спірохет. У деяких випадках вторинний і третинний сифіліс шийки матки призводить до ущільнення і деформації шийки матки, що потребує диференційної діагностики з інвазивним раком.

*Лікування* проводиться препаратами пеніциліну.

**Туберкульозний цервіцит** є рідкісним ускладненням і розвивається вторинно після туберкульозного сальпінгіту й ендометриту.

*Макроскопічне дослідження:* виразка або гіпертрофічне ураження шийки матки нагадує карциному. Під час гістологічного дослідження виявляються класичні туберкульозні гранульоми з лімфоцитами, епітеліоїдними і велетенськими клітинами та центральними казеозними некрозами, ідентифікуються мікобактерії туберкульозу (бацили Коха).

*Лікування* включає специфічну антитуберкульозну терапію.

**Актиномікоз** шийки матки спричинюють *Actinomyces israelii*, грампозитивні анаероби. Він може бути пов'язаний з використанням внутрішньоматкової спіралі.

*Мікроскопічне дослідження:* актиномікоз шийки матки представлений гранулами, які складаються з розгалужених грампозитивних ниток, що утворюють «палісад».

*Лікування* проводиться антибіотиками широкого спектра дії (пеніциліни тощо).

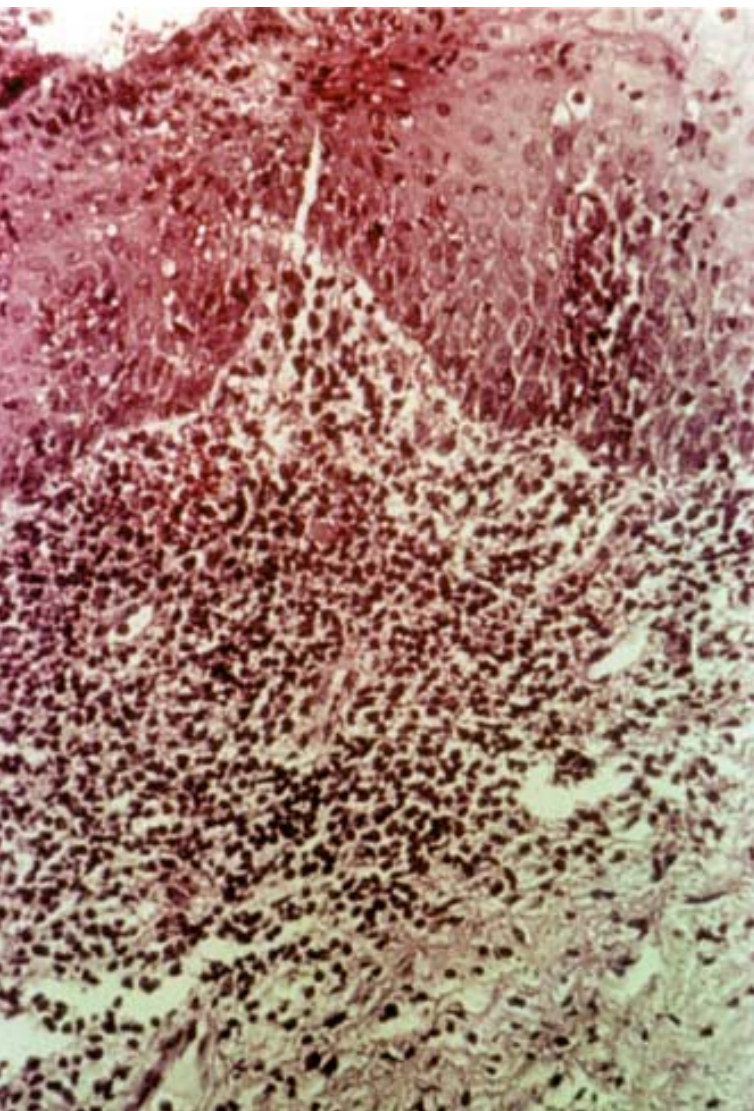
**Післяпроменева атипія** — атипові зміни плоского або залозистого епітелію, які можуть виникати через тижні й роки після променевої терапії. Макроскопічні зміни виявляються нерівністю контурів слизової оболонки шийки матки, фіброзом, ущільненням або стенозом.

*Мікроскопічне дослідження:* плоскі та залозисті клітини мають рясну цитоплазму, гіперхромні ядра з «брудним» хроматином, що різняться за формою і розмірами. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення низьке, спостерігаються дегенерація клітин, цитоплазматичні вакуолі і клітинні некрози. Мітотичні фігури звичайно відсутні. Часто післяпроменеві зміни виникають у стромі і кровоносних судинах.

## Доброякісні пухлини і пухлиноподібні стани

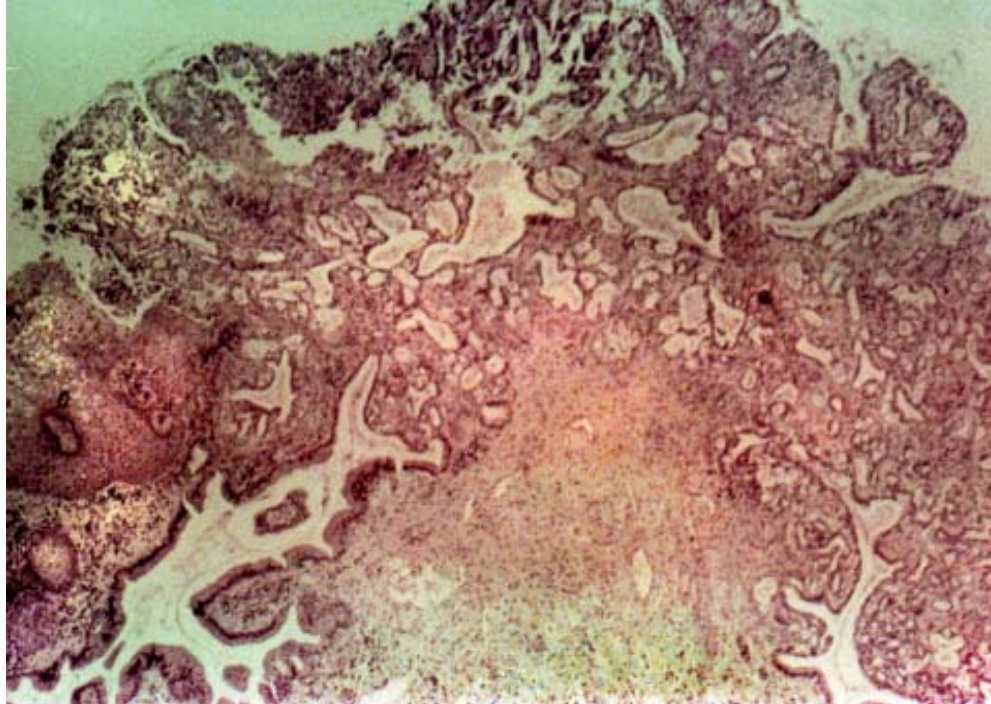
**Мікрозалозиста гіперплазія.** Під мікрозалозистою гіперплазією розуміють непухлинну проліферацію ендодервікальних залоз (варіант нормального ендодервіксу).

*Рис. 3.6.* Трихомонадний цервіцит. Інтенсивна лімфоцитарна і плазмоцитарна інфільтрації навколо колаптоїдних судин під епітелієм. Розширення ядер, перинуклеарний набряк





**Рис. 3.7.** Мікрозалозиста гіперплазія епітелію шийки матки. Численні маленькі нерівномірні залози, вистелені кубоїдальним епітелієм



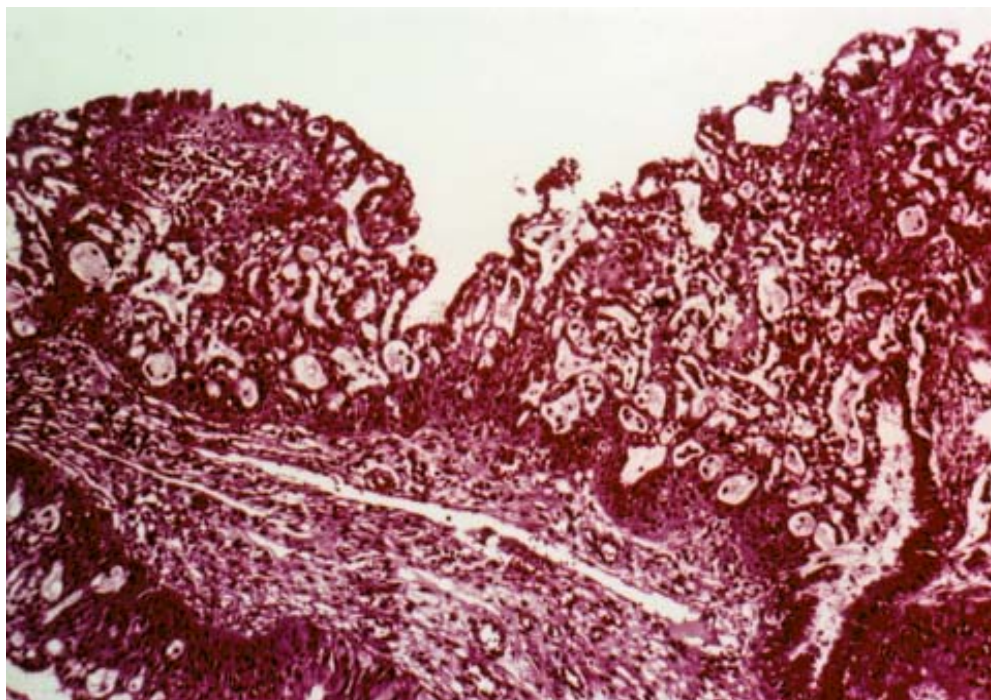
**Етіологія і гістогенез.** Мікрозалозиста гіперплазія розвивається внаслідок естрогенної або прогестеронової гормональної стимуляції (застосування оральних контрацептивів, естрогенів, прогестерону; вагітність).

**Частота.** Цей стан найчастіше виявляється у жінок репродуктивного віку і лише в 5 % випадків — у постменопаузальному.

**Клініка і діагностика.** Захворювання має безсимптомний перебіг; рідко пацієнок можуть турбувати вагінальні виділення або кровотечі. Звичайно цей стан не можна визначити під час обстеження, хоча інколи мікрозалозиста гіперплазія має вигляд «ерозії» або маленького поліпа в ділянці зовнішнього зіву.

**Гістологічне дослідження:** мікроскопічне дослідження дає змогу спостерігати щільно напаковані залози (залоза в залозі), їх розміри варіюють від маленьких круглих до великих, кістозних, варіабельної форми (рис. 3.7), вистелені кубоїдальним, циліндричним або сплющеним епітелієм (рис. 3.8). Строма має ознаки гострого і хронічного запалення та мукоїдної інфільтрації. Клітини містять під'ядерні вакуолі, маленькі ядра і невиразні ядерця. Мітози рідкісні або відсутні. Інколи помітні ознаки плоскоклітинної метоплазії.

**Рис. 3.8.** Мікрозалозиста гіперплазія епітелію шийки матки. Проліферація циліндричного епітелію ендocerвікусу



Незвичними гістологічними рисами можуть бути солідна, трабекулярна структура залоз, едематозна, гіалінізована строма з поодинокими агрегатами епітеліальних клітин (псевдоінфільтрат). Трапляються інші клітинні типи (веретеноподібні, полігональні клітини з рясною еозинофільною цитоплазмою, клітини з інтрацелюлярним муцином, що нагадують перснеподібні), а також легкий або помірний ядерний плеоморфізм (**атипова поліпoidна мікрозалозиста гіперплазія**).

**Диференційний діагноз** проводять зі світлоклітинною аденокарциномою ендocerвікального типу (характерні клітини з рясною, багатою на глікоген цитоплазмою, виразна клітинна атипія, часті мітози, імунореактивність до карциноембріонального антигену (виражена явна інвазія).

**Лікування** за відсутності атипівих рис захворювання звичайно не потребується.

**Ендocerвікальний поліп** — локалізована проліферація ендocerвікальних залоз і строми шийки матки, яка може бути наслідком хронічного запального процесу. Поліп має вигляд ніжного гладенького червоного пальцеподібного утворення і локалізується в цервікальному каналі (рис. 3.9).



Рис. 3.9. Поліп шийки матки. Едематозні зморшки слизової оболонки ендocerвіксу в цервікальному каналі

Ендocerвікальний поліп виявляється досить часто. Понад 90 % пацієнок з ендocerвікальним поліпом у віці 40 років і більше. У 75 % випадків поліп є безсимптомним; решта пацієнок скаржаться на контактні кровотечі або піхвові виділення. У 80–90 % випадків поліп поодинокий, його діаметр не перевищує 1 см. У 90 % випадків поліп не має ознак структурної та клітинної атипії.

*Мікроскопічне дослідження:* поліп вкритий муцинозним циліндричним епітелієм, якщо розміщується високо в цервікальному каналі, або метапластичним плоским епітелієм — низько розміщені поліпи. Строма едематозна, містить запальний інфільтрат і товстостінні судини (рис. 3.10, 3.11). Стромальні клітини інколи мають дуже виразні ядра. Мітотична активність є мінімальною. Малігнізація поліпа можлива в 0,2–0,4 % випадків.

*Диференційний діагноз* з інвазивною карциномою, субмукозною лейоміою, поліпом ендометрія (наявність ендометріальних залоз і стром), ембріональною рабдоміосаркомою (відсутність атипичних клітин з гіперхромними ядрами, наявність добре розвинутих ендocerвікальних залоз свідчать на користь поліпа) проводять за допомогою гістологічного дослідження.

**Наботові кісти** — слизові ретенційні кісти шийки матки, які утворюються внаслідок перекриття ендocerвікальних залоз плоским епітелієм, переважно в нижній третині шийки матки. Можуть дуже варіювати за розмірами (від 3 мм до 3 см); вистелені циліндричним або плоским епітелієм (типів ендocerвікальних залоз) (див. рис. 3.4). Вони подібні за розмірами і формою, не мають ознак клітинної атипії і перигландулярної стромальної реакції. Ці кісти звичайно є безсимптомними і не потребують лікування, хоча можуть бути ознакою хронічного цервіциту.

**Ендометріоз шийки матки** має вигляд синюватих вузликів і часто локалізується в місцях попередньої біопсії або електрохірургічного втручання. Виникає внаслідок імплантації менструального ендометрія і може бути поверхневим (субмукозним) або глибоким. Глибокий ендометріоз шийки матки часто продовжується на дугласове заглиблення і супроводжується розповсюдженим тазовим ендометріозом.

*Мікроскопічне дослідження:* виявляються ендометріальні залози і строма, можливі осередки геморагій і запальної інфільтрації. У цьому разі, а також при наявності мітотичної активності ендометріальних залоз

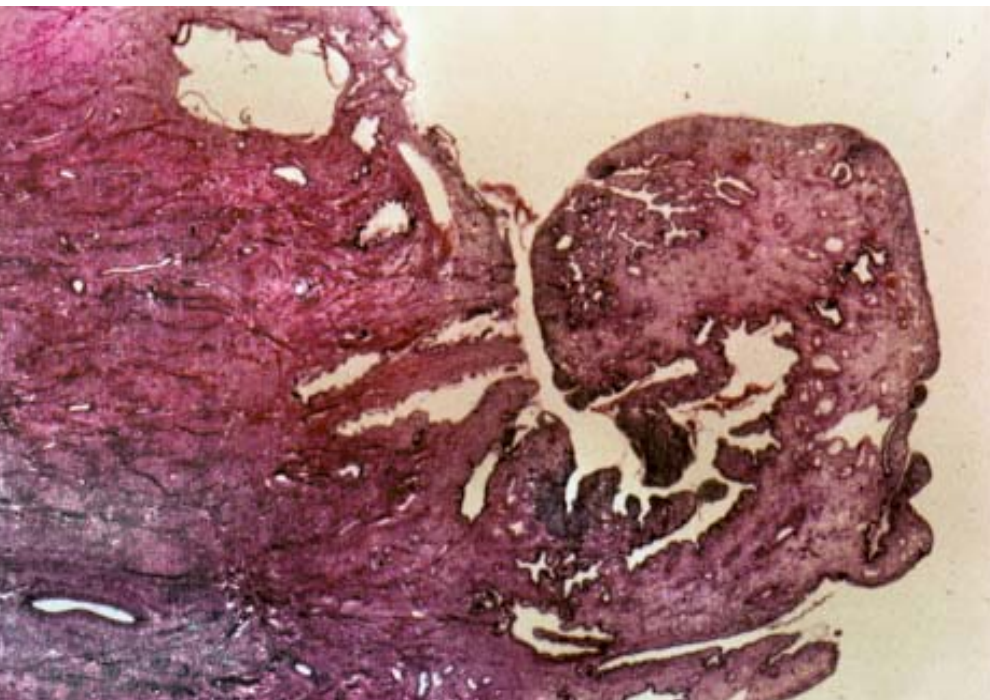


Рис. 3.10. Поліп шийки матки. Виразний набряк стромы

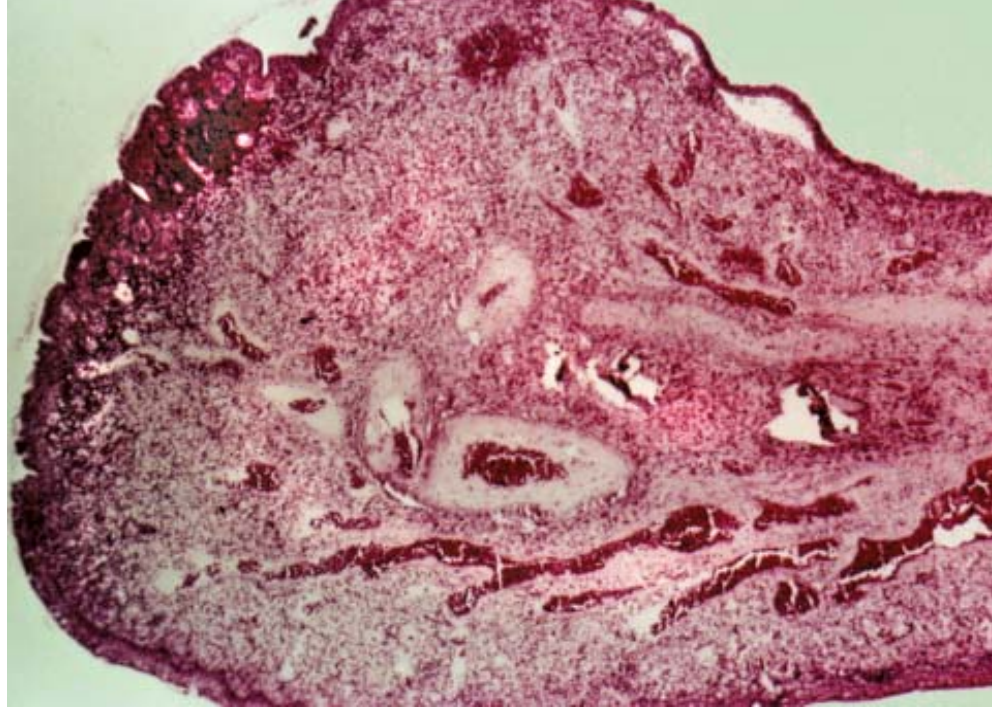


Рис. 3.11. Поліп шийки матки з запаленням. Помітні набряк стромы, кілька великих судин. Залози відсутні

може виникнути необхідність провести диференційну діагностику з ендocerвікальною залозистою дисплазією або аденокарциномою *in situ*.

**Стромальний ендометріоз** — нетиповий варіант ендометріозу, що характеризується виключним або майже виключним розвитком стромального компонента.

**Мікроскопічне дослідження:** чітко окреслені центри стромального ендометріозу складаються з поверхневих клітин цервікальної стромы, маленьких кровоносних судин і екстравазатів еритроцитів (інколи необхідна диференційна діагностика з саркомою ендометріальної стромы).

**Лейоміома шийки матки** є доброякісною пухлиною з гладких м'язових волокон, розміщених пучками. Частіше виникає в задній стінці шийки матки. Макро- і мікроскопічні ознаки подібні до таких при лейоміомі матки.

## Злоякісні пухлини

### Інвазивний плоскоклітинний рак шийки матки та його попередники

**Інтраепітеліальна плоскоклітинна проліферація**, яка призводить до малігнізуючих змін плоского епітелію шийки матки, характеризується зміною або втратою полярності різних шарів епітелію, клітинною анаплазією (порушення дозрівання клітин, кератинізація клітин глибоких шарів епітелію, поява парабазальних клітин у верхніх шарах), ядерним плеоморфізмом і аномальними мітозами (рис. 3.12). Для визначення цього процесу застосовують різні класифікаційні системи (табл. 3.1). Поняття дисплазія (легка, помірна і тяжка, або карцинома *in situ*) відповідають терміни цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN I, II і III ступеня) і плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження (низький ступінь ризику — *low grade squamous intraepithelial lesion, LGSIL*) відповідає легкій дисплазії і CIN I; плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження високого ступеня ризику (*high grade squamous intraepithelial lesion, HGSIL*) відповідає помірній та

Рис. 3.12. Типи диспластичних клітин. Різні ступені зрілості цитоплазми, збільшення ядер



Таблиця 3.1  
Класифікаційні системи неопластичних  
плоскоклітинних інтраепітеліальних  
уражень шийки матки

| Дисплазія,<br>карцинома <i>in situ</i> | Цервікальна<br>інтраепіте-<br>ліальна<br>неоплазія | Плоскоклітинне<br>інтраепітеліальне<br>ураження<br>(Bethesda system) |
|--|--|--|
| Легка дисплазія                        | CIN I  | LGSIL  |
| Помірна дисплазія                      | CIN II   | HGSIL  |
| Тяжка дисплазія                        | CIN III  | HGSIL  |
| Карцинома <i>in situ</i>               | CIN III  | HGSIL  |

тяжкій дисплазії, або CIN II, CIN III і карциномі (*in situ*).

**Етіологія і патогенез.** Первинним фактором ризику розвитку інтраепітеліальних плоскоклітинних уражень шийки матки вважають ВПЛ-інфекцію. Іншими факторами ризику, а вони звичайно є кофакторами, які збільшують ризик інфікування ВПЛ, є початок статевого життя до 17 років, численні статеві партнери, тривалі вживання оральних контрацептивів, рання перша вагітність, зростання кількості пологів (високий паритет), низький соціально-економічний статус, захворювання, що передаються статевим шляхом (герпес, гонорея, хламідіоз, трихомоніаз); аномальні результати цитологічної діагностики вагінальних мазків; куріння, імуносупресія (включаючи серопозитивність до вірусу імунodefіциту людини). Факторами ризику з боку статевого партнера є конділоми статевого члена, численні сексуальні партнери, рак шийки матки у попередньої партнерки.

Інтраепітеліальні плоскоклітинні ураження низького ризику (наприклад, гострокінцеві конділоми) звичайно асоційовані з ВПЛ низького онкогенного ризику (типи 6 або 11) та інколи з ВПЛ-інфекцією середнього ризику (типи 31, 33 або 35) або, рідко, з ВПЛ 18. Вони звичайно не є анеуплоїдними і мають низький ризик розвитку інвазивного плоскоклітинного раку шийки матки.

Інтраепітеліальні плоскоклітинні ураження високого ступеня ризику здебільшого пов'язані з ВПЛ висо-

кого онкогенного ризику (типи 16, 18) і, рідко, з ВПЛ середнього ризику. Вони зазвичай є анеуплоїдними і мають значні шанси прогресії в інвазивний плоскоклітинний рак.

Гіпотетичний механізм ВПЛ-залежної трансформації клітин можна подати у вигляді схеми (рис. 3.13). Неінтегрована вірусна ДНК існує в циркулярній плазміді, в якій два трансформуючі гени (E6 і E7) локалізуються безпосередньо нижче вірусного «мозку» — верхнього регуляторного центру. У неінтегрованій стадії продукти E2-гена пригнічують експресію E6- і E7-генів. Якщо ураження стає інвазивним, циркулярний геном плазміди розколюється майже посередині E2-гена, відтворюючи лінійний фрагмент вірусної хромосоми. В ній частина E2-гена локалізується вище верхнього регуляторного центру і втрачає дієздатність. Але ця лінеаризація зберігає нормальну функцію двох трансформуючих генів — E6 і E7 — і приводить до суперекспресії онкогенних білків.

Гіпотетичний механізм індукованої онкогенним типом ВПЛ генної мутації також можна подати у вигляді схеми (рис. 3.14) Протягом реплікаційного циклу клітини перебувають у фазі G1 завдяки двом важливим антионкогенам — p53 і pRB, тимчасом як хромосома цілісність перевіряється ендонуклеазами. Якщо ж ВПЛ-інфекція високого ризику, то білок, який визначається ВПЛ-E6-геном, блокує p53, а протеїн, який детермінується ВПЛ-E7-геном, блокує ретинобластомний антионкоген (pRB). Генетично ушкоджені клітини піддаються мітотичному діленню. З часом ці генетичні помилки можуть поширюватись (ампліфікуватись) до утворення великих хромосомних ушкоджень, які виявляються при ДНК-мікроспектрофотометрії.

**Частота.** У зв'язку з «сексуальною революцією» кінця 70-х рр. минулого століття частота дисплазії зростає у підлітків і молодих жінок, які почали активне статеве життя до 20 років, і становить 0,5–6,5 %. Так, протягом 1978–1988 рр. частота плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень зросла в 10 разів. Завдяки впровадженню скринінгових програм сьогодні істотно зменшилась частота інвазивного плоскоклітинного раку шийки матки.

**Клініка і діагностика.** Інтраепітеліальні плоскоклітинні ураження шийки матки можуть виявлятися під

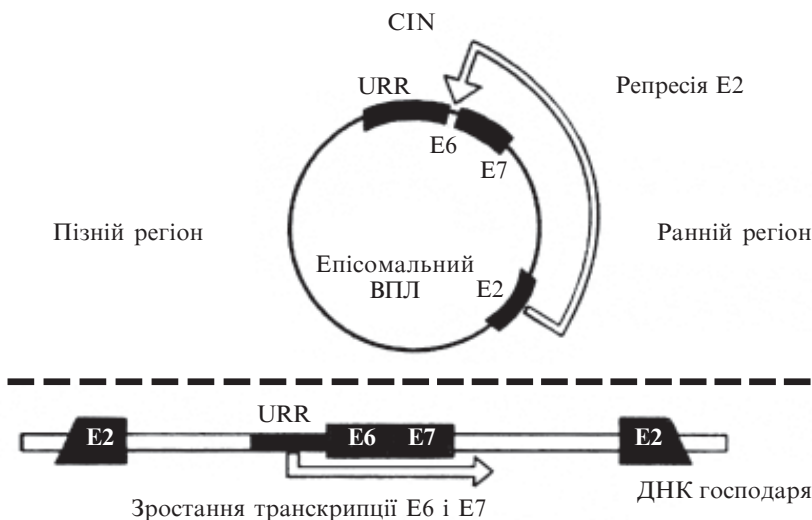


Рис. 3.13. Гіпотетичний механізм злоякісної трансформації клітин під впливом вірусу папіломи людини:

CIN — цервікальна інтраепітеліальна неоплазія; ВПЛ — папіломавірус; URR — верхній регуляторний регіон; E2, E6, E7 — регуляторні гени

### 3. Шийка матки

час кольпоскопії і підтверджуватися результатами цитологічної діагностики цервікальних мазків та гістологічного дослідження біоптатів.

Диспластичні процеси шийки матки можуть мати клінічні «маски» хронічного цервіциту, ектропіону. Кольпоскопічними ознаками дисплазії є ацетобілий епітелій, йоднегативні зони, пунктація, мозаїка, аномальні судинні зміни тощо (рис. 3.15–3.17).

Диспластичні зміни звичайно розвиваються в зоні плоскоклітинно-циліндричного з'єднання (зона трансформації), причому передня губа шийки матки уражується вдвічі частіше, ніж задня. Близько 10 % інтраепітеліальних уражень розвиваються в ендocerвікальному каналі без поширення на плоскоклітинно-циліндричне з'єднання. Інтраепітеліальна неоплазія розповсюджується вздовж базальної мембрани шляхом переміщення метапластичних і залозистих епітеліальних клітин. Звичайно уражаються ендocerвікальні залози. HGSIL охоплюють більші площі епітелію і мають більше шансів розповсюдження на ендocerвікальний канал, ніж LGSIL. Інтраепітеліальні плоскоклітинні ураження високого ступеня ризику здатні переміщувати зону трансформації і розповсюджуватися на різну відстань в ендocerвікальний канал. Рідко HGSIL розповсюджуються на ендометрій, маткові труби і поверхню яєчника, у виключних випадках можуть бути асоційовані з інвазивним плоскоклітинним раком цих локалізацій.

**Легка дисплазія (CIN I, LGSIL).** При мікроскопічному дослідженні виявляються диспластичні зміни (див. рис. 3.12), які охоплюють не більш ніж 1/3 товщі плоского епітелію (рис. 3.18). У верхній частині епітелію звичайно виявляють ознаки *койлоцитозу* (варіації клітин за розміром і формою, стовщення клітинних мембран, перинуклеарна світла цитоплазматична зона — сляиво різного розміру та форми, оточена обідком щільної цитоплазми, ядерна атипія — так звана койлоцитарна атипія). Центральні або ексцентрично розміщені ядра койлоцитів також варіюють за розміром (розширені або маленькі та пікнотичні) і формою, мають нерівні контури, спостерігається гіперхромазія, двоядерні і багатоядерні клітини, вакуолізація цитоплазми, розширення базальної зони клітин (рис. 3.19).

Рис. 3.15. Легка дисплазія шийки матки. Кольпоскопічна картина пунктації

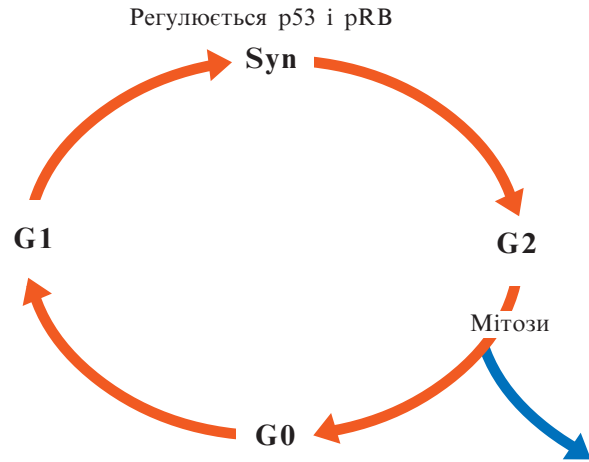


Рис. 3.14. Гіпотетичний механізм ВПЛ-залежних клітинних мутацій: G0–G1–G2 — фази росту клітини; p53, pRB — білки-антионкогени

Ядра є більш одноманітними за формою й інтенсивністю гіперхромазії, ніж при інтраепітеліальних плоскоклітинних ураженнях високого ступеня ризику. Мітотичні фігури трапляються часто і можуть бути триполярними. В нижній третині епітелію і, інколи, в середній третині, виявляється позитивна реакція на Ki-67.

При інтраепітеліальних ураженнях *високого ступеня ризику* патогномонічною рисою є ядерна атипія в усіх епітеліальних шарах, звичайно з відсутністю дозрівання клітин. При деякому ступені дозрівання клітин або наявності койлоцитарної атипії ураження звичайно належать до CIN II; а відсутність цих рис свідчить про CIN III.

**Помірна дисплазія (CIN II, HGSIL).** Клітинні зміни є проміжними між CIN I і CIN III і охоплюють нижні 2/3 епітелію. Ядерні зміни є більш виразними. Втрата парабазальних клітин поширюється на середню третину товщі епітелію (рис. 3.20). Численні аномальні ядра трапляються і у верхніх шарах епітелію. Ядерні зміни — розширення ядра, скупчення хроматину, гіперхро-

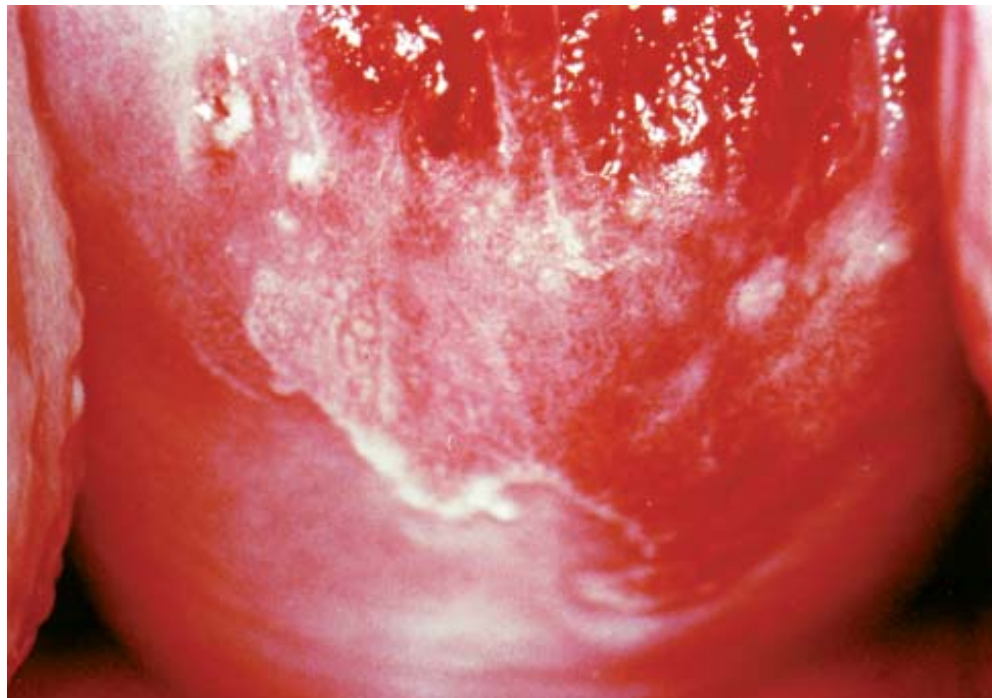




Рис. 3.16. Помірна дисплазія шийки матки. Кольпоскопічна картина білих плям

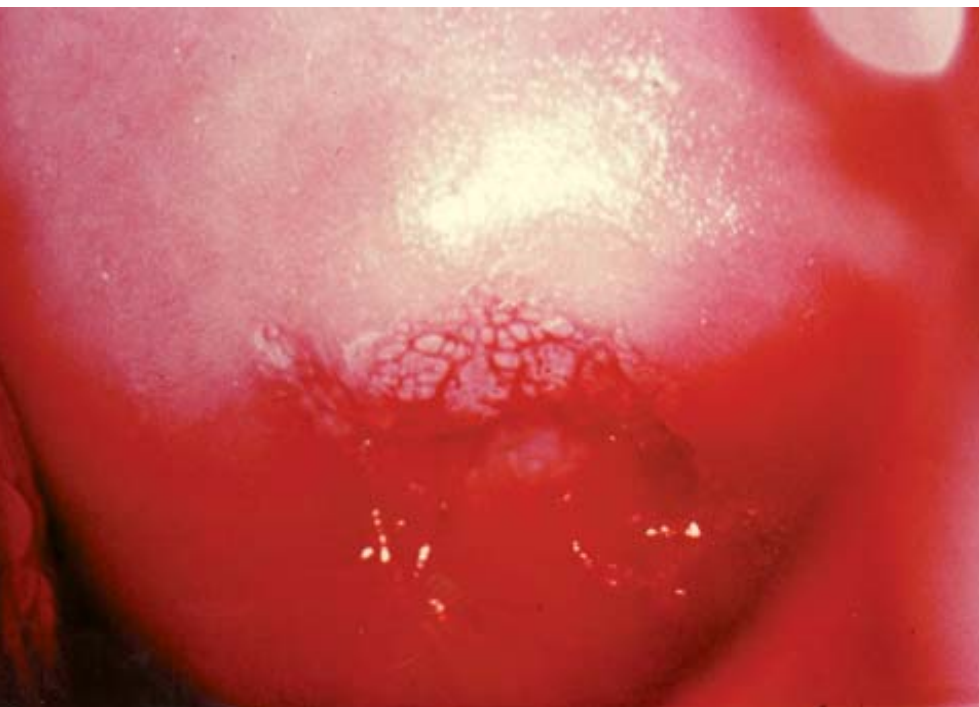


Рис. 3.17. Тяжка дисплазія шийки матки. Кольпоскопічна картина мозаїки

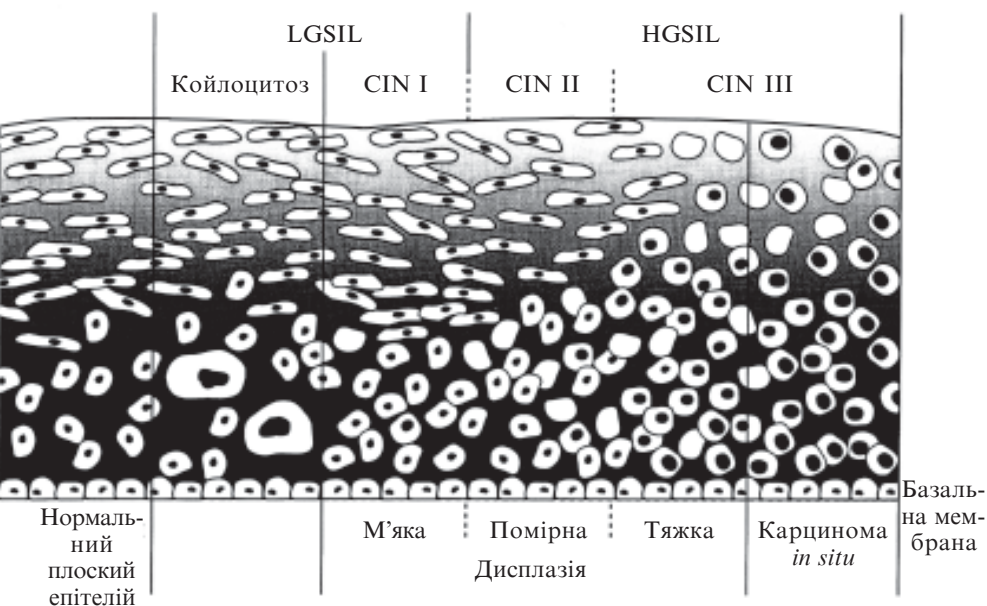
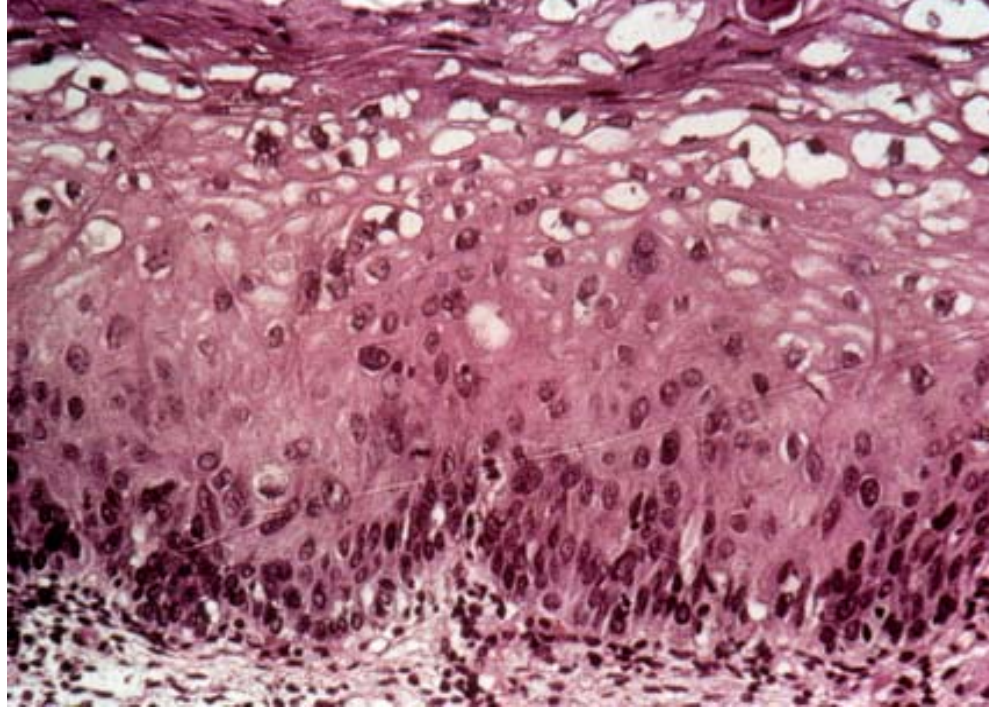


Рис. 3.18. Діаграма диспластичних змін епітелію шийки матки (кореляція різних термінологічних понять):

LGSIL — плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження низького ризику; HGSIL — плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження високого ризику; CIN — цервікальна інтраепітеліальна неоплазія

**Рис. 3.19.** Легка дисплазія епітелію шийки матки. Аномальні ядра, вакуолізація цитоплазми. Деяке розширення парабазального шару, але в межах нижньої 1/3 поверхні епітелію. Базальний шар клітин збережений

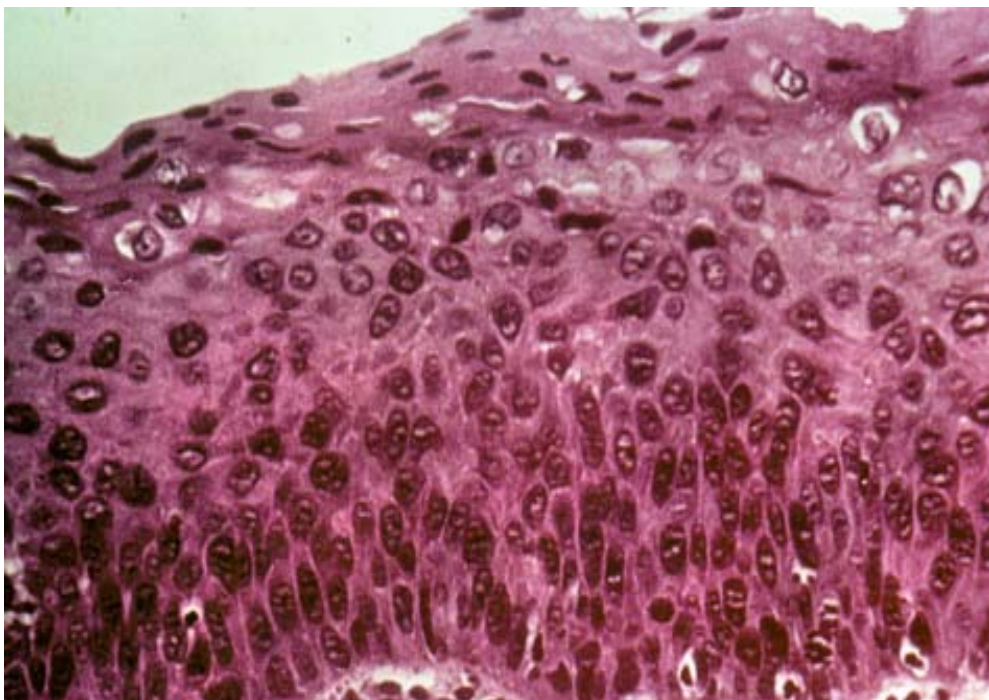


мазія, полі- і плеоморфізм — є менш вираженими, ніж при CIN III. Спостерігаються кілька мітотичних фігур, але аномальні мітози є відносно рідкісними. Койлоцитозні зміни є менш виразними, ніж при CIN I. Як правило, ядра при CIN II займають 60–80 % загальної площі верхньої половини товщі плоского епітелію.

**Тяжка дисплазія (CIN III, HGSIL)** характеризується втратою стратифікації епітелію. Диспластичні парабазальні клітини займають майже всю товщу епітелію (понад 2/3). Базальний шар клітин розміщується лише вздовж базальної мембрани (рис. 3.21). Ядерні зміни — розширення гіперхромних ядер, нерівність контурів ядер, скупчення хроматину, ядерний полі- і плеоморфізм, численні мітози, в тому числі аномальні в усіх шарах. Ядра займають понад 81 % верхньої половини товщі плоского епітелію. Рідко HGSIL містять внутрішньоклітинні краплі муцину (плоскоклітинно-муцинозне інтраепітеліальне ураження). Реакція на Ki-67 є позитивною від 2/3 до всієї товщі плоского епітелію.

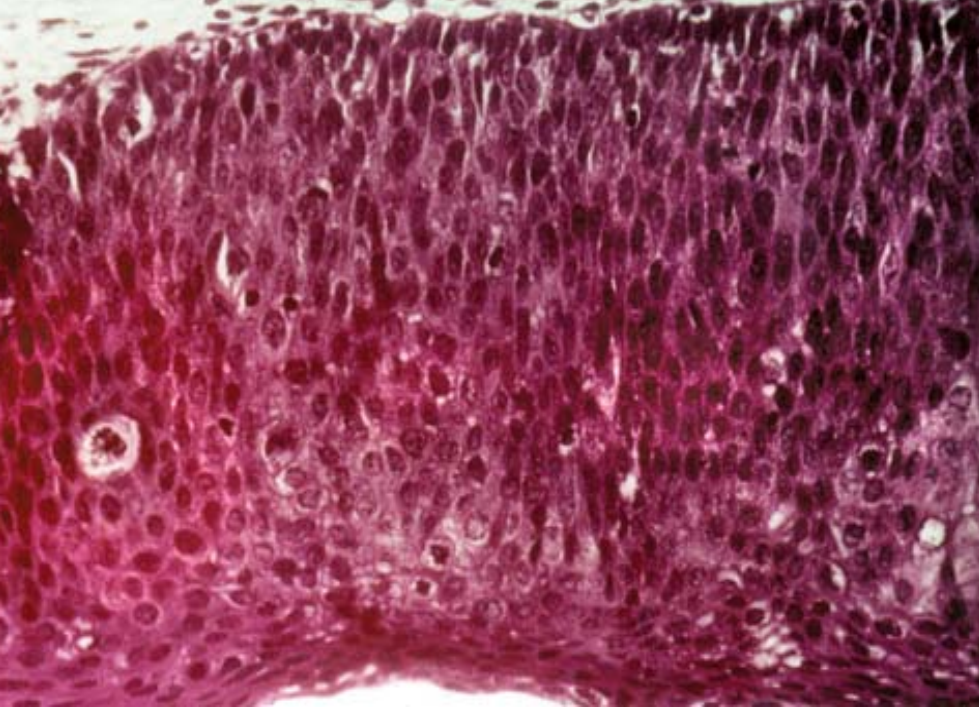
Близько 15 % випадків HGSIL співіснують з LGSIL, особливо при інфікуванні ВПЛ проміжного ступеня ризику (ВПЛ 31).

**Рис. 3.20.** Помірна дисплазія епітелію шийки матки. Більш виразні ядерні зміни. Зона парабазальних клітин розповсюджується на середню третину товщі епітелію

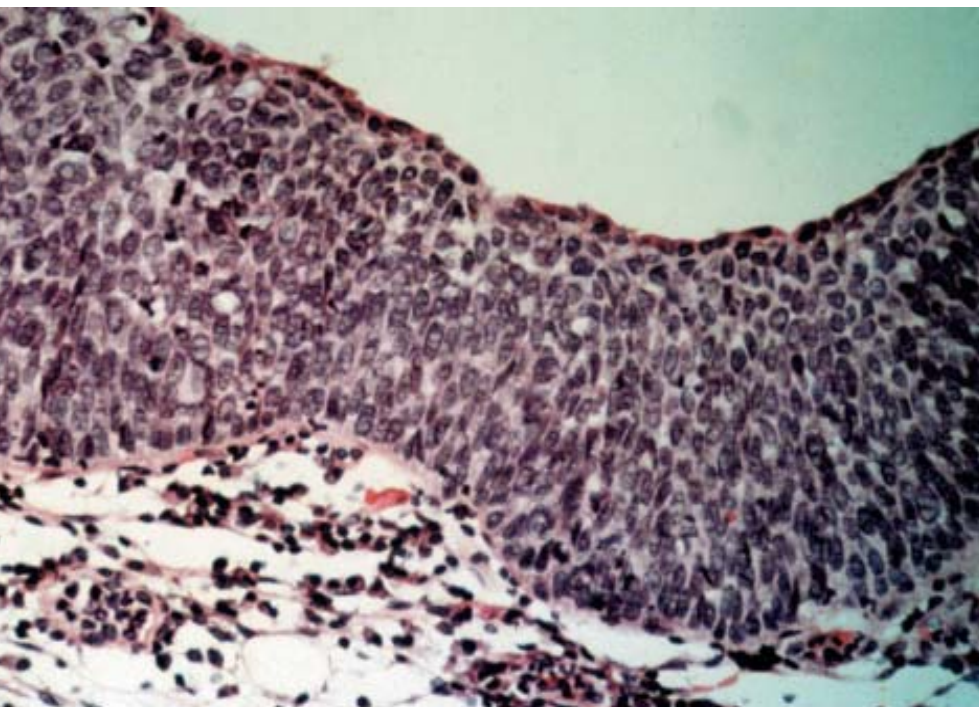


**Інтраепітеліальний рак (carcinoma in situ)** характеризується, крім відсутності диференціації усіх шарів епітелію (рис. 3.22), частим розповсюдженням диспластичних змін на ендocerвікальні залози і навіть повним заміщенням залоз. Клітини можуть бути маленькими, недиференційованими (рис. 3.23) або мати більші розміри й ознаки незначного дозрівання (рис. 3.24), але всі вони мають анапластичні риси. Звичайно периферичний відділ залоз є рівним і гладким, що свідчить про відсутність ураження базальної мембрани та інвазії в строму (рис. 3.25, 3.26).

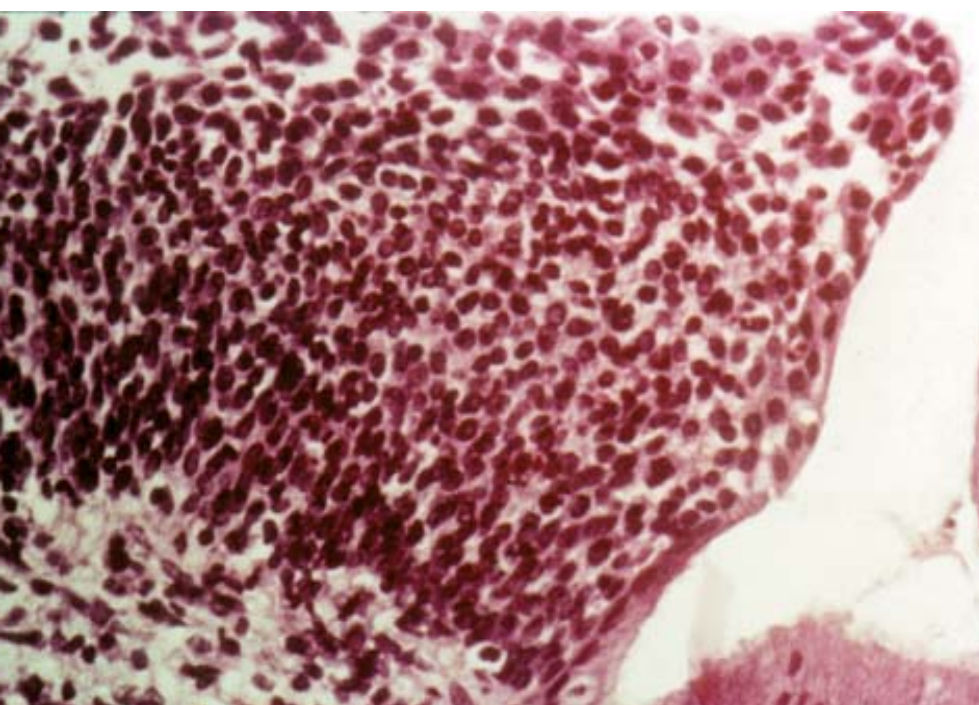
**Постменопаузальна плоскоклітинна атипія** звичайно виявляється у жінок віком понад 50 років і характеризується виразним перинуклеарним сяйвом, не більш ніж двократним збільшенням розмірів ядер, гіперхромазією, появою багатоядерних клітин (псевдокойлоцитоз). Псевдокойлоцитозні зміни при постменопаузальній плоскоклітинній атипії можуть бути помилково сприйняті за LGSIL, але постменопаузальна плоскоклітинна атипія є завжди негативною до ВПЛ. Порівняно з койлоцитарною атипією, при постменопаузальній плоскоклітинній атипії розміри ядер менш варіабельні (двократне збільшення порівняно з трикрат-



*Рис. 3.21.* Тяжка дисплазія епітелію шийки матки. Зона парабазальних клітин розповсюджується майже на всю товщу епітелію. Базальний шар клітин епітелію збережений. В клітинах помітні мітози, паракератоз і дискератоз

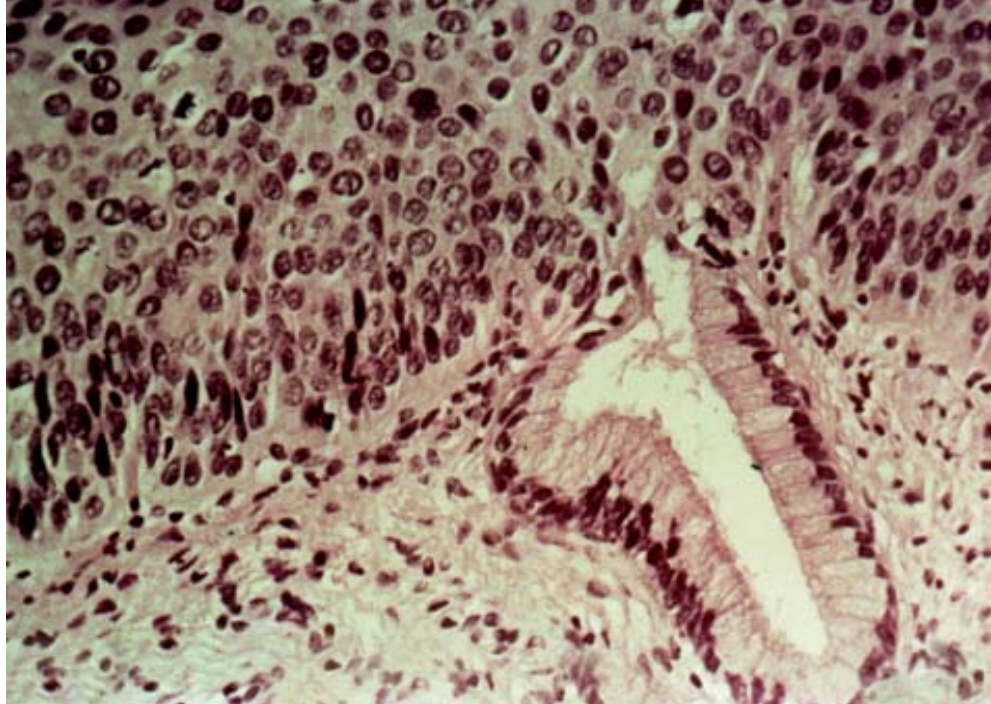


*Рис. 3.22.* Карцинома *in situ* шийки матки. Анапластичні зміни клітин з відсутністю диференціації на всіх рівнях. Клітини варіюють за розмірами і ступенем диференціації

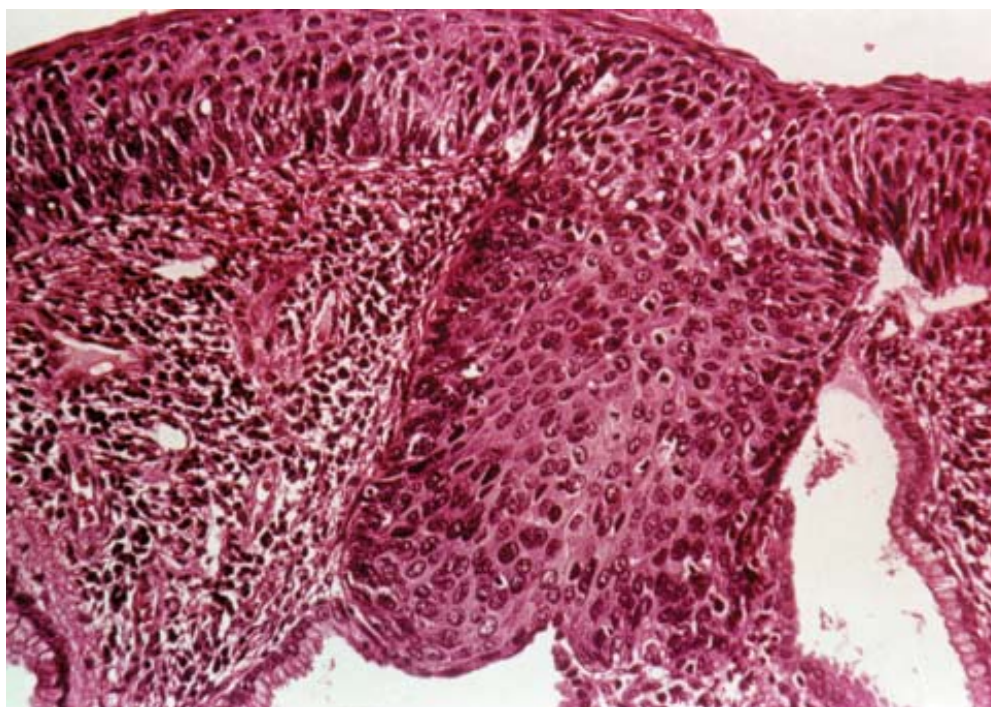


*Рис. 3.23.* Дрібноклітинна карцинома *in situ* шийки матки. Домінують недиференційовані дрібні клітини





*Рис. 3.24.* Великоклітинна карцинома *in situ* шийки матки



*Рис. 3.25.* Карцинома *in situ* шийки матки з ураженням ендocerвікальних залоз. Неопластичні зміни не досягають шийки залоз



*Рис. 3.26.* Карцинома *in situ* шийки матки з ураженням ендocerвікальних залоз. Неопластичні зміни розповсюджуються на шийку залоз

ним при койлоцитарній атипії), більш-менш однаково й акуратно розподілений ядерний хроматин. Ядра уніформні і дещо витягнуті, розміщуються центрально, всередині чітко окресленого світлого саява. Інколи трапляються ядерні фігури; мітози рідкісні або не спостерігаються. Відсутність двоядерних і багатоядерних клітин свідчить на користь постменопаузальної плоскоклітинної атипії (проти койлоцитарної атипії), а наявність двох або більше двоядерних клітин є вагомим доказом на користь останньої.

При інтраепітеліальному плоскоклітинному ураженні високого ризику, асоційованому з ранньою інвазією, часто наявні значне розповсюдження в плоскому епітелії і глибоке втягнення залоз, мембранні некрози та інтраепітеліальне плоскоклітинне дозрівання (великі зроговілі клітини, утворення кератинових «перлів»). Інші прогностичні риси — це численні мітози й апоптозні тільця, перигландулярний концентричний фіброз і запалення, тяжкий ядерний плеоморфізм, чіткі ядерця, скупчення хроматину і виявлення веретеноподібних клітин у правому куті базальної мембрани.

Інтраепітеліальні плоскоклітинні ураження високого ризику асоційовані з розвитком більшості випадків інвазивного плоскоклітинного раку шийки матки. Але ризик прогресії є дуже індивідуальним. Так, частота спонтанної регресії для CIN I дорівнює 60 %, персистенції — 30 %, прогресування у CIN III — 10 %, прогресування до інвазивного раку — 1 %. Більшість дослідників схиляються до думки, що прогресування LGSIL до інвазивного раку спостерігається при синхронній наявності недиагностованих HGSIL або відбувається розвиток раку *de novo*.

CIN II може регресувати у 40 % випадків, персистувати — в 40 %, прогресування в CIN III може спостерігатися в 20 % випадків і 5 % — прогресує до інвазивного раку. Для CIN III регресія відмічена більш як у 30 % жінок, персистенція — менш ніж у 56 % хворих. Частота розповсюдження CIN III до інвазивного раку, за даними різних авторів, коливається від 12 до 70 % випадків.

Вважають, що середній час для прогресування CIN I у CIN II і CIN III становить відповідно 5,8 і 3,1 року, а для прогресування CIN III в інвазивний рак — 10 років.

Лікування CIN може полягати у крихітургії, електрокаутеризації, лазерній вапоризації або конізації шийки матки після встановлення гістопатологічного діагнозу. Можливі випадки рецидиву інтраепітеліальної цервікальної неоплазії або карциноми після консервативної абляції або після гістеректомії, хоча деякі з них можуть розвиватись як нові захворювання. Ризик рецидивів після лікування CIN зростає при нерадикальній резекції ураження («позитивні краї»). Усі пацієнтки з пролікованою дисплазією шийки матки потребують тривалого диспансерного спостереження.

**Рак шийки матки** посідає третє за частотою місце після раку ендометрія і яєчників. У США щорічно виявляють 12 400 нових випадків захворювання, причому 4600 жінок щороку вмирають від раку шийки матки. Від 85 до 90 % випадків раку шийки матки становить плоскоклітинний рак, 10–15 % — аденокарцинома (табл. 3.2).

Класифікація інвазивного раку шийки матки відповідає класифікації FIGO.

Розрізняють кілька клінічних стадій раку шийки матки (рис. 3.27).

**Ранній інвазивний плоскоклітинний рак шийки матки** належить до інвазивного плоскоклітинного раку (мікроінвазивний плоскоклітинний рак, стадія IA).

Глибину інвазії визначають від базальної мембрани епітелію, з якого походить пухлина. Більшість фахівців користуються критеріями мікроінвазії, запропонованими FIGO, — інвазія на глибину не більше ніж 5 мм від базальної мембрани (рис. 3.28). Втягнення судин (лімфатичних або венозних), за класифікацією FIGO, не впливає на стадію, але повинно враховуватися. Товариство гінекологічних онкологів визначає мікроінвазію як ураження, яке пенетрує цервікальну строму на глибину 3 мм або менше нижче основи епітелію і не розповсюджується на лімфоваскулярний простір.

Мікроінвазивна карцинома становить 5 % випадків HGSIL. Середній вік пацієнток дорівнює 45 рокам. Клінічні риси мікроінвазивного раку шийки матки подібні до таких у пацієнток із CIN. Більш ніж 90 % випадків мікроінвазивного раку походить із зони трансформації, решта розвивається з нативного плоского епітелію ектоцервіксу. Діагноз базується на даних прицільної біопсії.

*Гістопатологічне дослідження:* рання стромальна інвазія звичайно починається з одного або більше «язиків», які прориваються крізь базальну мембрану поверхневого або залозистого епітелію, втягнутого в розповсюджену інтраепітеліальну неоплазію, звичайно з екстенсивним ураженням залоз (рис. 3.29, 3.30). Великі пухлини інколи утворюють солідні маси; численні широкі «гнізда» відокремлені від строми. Ураження може бути мультифокальним. Інвазивні «язики» або «гнізда» клітин звичайно є більш диференційованими, ніж прилеглі тканини інтраепітеліального ураження, з ряснішою еозинофільною цитоплазмою, і, в деяких випадках, міжклітинними містками або кератинізацією. Майже завжди відмічається стромальна реакція на інвазію: набряк, фіброз, хронічна запальна інфільтрація і, інколи, гранулематозна відповідь на кератин.

Лікування хворих зі стадією IA1 (без розповсюдження в лімфоваскулярний простір) полягає в конізації шийки матки. При розповсюдженні пухлини в лімфоваскулярний простір лікування є індивідуалізованим; у деяких центрах проводять лікування як при стадії IA2.

Таблиця 3.2

Гістологічні типи раку шийки матки

| Плоскоклітинний рак                           | Аденокарцинома               |
|---|------------------------------|
| Великоклітинний (зроговілий або незроговілий) | Аденоїдна базальна карцинома |
| Дрібноклітинний                               | Аденокістозна карцинома      |
| Верукозний                                    | Нейроендокринні пухлини      |
| Аденоскваозна карцинома                       | Змішані карциноми            |
|   | Метастатичні аденокарциноми  |

**КЛАСИФІКАЦІЯ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ ЗА СИСТЕМОЮ TNM I FIGO**

| TNM-категорії | FIGO-стадії |  |
|---------------|-------------|--|
| T             |             | Первинна пухлина   |
| Tx            |             | Не досить даних для оцінки первинної пухлини   |
| T0            |             | Первинна пухлина не визначається   |
| Tis           | Стадія 0    | Карцинома <i>in situ</i> (преінвазивний, інтраепітеліальний рак)   |
| T1            | Стадія I    | Пухлина обмежена шийкою матки (розповсюдження на тіло матки не враховується)   |
| T1a           | IA          | Інвазивний рак, який діагностується тільки мікроскопічно (стромальна інвазія глибиною не більше 5 мм і шириною не більше 7 мм). Усі клінічно видимі зміни, навіть при поверхневій інвазії, належать до T1b (стадія IB за FIGO) |
| T1a1          | IA1         | Інвазія строми не більше, ніж на 3 мм углуб і горизонтальне розповсюдження не більше ніж на 7 мм   |
| T1a2          | IA2         | Інвазія строми понад 3 мм, але не більше ніж на 5 мм углуб і горизонтальне розповсюдження не більше ніж на 7 мм  |
| T1b           | IB          | Клінічно видиме ураження шийки матки або мікроскопічне ураження більше ніж при стадії T1a2 (стадія IA2 за FIGO)  |
| T1b1          | IB1         | Пухлина ≤ 4 см   |
| T1b2          | IB2         | Пухлина >4 см  |
| T2            | Стадія II   | Пухлина розповсюджується за межі матки, але не проростає в стінку таза. Пухлина втягує піхву, але не її нижню третину  |
| T2a           | IIA         | Без інвазії параметрія   |
| T2b           | IIB         | 3 інвазією параметрія  |
| T3            | Стадія III  | Пухлина розповсюджується на стінку таза і (або) на нижню третину піхви і (або) призводить до гідронефрозу, або нефункціонуючої нирки   |
| T3a           | IIIA        | Пухлина не розповсюджується на стінку таза, але уражає нижню третину піхви   |
| T3b           | IIIB        | Пухлина розповсюджується на стінку таза (при ректальному дослідженні не виявляється вільного простору між пухлиною і стінкою таза) і (або) призводить до гідронефрозу або нефункціонуючої нирки                                |
| T4            | Стадія IV   | Пухлина розповсюджується за межі таза або клінічно уражає слизовий шар сечового міхура або прямої кишки  |
| T4<br>кишки і | IVA         | Пухлина проростає в суміжні органи: слизовий шар сечового міхура або прямої (або) розповсюджується за межі малого таза   |
| M1            | IVB         | Віддалені метастази  |

N регіонарні лімфатичні вузли

Nx Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів

N0 Немає ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів

N1 Наявні метастази в регіонарних лімфатичних вузлах

M віддалені метастази

Mx Не досить даних для визначення віддалених метастазів

M0 Віддалені метастази не визначаються

M1 Наявні віддалені метастази

**pTNM Патоморфологічна класифікація**

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

pN0 Матеріал для гістологічного дослідження після тазової лімфаденектомії повинен містити не менше 10 лімфатичних вузлів

**G Гістопатологічна градація**

Gx Ступінь диференціації не може бути визначений

G1 Високий ступінь диференціації

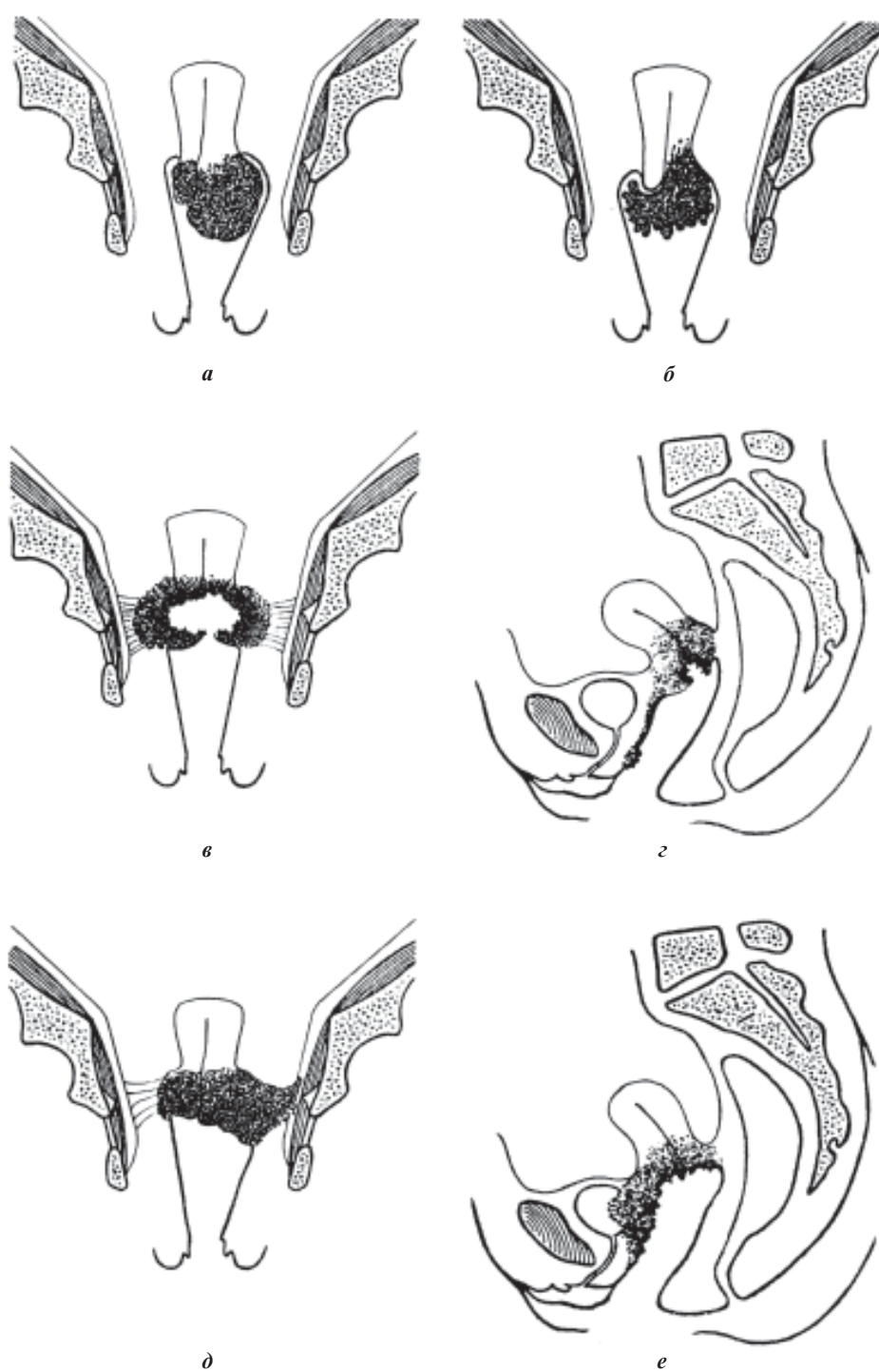
G2 Середній ступінь диференціації

G3 Низький ступінь диференціації

G4 Недиференційована пухлина

**Групування за стадіями**

|             |            |            |    |
|-------------|------------|------------|----|
| Стадія 0    | Tis        | 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 IIA  | T2a        | N0         | M0 |
| Стадія IIB  | T2b        | N0         | M0 |
| Стадія IIIA | T3a        | N0         | M0 |
| Стадія IIIB | 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 |



**Рис. 3.27.** Клінічні стадії раку шийки матки:

*a* — стадія ІВ (вузлове ураження шийки матки); *б* — стадія ІА; *в* — стадія ІІВ (двобічне ураження параметрів); *г* — стадія ІІА (субмукозне ураження піхви); *д* — стадія ІІІВ (розповсюдження на стінку таза); *е* — стадія ІVА (розповсюдження на сечовий міхур)

Метастази в регіонарні лімфатичні вузли при стадії ІА2 можливі у 8 % випадків. Рецидиви розвиваються у 4–6 % пацієток. Лімфоваскулярна інвазія зменшує 5-річне виживання хворих з 98 до 89 %.

Лікування пацієток зі стадією ІА2 плоскоклітинного раку шийки матки полягає у радикальній гістеректомії з тазовою лімфаденектомією. Пацієткам з нереалізованою репродуктивною функцією можливо виконання конізації шийки матки у межах здорових тканин і тазової лімфаденектомії (зокрема, лапароскопічним доступом).

**Прогноз.** Інвазія лімфоваскулярного простору не впливає на стадію, але її слід враховувати при визначенні плану лікування і прогнозу. Частота лімфоваскулярного розповсюдження пухлини становить 4,4 % при глибині інвазії 1 мм і зростає до 19,7 % при інвазії від 3 до 5 мм.

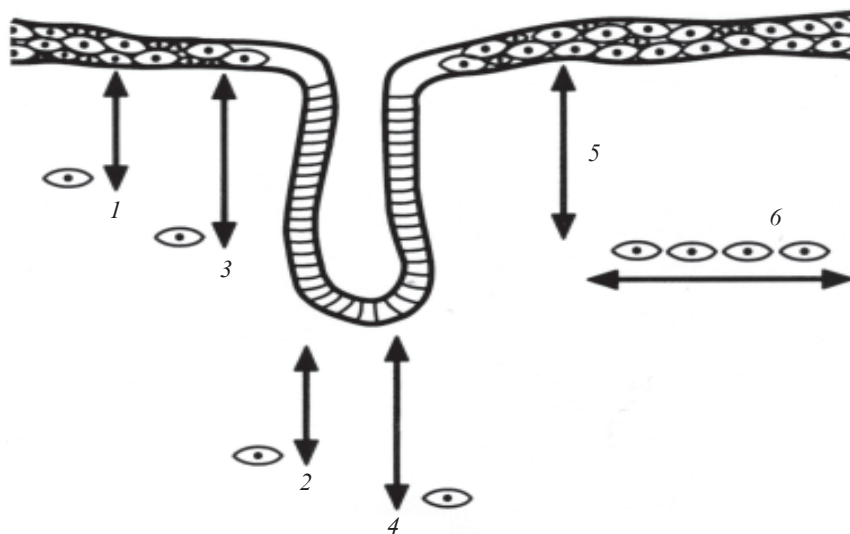
«Забруднення» країв біопсійного матеріалу при ко-

нізації шийки матки збільшує ризик розвитку інвазивного раку до 70 %, тимчасом як при «чистих» краях біоптату цей ризик не перевищує 5 %.

Ризик метастазів у регіонарні лімфатичні вузли (параметральні, затульні, загальні, внутрішні і зовнішні клубові, пресакральні та сакральні) при стадії ІА1 становить лише 1,7 %, рецидиви можливі у 1 % жінок; вмирають від захворювання 0,2–0,5 % жінок.

**Інвазивний плоскоклітинний рак шийки матки.** Фактори ризику інвазивного плоскоклітинного раку шийки матки аналогічні таким для інтраепітеліальних неопластичних уражень (субтипи ВПЛ виявлені в усіх або майже в усіх випадках інвазивної карциноми).

**Частота.** Інвазивний плоскоклітинний рак шийки матки становить понад 85 % випадків інвазивної цервікальної карциноми. Середній вік пацієток дорівнює 55 років, тобто майже на 20 років більше, ніж при



**Рис. 3.28.** Концепції мікроінвазивного раку шийки матки:

1, 2 — Товариство гінекологічних онкологів (SGO): 3 мм від основи плоского або залозистого епітелію;

3, 4 — FIGO стадія IA1: мінімальна мікроскопічно доведена інвазія стріми;

5, 6 — FIGO стадія IA2: інвазія не більше 5 мм вглиб від основи плоского або залозистого епітелію і не більше 7 мм — ушир

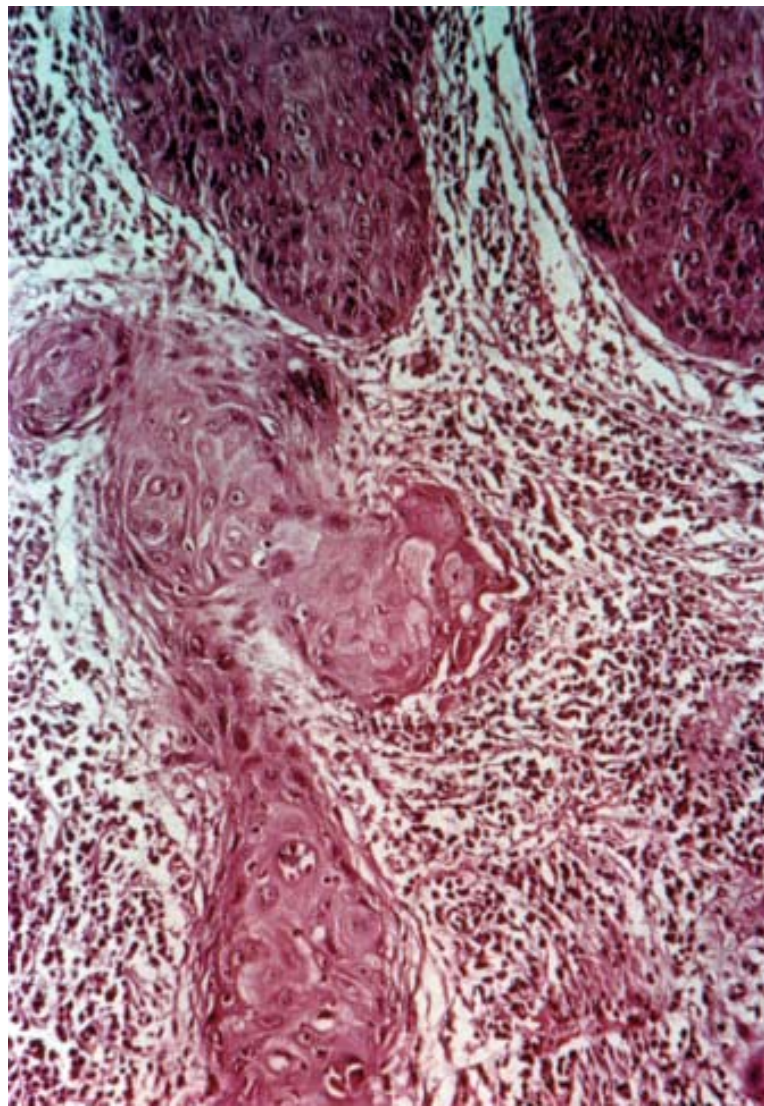
інтраепітеліальних плоскоклітинних ураженнях високого ризику. Але близько 30 % випадків інвазивного плоскоклітинного раку виявляються у жінок віком до 35 років. На відміну від CIN, частота інвазивного раку шийки матки в розвинутих країнах світу різко зменшилась протягом останніх 30 років завдяки впровадженню скринінгових діагностичних програм (щорічне обов'язкове цитологічне дослідження цервікальних мазків за Папаніколау). В країнах, де немає скринінгових оздоровчих програм, рак шийки матки продовжує залишатися найбільш частим фатальним гінекологічним захворюванням. В Україні в 90-ті рр. минулого століття частота захворюваності становила 17–18 випадків, у США — 8,9 на 100 000 населення.

**Клініка і діагностика.** Маленькі пухлини звичайно є безсимптомними і виявляються за даними цитологічного дослідження і (або) кольпоскопії. Симптомні пухлини проявляються безболісними, повторними, часто посткоїтальними вагінальними кровотечами. При давнених стадіях хвороби спостерігаються болі, вагінальні виділення і кровотечі («симптоми смерті»), а також ознаки ураження суміжних органів або лімфатичних вузлів. Пухлина звичайно виявляється під час гінекологічного обстеження. Діагноз підтверджується даними біопсії. Сироватковий рівень антигену плоскоклітинної карциноми підвищений у 60 % пацієток, нерідко є показником метастатичного ураження і може бути використаний в якості критерію ефективності лікування. Раковий ембріональний антиген (СЕА) і СА-125 також корелюють зі стадією пухлини, але є менш специфічними.

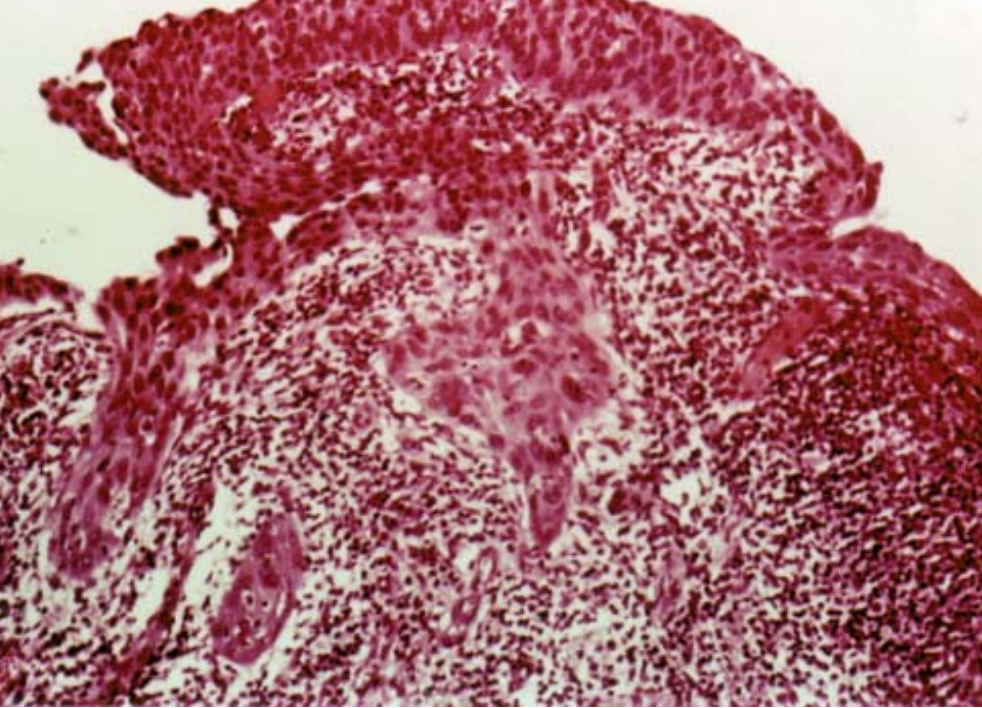
Маленькі пухлини звичайно локалізуються в зоні трансформації шийки матки. Вони можуть бути екзофітними (поліпоїдними або папілярними, рис. 3.31, 3.32), ендофітними (рис. 3.33), виразковими (рис. 3.34) інфільтративними (рис. 3.35). Великі пухлини можуть розповсюджуватися на сечовий міхур, пряму кишку і

лімфатичні вузли (рис. 3.36). Бочкоподібного вигляду шийка матки може набувати внаслідок дифузного ендофітного росту пухлини (див. рис. 3.33). Локальне розповсюдження на тіло матки, параметрії, піхву виявляється під час дослідження видаленого макропрепарату.

**Гістопатологічне дослідження:** найбільш частими типами плоскоклітинного інвазивного раку шийки матки є великоклітинний зроговілий (кератинізуючий) і незроговілий (некератинізуючий), але вони не мають прогностичних відмінностей. Інколи плоскоклітинна



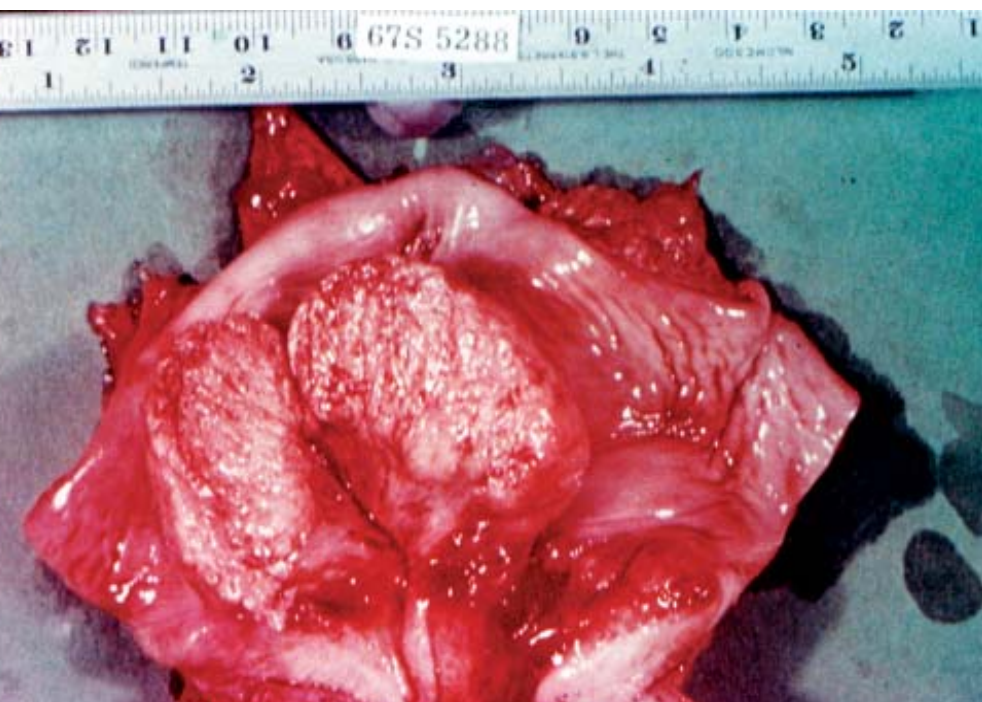
**Рис. 3.29.** Карцинома *in situ* шийки матки з фокусом мікроінвазії. Глибина penetрації пухлини в строму не перевищує 5 мм



*Рис. 3.30.* Мікроінвазивний рак шийки матки. «Язики» інфільтративного клітинного росту. Інтенсивна лімфоцитарна аутоімунна реакція



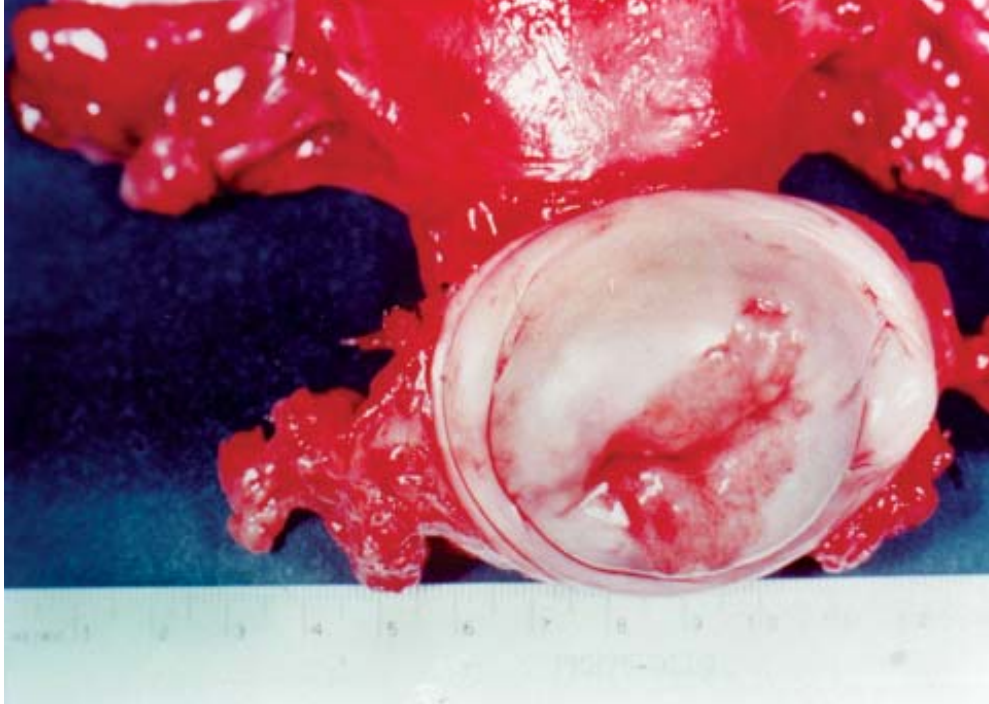
*Рис. 3.31.* Екзофітний рак шийки матки



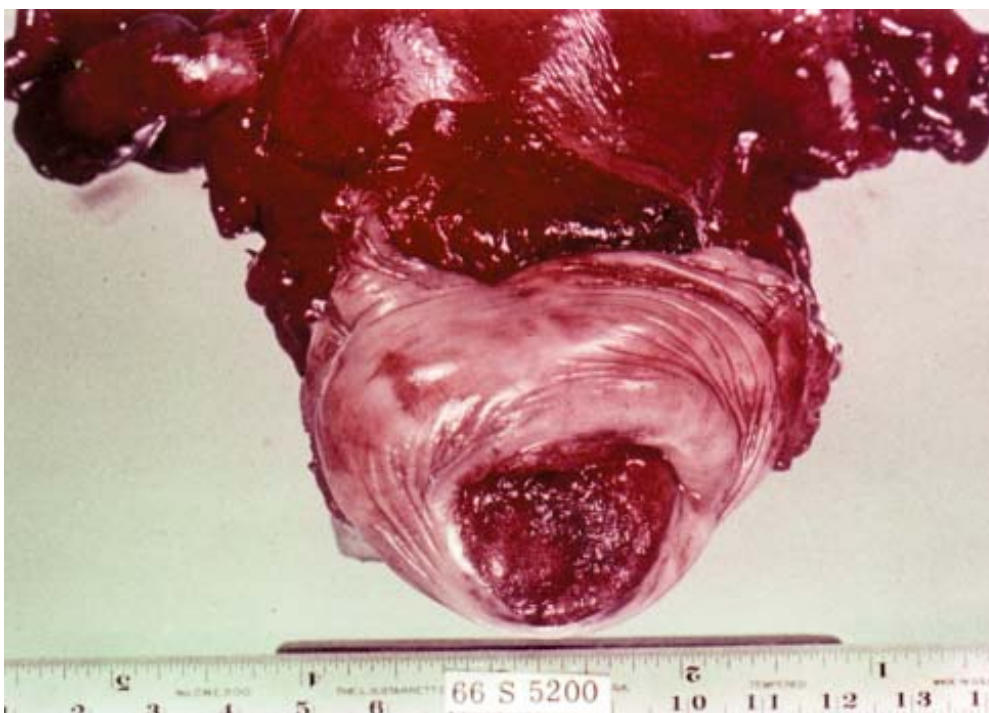
*Рис. 3.32.* Екзофітний рак шийки матки. На поверхні розрізу макрпрепарату помітна інфільтрація прилеглих тканин

### 3. Шийка матки

---



*Рис. 3.33.* Ендофітний рак шийки матки: бочкоподібна шийка



*Рис. 3.34.* Виразковий рак шийки матки



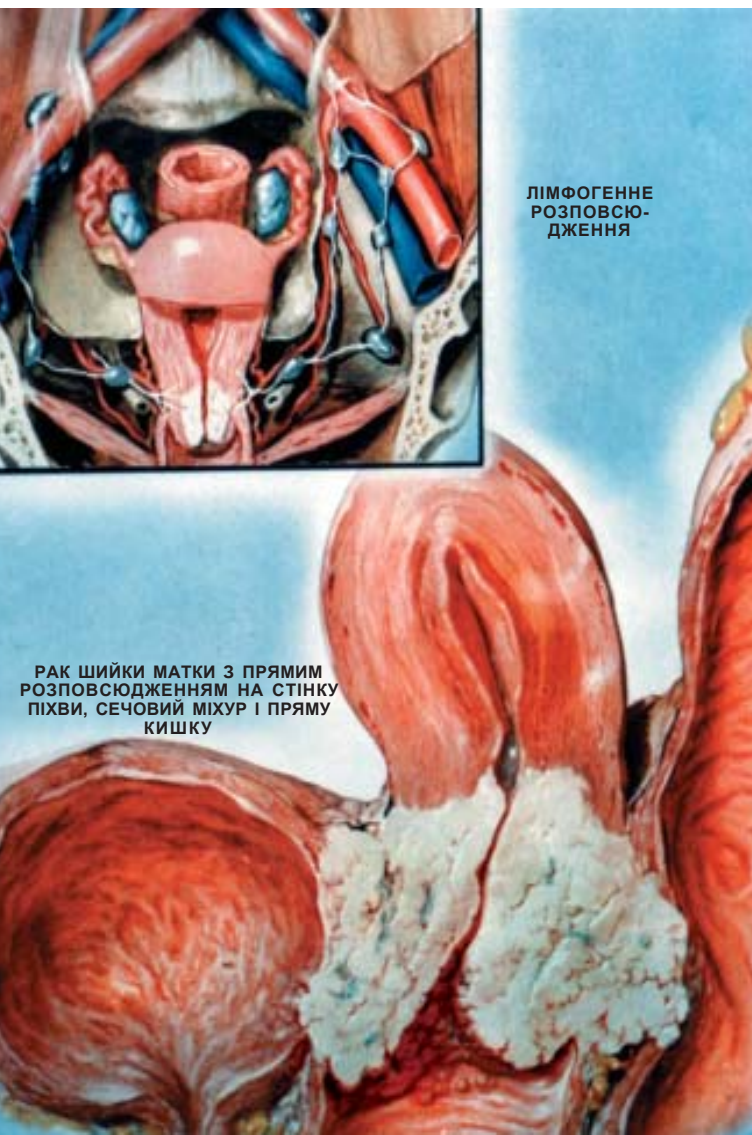
*Рис. 3.35.* Інфільтративний рак шийки матки. Пухлина інвазує тіло матки і сечовий міхур

карцинома має домінуючий компонент дрібних клітин (дрібноклітинний рак).

**Незроговілий плоскоклітинний рак** характеризується відсутністю «перлів», хоча деякі клітини можуть мати ознаки кератинізації. Ракові клітини є переважно великими, але значно варіюють за розміром і формою. Вони звичайно зібрані у «гнізда», мають нечіткі клітинні межі, круглі або овальні ядра з великозернистим хроматином і високий мітотичний індекс (рис. 3.37).

**Зроговілий плоскоклітинний рак** містить кератинові «перли». Ознаки кератинізації переважно мають великі аномальні епітеліальні клітини з високим ступенем плеоморфізму. Пухлинні клітини, зібрані у «гнізда» або широкі смуги, мають більш нерівні контури, ніж при зроговілому раку, еозинофільну цитоплазму, ядра різних розмірів, чіткі клітинні межі. Мітотичних фігур менше, ніж при незроговілому раку (рис. 3.38).

Більшість пухлин, які належать до **дрібноклітинного раку**, раніше класифікували як дрібноклітинний недиференційований (нейроендокринний) рак. Дрібноклітинний плоскоклітинний рак шийки матки характеризується наявністю зчеплених «гнізд» переважно дрібних відносно уніформних базофільних клітин з ріденькою цитоплазмою, маленькими овальними або круглими ядрами і високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням (рис. 3.39). Клітини звичайно не мають ознак індивідуальної кератинізації й утворення «перлів»; оточені рясним лімфоцитарним інфільтратом.



Зроговілий плоскоклітинний рак з виразними ВПЛ рисами належить до **бородавчастої плоскоклітинної карциноми**. Рідкісним високодиференційованим варіантом зроговілого раку є **верукозна карцинома**.

**Диференційний діагноз** проводять з інтраепітеліальними ураженнями високого ступеня ризику (лише часткове заміщення залоз), світлоклітинною аденокарциномою (наявність цвяхоподібних клітин, значна кількість залозистих і папілярних структур), дрібноклітинною недиференційованою карциномою. В останньому випадку на користь дрібноклітинного плоскоклітинного раку свідчить старший вік хворих, зв'язок з CIN (62 % проти 0 %), імунореактивність до цитокератину і негативність до нейроендокринних маркерів (62 % проти 0 %), відсутність реактивності до ДНК ВПЛ 18 (64 % проти 40 %).

**Лікування** інвазивного плоскоклітинного раку шийки матки стадії ІА2, ІВ і ІА проводиться у радикальній гістеректомії з білатеральною аднексектомією і тазовою лімфаденектомією (за Вертгаймом). У стадіях ІВ і ІА проводять доопераційну внутрішньопорожнинну променеви терапію, хіміопроменеви терапію. За наявності метастазів у лімфатичних вузлах або інвазії понад 5 мм показано післяопераційне дистанційне опромінення. У ІВ і ІІ стадіях проводиться поєднане променеви лікування, яке може бути доповнено клубовою лімфаденектомією. У ІV стадії виконується паліативне лікування (дистанційне опромінення).

**Прогноз.** Прогностичне значення мають клінічна стадія; розмір і глибина пухлини, інвазія в лімфоваскулярний простір, ураження параметрів, стан тазових лімфатичних вузлів і ДНК-плоідність пухлини. За результатами останніх досліджень, прогноз для дрібноклітинного раку шийки матки не відрізняється від інших типів інвазивних плоскоклітинних карцином.

Найважливішим прогностичним фактором є стадія хвороби. Так, 5-річне виживання для пацієнток з І стадією дорівнює 90–95 %, із ІІ — 50–70 %, із ІІІ — близько 30 % і з ІV — менше 20 %.

При розмірі пухлини до 1 см і глибині до 5 мм 5-річне виживання хворих становить 93 %, а при розмірі більше 3 см і глибині понад 10 мм — 60 %.

Інвазія в лімфоваскулярний простір спостерігається при стадії ІВ у 50–70 % хворих, 5-річне виживання хворих у цих випадках становить 62 % (за відсутності інвазії в лімфоваскулярний простір — 85 %).

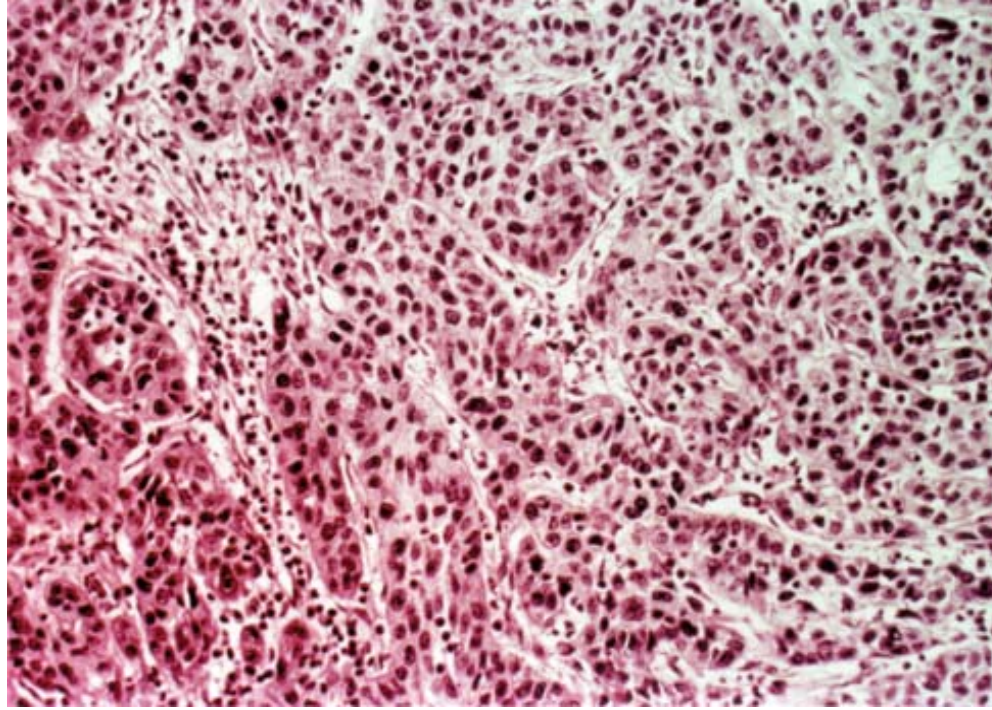
Залучення у процес параметрів є несприятливою прогностичною ознакою незалежно від ураження регіонарних лімфовузлів.

Ризик ураження лімфовузлів зростає з глибиною інвазії: близько 15 % при розмірі пухлини від 5,1 до 10 мм і 25 % — від 10,1 до 15 мм. За відсутності ураження лімфовузлів 5-річне виживання дорівнює 77–89 %, при ураженні 1–2 лімфовузлів — 55–70 %, більше двох — 39 %. Ураження парааортальних лімфатичних вузлів асоційовано з поганим прогнозом і утворенням віддалених метастазів.

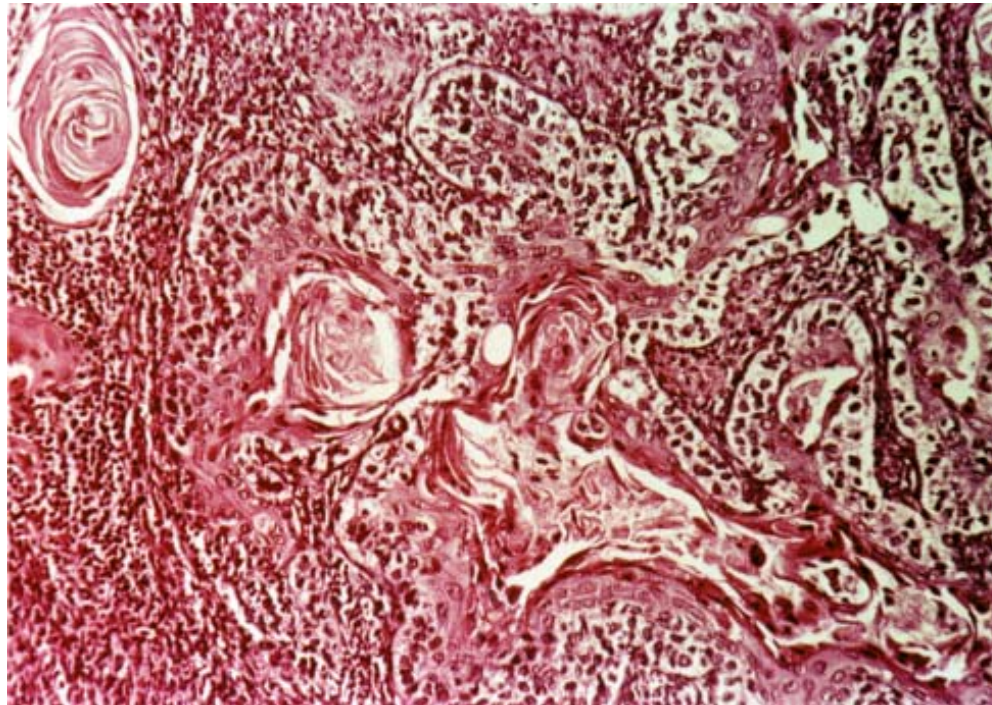
**Рис. 3.36.** Інвазивний рак шийки матки з розповсюдженням на стінку піхви, сечовий міхур і пряму кишку; лімфогенна дисемінація



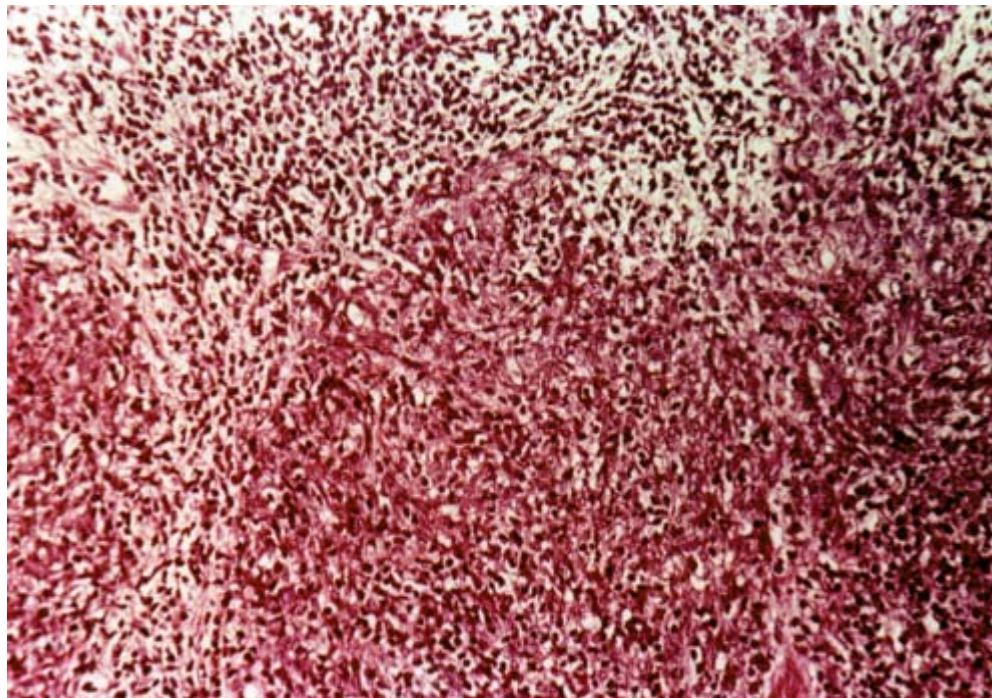
**Рис. 3.37.** Плоскоклітинний великоклітинний незроговілий рак шийки матки. Ізольовані кератинізовані клітини, відсутність кератинових «перлів». Клітини варіюють за розмірами; мітотичний індекс помірно підвищений



**Рис. 3.38.** Плоскоклітинний великоклітинний зроговілий рак шийки матки з утворенням «перлів». Домінують великі кератинізовані клітини з високим ступенем плеоморфізму; мітотичний індекс невисокий



**Рис. 3.39.** Плоскоклітинний дрібноклітинний рак шийки матки. Переважають уніформні маленькі базофільні епітеліальні клітини з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням



Незалежним прогностичним фактором є плоїдність пухлини: ДНК-індекс 1,7 або менше — індикатор несприятливого прогнозу.

Рідкісні типи інвазивного плоскоклітинного раку шийки матки включають папілярну сквамозну карциному, папілярну перехідно-клітинну карциному, плоскоклітинно-перехідно-клітинну карциному, псевдосаркоматозний плоскоклітинний рак і лімфоепітеліомоподібну карциному.

**Аденокарцинома *in situ* (AIS)**, предиктор інвазивної аденокарциноми, становить лише 10 % ендocerвікальних аденокарцином, що, можливо, пов'язано з недостатньою діагностикою. Аденокарцинома *in situ*, як і інвазивна аденокарцинома, асоційована з високою частотою виявлення ВПЛ-антигенів (типи 16, 18). Вона може передувати розвитку інвазивної аденокарциноми і має схожі гістологічні риси.

Середній вік хворих — четвертий десяток життя (на 10–15 років менше, ніж при інвазивній аденокарциномі). У 20 % пацієток в анамнезі є CIN.

Захворювання звичайно є безсимптомним. Кольпоскопічна картина може нагадувати таку при CIN. Попередній діагноз ґрунтується на даних цитологічного дослідження цервікальних мазків (диспластичні залозисті клітини, диспластичні плоскі клітини).

Частіше AIS виникає в зоні трансформації і є мультифокальною в 15 % випадків. Уражені залози часто перемішані з нормальними залозами; розподілення і конфігурація уражених залоз не відрізняються від таких у нормі. Епітелій зберігає циліндричну форму. Уражені залози відрізняються нерівним контуром, деякі можуть бути вивернутими. Характерною ознакою є відсутність стромальної інфільтрації. Спостерігаються втрата полярності клітин, інколи — нашарування циліндричних клітин з малігнізуючими ядерними рисами, тобто псевдостратифікація або стратифікація (рис. 3.40). Злоякісні клітини локально переміщують нормальний ендocerвікальний епітелій, інколи утворюють внутрішні решетоподібні або солідні структури, лінію інтраглангулярних чи поверхневих сосочків. Уражений епітелій є темнішим, ніж нормальний, і чітко відокремлюється від нього.

Ядра клітин збільшені, гіперхромні, орієнтовані

перпендикулярно до просвіту залози, з великозернистим хроматином і виразними ядерцями. Спостерігаються численні нормальні й аномальні мітози, апоптозні тільця (переважно в клітинах, розміщених поблизу просвіту залози). Цитоплазма уражених клітин є імунореактивною до СЕА.

Найчастіше спостерігаються такі варіанти аденокарциноми *in situ*:

1) типовий ендocerвікальний тип (уражені клітини мають помірну кількість цитоплазми поблизу просвіту залози з різним вмістом муцину);

2) інтестинальний тип (багаті на муцин келихоподібні та інші клітини);

3) ендометріодний тип (відсутність клітинного муцину).

До рідкісних варіантів аденокарциноми *in situ* належать віїчаста аденокарцинома, аденосквамозна карцинома *in situ*, ендocerвікальна залозиста дисплазія.

Аденокарцинома *in situ* може співіснувати з плоскоклітинною CIN у 50–95 % випадків, а також з мікроінвазивною або інвазивною плоскоклітинною, аденосквамозною або аденокарциномою. Рання інвазивна карцинома може розвиватися в 10–45 % випадків.

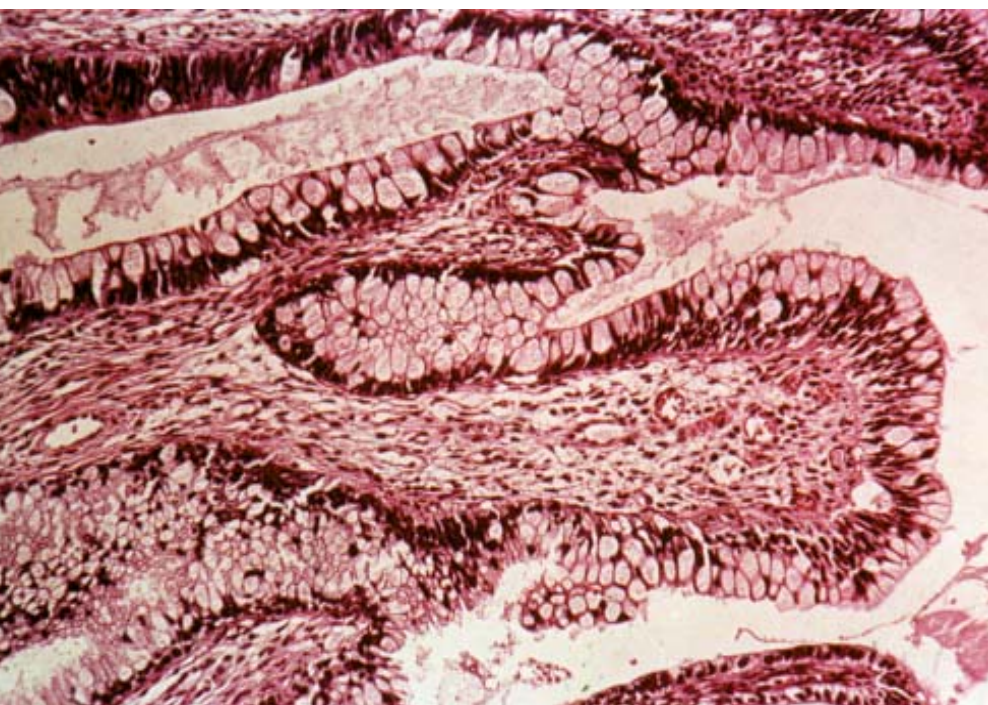
**Диференційний діагноз** проводять з ендocerвікальною залозистою гіперплазією, непухлинними залозистими ураженнями (трубна і трубно-ендометріодна метаплазія, реактивна атипія, Аріас-Стелли реакція, післяпроменева атипія, артефакт після електрокаутеризації тощо).

**Лікування** аденокарциноми *in situ* полягає в гістеректомії або конізації шийки матки у межах здорових тканин.

**Мікроінвазивна аденокарцинома** (або рання інвазивна аденокарцинома) характеризується глибиною інвазії менше 5 мм від основи поверхні епітелію або об'ємом пухлини менше 500 мм<sup>3</sup>.

Середній вік хворих становить 39–44 роки — менше, ніж у пацієток з інвазивною аденокарциномою, але більше, ніж при аденокарциномі *in situ*.

**Клініка і діагностика.** Пухлина може бути безсимптомною або проявлятися посткоїтальними кровотечами. Кольпоскопічні та цитологічні дані ідентичні таким при аденокарциномі *in situ*.



**Рис. 3.40.** Аденокарцинома шийки матки *in situ*. Циліндричні клітини вистилають залози, відсутня стромальна інфільтрація. Ядра клітин розширені та гіперхромні, з численними мітозами. Псевдостратифікація циліндричного епітелію

### 3. Шийка матки

**Мікроскопічне дослідження:** виявляються агрегати малігнізованих залоз, подібні до таких при аденокарциномі *in situ*, але вони є більш скупченими і навіть децю злитими і хаотично розміщеними серед нормальної або реактивної стромы.

**Диференційний діагноз** слід проводити з мікроінвазивною й інвазивною аденокарциномою, вона може бути утрудненою і базується на особливостях архітектурних рис.

Мікроінвазивна аденокарцинома інколи має нерівні контури, схожа на бруньку з маленькими залозами або солідними «гніздами» клітин, які розміщуються навколо осередків аденокарциноми *in situ*, що зрідка супроводжується стромальною реакцією (інфільтрація мононуклеарними запальними клітинами, або десмоплазія, десмопластична реакція). Пухлинні клітини мають схожі риси з AIS: рясна еозинофільна цитоплазма, збільшені круглі ядра з великозернистим хроматином і виразними ядерцями. Лімфатична інвазія можлива в рідкісних випадках.

**Лікування** полягає в радикальній гістеректомії, інколи можлива конізація шийки матки в комбінації (або без) з тазовою лімфаденектомією.

**Прогноз.** Мікроінвазивна аденокарцинома має сприятливий прогноз після радикальної гістеректомії і в деяких пацієнток після конізації шийки матки.

#### Інвазивний рак шийки матки з диференціацією залоз

Інвазивні карциноми шийки матки з диференціацією залоз становлять близько 15 % усіх випадків раку шийки матки.

**Частота.** На відміну від плоскоклітинного раку, їх частота зросла протягом останніх 30 років. Найрозповсюдженішою є аденокарцинома, зокрема її ендодерміальний тип (70 % випадків). Цей тип пухлин уражує переважно жінок віком понад 35 років (середній вік — 44–54 роки).

#### Класифікація інвазивного залозистого раку шийки матки

- Аденокарцинома
  - Ендодерміальний тип (варіанти: *adenoma malignum*, високодиференційована вільчастозалозиста аденокарцинома)
  - Ендодерміальна
  - Світлоклітинна
  - Серозна
  - Мезонефроїдна
  - Інтраканальна
  - Переклітинна
- Аденосквамозна карцинома
  - Склоклітинна
- Аденоїдна базальна карцинома
- Аденоїдно-кістозна карцинома
- Нейроендокринні пухлини (типова, атипова, дрібноклітинна, великоклітинна)
- Змішана карцинома
- Метастатична аденокарцинома

**Етіологічним фактором** вважають ВПЛ (типи 16, 18), який виявляють у більшості випадків залозистого раку і майже у 95 % пацієнток з ендодерміальним типом аденокарциноми. Можливо, певну роль у розвитку цього типу раку може відігравати вживання оральних контрацептивів.

**Клініка і діагностика.** У 80 % випадків головним клінічним проявом є аномальні маткові кровотечі; деякі жінки можуть скаржитися на вагінальні виділення і болі. Цитологічне дослідження цервікальних мазків у разі залозистого раку не завжди є інформативним.

У 20–30 % хворих шийка матки не має макроскопічних змін. У решті випадків пухлина має вигляд гранулярної або поліпозної маси, можливо з виразками; інколи спостерігається бочкоподібна шийка.

**Лікування і прогноз** як при плоскоклітинному раку шийки матки.

**Аденокарцинома.** Існує кілька типів аденокарциноми.

**Ендодерміальний тип муцинозної аденокарциноми** є найбільш частим. У більшості випадків це високо- або помірнодиференційована пухлина із залозами середнього розміру, вистеленими нашарованими атипичними циліндричними муцинпродукуючими клітинами. Архітектура залоз варіює від широко розкиданих до щільно напактованих, які майже знищують строму і можуть бути схожими на решето. В клітинах збільшується ядерно-цитоплазматичне співвідношення (рис. 3.41). Рідкісні варіанти аденокарциноми ендодерміального типу можуть мати макрокістозну, солідну, папілярну або мікрозалозисту (асоційована з вживанням оральних контрацептивів) структуру. Строма варіює від майже відсутньої чи ріденької до десмопластичної або фіброматозної.

Синхронні премалігнізуючі зміни можливі в 43 % випадків (муцинозні пухлини яєчників, фаллопієвих труб та ін.).

**Диференційний діагноз** проводять з муцинозною аденокарциномою ендодермією, ендодерміальним раком шийки матки, мікрозалозистою гіперплазією.

**Аденоїдний тип аденокарциноми шийки матки (*adenoma malignum*)** — варіант високодиференційованої аденокарциноми ендодерміального типу — становить 1–10 % усіх аденокарцином шийки матки. Пухлина складається з тісно або широко розміщених залоз, які дуже варіюють за розмірами і формою, але мають відносно «доброякісну» структуру (рис. 3.42). Клітини є муцинсекретуючими, з базально розміщеним ядром. Інколи трапляються ділянки менш диференційованої аденокарциноми.

Перигландулярна стромальна відповідь часто є локальною. Судинна і периневральна інвазія виявляється відповідно в 1/2 і 1/6 випадків. Трансмуральне і параметральне розповсюдження пухлини відзначається у 40 % хворих.

Пухлинні клітини містять муцин гастрального типу і є аргірофільними. При імуногістохімічному аналізі звичайно виявляється імунореактивність до СЕА; можлива локальна серопозитивність до серотоніну. На відміну від нормального ендодерміального епітелію, *adenoma malignum* характеризується відсутністю імунореактивності до естрогенних і прогестеронових рецепторів і CA-125.

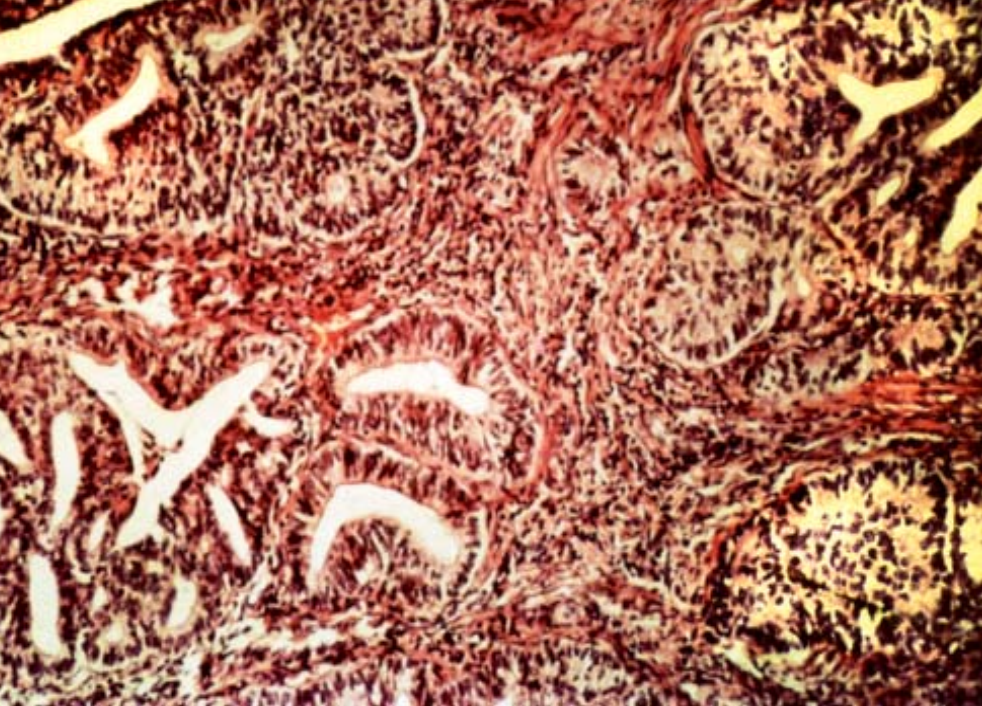


Рис. 3.41. Високодиференційована аденокарцинома шийки матки

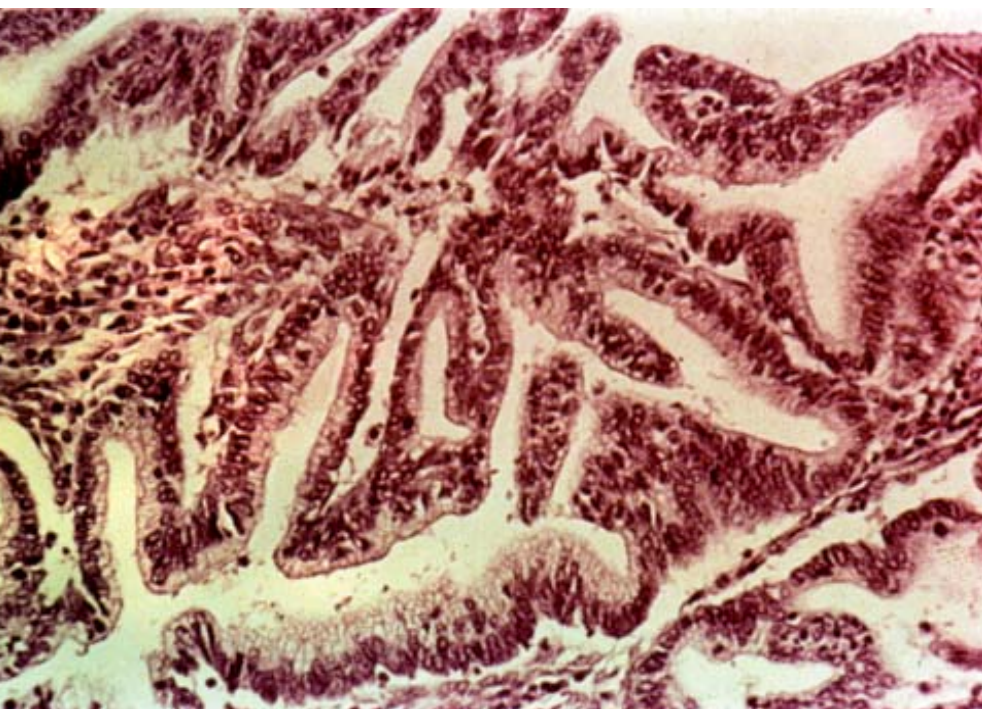


Рис. 3.42. Високодиференційована аденіформна аденокарцинома шийки матки (*adenoma malignum*)

**Прогноз.** *Adenoma malignum* має гірший прогноз, ніж інші високодиференційовані аденокарциноми. Дворічне виживання хворих з I стадією дорівнює 50 %.

**Високодиференційована вйчастозалозиста аденокарцинома** виникає в молодшому віці (середній вік хворих — 35 років). Близько 62 % хворих застосовували оральні контрацептиви.

Пухлина має поверхневий сосочковий компонент; сосочки звичайно є тонкими і довгими, рідко — короткими і широкими з фіброматозним стромальним ядром. Сосочки і залози вистелені одним або кількома шарами циліндричних клітин, що містять муцин. Характерними є розм'якшення ядра і поодинокі мітотичні фігури.

Пухлина звичайно чітко обмежена, з мінімальною поверхневою інвазією або без неї. Лімфатична інвазія трапляється рідко. У стромі спостерігається гостра і хронічна запальна інфільтрація.

**Лікування,** зважаючи на «неагресивний» тип пухлини, в деяких випадках можливе консервативне (конізація шийки матки).

**Інтестинальний тип муцинозної аденокарциноми.** Більшість цих рідкісних пухлин містять клітини інтестинального типу, включаючи келихоподібні, аргентафінні і клітини Панета (*Paneth*). Деякі пухлини мають вигляд колоїдної карциноми, інші містять поверхневий вйчастий аденомоподібний компонент. Пухлинні клітини характеризуються наявністю муцину інтестинального типу.

**Ендометріоїдна аденокарцинома** становить 8–30 % усіх випадків залозистого раку шийки матки і має клінічні риси, типові для інших аденокарцином. Ендометріоїдна аденокарцинома супроводжується кращим прогнозом, ніж ендоцервікальна муцинозна аденокарцинома. Мікроскопічна структура подібна до такої при аденокарциномі ендометрія. Клітини містять значно менше муцину, ніж аденокарцинома ендоцервікального типу.

### 3. Шийка матки

Трапляються також осередки плоскоклітинної метаплазії. Позитивна реакція на СЕА і негативна на віментин свідчать на користь шийкового походження аденокарциноми.

**Перснелітинна аденокарцинома** — рідкісна пухлина з поганим прогнозом. Може виявлятися як осередок низькодиференційованої аденокарциноми ендocerвікального або інтестинального типу або аденосквамозної карциноми.

**Світлоклітинна аденокарцинома** (стара назва — мезонефральна, або мезонефроїдна аденокарцинома) — рідкісна пухлина, що має мюллерове походження із залишків мезонефральних проток. Понад 2/3 випадків світлоклітинної аденокарциноми у молодих пацієнток пов'язані з експозицією діетилстильбестролу (ДЕС) *in utero*. ДЕС-незалежні пухлини розвиваються в постменопаузальному віці. Вони становили 5 % випадків залозистого раку шийки матки до початку застосування ДЕС.

Пухлина може бути ексocerвікальною або ендocerвікальною. Усі ДЕС-асоційовані пухлини уражають ексocerвікс й інколи розповсюджуються на ендocerвікс. Зовнішній вигляд пухлини типовий для аденокарцином.

**Мікроскопічне дослідження:** пухлина може бути трубчасто-кістозною (трубочки, кісти різного розміру, вистелені келихоподібними, плоскими, світлими клітинами), солідною («гнізда» та широкі стрічки клітин з рясною, світлою, багатою на глікоген цитоплазмою) чи папілярною (численні сосочки, часто на гіалінізованій основі), вкриті світлими та двяхоподібними клітинами. Спостерігаються помірні ядерні зміни (2-й або 3-й ступінь), численні мітотичні фігури. Просвіт залоз, але не самі клітини, містить муцин. Помітна стромальна гіалінізація.

**Диференційний діагноз** проводять з мікрозалозистою гіперплазією і Аріас-Стелли реакцією, пухлиною жовткового мішка (звичайно розвивається в дитячому віці, має сігчасту структуру, тільця Schiller — Duval, імунореактивність до  $\alpha$ -фетопротейну — АФП).

**Серозна аденокарцинома** шийки матки виявляється у широкому віковому діапазоні (26–70 років), але є менш частою, ніж серозна аденокарцинома ендометрія.

**Клініка і діагностика.** Клінічними симптомами є вагінальні кровотечі, аномальні результати цитологічного дослідження цервікальних мазків, водяві піхвові виділення. Захворювання в 30 % випадків виявляється вже на II–III стадії.

**Макроскопічне дослідження:** серозна аденокарцинома не відрізняється від інших типів аденокарцином.

**Мікроскопічне дослідження:** пухлина в 60 % випадків має структуру, подібну до серозної аденокарциноми ендометрія, у 40 % — до високодиференційованої вйчастозалозистої аденокарциноми.

**Прогноз.** Майже 40 % хворих із серозною аденокарциномою вмирають. Несприятливими прогностичними ознаками є вік понад 65 років, стадія більше ніж перша, діаметр пухлини понад 2 см, пухлинна інвазія більше 10 мм, наявність метастазів у лімфатичні вузли, підвищення сироваткового рівня СА-125. Ступінь диференціації пухлини не впливає на прогноз.

**Мезонефральна аденокарцинома** — рідкісний тип залозистого раку шийки матки мезонефрального походження (раніше належала до світлоклітинної аденокарциноми). Усі відомі випадки цієї пухлини пов'язані з мезонефральною гіперплазією. Хворіють жінки віком

34–73 роки (середній вік — 50 років), більшість пацієнток скаржаться на вагінальні кровотечі. Під час діагностики пухлина звичайно має стадію ІВ. Особливістю мезонефральної аденокарциноми є її схильність до глибокої та масивної інвазії.

**Мікроскопічне дослідження:** результати значно варіюють, навіть в одній пухлині. Пухлина може мати неспецифічну структуру, бути схожою на ендометриїдну або серозну аденокарциному. Типову мезонефроїдну структуру утворюють тісно («спина до спини») розміщені трубочки з еозинофільним секретом в їх просвіті, розгалужені щілиноподібні простори з фіброзними сосочками.

**Прогноз.** У 50 % випадків пухлина має агресивний характер. Можливі пізні і численні рецидиви.

**Аденосквамозна карцинома** асоційована з ВПЛ (тип 18) і високою частотою рецидивів (73 %). Досить часто пухлина виявляється під час вагітності або після пологів, що може свідчити про зв'язок її розвитку з гормональною стимуляцією. Пухлина рідко діагностується на ранній стадії.

**Мікроскопічне дослідження:** аденосквамозну карциному утворюють плоскі та залозисті злоякісні клітини. Вона діагностується в 1/3 випадків усіх раків шийки матки з залозистим компонентом. Залозистий компонент пухлини звичайно належить до ендocerвікального типу аденокарциноми (рис. 3.43). Плоскоклітинний компонент має ознаки помірної або тяжкої атипії. Виявляються смуги світлих клітин з глікогенованого цитоплазмою, які зміщують ендocerвікальні залози без ушкодження поверхневого епітелію.

**Диференційний діагноз** проводять з плоскоклітинною карциномою, яка містить цитоплазматичний муцин.

**Прогноз** варіює від сприятливого до поганого залежно від стадії хвороби.

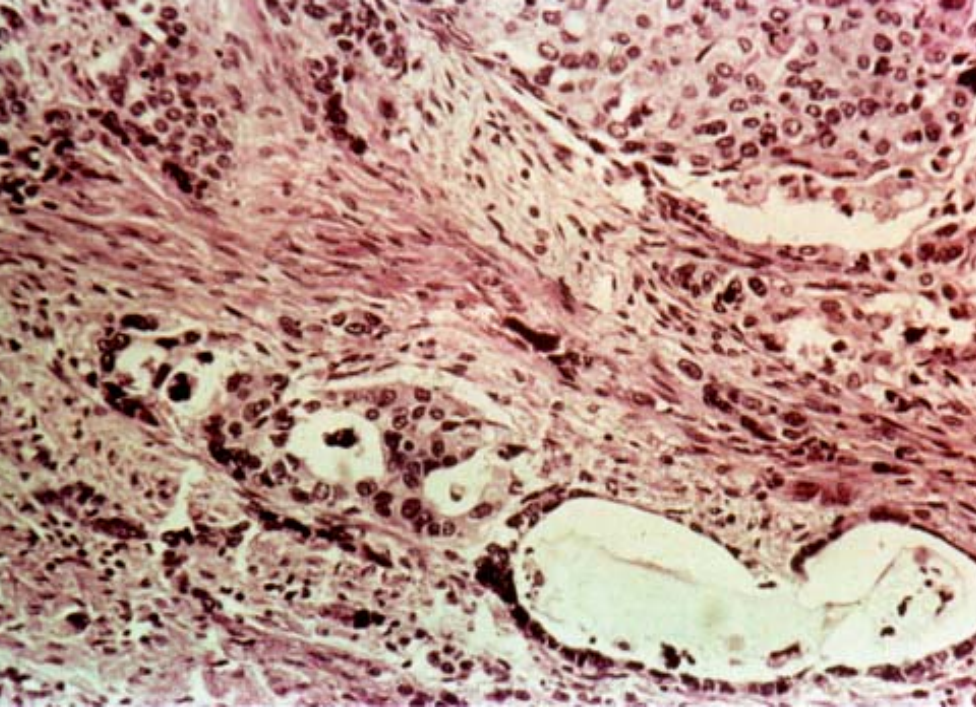
**Скляноклітинна карцинома** — агресивний, недиференційований рідкісний (1,2 %) варіант аденосквамозної карциноми. Пухлина складається з «гнізд» і смуг клітин з тенденцією до інвазивного росту серед пухкої стромі. Клітини великі, овальної або полігональної форми, з чіткими клітинними стінками, склоподібною або ніжно-зернистою цитоплазмою. Опуклі ядра містять тонкодисперсний хроматин і рельєфні ядерця. Мітотичний індекс високий. Строма має тонкі фіброзні перегородки (септи) з виразною запальною інфільтрацією еозинофілами, лімфоцитами і плазматичними клітинами.

Скляноклітинна карцинома характеризується раннім метастазуванням і поганим прогнозом щодо хірургічного та комбінованого лікування.

**Аденоїдна базальна карцинома** — рідкісна пухлина, що уражає жінок у постменопаузі. Фактором ризику є чорна раса. Пухлина звичайно безсимптомна. Мікроскопічна картина варіює від широко розкиданих до щільно напакованих, маленьких круглих, овальних або часточкових «гнізд» мітотично неактивних базалоїдних клітин, які утворюють «палісад» на периферії. Стромальної відповіді немає.

Неопластичні клітини звичайно є імунореактивними до цитокератину і ВПЛ 16. Супровідним ураженням нерідко може бути CIN.

**Аденокістозна карцинома** — пухлина за гістологічною структурою схожа на кістозну карциному слинної



**Рис. 3.43.** Змішана (аденоскваозна) карцинома шийки матки. Ендодермальні залози серед незроговілого плоскоклітинного компонента з різним ступенем диференціації клітин

залози. Розвивається в постменопаузальному віці, переважно у жінок чорної раси. Клінічними симптомами можуть бути аномальні маткові кровотечі, поява ендодермальних або екзофітних пухлинних мас.

**Мікроскопічне дослідження:** ситоподібна структура (простори, що містять гіалін або муцинозний секрет), а також «гнізда», смуги, трабекули клітин, «палісад» на периферії клітинних «гнізд». Неопластичні клітини є великими, плеоморфними, часто — з мітотичними фігурами. Трапляються некрози; звичайно наявна стромальна відповідь (міксоїдна, фібробластна або гіалінова).

**Прогноз** поганий. Пухлина є агресивною, здатною до швидкого гематогенного розповсюдження; близько 2/3 пацієнток виживають.

**Дрібноклітинна нейроендокринна карцинома** може виникати з аргірофільних або резервних («підциліндричних» клітин). Ці пухлини (частота їх становить близько 2 % усіх випадків раку шийки матки) виникають переважно на п'ятому десятку життя (вік хворих варіює від 21 до 87 років). Близько 60 % хворих при діагностуванні мають вже III–IV стадію хвороби.

**Клініка і діагностика** подібні до таких при інших залозистих раках (вагінальні кровотечі, аномальні дані цитологічного мазка). У деяких випадках спостерігаються клінічні або біохімічні прояви гормональної активності пухлини: продукція кортикотропіну (синдром Кушинга), вазопресину (неадекватний рівень антидіуретичного гормону, інсуліну (гіпоглікемія) або серотоніну (карциноїдний синдром).

**Мікроскопічне дослідження:** клітина часто має змішану структуру (солідні смуги, розетки, чітко окреслені «гнізда» клітин, трабекули, поодинокі клітини, інколи PAS-позитивні). Характерні маленькі овальні та круглі клітини з ріденькою цитоплазмою, гіперхромними ядрами з ніжнодисперсним хроматином і невиразними ядерцями. Мітотичний індекс — вище 20 мітотичних фігур. Трапляються клітини перехідного типу з великими круглими ядрами і великозернистим хроматином. Помітна фрагментація ядер (гематоксилінові тільця). Лімфоваскулярна інвазія звичайно є виразною. У 50 % випадків визначаються осередки плоскоклітинної карциноми або аденокарциноми.

Пухлина є імунореактивною до значної кількості антигенів, включаючи низькомолекулярний цитокератин, епітеліальний мембранний антиген, СЕА, нейрон-специфічну енолазу, хромогранін, Leu-7, синаптофізин, численні гормони: кортикотропін, кальцитонін, гастрин, серотонін, субстанцію Р, вазоактивний інтестинальний пептид, панкреатичний поліпептид, соматостатин. Папіломавірус людини (звичайно ВПЛ-18) виявляється в більшості випадків.

**Прогноз.** Дрібноклітинна нейроендокринна карцинома є дуже агресивною, з тенденцією до утворення ранніх і розповсюджених метастазів. Звичайно уражаються регіонарні і віддалені лімфовузли, легені, кістки, мозок, печінка. Тільки 25 % хворих виживають. Більш сприятливий прогноз мають пацієнтки з I–II стадією хвороби.

**Великоклітинна нейроендокринна карцинома** може виникати у різній віковій групі (21–76 років; середній вік 34 роки). Клінічні симптоми є типовими. При мікроскопічному дослідженні виявляється трабекулярна, залозиста або солідна пухлинна структура. Клітини варіюють за розмірами від середніх до великих з помірною або рясною цитоплазмою і в 75 % випадків містять еозинофільні гранули. Характерними є виразні ядерні зміни; високий мітотичний індекс (понад 10–20 мітозів). У більшості пухлин наявні аргірофілія та імунореактивність до хромограніну. Біологічна поведінка пухлини аналогічна поведінці дрібноклітинної нейроендокринної карциноми.

**Прогноз.** Близько 70 % хворих умирають від пухлини через 6 місяців — 2 роки після радикальної гістеректомії.

**Злоякісні мезенхімальні пухлини шийки матки** є рідкісними. Це саркоми (лейоміосаркома, стромальна саркома, *sarcoma botryoides*) і змішані мезодермальні пухлини (карциносаркома). Можливі випадки первинної меланоми і лімфоми.

**Вторинні (метастатичні) пухлини шийки матки** — метастази аденокарциноми ендометрія, раку піхви, маткових труб, яєчників, хоріокарциноми, раку молочної залози, кишок, шлунка і лейкомії.

## Розділ 4. ТІЛО МАТКИ. ЕНДОМЕТРІЙ

### Ембріологія

Тіло матки утворюється внаслідок злиття каудальної частини мюллерових проток, які, в свою чергу, утворюються шляхом інвагінації целомічного епітелію. На початку розвитку матки просвіт мюллерових проток вкритий циліндричним епітелієм, з якого пізніше відбувається проліферація ендометріальних залоз. На четвертому місяці ембріонального розвитку ендометріальні залози індукують утворення ендометріальної стромі і гладких м'язових волокон з прилеглої мезенхіми. Ці тісні взаємовідношення знайшли своє відображення у захворюваннях матки, при яких є задіяними всі вказані компоненти (ендометріоз і деякі пухлини).

Отже, ендометріальні залози, ендометріальна строма і гладкі м'язові волокна мають мезодермальне походження з целомічного епітелію. Тіло матки є повністю сформованим до 20–21-го тижня гестації. З цього часу гладкі м'язові волокна починають диференціацію в майбутній міометрій. На початку третього триместру ендометріальна строма вже відрізняється від міометрія, хоча він залишається не повністю розвинутим (подальше зростання розміру матки обмежується). В дитинстві тіло матки є меншим, ніж шийка.

### Анатомія та гістологія

Тіло матки (*uterus*) має грушоподібну або пірамідальну форму з верхівкою, направленою вниз. Це порожнинний товстостінний м'язовий орган, який розміщується в малому тазі між сечовим міхуром спереду і прямою кишкою ззаду. Передня поверхня тіла матки має сплющену форму, задня — конвексну. Дно матки (*fundus uteri*) має куполоподібну форму вище рівня маткових кутів (рівня відходження маткових труб). Нижче цього рівня розміщується тіло матки (*corpus uteri*), яке відокремлене від шийки особливою частиною — перешийком матки (*isthmus uteri*). Зверху канал перешийка через анатомічний внутрішній зів переходить у порожнину матки (*cavum uteri*), знизу через гістологічний внутрішній зів — у канал шийки матки, або цервікальний канал (*canalis cervicalis*). Внутрішній зів знаходиться приблизно на рівні переходу очеревини малого таза з матки на сечовий міхур. Порожнина матки (*cavum uteri*) має сплющену трикутну форму. Внутрішні поверхні передньої і задньої стінок матки контактують між собою.

Довжина тіла матки в репродуктивному періоді дорівнює 45–50 мм, ширина — 50 мм, товщина — 25 мм.

Маса матки варіює від 40 до 70 г. Вона є більшою у жінок, що народжували багато разів, і зменшується у постменопаузі.

Кровопостачання матки здійснюється за рахунок маткової, яєчничкової та вагінальної артерій. Лімфатичний дренаж матки відбувається через пахвинні, стегові, клубові та парааортальні лімфатичні вузли.

Іннервація матки відбувається симпатичними і парасимпатичними ( $S_2$ – $S_4$  гілками тазових нервів) нервовими волокнами.

Якщо розвиток, або злиття мюллерових проток, або зникнення перегородки між ними не відбуваються належним чином, виникають різноманітні аномалії розвитку матки — **мюллерові аномалії** (рис. 4.1). Ці аномалії часто поєднуються з природженими вадами розвитку піхви, маткових труб або сечових шляхів (єдина нирка, дуплікація сечоводу, тазова нирка тощо).

До аномалій розвитку матки, пов'язаних з експозицією діетилstilbестролу (ДЕС) *in utero*, належать гіпоплазія, сидлоподібна (Т-подібна) матка, кільцеподібне звуження порожнини матки. Ці та інші аномалії матки можуть бути причиною порушень фертильності.

З гістологічної точки зору, тіло матки складається з трьох шарів: зовнішньої, серозної оболонки (периметрії), проміжної, м'язової оболонки (міометрії) і внутрішньої (ендометрії). Серозна оболонка (вісцеральна очеревина) утворена з мезотеліальних клітин.

**Міометрій** складається з гладких м'язових волокон, розділених колагеновими еластичними волокнами, і поділяється на зовнішній поздовжній шар, проміжний шар перехрещених у різних напрямках м'язових волокон і внутрішній циркулярний шар. Внутрішній шар є більш розвинутим у нижній частині тіла матки (зона перешийка). Латеральні м'язові пучки прямують від кутів матки вниз до шийки (*fasciculus cervicoangularis*) і можуть відігравати певну роль у проведенні хвилі м'язових скорочень.

**Ендометрій** складається з циліндричного епітелію і сполучнотканинної пластинки *lamina propria*, яка є основою ендометріальної стромі і продовжується в міометрії. Структура ендометрія забезпечує умови для імплантації і живлення заплідненої яйцеклітини (рис. 4.2).

Клітини **поверхневого епітелію** протягом менструального циклу збільшуються за висотою від кубоїдальних до високих циліндричних під час овуляції. Епітелій може виявляти ознаки мукоїдної або плоскоклітинної метаплазії. Під впливом естрогенної стимуляції в ньому можуть утворюватися вільні клітини.

Прості трубчасті **ендометріальні залози** розміщуються в стромі і відкриваються через поверхню ендометрія в порожнину матки. Найглибша частина ендометріальних залоз майже досягає міометрія. Клітини

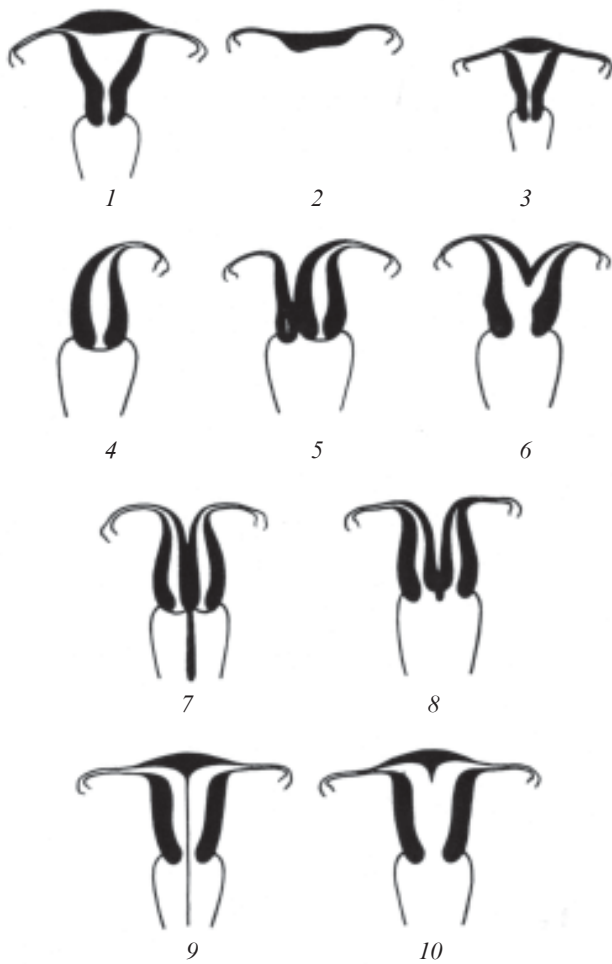


Рис. 4.1. Мюллерові аномалії розвитку матки:

1 — нормальна матка; 2–6 — порушення розвитку мюллерових проток (2 — аплазія; 3 — гіпоплазія (інфантильна матка); 4 — однорога матка; 5 — двоурога, повністю розділена; 6 — двоурога, частково розділена матка); 7, 8 — порушення злиття мюллерових проток (7 — повна подвійна матка; 8 — часткова подвійна матка); 9, 10 — порушення редукції серединної перегородки (9 — повна перегородка матки; 10 — часткова перегородка матки)

**Гістологічні компоненти ендометрія**

- Залозистий епітелій
- Поверхневий епітелій
- Стромальні клітини і матрикс
- Кровоносні судини (артеріальні і венозні)
- Лімфоцити (стромальні гранулоцити)
- Інші інфільтративні клітини (запальні або неопластичні)

**Мікроскопічні характеристики ендометрія**

- Стратифікація епітелію
- Диференціація цитоплазми епітеліальних клітин
- Ядерна морфологія
- Мітотична активність
- Секреція (базальна, апікальна, люмінальна)
- Стромальний інфільтрат (запальний або неопластичний)
- Судинний розвиток (артеріальний або венозний)

епітелію залоз високі, циліндричні, з базально розміщеним, витягнутим ядром (під час проліферативної фази); під'ядерними вакуолями, що є доказом овуляції (у середині циклу) і нерівною поверхнею з круглим везикулярним ядром (під час секреторної фази).

**Ендометріальна строма** утворена маленькими клітинами з бідною цитоплазмою і великим темним веретеноподібним або круглим ядром, які збільшуються і стають багатограничними під час секреторної фази (псевдодецидуальна реакція). У стромі розвинена фібрилярна сітка й особливий судинний апарат.

В ендометрії розрізняють три основні шари (див. рис. 4.2).

**Глибокий, або базальний, шар** (*zona basalis*) охоплює найглибшу частину «кишень» (*cul-de-sacs*) ендометріальних залоз, які протягом менструального циклу лише слабо реагують на естрогенну стимуляцію і є зовсім нечутливими до прогестерону. Деякі з цих *cul-*

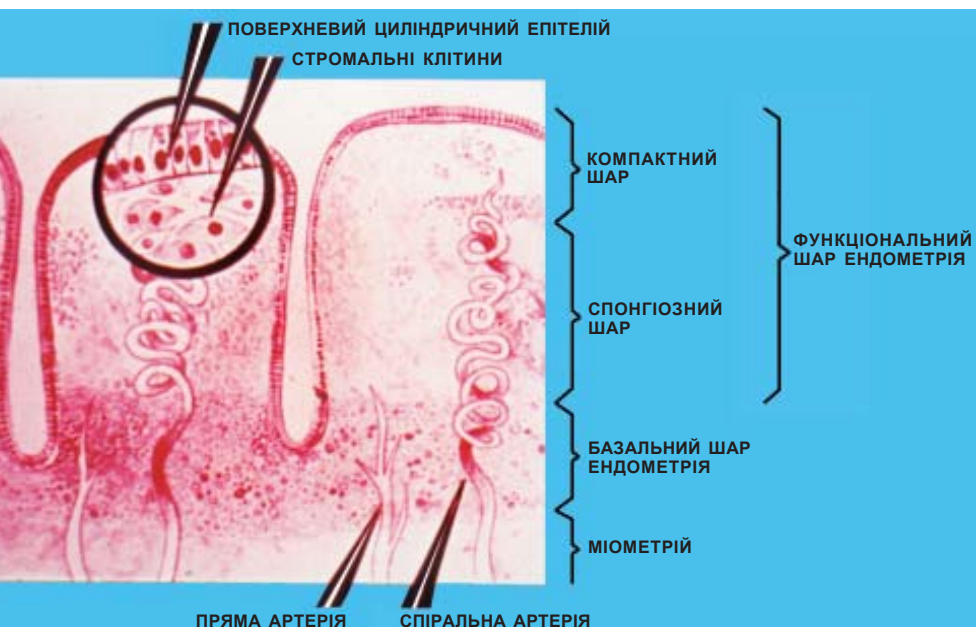


Рис. 4.2. Будова ендометрія



#### 4. Тіло матки. Ендометрій

*de-sacs* виявляють тенденцію проникати в прилеглий міометрій. Якщо цей феномен спостерігається, виникає *аденоміоз*. Строма базального шару ендометрія є щільною і складається з маленьких клітин з бідною цитоплазмою.

**Середній, або спонгіозний, шар** (*zona spongiosa*) займає більшу частину товщі ендометрія й інтенсивно реагує на гормональну стимуляцію. Цей шар має добре розвинуту судинну систему.

**Поверхневий, або компактний, шар** (*zona compacta*) включає шийки ендометріальних залоз і поверхневий циліндричний епітелій. Протягом лютеїнової фази циклу залози в цьому шарі не є такими звивистими, як у *zona spongiosa*. Поверхневий епітелій не демонструє таких циклічних змін, як решта слизової оболонки. Разом *zona compacta* і *zona spongiosa* утворюють так звану **функціональну зону** (*zona functionalis*), яка займає 2/3 ендометрія і відповідає на гормональні стимули. **Нефункціональна зона** утворюється прилеглим до міометрія базальним шаром, з якого відбувається регенерація ендометрія після кожної менструації (шар «резервних клітин ендометрія»).

Васкуляризація ендометрія (рис. 4.3) забезпечує його нормальну функцію і здійснюється двома типами артерій (базальними, або прямими, і спіральними), які походять від міометріальних артерій. Функціональна зона отримує артеріальну кров через спіральні артерії, тимчасом як базальну зону кровопостачають прямі артерії.

**Базальні (прямі) артерії**, територія яких охоплює глибокі частини ендометрія, не зазнають змін своєї структури протягом менструального циклу. В них, на відміну від спіральних і міометріальних артерій, не відбувається гіалінізації.

**Спіральні артерії** пенетрують поверхню слизової оболонки і зазнають виразних циклічних змін. Протягом проліферативної фази циклу вони стають менш численними, помірно закрученими і локалізуються в глибокій частині функціональної зони. Протягом секреторної фази поступово їх спіральна структура стає більш виразною. Вони досягають поверхневої частини функціональної зони і набувають максимального розвитку в передменструальний період. Спіральні артерії впадають у капілярні та венозні лакуни, що роз-

міщені під ендометріальною поверхнею. Наприкінці менструального циклу їх стінки зазнають гіалінізації з альтерацією еластичних волокон.

У третьому триместрі гестації в епітелії ендометрія розвинуті лише кілька маленьких залоз. У терміні пологів приблизно 5% площі ендометрія є достатньо розвинутими, щоб відповідати на дію стероїдних гормонів і виявляти децидуальну реакцію внаслідок високого рівня материнських естрогенів і прогестерону. Після пологів дія материнських гормонів припиняється, і зміни швидко регресують. Приблизно 1/3 ендометрія новонародженої дівчинки демонструє мінімальний ступінь секреторних змін, тимчасом як майже 2/3 його перебувають або в неактивному стані, або у стані проліферації.

Протягом препубертатного періоду ендометрій залишається невиразним, з рудиментарними залозами, хоча строма чітко відрізняється від міометрія. З початком продукції естрогенів у періоді статевого дозрівання ендометрій стає зрілим і проліферуючим. Строма проліферуючого ендометрія складається з маленьких клітин, які нагадують фібробласти, що перетинаються паралельно і перпендикулярно до своєї довгої осі. Вони утворюють тонку сітку ретикулярних волокон. Епітелій проліферуючого ендометрія є циліндричним, з овальними базальними ядрами, орієнтованими перпендикулярно до базальної мембрани; інколи трапляються в'їчасті клітини. Під впливом естрогенів, які сприяють росту ендометрія (більш епітелію, ніж строми) протягом ановуляторного циклу, характерного для підлітків, епітелій має тенденцію до надмірного росту

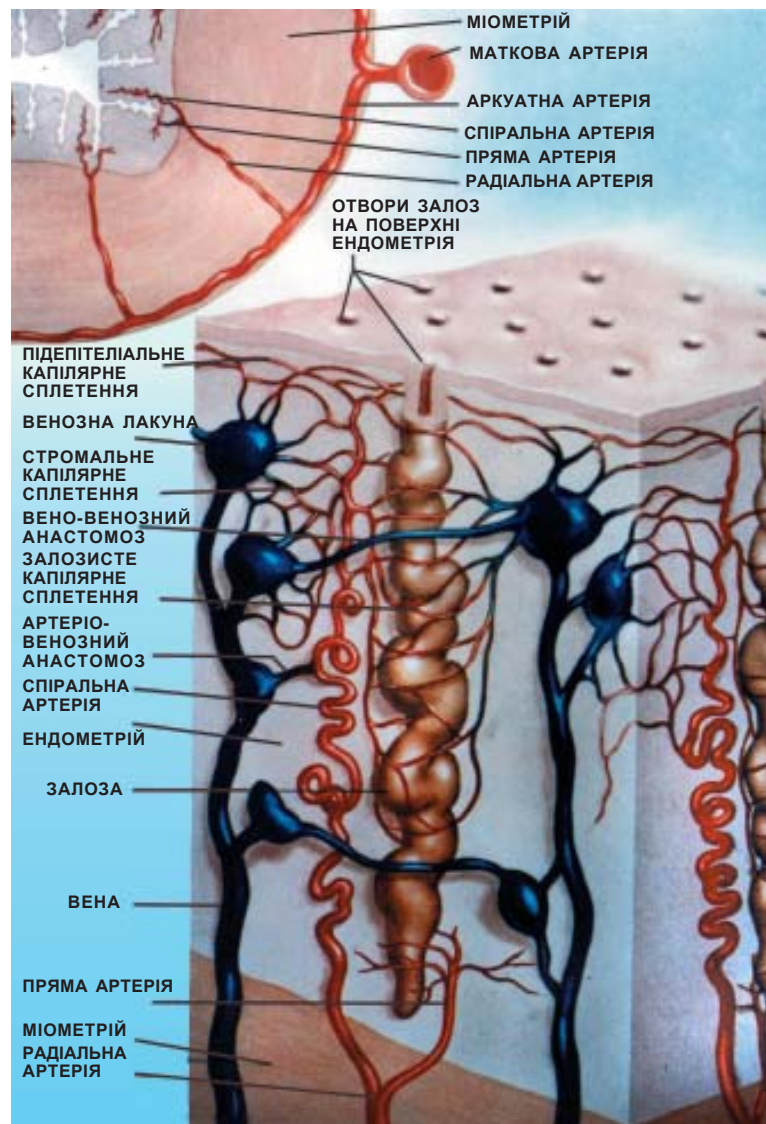


Рис. 4.3. Судинна система ендометрія

порівняно зі строною. Цей стан може призводити до розвитку гіперплазії ендометрія, але він швидко регресує разом із встановленням овуляторних циклів.

Ендометрій залишається «тканиною парадоксів» для гінекологів і патологів. Це пов'язано з комплексним впливом статевих стероїдних гормонів і факторів росту та диференціацією тканини протягом життя. Проте маніфестація захворювань ендометрія є майже завжди обмеженою характерною тріадою: аномальні маткові кровотечі, безпліддя і, можливо, болі. Ендометрій — одна з найбільш доступних для аналізу і найбільш часто досліджуваних тканин. Але на мікроскопічному рівні діагностика захворювань ендометрія є предметом неймовірних діагностичних труднощів, дискусій і фрустрацій. Крім індивідуальних, сімейних, гормональних варіацій структури ендометрія, в сучасній практиці лікар стикається з її ятрогенними змінами: мільйони жінок використовують гормональну та внутрішньоматкову контрацепцію, індукцію овуляції або постменопаузальну замісну гормональну терапію.

Втім, сприятливим моментом є те, що логічним завершенням кінцевої органної відповіді на дію циркулюючих статевих гормонів є морфологічна маніфестація багатьох захворювань ендометрія на доклінічній стадії. Навіть більшість гіперпластичних і злоякісних процесів залишає деякий ступінь гормонального реагування.

**Менструальний цикл.** З ендокринологічної точки зору, ендометрій є тканиною-мішенню, найбільш чутливою до статевих гормонів. Цей своїй особливості він завдячує наявності в ньому рецепторів до естрогенів, прогестерону і специфічних факторів росту. Так, останніми дослідженнями встановлено, що фактори росту відіграють важливу роль у регуляції проліферації і диференціювання клітин. Вони виступають у ролі трансмітерів сигналів до клітинного ділення (мітозів) шляхом взаємодії з рецепторами естрогенів, які містяться на мембранах клітин ендометрія. В ендометрії виявлений також фактор росту, який має ангіогенну активність (стимулює неоангіогенез).

Першим днем менструального циклу вважають перший день менструальної кровотечі (рис. 4.4). «Ідеаль-

ний» з фізіологічної точки зору менструальний цикл відбувається синхронно з яєчниковим циклом і триває приблизно 28 днів, хоча може варіювати від 21 до 35 днів (лише у 15 % жінок менструальний цикл триває 28 днів). В ендометріальному циклі виділяють I, *проліферативну фазу* (ранню, середню і пізню); II, *секреторну фазу* (ранню, середню і пізню) і *менструальну фазу* (менструація). Варіації тривалості менструального циклу звичайно пов'язані з різною тривалістю першої, преовуляційної фази (естрогенна, фолікулінова, проліферативна фаза). Тривалість другої, постовуляційної (прогестеронової, лютеїнової, або секреторної) фази є більш стабільною і становить приблизно 14 днів.

Найважливішими клініко-діагностичними макроскопічними ознаками є товщина (об'єм), структура, рівність контурів ендометрія. Так, протягом нормального менструального циклу при сонографічному дослідженні ендометрій тонкий, має ніжний вигляд з незначними варіаціями залежно від фази циклу. Слизова оболонка матки набуває нерівного контуру, стає товстою й неоднорідною лише під час вагітності, при гіперпластичних процесах або розвитку раку ендометрія (табл. 4.1–4.3).

Під час проліферативної фази циклу товщина ендометрія варіює від 1 мм (рання проліферація) до 4 мм (пізня проліферація). Мікроскопічних циклічних змін ендометрій зазнає протягом менструального циклу (табл. 4.4).

*У ранній проліферативній фазі* (4–7-й день циклу) морфологічна структура ендометрія є відносно уніформною. Співвідношення залози/строма менше ніж

Таблиця 4.1

Об'єм ендометрія як діагностична ознака

| Маленький              | Проміжний      | Великий                |
|------------------------|----------------|------------------------|
| Атрофія                | Циклічні зміни | Порушення проліферації |
| Неактивний             | Ендометрит     | Гіперплазія, або поліп |
| Гормонозамісна терапія |                | Рак ендометрія         |
| Оральні контрацептиви  |                | Вагітність             |

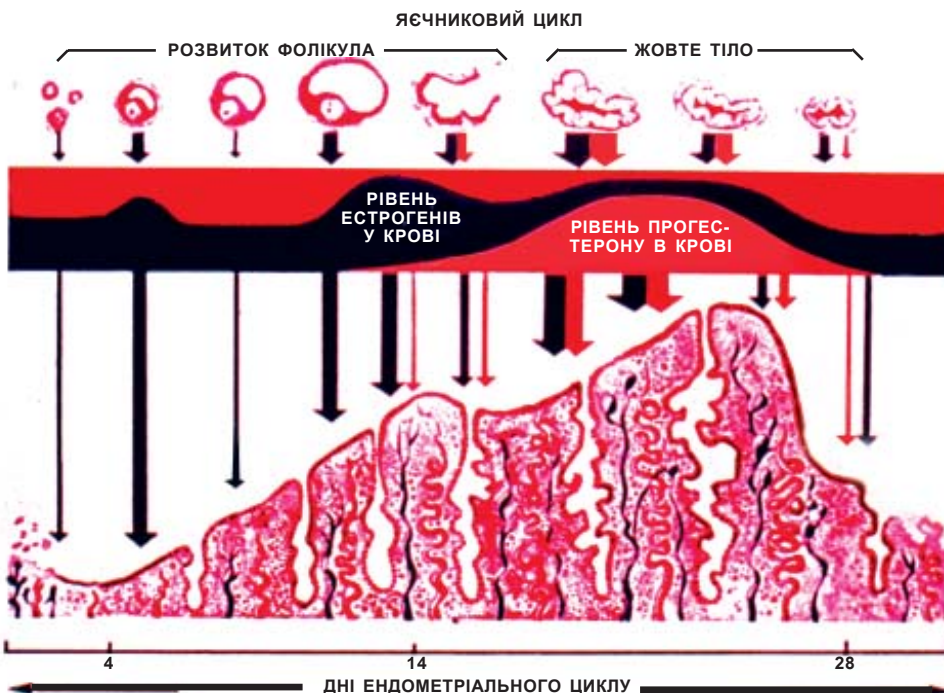


Рис. 4.4. Діаграма ендометріального та яєчникового циклу

#### 4. Тіло матки. Ендометрій

1:1; залози мають вигляд прямих вузьких трубочок, оточених рясною строюю. Епітелій циліндричний, з незначною стратифікацією. Строма, яка зазнала репаративних змін після попередньої менструації, нагадує грануляційну тканину. Зміни в стромі не є такими чіткими, як в епітелії. Стромальні клітини мають веретеноподібну або зірчасту форму з невиразною цитоплазмою (рис. 4.5). Мітотичні фігури в залозах і стромі яскраві, зумовлені естрогеніндукованою проліферацією.

У середній проліферативній фазі (8–10-й день циклу) циліндричний епітелій також є відносно уніформним, хоча висота його трохи збільшується, він стає псевдостратифікованим; співвідношення залози/строма трохи менше ніж 1:1, залози залишаються прямими і вузькими, з маленьким просвітом. Стають більше помітними вільні клітини. Товщина ендометрія зростає. При значному збільшенні спостерігається естрогеніндукована проліферація залоз і стромі зі стратифікацією ядер у клітинах залоз. Мітотичні фігури виявляються як у залозах, так і в стромі (рис. 4.6). Усі клітини прикріплені до базальної мембрани, але їх ядра розміщуються на різному рівні (рис. 4.7), просвіту залози

Таблиця 4.2

#### Стан ендометрія

| Однорідний  | Неоднорідний  |
|---|---|
| Проліферативна фаза<br>Рання або середня секреторна фаза<br>Оральні контрацептиви | Ендометрит<br>Пізня секреторна фаза<br>Вагітність<br>Поліп або гіперплазія ендометрія<br>Рак ендометрія |

Таблиця 4.3

#### Контури ендометрія

| Рівний                       | Нерівний   |
|------------------------------|--|
| Циклічні зміни<br>Ендометрит | Порушення проліферації<br>Гіперплазія ендометрія<br>Рак ендометрія<br>Вагітність |

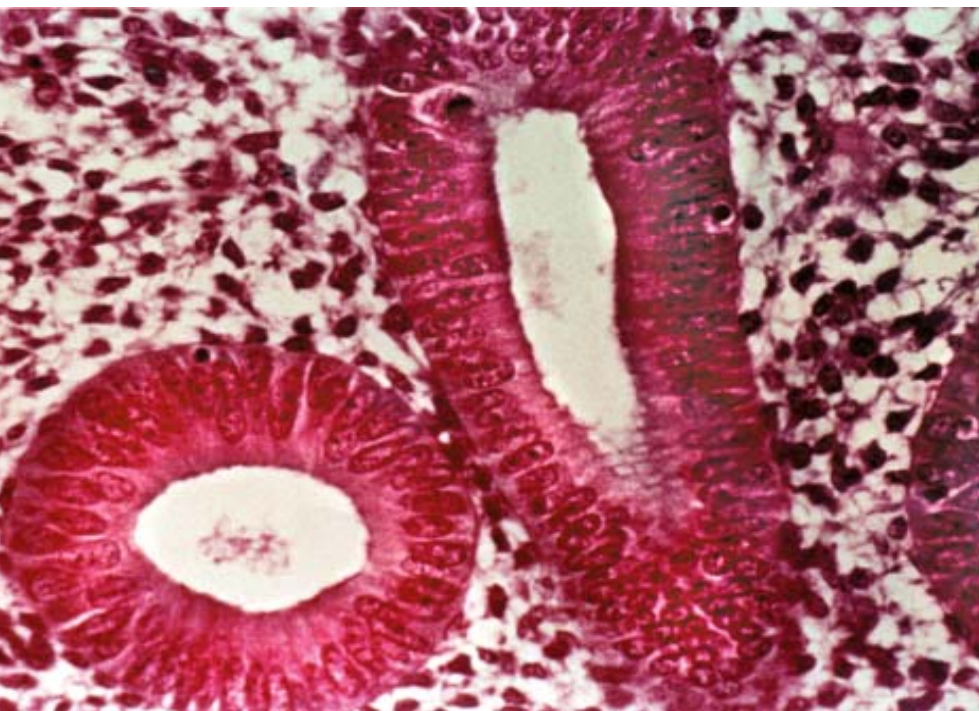
Таблиця 4.4

#### Мікроскопічні зміни в ендометрії протягом менструального циклу

| Фаза  | День циклу   | Зміни в ендометрії   |
|---|--|--|
| Менструальна  | 1–3-й  | Зіркоподібні секреторні залози (секреторне «виснаження»). «Розкришення» стромі, інфільтрація поліморфноядерними нейтрофільними лейкоцитами, геморагії. Початок регенерації |
| Проліферативна<br>рання<br>середня<br>пізня                         | 4–14-й   | Проліферативні залози, веретеноподібна строма без прецедуальних змін   |
|   | 4–7-й  | Прямі залози   |
|   | 7–10-й<br>11–14-й  | Звивисті залози, набряк стромі<br>Звивисті залози, щільна строма   |
| Секреторна<br><br>рання<br><br><br><br><br>середня<br><br><br>пізня | 14–28-й<br>день після овуляції:  |  |
|   | 1-й  | Вакуолізовані клітини, строма без прецедуальних змін   |
|   | 2-й  | Нерівномірна під'ядерна вакуолізація; картина нагадує пізній проліферативний ендометрій  |
|   | 3-й  | Уніформна під'ядерна вакуолізація спричинює збільшену ядерну псевдостратифікацію, наявні мітози  |
|   | 4-й  | Вакуолі рухаються навколо ядра, набувають люменальної позиції  |
|   | 5-й  | Вакуолі трапляються рідко, в просвіті залоз накопичується секрет   |
|   | 6-й  | Невакуолізовані клітини, строма без прецедуальних змін   |
|   | 7-й  | Вакуолей переважно немає, виразна секреція   |
|   | 8-й  | Починається набряк стромі  |
|   | 9-й  | Максимальний набряк стромі, максимальна секреція залоз   |
|   | 10-й   | Невакуолізовані секреторні клітини, прецедуальні зміни стромі  |
|   | 11-й   | Спіральні артерії стають виразними завдяки періартеріальним прецедуальним змінам   |
|   | 12-й   | Товсті періартеріальні манжети з прецедуальних клітин  |
|   | 13-й   | Поверхневі острівці прецедуальних клітин   |
| 14-й  | Збільшується виразність острівців прецедуальних клітин<br>Злиття поверхневих острівців прецедуальних клітин, зростання кількості стромальних гранулоцитів<br>Екстравазація еритроцитів, виразні стромальні гранулоцити |  |



*Рис. 4.5.* Стромальні клітини ендометрія. Під впливом прогестерону стромальні клітини накопичують цитоплазму і стають багатограничними

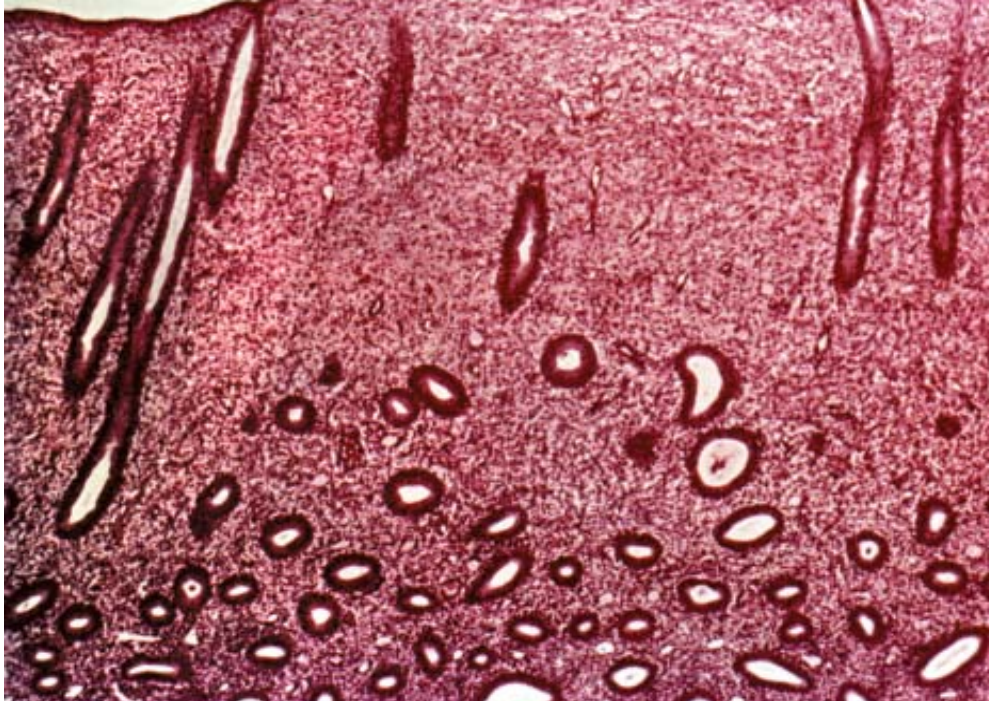


*Рис. 4.6.* Ендометрій у середній проліферативній фазі. Псевдостратифікація циліндричного епітелію, мітози, характерні зміни стромальних клітин



*Рис. 4.7.* Діаграма епітелію ендометрія в різні фази менструального циклу. Під впливом прогестерону під'ядерні вакуолі переміщують ядра в базальну позицію

**Рис. 4.8.** Ендометрій у середній проліферативній фазі. Прямі трубчасті залози, набряк строми в функціональній зоні ендометрія



досягають лише деякі з них. Короткі прямі трубчасті залози збільшуються у довжину. Рівний верхній край циліндричного епітелію є характерною рисою проліферативної фази; просвіт залоз є чітко окресленим, «пробитим» (рис. 4.8). Веретеноподібні клітини регенеруючої строми ранньої проліферативної фази замінюються на полігональні стромальні клітини. Характерною рисою середньої проліферативної фази є виразний набряк строми безпосередньо перед розвитком псевдодецидуальної реакції.

**У пізню проліферативну фазу** (11–14-й день циклу) об'єм ендометрія збільшується порівняно з ранньою проліферативною фазою, але тканина зберігає однорідну структуру. Співвідношення залози/строма незначно менше ніж 1:1; залози вузькі. На відміну від ранньої і середньої проліферативної фази, прямі трубчасті ендометріальні залози починають поступово скручуватися поміж інфільтрованої строми. Під впливом секреції естрогенів, здійснюваної яєчниковим фолікулом, що збільшується, підвищуються стратифікація ядер і мітотична активність. При ультразвукографічному дослідженні повністю розвинутий преовуляторний ендометрій залишається відносно тонким.

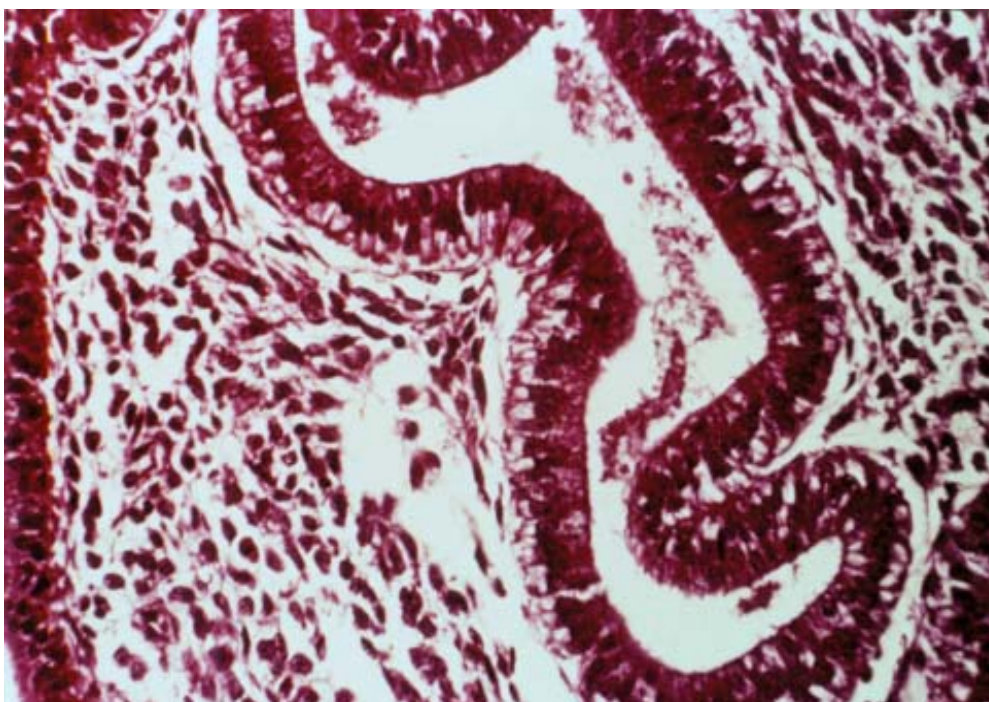
Безпосередньо перед овуляцією починається про-

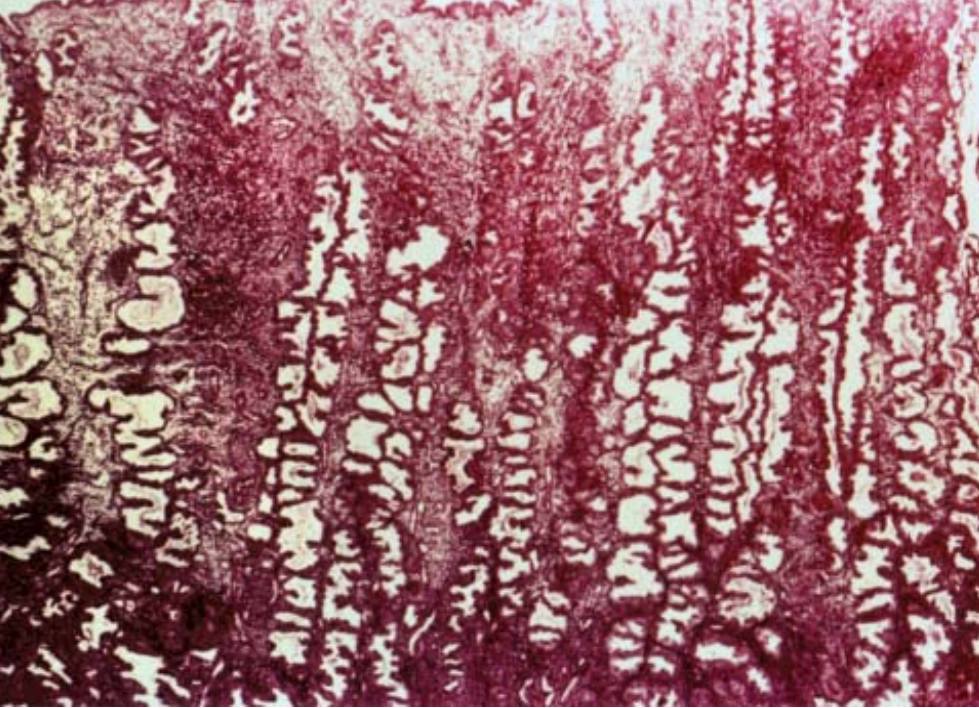
дукція незначної кількості прогестерону, яка вельми зростає у післяовуляторному періоді, що супроводжується синтезом глікогену в базальній частині епітеліальних клітин.

Ендометрій секреторної фази циклу стовщується, має дещо хвилясту поверхню. Товщина його коливається від 4 мм в ранню секреторну фазу до 7 мм на 26–27-й день циклу. В останній день перед менструацією спостерігається деяке зменшення товщини ендометрія. На відміну від проліферативної фази, є чітка послідовність виразних гістологічних змін у залозах і строми (мікроскопічна картина ендометрія змінюється майже щодня), що дозволяє визначити точний день ідеалізованої 14-денної секреторної фази менструального циклу.

**У ранню секреторну фазу** (18-й день циклу, або 4-й післяовуляторний день) ендометрій є відносно однорідним, співвідношення залози/строма трохи більше ніж 1:1. Залози мають згорнуту трубчасту конфігурацію і варіюють від вузьких (верхня частина) до розширених (нижня частина). Залози вистелені простим циліндричним епітелієм. Під впливом дії прогестерону в деяких залозистих епітеліальних клітинах з'являються світлі під'ядерні вакуолі, що містять глікоген (рис. 4.9).

**Рис. 4.9.** Ендометрій у ранній секреторній фазі. Під'ядерні вакуолі в клітинах ендометріальних залоз





**Рис. 4.10.** Ендометрій у пізній секреторній фазі. Стовщення ендометрія, скручення і секреція залоз, стромальний набряк

Ядра переміщуються у базальному напрямку. Вакуолі мігрують навколо ядра до апікальної цитоплазми, що приводить до утворення апікальних пухирців, які з часом розриваються, їх вміст (секрет) виділяється в просвіт залоз за апокринним механізмом і накопичується. Мітози в епітелії і стромі зникають. Глікоген наявний у залозистому епітелії до 20–21-го дня циклу; його призначення забезпечувати енергією бластоцисту, яка досягає порожнини матки через 3,5 дні після фертилізації. Імплантація відбувається через 1 тиждень після фертилізації. Після зникнення глікогену епітеліальні клітини стають коротшими.

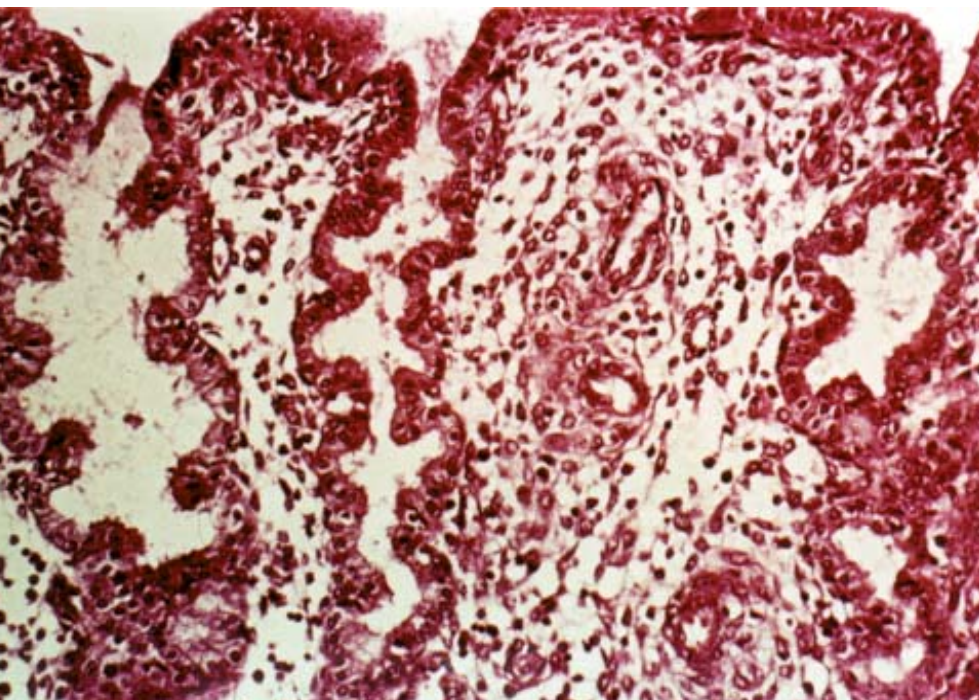
**У середню секреторну фазу** (21-й день циклу) морфологічна структура ендометрія є відносно стабільною, співвідношення залози/строма близько 1:1. Це зумовлено зростанням стромального об'єму, пов'язаним з піком набряку стромі.

Протягом секреторної фази в ендометрії виробляється кілька специфічних протеїнів. Найбільш важливими з них є два плацентарних протеїни — 14 і 12 (PP14 і PP12); PP14 відомий також як «асоційований з вагітністю плацентарний протеїн» (PEP), і  $\alpha_2$ -глобулін, асоційований з вагітністю (глікоделін). PP12 також визначають як  $\alpha$ -матковий протеїн і хоріонічний

$\alpha_2$ -глобулін. Основним секреторним продуктом залозистого епітелію протягом секреторної фази циклу є PP14. Циркуючий рівень PP14 корелює з сироватковим рівнем прогестерону. Крім того, інші пептидні гормони, фактори росту і простагландини, які продукуються ендометрієм, можуть відігравати роль у його децидуальних змінах.

Залози розширені й звивисті, з широким просвітом. Нерівномірне розширення просвітів деяких залоз зумовлено їх складною архітектурою, змиканням епітелію. Це може призводити до потовщення епітелію, навіть за відсутності його стратифікації. Внаслідок секреції епітеліальні клітини набувають короткої циліндричної конфігурації, з базально розміщеним ядром, апікальною цитоплазмою з варіабельною її вакуолізацією. Просвіт залоз містить рясний секрет. Мітозів немає. Маленькі стромальні клітини з невиразною цитоплазмою відокремлені одна від одної світлим матриксом, у якому помітний набряк стромі.

**У пізню секреторну фазу** (близько 26-го дня циклу, 12-й післяовуляторний день) морфологічна структура ендометрія варіабельна (рис. 4.10, 4.11). Поверхнева компактна зона має низьке співвідношення залози/строма, тимчасом як у глибокій спонгіозній зоні це



**Рис. 4.11.** Ендометрій у пізній секреторній фазі. Спіральні артерії, початок псевдодецидуальної реакції в компактній зоні ендометрія

#### 4. Тіло матки. Ендометрій

співвідношення більше 1:1. Така варіабельність є наслідком псевдодецидуалізації, що розвивається в поверхневій стромі й супроводжується зрушенням «відпрацьованих» залоз, порівняно з розширеними, наповненими секретом залозами, оточеними строною з мінімальними децидуальними змінами. Під'ядерні вакуолі розсіюються, і ядра набирають своєї базальної позиції у стовщеному циліндричному епітелії пізньої секреторної фази (рис. 4.10). При значному збільшенні «виснажені» залози в *zona compacta* вкриті простим циліндричним епітелієм і вмуровані в строму разом зі спіральними артеріями, оточеними частково децидуалізованими клітинами. Стінки спіральних артерій стовщуються, а звивистість їх збільшується (рис. 4.11). Протягом секреторної фази зростає кількість стромальних гранулоцитів (унікальної популяції великих гранулярних лімфоцитів), які стають визначальним компонентом ендометрія на 25–26-й день циклу. Процес стромальної децидуалізації (стромальні клітини накопичують цитоплазму, набирають чітких контурів, полігональної форми) є наслідком прогестеронової стимуляції клітин, які «розквітли» під дією естрогенів. Сила (кількість і якість) децидуальних змін залежить як від кількості, так і від тривалості прогестеронової дії. Якщо імплантація бластоцисти не відбувається в пізню лютеїнову фазу і хоріонічний гонадотропін (ХГ) не продукується для підтримки жовтого тіла, залози стають колаптоїдними і фрагментованими.

Необхідність поєднаної дії обох статевих гормонів (естрогенів і прогестерону) для правильної і повної послідовності проліферації і диференціації ендометрія в нормальному менструальному циклі дістала своє підтвердження в розмаїтті морфологічних відхилень при ендогенних й екзогенних гормональних розладах. Відставання гістологічних змін ендометрія під час секреторної фази на два і більше дні від очікуваних для даного дня менструального циклу дістало назву *недостатності лютеїнової фази* (у 3–5 % безплідних жінок). Лікування цього стану полягає в призначенні препаратів прогестерону, кломіфен-цитрату або гонадотропінів.

**Менструація (менструальна фаза)** і досі залишається недостатньо зрозумілим феноменом, хоча виявлено, що в її основі — часткова втрата *zona compacta* і *zona spongiosa* з найбільш функціонально активної зони ендометрія, а саме з передньої і задньої стінки матки. Поліморфноядерні лейкоцити і моноцити інфільтрують залози і строму, починається аутоліз функціональної зони і десквамація ендометрія. Клітини ендометрія зазнають автофагоцитозу (з участю лізосом), гетерофагоцитозу (з допомогою макрофагів). Клітини вивільняють ензими, які розчиняють ретикулінові волокна. Важливу роль у механізмі активації макрофагів відіграє інтерлейкін-8 (IL8). Він притягує нейтрофіли у тканини і спричинює їх дегрануляцію. Прогестерон може інгібувати продукцію IL8 тканиною ендометрія. Отже, зменшення рівня прогестерону в пізню лютеїнову фазу може сприяти зростанню про-

дукції IL8 ендометріальними клітинами, іміграції лейкоцитів і дегрануляції. Прогестерон підтримує стабільність лізосом, які містять ензими, що руйнують субстанції, необхідні для росту ендометрія (мукополісахариди, колаген, ретикулінові волокна). Матриксні металопротеїнази належать до родини ензимів, які руйнують структурні елементи екстрацелюлярного матриксу й базальної мембрани.

Останніми дослідженнями встановлено, що експресія протеїнів важлива для епітеліальних клітинно-клітинних взаємодій в ендометрії протягом менструального циклу. Ці протеїни включають Е-катедрин,  $\alpha$ - і  $\beta$ -катенін,  $\beta$ -актин і десмопакін I/II. Менструальна кровотеча пов'язана з дезорганізацією місцево-специфічного розподілення цих протеїнів. Крім того, менструація може виникати внаслідок відміни дії стероїдних гормонів, що призводить до дезорганізації будови клітин ендометрія. Ці зміни не спостерігаються в базальному шарі, який зберігається протягом менструального циклу.

Початку менструації передуює спазм спіральних артерій. Коли мускулярний шар артерій розслабляється, кров просочується в строму через ушкоджені капілярні стінки; пізніше в капілярах утворюються фібринові тромби (рис. 4.12).

Ендометрій під час менструальної фази характеризується варіабельністю, його товщина коливається від 1 до 4 мм залежно від величини крововтрати. В матці у різній кількості виявляється геморагічний вміст. Ця варіабельна картина спостерігається і при мікроскопічному дослідженні: зони, позбавлені функціонально-

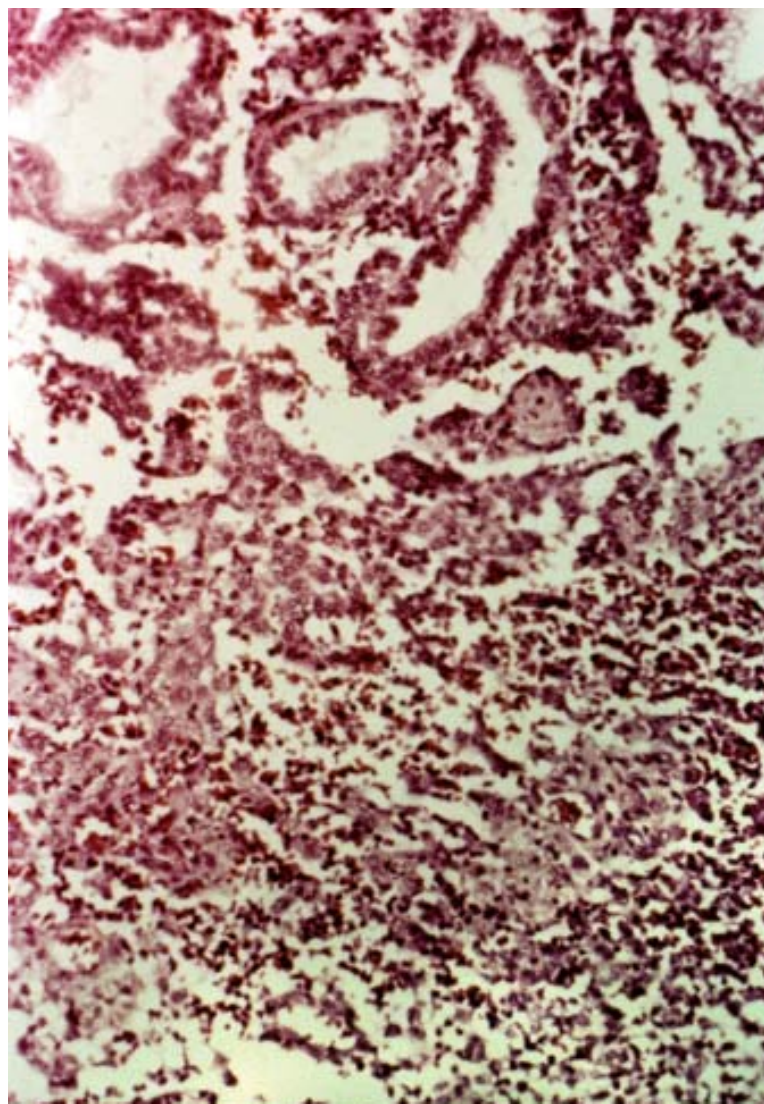


Рис. 4.12. Ендометрій у фазі менструації. Озерця крові в стромі

го шару, чергуються з відносно інтактними. Першою зміною може бути наявність невеликої групи темних грубих стромальних клітин, можливо, разом з екстравазатами крові або рідини і запальним інфільтратом. Після цього з'являються зони некрозів, утворюються фібринові тромби, осередки метоплазії епітелію. Співвідношення залози/строма не може бути точно визначено внаслідок втрати структурної цілості ендометрія. Інколи спостерігаються фрагменти залоз, які втрачають зв'язок зі стромою і вільно плавають в озерцях менструальної крові.

При значному збільшенні спостерігається швидка втрата стромальних децидуальних змін, за якими слідє ущільнення строми. Інтактні залози можуть мати виснажений вигляд або демонструвати персистуючу вакуолізацію. Ця особливість може служити ключем до диференційної діагностики між менструальною та немєнструальною кровотечею. Ядерний пил (уламки зруйнованих ядер) може локалізуватись у цитоплазмі інтактних епітеліальних клітин як при менструальній, так і при немєнструальній кровотечі.

Після кількох днів менструальної кровотечі обов'язково відбувається дуже інтенсивне відновлення поверхневого епітелію. Відразу після закінчення менструації ендометрій низький, з відновленим епітелієм на поверхні. Безпосередньо під поверхнею епітелію розміщується запальний інфільтрат з зонами некрозів, які ще не розсмокталися. Найвища частина залоз, які залишились, може починати секрецію, але через 1–2 дні після набуття ними проліферативних рис. Некротизований менструальний ендометрій може бути помилково сприйнятий за неопластичний процес.

Описані зміни ендометрія під час менструації звичайно виникають у середній частині передньої і задньої стінок матки. Зони кутів матки, нижнього маткового сегмента, бокові стінки і верхівка дна матки зазнають менш виразних гормонозалежних змін. Зразки ендометрія з цих зон є більш складними для інтерпретації.

**Імплантація.** Здійснена імплантація призводить до конверсії ендометрія в децидуальну оболонку й інвазії трофобласта в зоні імплантації. Конверсія в децидуальну оболонку вперше стає помітною навколо

спіральних артеріол, де з'являються стромальні клітини з рясною цитоплазмою. До 24-го дня добре розвинуті манжети предецидуальних клітин утворюються навколо закручених петельок спіральних артеріол. Залози починають виділяти новий секрет (додаткова продукція глікогену), що візуалізується в їх просвіті. Збагачений глікогеном епітелій залоз починає розширюватись і набуває світлого гіперсекреторного вигляду (рис. 4.13).

На 25-й день циклу предецидуальні клітини зазнають екстенсивного розвитку навколо спіральних артеріол і розповсюджуються під поверхню функціональної зони ендометрія. На 26-й день ці предецидуальні зміни приводять до утворення солідних стовпів клітин, які розповсюджуються догори і донизу в напрямку спіральних артеріол і заходять під поверхню компактною зоною. На 27-й день ендометріальні гранулоцити є значно диференційованими. Чітко виявляється базальна децидуальна оболонка (*decidua basalis*) — частина ендометрія між імплантованими хоріальними ворсинками й міометрієм, капсулярна децидуальна оболонка (*decidua capsularis*) — децидуальна оболонка, що лежить вище імплантованих хоріальних ворсинок, і справжня децидуальна оболонка (*decidua vera*) — ендометрій, віддалений від місця імплантації. Помітною стає різниця між компактною і спонгіозною зонами. *Zona compacta* містить повністю децидуалізовану строми і «вичерпані» залози, а *zona spongiosa* — гіперсекреторні залози і недецидуалізовану строми.

Гіперсекреторні залози демонструють Аріас–Стелли реакцію: появу пучків і буньок з великих клітин залозистого епітелію зі світлою вакуолізованою цитоплазмою і м'якими ознаками ядерної атипії (розширення ядра, гіперхромазія, поява ядерця і, інколи, мітозів). Стромальні клітини з предецидуальних перетворюються на справжні децидуальні клітини: великі, полігональні, з широкою зоною цитоплазми навколо ядер, які розташовуються на різному рівні (у мозаїчному порядку) (рис. 4.14). Аріас–Стелли реакція інколи потребує проведення диференційної діагностики зі світлоклітинною аденокарциномою.

**Післяродові (пурперальні зміни).** Після пологів припинення дії хоріонічного гонадотропіну й прогрес-

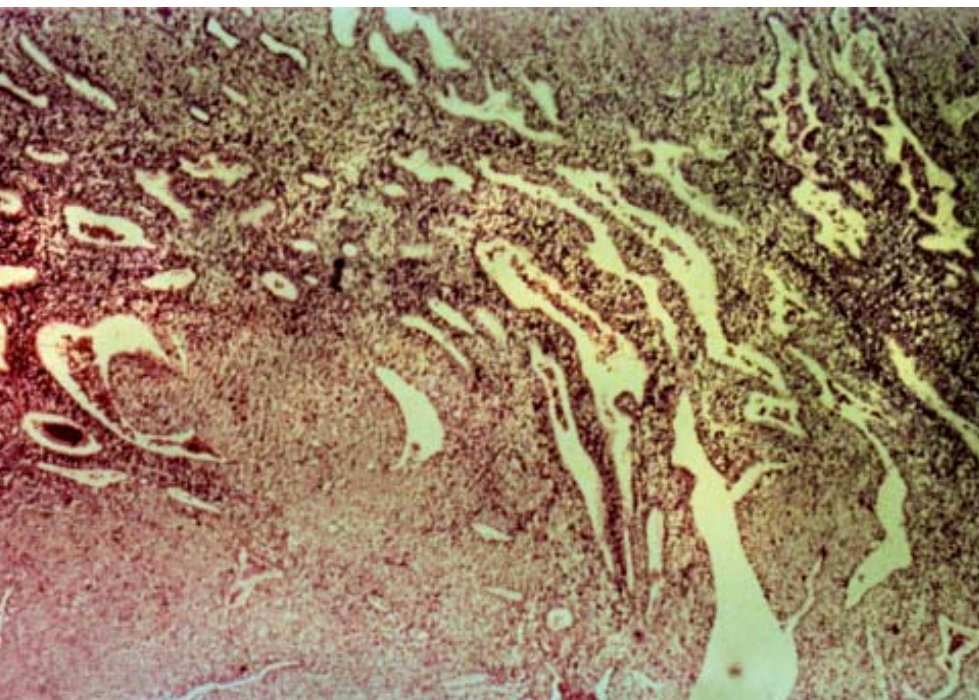
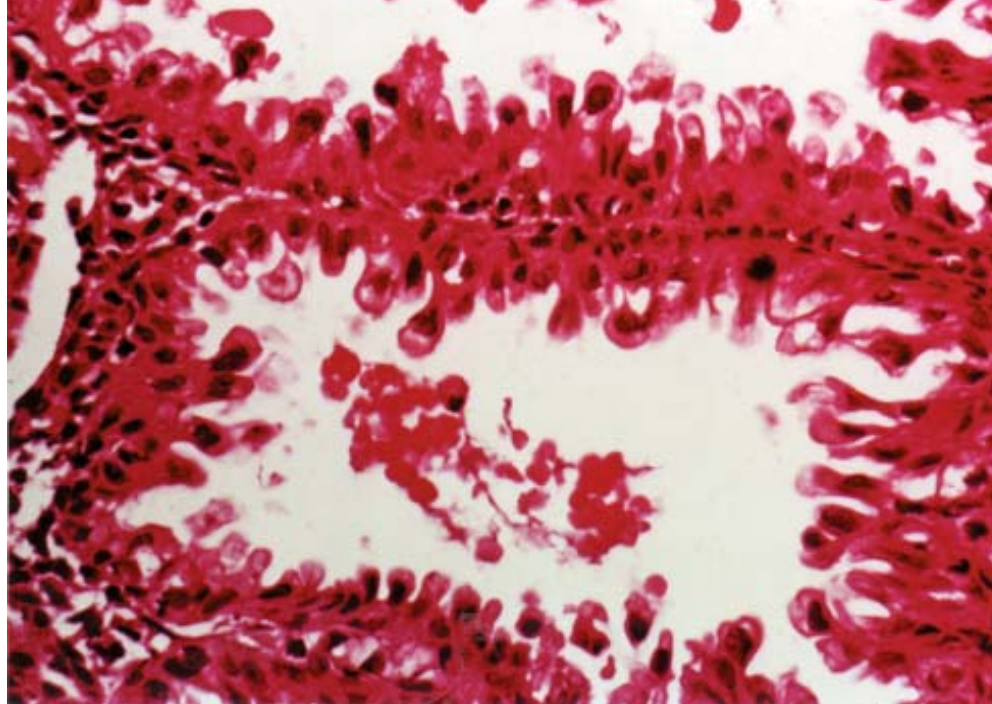


Рис. 4.13. Гестаційні зміни в ендометрії. Децидуальна реакція в компактній зоні ендометрія



**Рис. 4.14.** Гестаційні зміни в ендометрії, Аріас–Стелли реакція. Вакуолізація клітин, збільшені нерівномірні гіперхромні ядра, які розміщуються на різних рівнях



терону після відділення плаценти призводить до відторгнення ендометрія. З початком секреції естрогенів настає відновлення ендометрія над місцем імплантації (плацентарної площини) та в решті порожнини матки. Повна реепітелізація місця імплантації може тривати до 6 тижнів. Через кілька тижнів після пологів при так званій субінволюції плацентарної площини можуть розвиватися маткові кровотечі, навіть за відсутності залишків плацентарної тканини. При мікроскопічному дослідженні в ендометрії виявляються великі судини з тромбами (рис. 4.15).

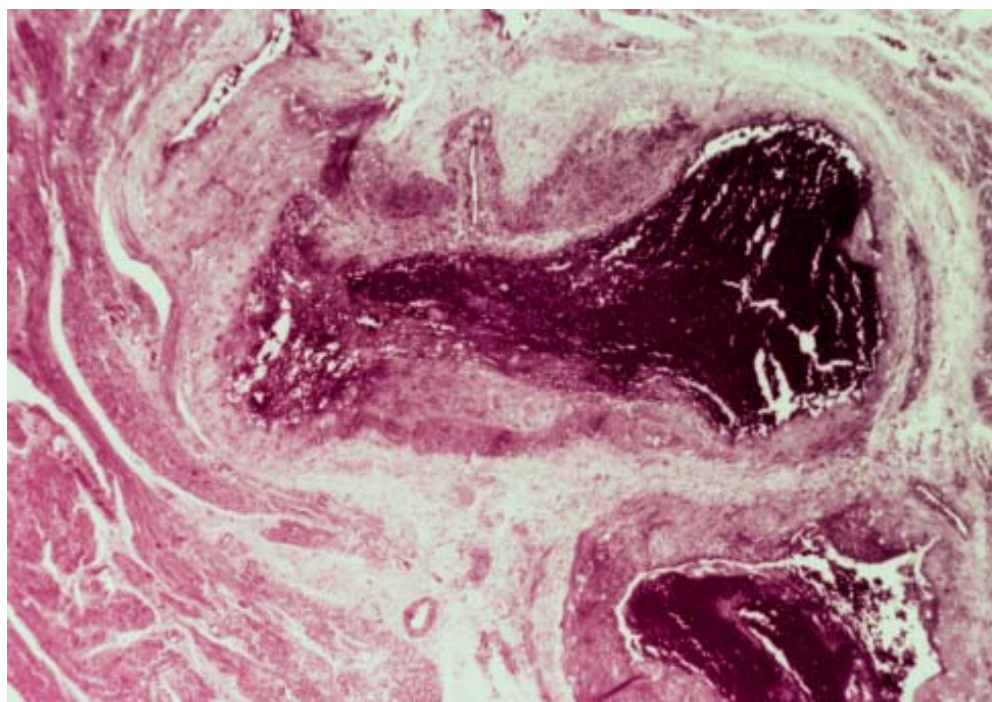
**Ановуляція** може супроводжуватися надмірним ростом ендометріальних залоз під дією гіперпродукції естрогенів (наприклад, при синдромі полікістозних яєчників) з наступним розвитком гіперпластичних змін (рис. 4.16) або при гіпоестрогенних змінах (наприклад, при *anorexia nervosa* і безплідності) спричинює розвиток неактивного стану ендометрія, в якому розкидані маленькі прямі нефункціонуючі залози й відсутні мітози (рис. 4.17).

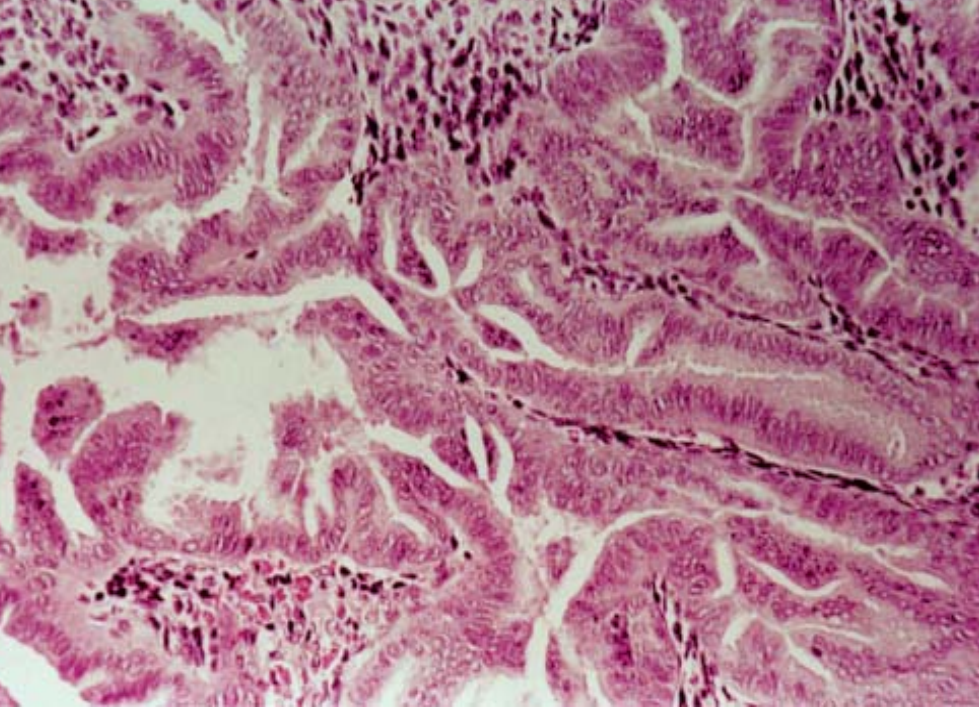
**Атрофія.** Після менопаузи ендометрій, позбавлений впливу естрогенів, прогресивно втрачає проліфератив-

ну потужність і поступово переходить у стан слабкої проліферації, потім у неактивний стан і, нарешті, у стан атрофії (рис. 4.18). Спостерігається втрата залозистої стратифікації та мітотичної активності. Ендометрій стає дуже тонким (менше 1 мм). Поверхневий епітелій низький, кубоїдальний; залозистий — кубоїдальний і неактивний. В ендометрії розсіяні короткі трубчасті, інколи кістозні залози із співвідношенням залози/stroma значно менше ніж 1:1 (рис. 4.19). Ядра клітин залозистого епітелію звичайно менші, ніж ядра клітин ендометрія з циклічними змінами. Stroma з фібротизацією (рис. 4.20), нерідко містить розширені товстостінні вени, які є дуже ламкими і можуть бути причиною маткових кровотеч у постменопаузі за відсутності іншої патології ендометрія.

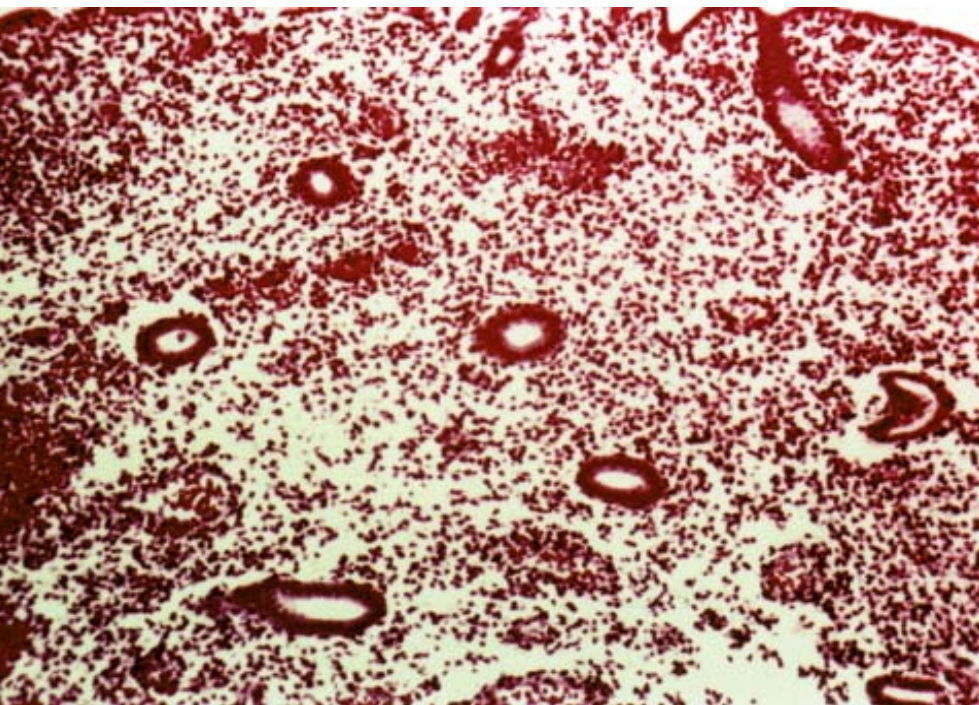
**Ятрогенні зміни стану ендометрія.** Внутрішньоматкова спіраль (ВМС) спричинює локальний або розповсюджений запальний процес, місцеву плоскоклітинну метаплазію поверхневого епітелію. Інколи ВМС може бути причиною розвитку актиномікозу (збудник — *Actinomyces israeli*, грампозитивний анаеробний мікроорганізм). Вторинно, при генералізації інфекційного процесу з порожнини матки (ендометрит на фоні ВМС),

**Рис. 4.15.** Інволюція плацентарної площини. Тромбоутворення у великих материнських судинах

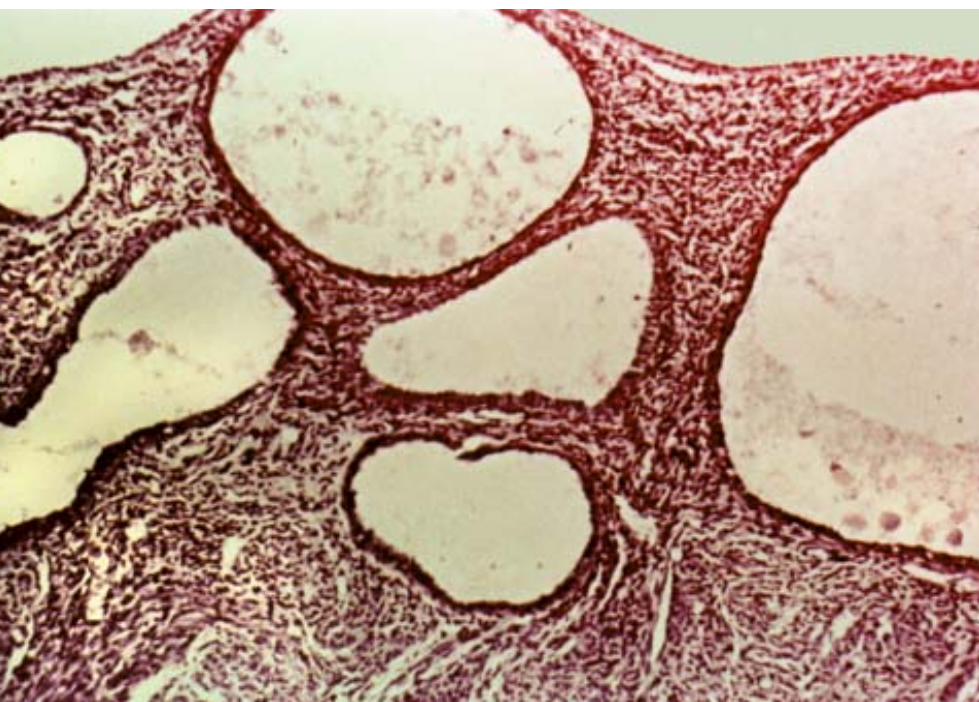




*Рис. 4.16.* Гіперпластичні зміни ендометрія при хронічній ановуляції (синдром полікістозних яєчників). Ознаки атипової гіперплазії ендометрія

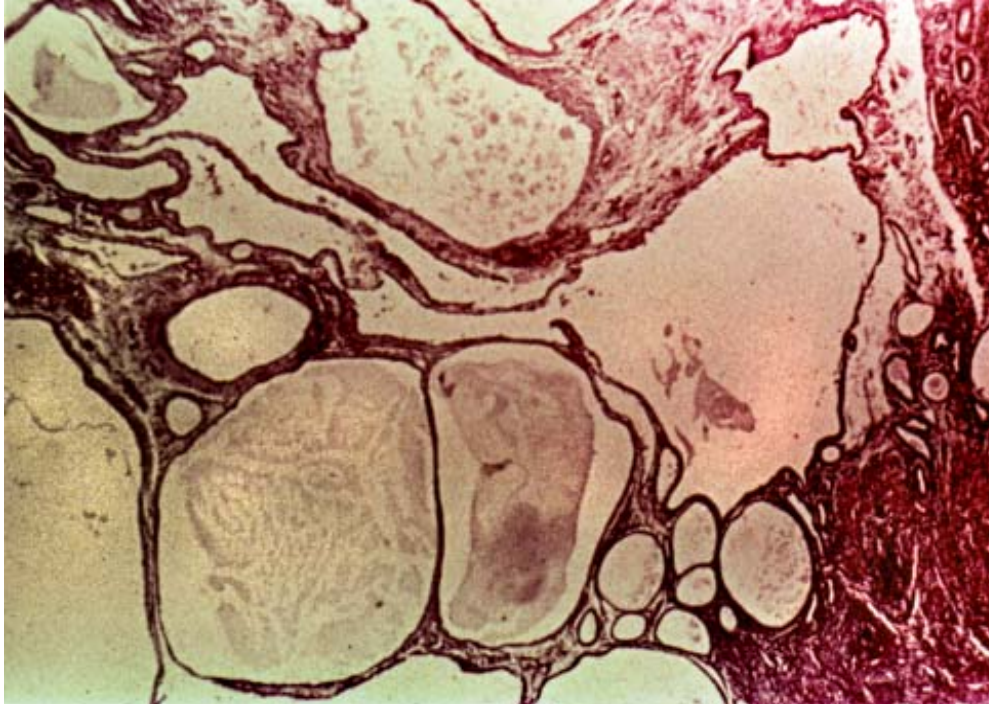


*Рис. 4.17.* Неактивний стан ендометрія при ановуляції. Маленькі прямі залози без мітозів

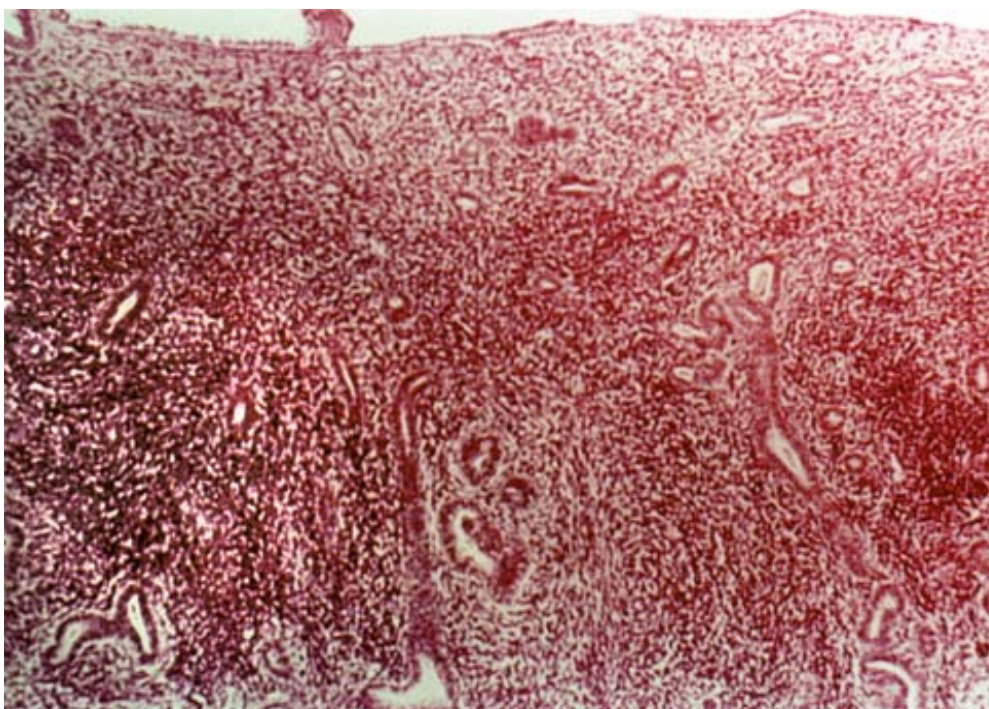


*Рис. 4.18.* Кістозна атрофія ендометрія у постменопаузі. Тонкий ендометрій, неактивні залози

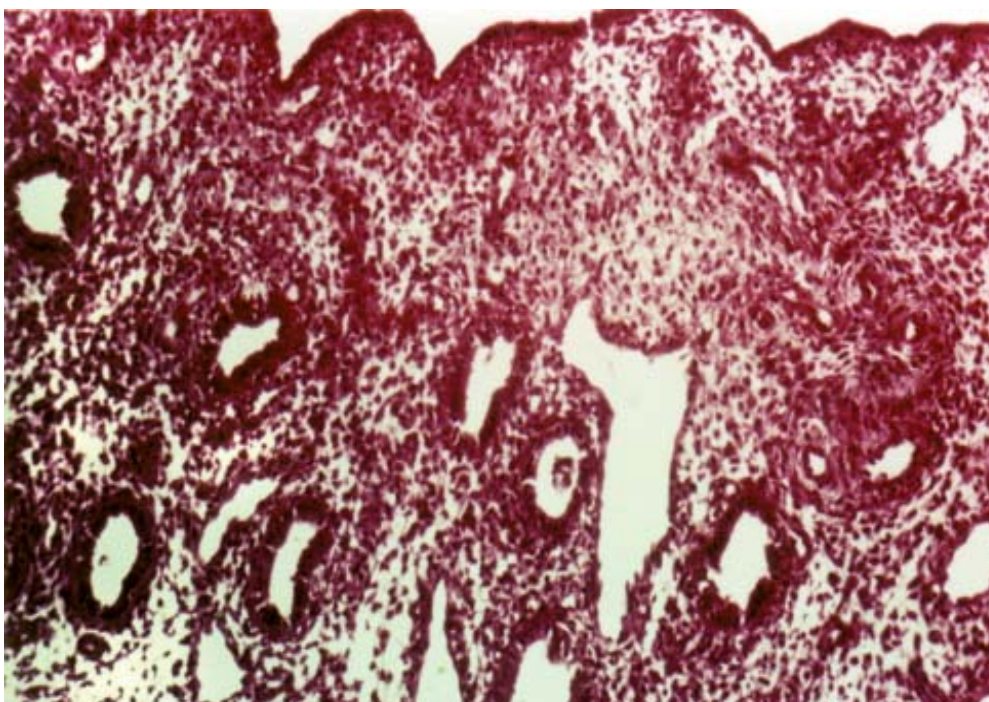
*Рис. 4.19.* Кістозна та поліпозна атрофія ендометрія. Розширення залоз, сплюснення епітелію, зменшення об'єму стромы



*Рис. 4.20.* Проста атрофія ендометрія



*Рис. 4.21.* Вплив комбінованих оральних контрацептивів на ендометрій (21-й день циклу). Маленькі залози, вистелені кубоїдальним епітелієм з незначною вакуолізацією. Строма зазнала децидуальноподібних змін



можуть розвиватися сальпінгіти, сальпінгоофорити і тубооваріальні абсцеси. Використання ВМС з прогестероном («Мірена») призводить до децидуальної реакції й атрофії залоз у поверхневому шарі ендометрія.

**Комбіновані оральні контрацептиви (КОК).** Застосування КОК призводить до виразних змін структури ендометрія. Залози стають прямими, вузькими, неактивними, з відсутністю стратифікації, секретії та мітозів. Строма у пізню секреторну фазу зазнає псевдодецидуальних змін, але на місці спіральних артеріол виявляються виразні розширені венули, розсіяні острівці лімфоцитів і поліморфноядерних лейкоцитів. Співвідношення залози/stroma значно менше 1:1 (рис. 4.21).

**Прогестини** призводять до розвитку децидуальної реакції і супресії залоз. Епітелій залоз стає кубоїдальним або сплюсненим (рис. 4.22). Високі дози прогестерону, які використовуються для лікування гіперпластичних процесів ендометрія, можуть спричинити значну гіперплазію судин і стромі.

**Стимуляція овуляції** з допомогою кломіфен-цитрату (кlostилбегіту), менопаузального та хоріонічного гонадотропінів, гонадотропін-релізинг-гормонів спричинює в ендометрії зміни, як і при нормальному менструальному циклі, хоча може відзначатися невідповідність між більш розвинутою стромою і недостатньою зрілістю залоз.

**Гормонозамісна терапія в постменопаузі.** Як і при вживанні оральних контрацептивів, гістологічна реакція на екзогенну естроген-гестагенну терапію залежить від активності, тривалості призначення і кількості екзогенних гормонів. Через кілька місяців від початку естроген-гестагенної замісної терапії ендометрій звичайно зазнає атрофічних змін. При циклічній терапії слабка проліферація розвивається через 3 дні від початку дії прогестинів з наступною незначною секретцією і м'якими предецидуальними змінами. Співвідношення залози/stroma є дуже низьким. Залози залишаються неактивними, у стромі відбуваються слабкі децидуальні зміни.

Тамоксифен використовується для лікування раку молочної залози як антиестрогенний агент. Проте відносно ендометрія він є естрогенним агоністом, особливо в жінок у постменопаузі з дефіцитом естрадіолу.

Агоністичний ефект тамоксифену щодо естрогенів може призвести до розвитку гіперплазії, поліпів і навіть раку ендометрія.

Мікроскопічний стан ендометрія (структура, конфігурація залоз, стромальні клітини, співвідношення об'єму залоз і стромі) та його зміни протягом менструального циклу мають деякі особливості порівняно з патологічними й ятрогенними станами (табл. 4.5–4.8).

**Епітеліальні метаплазії ендометрія.** Метаплазія ендометрія є відносно частим станом (виявляється у 20 % жінок у постменопаузі) і може бути асоційована з аномальними матковими кровоточками, наслідками недавньої естрогенної терапії або розвитком аденокарциноми ендометрія.

За гістологічними ознаками виділяють 7 типів метаплазії ендометрія: плоскочітинна, муцинозна, війчаста (трубна), еозинофільна, сосочково-синцитіальна, цвяхочітинна і світлочітинна метаплазія. Найчастіше трапляються плоскочітинна і трубна метаплазії ендометрія.

Метапластичні зміни можуть спостерігатися в стромі або в поверхневому та залозистому епітелії і помилково сприйматися при гістологічному дослідженні за аденокарциному ендометрія. Розповсю-

Таблиця 4.5

## Зміни діаметра залоз ендометрія

| Вузькі                             | Розширені                          |
|------------------------------------|------------------------------------|
| Проліферація                       | Середня секреторна фаза            |
| Рання секреторна фаза              | Пізня секреторна фаза              |
| Порушення проліферації             | Поліпи (можливо)                   |
| Терапія прогестинами (пізні зміни) | Терапія прогестинами (ранні зміни) |
| Гіперплазія ендометрія (можливо)   | Гіперплазія ендометрія (інколи)    |
| Рак ендометрія (можливо)           | Рак ендометрія (інколи)            |
| Оральна контрацепція               |                                    |
| Гормонозамісна терапія             |                                    |

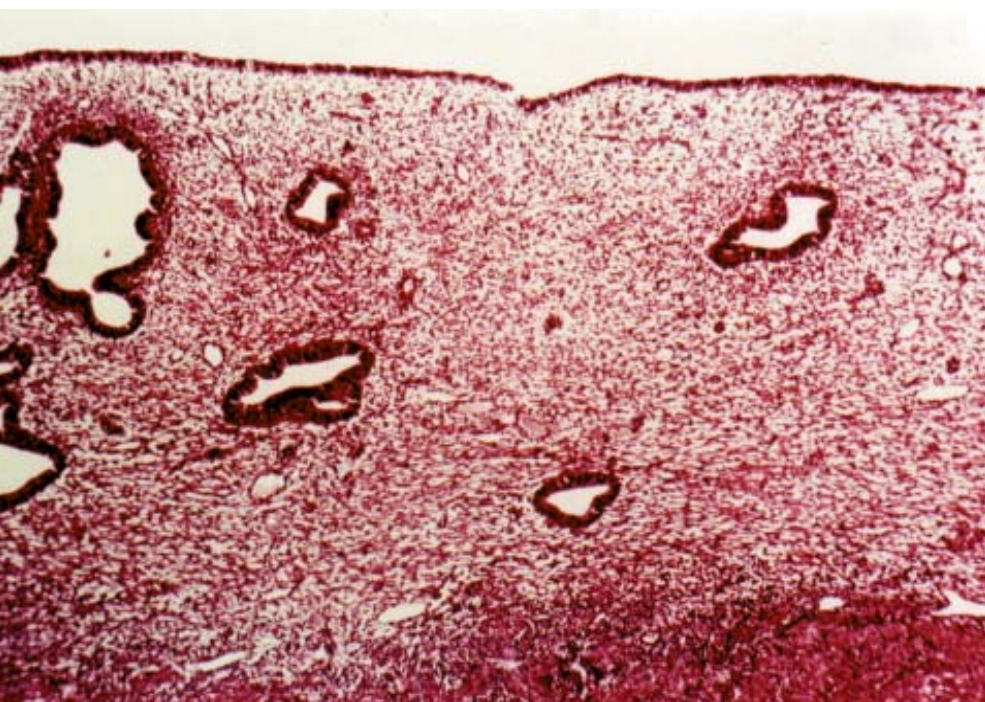


Рис. 4.22. Вплив прогестинів на ендометрій. Атрофія ендометрія, маленькі нерівні залози, виразна строма

Співвідношення залоз і стромы в ендометрії

| <1:1  | 1:1   | >1:1   |
|---|---|--|
| Рання проліферативна фаза<br>Неактивний ендометрій<br>Атрофія<br>Терапія прогестинами<br>Пізня секреторна фаза (після 20-го дня)<br>Оральні контрацептиви | Середня проліферативна фаза<br>Пізня проліферативна фаза<br>Середня секреторна фаза<br><br>Порушення проліферації | Середня секреторна фаза<br>Рання секреторна фаза<br>Гіперплазія ендометрія<br>Рак ендометрія<br>Вагітність |

Таблиця 4.7

Конфігурація залоз ендометрія

| Прямі   | Згорнуті у спіраль                   | Розширені                 | Зубчасті                            | Розгалужені  |
|---|--------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|--|
| Рання і середня проліферація<br>Оральна контрацепція<br>Терапія прогестинами<br>Атрофія | Пізня проліферація<br>Рання секреція | Середня секреція<br>Поліп | Вагітність<br>Пізня секреторна фаза | Порушення проліферації<br>Гіперплазія ендометрія<br>Рак ендометрія |

Таблиця 4.8

Циклічні зміни клітин стромы ендометрія

| Веретеноподібні   | Щільні  | Прецидуальні   | Децидуальні                        |
|---|---|--|------------------------------------|
| Менструація (пізні зміни)<br>Рання проліферація<br>Ендометрит (рідко) | Середня проліферація<br>Пізня проліферація<br>Рання секреція<br>Середня секреція<br>Атрофія | Пізня секреція<br>Оральна контрацепція<br>Гормонозамісна терапія | Вагітність<br>Терапія прогестинами |

дженість цих змін може варіювати від мікроскопічних осередків до таких, що охоплюють весь ендометрій. Метаплазія в деяких випадках відбувається в поліпах ендометрія. Водночас можуть співіснувати два або більше типи метаплазії. Зважаючи на те, що метаплазія ендометрія часто пов'язана зі стимуляцією естрогенами, в метапластичних залозах може також виявлятися гіперплазія з архітектурною або клітинною атипією. Крім того, з метаплазією можуть поєднуватися гіперплазія або аденокарцинома ендометрія інших локалізацій. Аденокарцинома ендометрія, асоційована з метаплазією, звичайно розвивається у молодих жінок і є високодиференційованою. Отже, наявність або відсутність метапластичних змін не може свідчити про доброякісний або злоякісний характер захворювання.

**Плоскоклітинна метаплазія** звичайно є ідеопатичною, але може бути провокаційним чинником у ситуаціях, пов'язаних із суто естрогенною або прогестероновою стимуляцією, запаленням (хронічний ендометрит, ВМС, піометра). Внаслідок проліферації клітин утворюються внутрішньозалозисті «гнізда» (морули),

які складаються з незрілих круглих або веретеноподібних плоских клітин з нечіткими клітинними границями і слабкими ядерними рисами (рис. 4.23). У деяких випадках спостерігається дозрівання плоских клітин з рясною еозинофільною цитоплазмою, міжклітинними містками, кератинізацією і центральними некрозами. Рідше при плоскоклітинній метаплазії відзначається «плоский» поверхневий феномен із глікогенозним епітелієм, який слід диференціювати з високодиференційованим плоскоклітинним раком.

Під **аденоакантозом** розуміють поєднання комплексної гіперплазії ендометрія з виразною плоскоклітинною метаплазією.

При **муцинозній метаплазії** ендометріальні залози або поверхневий епітелій заміщуються циліндричними муцинсекретуючими клітинами, подібними до ендочервікального епітелію. Інколи трапляються келихоподібні клітини, які містять муцин інтестинального типу. В поодиноких випадках муцинозна метаплазія може бути пов'язана з мукومتрою або муцинозними ураженнями інших органів жіночого генітального тракту.

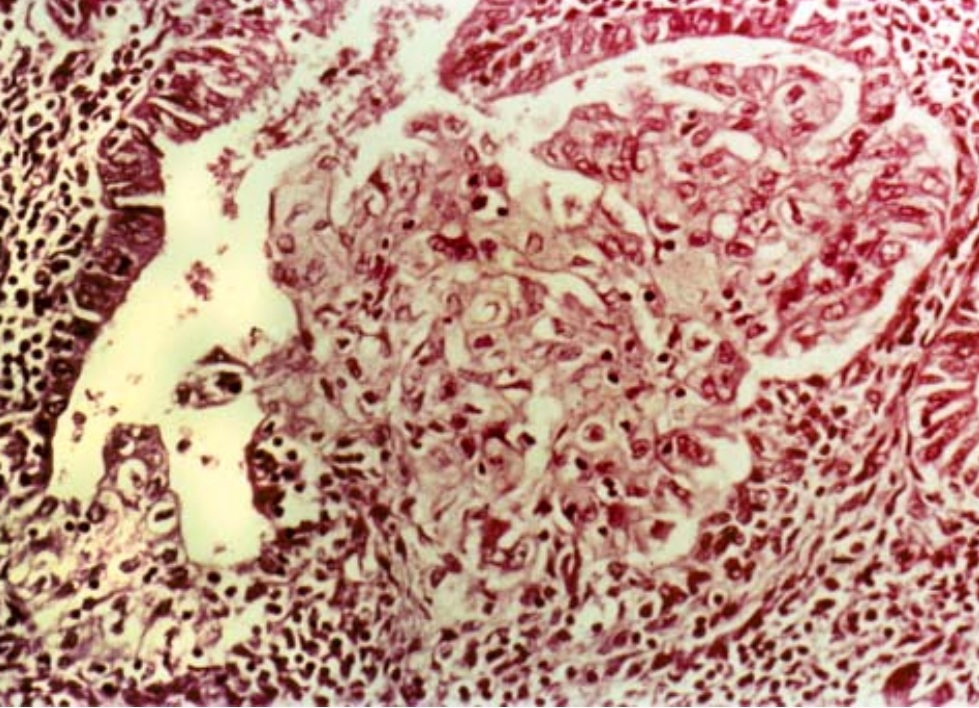


Рис. 4.23. Плоскоклітинна метаплазія ендометрія

**Війчаста (трубна) метаплазія** майже ніколи не виявляється в секреторному ендометрії, але може спостерігатися в 20 % випадків у проліферативній фазі, а також при більшості гіперпластичних станів ендометрія. Ендометріальні залози й поверхневий епітелій складаються переважно із війчастих клітин. Ці клітини звичайно мають еозинофільну або світлу цитоплазму і розміщуються на одному рівні, але інколи можуть виявляти стратифікацію й утворювати ситоподібну структуру (рис. 4.24). Цей доброякісний стан частіше спостерігається в постменопаузальному періоді. Інколи клітини війчастої метаплазії можуть виявляти ознаки архітектурної або клітинної атипії (атипова гіперплазія з війчастими клітинами).

**Папілярна синцитіальна метаплазія** спостерігається в поверхневому епітелії або інколи в поверхневих ендометріальних залозах. Клітини звичайно з еозинофільною цитоплазмою, невиразними межами, м'якими ядерними рисами, утворюють клітинні агрегати, бруньки і сосочкові структури, оточені нейтрофілами. Папілярна синцитіальна метаплазія може бути регенеративним феноменом після овуляторних або ановуляторних маткових кровотеч. Диференційний діагноз проводять з ендометріальною аденокарциномою ендометрія.

## Захворювання ендометрія

### Запальні й репаративні процеси

**Ендометрит** — запальний процес слизової оболонки матки, який супроводжується деструкцією і некрозами тканин.

**Гострий ендометрит** звичайно асоційований з пологами, мимовільним або штучним абортom чи внутрішньоматковими маніпуляціями. Збудниками ендометриту можуть бути специфічні й неспецифічні аеробні і анаеробні мікроорганізми та їхні асоціації (анаеробні стрептококи, *E. coli*, *Bacteroides*, *Pseudomonas* і, рідко, *Clostridium perfringens*, актиноміцети). В більшості випадків причиною ендометриту є інфекції, що передаються статевим шляхом.

**Макроскопічне дослідження:** слизова оболонка матки виглядає роздутою, набряклою, з гнійним ексудатом на поверхні, виразками при особливо вірулентній інфекції, інфільтрацією міометрія. У тяжких випадках (при гострій висхідній тазовій інфекції) може розвиватись інфільтрація параметріїв, тромбофлебіт вен матки і таза.

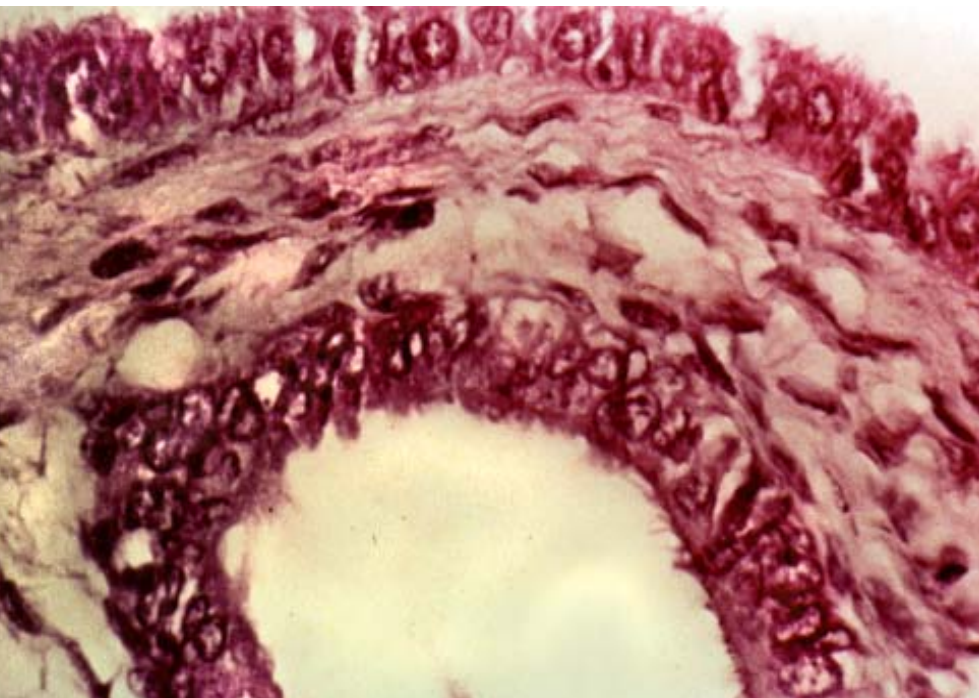


Рис. 4.24. Війчаста (трубна) метаплазія ендометрія. Війчасті епітеліальні клітини залоз з еозинофільною цитоплазмою

**Етіологічна класифікація ендометритів**

|                        |                 |
|------------------------|-----------------|
| Гонококовий            | Післяпологовий  |
| Хламідійний            | Післяабортний   |
| Уреаплазмовий          | Гранулематозний |
| Цитомегаловірусний     | Неспецифічний   |
| Герпетичний            | (хронічний)     |
| Ендометрит на фоні ВМС |                 |

При *мікроскопічному дослідженні* спостерігається дифузна інфільтрація стромы поліморфноядерними нейтрофілами, її набряк, накопичення лейкоцитів у просвіті залоз, розширення судин. Гістопатологічні зміни при ендометриті асоційовані з його причиною. Гонококовий і хламідійний ендометрит характеризується розширенням залоз, наповнених екссудатом, наявністю плазматичних клітин і нейтрофілів у поверхневому епітелії ендометрія (рис. 4.25). Переконливими гістопатологічними доказами гострого ендометри-ту є інвазія запальних клітин у залозистий епітелій з його деструкцією, накопичення гною в просвіті залоз (при гострій висхідній тазовій інфекції).

*Лікування* полягає в етіотропній активній антибак-теріальній і дезінтоксикаційній терапії.

**Хронічний ендометрит** може розвиватися при користуванні ВМС, залишках гестаційної тканини (гіа-лінізована децидуальна оболонка, залишки ворсинок), туберкульозі, субмукозній міомі матки.

*Макроскопічне дослідження:* ендометрій виглядає блідим і стовщеним.

*Мікроскопічне дослідження:* виявляються ознаки хронічного запального процесу: лімфоцитарна і плаз-моцитарна інфільтрація (лімфоцити і лімфоїдні фоліку-ли в нормі наявні в ендометрії протягом менструаль-ного циклу), набряк стромы і скупчення судин (рис. 4.26). Іншими «запальними» клітинами можуть бути нейтрофіли (у поверхневому епітелії і просвіті залоз), інколи з утворенням мікроабсцесів, субепітеліальним лімфоцитарним інфільтратом; стромальні гістіоцити, навантажені гемосидерином; і, рідко, еозинофіли. На-бряк супроводжується підвищенням щільності стромы, утворенням палісаду стромальних клітин навколо за-

лоз, предецидуальноподібними змінами стромальних клітин, стромальними некрозами, фібриновими тромба-ми в судинах.

При хронічному ендометриті циклічні зміни ендометрія є недостатньо виразними, що робить неможли-вим гістологічний контроль за днями менструального циклу.

Інші епітеліальні зміни можуть включати плоско-клітинну метаплазію, утворення морул, регенеративні зміни (стратифікація клітин), зростання об'єму еозино-фільної цитоплазми, наявність виразних ядерець, ніжнодисперсного хроматину, мітотичних фігур.

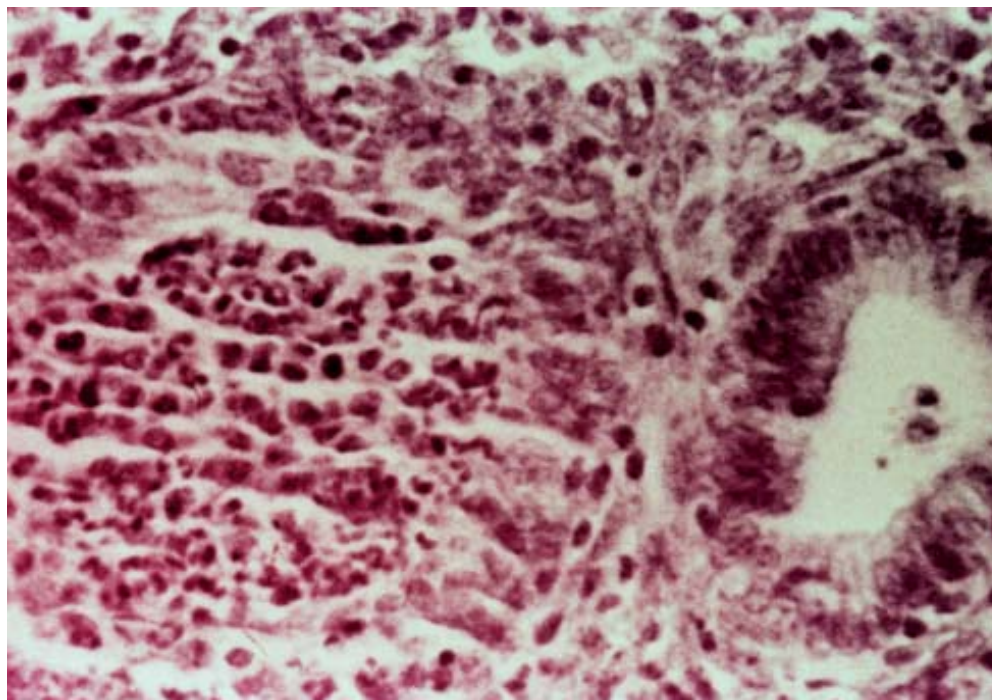
При **хронічному хламідійному ендометриті** зміни звичайно є неспецифічними. Підтвердити діагноз може виявлення щільного дифузного плазмочитарного і лім-фоцитарного інфільтрату, стромальних лімфоїдних фо-лікулів з трансформованими лімфоцитами, стромаль-них некрозів і репаративної атипії. В деяких випадках можуть бути ідентифіковані хламідійні інклюзійні тільця, але звичайно для їх ідентифікації потрібний імю-ногістохімічний аналіз.

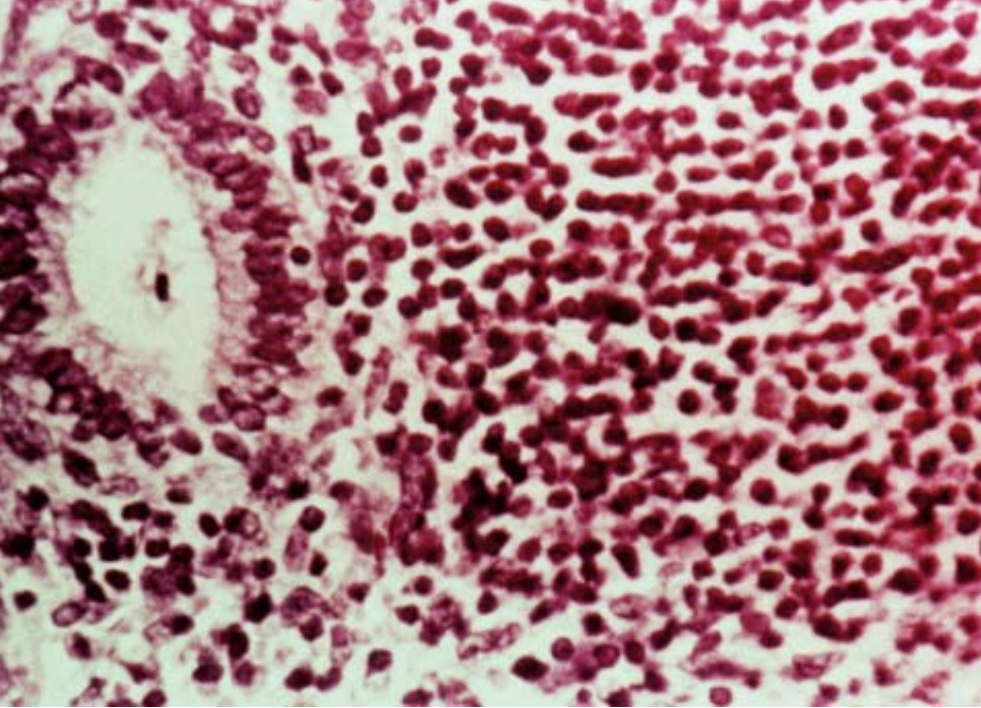
**Уреаплазмовий ендометрит** — хронічний ендомет-рит, асоційований з інфекцією, спричиненою *Urea- plasma urealiticum*. Основною скаргою у таких пацієн-ток може бути безплідність (частіше, ніж симптоми за-пальних захворювань органів таза). Гістологічні риси хронічного уреаплазмового ендометри-ту включають «клаптики» осередків ненекротизуючого запалення; невелику кількість окремих груп лімфоцитів і гістіо-цитів; тенденцію до локалізації запального процесу безпосередньо біля основи поверхневого епітелію або поблизу стромального простору з залозами. Відзна-чається набряк стромы, трапляються веретеноподібні клітини, які є свідченням репаративного процесу.

**Туберкульозний ендометрит** — розвивається вто-ринно при туберкульозі маткових труб.

*Мікроскопічне дослідження:* відзначається утво-рення туберкульозних гранульом в ендометрії. У центрі гранульоми розміщується зона казеозного некрозу; в некротичній тканині виявляються мікобактерії (баци-ли Коха). Навколо зони некрозу локалізуються епіте-ліальні клітини. Злиття цитоплазм деяких епітеліо-цитів призводить до утворення велетенських клітин Лангганса (рис. 4.27). Клітини Лангганса оточує зона

**Рис. 4.25.** Гострий ендометрит. Ек-ссудат в розширених залозах





**Рис. 4.26.** Хронічний ендометрит. Лімфо- і плазмоцитарна інфільтрація ендометрія

лімфо- і плазмоцитів (гранулематозний ендометрит).

**Актиномікозний ендометрит** — рідкісне ускладнення, яке пов'язують з використанням внутрішньоматкових контрацептивів. Клінічно захворювання проявляється аномальними матковими кровотечами.

**Гістологічне дослідження:** крім типових ознак запального процесу (плазмоцитарна інфільтрація), виявляються так звані «сірчані гранули» з центральними розгалуженими волокнами. Ці гранули складаються з колоній грампозитивних мікроорганізмів, оточених інфільтратом з нейтрофілів (рис. 4.28).

**Диференційний діагноз** проводять з так званими псевдоактиномікозними радіальними гранулами — тканинною відповіддю на наявність ВМС. Вони містять нейтральні глікопротеїни, ліпіди, кальцій і характеризуються відсутністю центральних розгалужених актиномікозних волокон.

**Цитомегаловірусний ендометрит** частіше спостерігається при вагітності і може призводити до перинатальної захворюваності та смертності. При *мікроскопічному дослідженні* типові ознаки цитомегаловірусного ураження ендометрія виявляються досить рідко.

**Діагноз** базується на виявленні типових інтрадер-

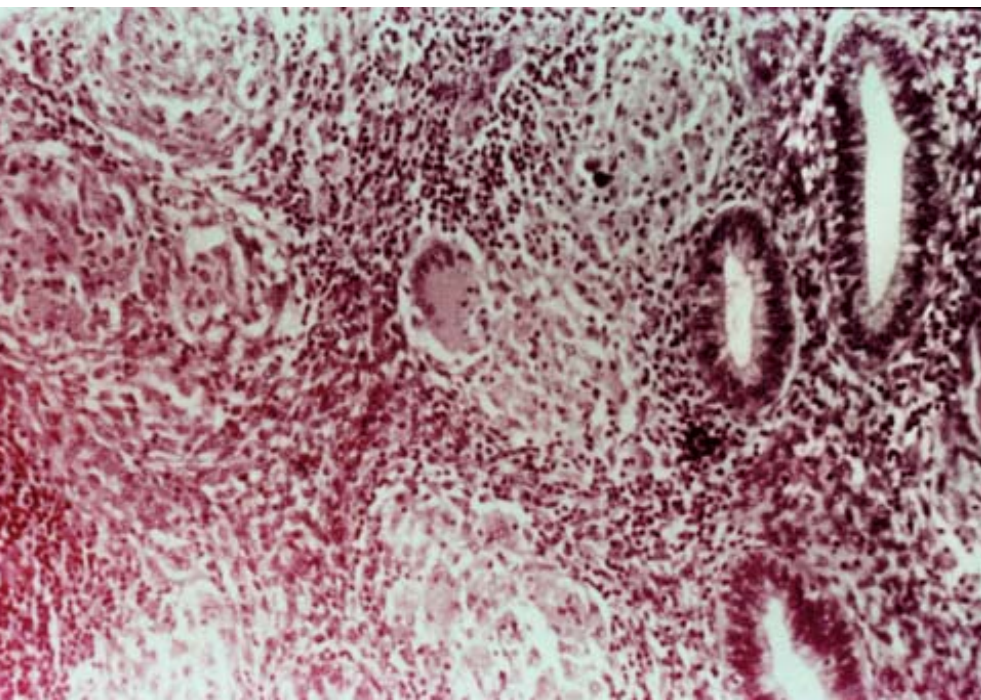
них інклюзійних тілець у клітинах ендометріальних залоз (рис. 4.29). Строма може містити значну кількість лімфоцитів, лімфоїдних фолікулів з гермінальними центрами і плазматичних клітин.

**Герпетичний ендометрит** є рідкісним і може бути асоційованим з герпетичним цервіцитом або дисемінованою герпесвірусною інфекцією. Типові мікроскопічні риси включають розповсюджені некрози і гостре запалення, мультіядерні велетенські клітини з ядрами, що нагадують «матове скло» і внутрішньоядерними включеннями. Стромальні, епітеліальні й ендотеліальні клітини є імунореактивними до вірусу простого герпесу в деяких випадках.

**Диференційний діагноз** проводять з гестаційними змінами в ендометрії.

**Постменопаузальний ендометрит** розвивається в жінок у постменопаузі на фоні атрофічних змін ендометрія і може бути причиною маткових кровотеч.

**Мікроскопічне дослідження:** виявляються неактивний ендометрій, товстостінні кальцифіковані судини, стромальна інфільтрація лімфоцитами і плазматичними клітинами, локальна плоскоклітинна метаплазія поверхневого епітелію (крайній варіант — «іхтіоз матки»).



**Рис. 4.27.** Туберкульозний ендометрит. Гранульоми (групи епітеліоїдних клітин), оточені зоною лімфоцитів і плазмоцитів



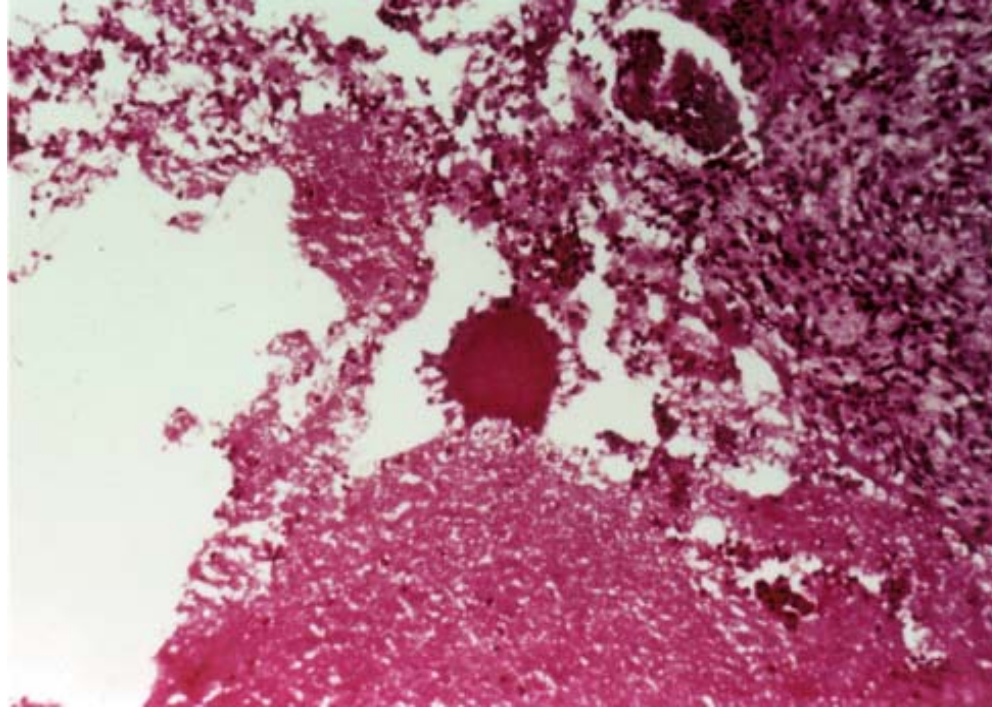


Рис. 4.28. Актиномікозний ендометрит. «Сірчана гранула» (червона пляма) в центрі мікропрепарату

**Локальний некротизуючий ендометрит** може бути діагностований у жінок в постменопаузі, які скаржаться на аномальні маткові кровотечі. Захворювання характеризується локальним запальним інфільтратом з лімфоцитів і нейтрофілів навколо деяких залоз. Інфільтрат потрапляє в просвіт залоз, спричинюючи їх розрив або частковий некроз залозистого епітелію (прихований абсцес).

Лікування хронічного ендометриту залежить від причини захворювання (раціональна антибактеріальна терапія, вишкрібання порожнини матки за показаннями).

**Малакоплагія** виявляється у жінок в постменопаузі, що мають аномальні кров'яні виділення зі статевих шляхів. У деяких випадках може відзначатися синхронне ураження інших частин жіночого генітального тракту (шийка матки, широкі зв'язки тощо). Ендометрій є значно стовщеним, вузлуватим або поліпоїдним, м'яким, жовтуватим або коричнюватим, з локальними геморагіями.

**Мікроскопічне дослідження:** виявляються смуги гістіоцитів з рясною зернистою цитоплазмою (клітини *Hansemann*), тільця *Michaelis — Gutmann*, внутрішньоклітинні бацили, різноманітні «запальні» клітини.

**Посткюретажні репаративні зміни.** Посткюретажна репаративна атипія може бути виразною і розповсюджуватися на поверхневий і залозистий епітелій. Реактивні клітини можуть бути збільшеними, з гіперхромними ядрами і виразними ядерцями, деякі з них — цвяхоподібної форми. Інколи може виявлятися сосочкова синцитіальна метаплазія.

**Діагноз** базується на анамнестичних даних (недавнє вишкрібання порожнини матки), поверхневому розповсюдженні змін, відсутності значних проявів архітектурної атипії.

**Еозинофільний інфільтрат** в ендометрії і міометрії звичайно свідчить про недавню локальну операцію (кілька днів або тижнів після кюретажу матки).

**Зміни в ендометрії на фоні ВМС.** Зміни в ендометрії, пов'язані з використанням ВМС, залежать від типу контрацептиву, тривалості його застосування і включають хронічний ендометрит (в асоціації з сальпінгітом і тубооваріальним абсцесом або без них), плоскоклітинну метаплазію, репаративну цвяхоклітинну метаплазію, міжзалозисту або залозисто-стромальну диссинхронію. Прогестиноподібні зміни (атрофія залоз, децидуалізація строми) спостерігаються при застосуванні ВМС, що вивільняють прогестерон («Міре-

Рис. 4.29. Ендометрит при цитомегаловірусній інфекції. Інклюзійне тільце в епітеліальній клітині залози

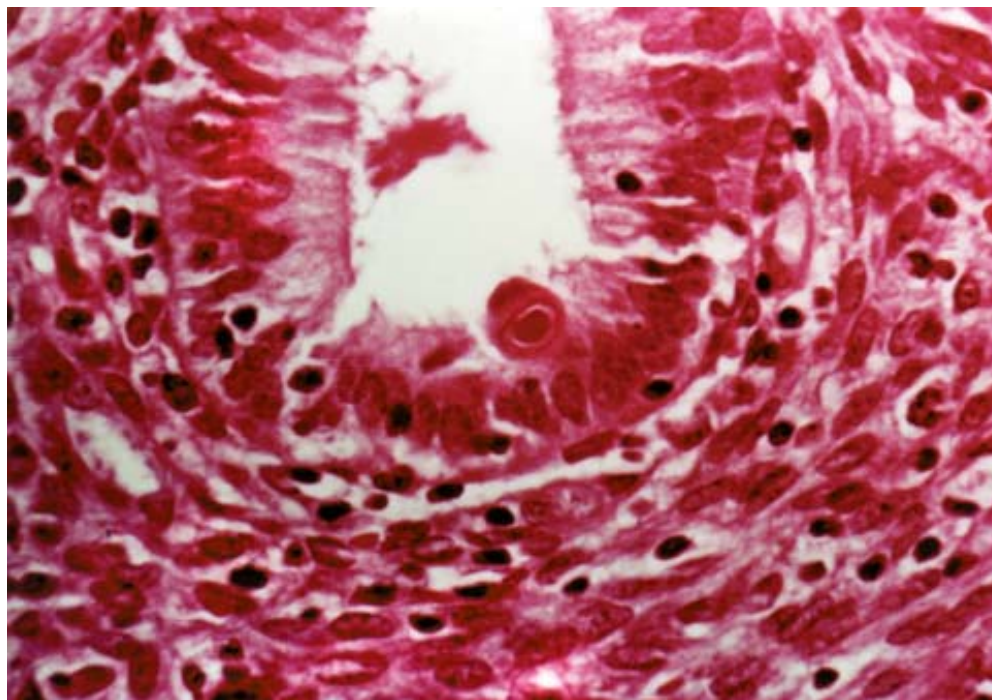




Рис. 4.30. Поліп ендометрія з локалізацією у дні матки

на» тощо). Ускладненням внутрішньоматкової контрацепції, як уже зазначалося, може бути розвиток актинмікозного ендометриту.

**Поліп ендометрія** — локалізоване розростання ендометріальних залоз і стромы, що виступає над поверхнею ендометрія («вогнищева гіперплазія ендометрія»). Поліпи звичайно м'які, гнучкі, можуть бути поодинокими або численними; їх діаметр коливається від кількох міліметрів до кількох сантиметрів. Поліпи можуть мати широку основу або тонку ніжку. Інколи великий поліп може займати всю порожнину матки. Утворення численних маленьких поліпів у порожнині матки — доброякісний стан, що дістав назву *поліпноїдної гіперплазії ендометрія*.

*Етіологія і гістогенез* поліпів до цього часу є дискусійними. Фактором ризику розвитку поліпів ендометрія можуть бути гіперестрогенія, терапія естрогенами, лікування тамоксифеном.

Більшість поліпів виникає у дні матки — зоні, менш чутливій до циклічних гормональних змін (рис. 4.30). Вважають, що поліп розвивається з базального шару ендометрія і може бути предиктором малігнізуючих змін. Частота злоякісної трансформації поліпа ендомет-

рія дорівнює 0,5–3,7%, а у 50% жінок з раком ендометрія в анамнезі були доброякісні ендометріальні поліпи.

*Частота.* Поліпи ідентифікуються в 10–24% випадків біопсії ендометрія. Середній вік хворих — звичайно п'ятий десяток життя (40–49 років). У репродуктивному віці поліпи виявляються у 20–25% жінок; у постменопаузі частіше фіброзні поліпи, у репродуктивному віці — залозисті.

*Клініка і діагностика.* Більшість поліпів є безсимптомними. Великі поліпи часом можуть бути причиною безплідності (маткова форма). В решті випадків хворі скаржаться на ациклічні маткові кровотечі (менорагія, передменструальна і постменструальна «мазанина»). Клінічно неможливо визначити причину аномальної маткової кровотечі (поліп або гіперплазія ендометрія). Інколи великий поліп може виглядати крізь матковий зів. Поверхня його бархатиста, колір червоний, рожевий або сірувато-коричнюватий.

*Гістопатологічне дослідження:* поліп складається з трьох основних компонентів: ендометріальних залоз, ендометріальної стромы і центрального судинного каналу. З трьох боків поліп вкритий епітелієм, ніжка утворена фіброзною стромою з товстостінними судинами (рис. 4.31). Судини поліпа, можливо, представлені

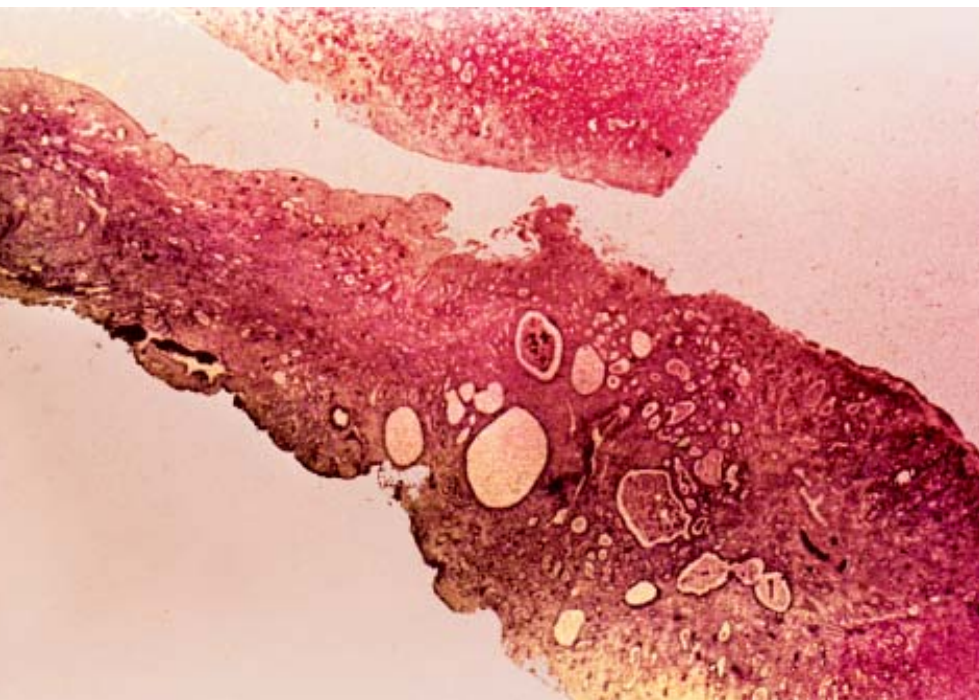
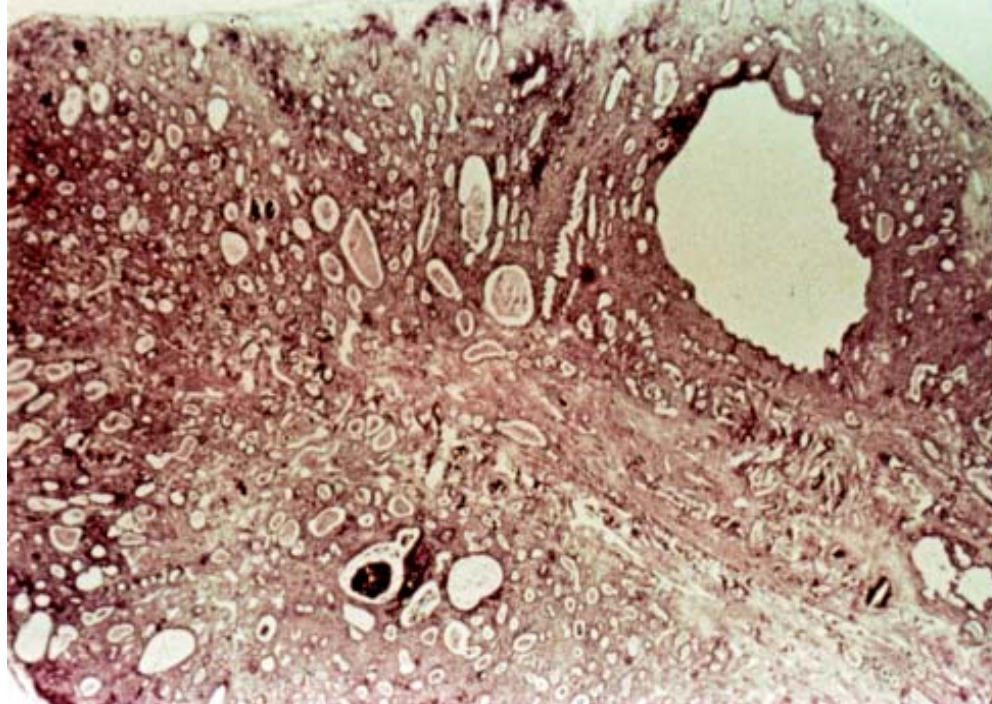


Рис. 4.31. Поліп ендометрія. Виразне фіброваскулярне ядро



**Рис. 4.32.** Поліп ендометрія. Виразка верхівки поліпа, розширення деяких залоз. Фіброваскулярне ядро поліпа містить велику артерію

однією зі спіральних артерій, які звичайно проходять у базальній зоні ендометрія. Верхівка поліпа може виявляти ознаки плоскоклітинної метаплазії, інфекції, вкриватися виразками (рис. 4.32).

Залежно від типу гістоструктури розглядають три типи поліпів:

- 1) залозисті (залозисто-кістозні);
- 2) залозисто-фіброзні;
- 3) фіброзні поліпи ендометрія.

Фіброзні поліпи звичайно є гормонально незалежними. Залозисто-фіброзні поліпи можуть бути вкриті функціональним епітелієм і в них можуть розвиватися проліферативні, в тому числі атипові (передракові) процеси.

Поліпи поділяють також на такі гістофізіологічні типи:

1) поліпи з функціонального епітелію (функціональні поліпи, або поліпи функціонального типу; їхня структура нагадує нормальний циклічний ендометрій) становлять близько 1/3 всіх поліпів (рис. 4.33);

2) поліпи з незрілого епітелію, який не відповідає на циклічні гормональні впливи, в тому числі на дію прогестерону (2/3 усіх поліпів). Незрілий ендометрій відрізняється від нормального ендометрія і часто ви-

являє картину простої (кістозної) гіперплазії (нагадує «швейцарський сир») або аденоматозної гіперплазії протягом усього менструального циклу. Інколи структура поліпа може нагадувати атрофічний ендометрій (низький циліндричний або кубоїдальний епітелій, як у постменопаузальному ендометрії);

3) аденоматозні поліпи, які утворені з ендометрію та гладких м'язових волокон.

Лікування поліпів ендометрія полягає у їх хірургічному видаленні (кюретаж або, краще, гістерорезектоскопія з контролем повноти видалення поліпа й кровотечі з його судинної ніжки) з обов'язковим гістологічним дослідженням усього ендометрія (можливість супровідної гіперплазії або раку ендометрія). При фіброзних поліпах подальше гормональне лікування не проводиться. При залозистих (залозисто-кістозних) і залозисто-фіброзних поліпах функціонального типу, а також при поєднанні поліпів із гіперплазією ендометрія, після хірургічного лікування рекомендується гормональна терапія, як при гіперплазії ендометрія. Вважають, що гормональна терапія після хірургічного видалення поліпа не є обов'язковою у разі функціонального поліпа, ендометрій якого відповідає фазі менструального циклу.



**Рис. 4.33.** Поліп ендометрія. Ендометрій у пізній секреторній фазі (ефект кюретажу)

## Гіперпластичні захворювання

**Порушення проліферації ендометрія** представлено перебільшенням фізіологічних змін у проліферативну фазу циклу у відповідь на естрогенну стимуляцію. На відміну від нормального ендометрія в фазу проліферації, гіперплазія ендометрія має варіабельну гістологічну картину. Залози звичайної структури чергуються з залозами з виразними архітектурними аномаліями. Співвідношення залози/stroma більше 1:1, але з локальними варіаціями. Залози можуть бути прямими або звивистими, з бруньками або з біфуркацією. Деякі залози можуть бути кістозно розширеними. Хоча залозистий епітелій стратифікований, з розсіяними мітозами, суттєвих ознак клітинної атипії не спостерігається. Stroma звичайно є щільною, з фокусами папілярно-синцитіальної метаплазії в неменструюючих ділянках.

**Гіперплазія ендометрія** — дискусійний термін, яким визначають проліферативні зміни ендометріальних залоз і стромі внаслідок постійної і тривалої естрогенної стимуляції ендометрія. Заплутаний набір діагностичних термінів був запропонований, відкинутий і знову введений протягом останніх 30 років, тому гінекологи і патологи стикаються з певними труднощами при визначенні діагнозу.

**Етіологія та патогенез.** Гіперплазія ендометрія часто пов'язана з гіперестрогенією (наприклад, при екзогенному введенні естрогенів, синдромі полікістозних яєчників, ожирінні). Естрогенна стимуляція ендометрія призводить до проліферації ендометріальних залоз і стромі, як це спостерігається і в нормальному ендометрії протягом I фази менструального циклу. Рецептори естрадіолу є відповідальними за перенесення сигналів до внутрішньоклітинних органел, які синтезують білки (фактори росту) — месенджери РНК. За відсутності прогестерону (ановуляція, естрогенпродукуючі пухлини, аномальний метаболізм естрогенів при ожирінні, терапія естрогенами) стимуляція проліферації ендометрія є постійною й безперервною, що призводить до гіперпластичних змін.

Останніми дослідженнями було встановлено, що при аденоматозній гіперплазії ендометрія вміст рецепторів епідермального фактора росту втричі вищий, ніж у нормальному ендометрії.

Справжній премалігнізуючий потенціал гіперплазії ендометрія залишається нез'ясованим. Наводяться дані, що у 10 % жінок з аденокарциномою ендометрія в анамнезі була його гіперплазія. Але аденокарциноми, асоційовані з гіперплазією ендометрія, звичайно мають сприятливий прогноз (I стадія раку ендометрія) з поверхневою інвазією в міометрій або без неї.

**Частота.** Гіперплазія ендометрія часто виявляється у жінок в перименопаузі, які мали в анамнезі аномальні маткові кровотечі внаслідок ановуляторних циклів.

**Клініка і діагностика.** Пацієнтки можуть скаржитись на посилення менструальної кровотечі (звичайно перименопаузальні менструації мають інтермітуючий характер: «стрибок» і «затримка»).

**Макроскопічне дослідження:** ендометрій виглядає тов-

стим (товщина більше 5 мм), бархатистим, кремово-жовтим, інколи поліпoidним.

**Діагноз** гіперплазії або поліпа ендометрія базується на даних анамнезу, клінічної картини, сонографічного дослідження (товщина ендометрія в постменопаузі в нормі < 5 мм), гістоскопії і підтверджується даними гістологічного дослідження ендометрія, одержаними шляхом аспіраційної біопсії або (краще) роздільного діагностичного вишкрібання порожнини матки.

**Класифікація.** Згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства гінекологічних патологів, ВООЗ затверджено нову класифікацію гіперплазій ендометрія, яка включає 4 основні стани: проста гіперплазія, складна гіперплазія, атипова проста гіперплазія, атипова складна гіперплазія.

У вітчизняній літературі традиційно використовується інша класифікація гіперпластичних процесів ендометрія (Желєзнов Б. І., 1978; Савельєва Г. М., Серов В. Н., 1980): залозиста гіперплазія ендометрія; залозисто-кістозна гіперплазія ендометрія; атипова гіперплазія (синонім — аденоматоз, аденоматозна гіперплазія); поліпи ендометрія.

Залозиста і залозисто-кістозна гіперплазія — це, по суті, один і той самий процес, виражений у різному ступені (відповідно до класифікації ВООЗ — це проста гіперплазія ендометрія). Виділяють дифузну і вогнищеву форми гіперплазії. Вітчизняні фахівці залозисту, залозисто-кістозну гіперплазію і поліпи ендометрія вважають *фоновими процесами*, а атипову гіперплазію (аденоматозну гіперплазію, аденоматоз) — *передраковим станом ендометрія*.

У сучасній англомовній літературі, навпаки, розділяють аденоматоз (структурна атипія залоз — порушення їх форми, скупчення, розгалуження, зменшення стромального компонента) й атипову гіперплазію (основною її рисою є клітинна атипія — порушення форми клітин, ядерний плеоморфізм, наявність великих ядер з виразними ядерцями, порушення полярності клітин, численні аномальні мітози). Експерти ВООЗ вважають передраковим процесом лише атипову гіперплазію (гіперплазія ендометрія з клітинною атипією). Аденоматозна гіперплазія (аденоматоз) відповідає терміну «складна гіперплазія ендометрія»; вона може мати або не мати ознак клітинної атипії (тобто може бути або не бути передраковим процесом).

Важливими прогностичними ознаками є ступінь архітектурної атипії (легкий, помірний тяжкий), ступінь клітинної атипії (легкий, помірний тяжкий), а також розповсюдженість процесу (локальна, мультифокальна або дифузна гіперплазія).

**Клітинна атипія** характеризується ядерними змінами (розширення ядра, його круглі контури, варіації розмірів і форми, гіперхроматизм, виразні ядерця, втрата полярності клітин). Ядерні зміни часто поєднуються з підвищенням об'єму еозинофільної цитоплазми.

Гістопатологічні зміни при будь-якому типі гіперплазії ендометрія можуть бути варіабельними.

**Проста гіперплазія ендометрія** (кістозна, залозисто-кістозна, залозиста — за попередньою класифікацією) характеризується зростанням кількості ендометріальних залоз, легким або помірним ступенем архітектурної атипії.

Ендометріальні залози великі, кістозно розширені, утворюють прості геометричні фігури. Клітини залоз-

##### Гістопатологічні зміни при гіперплазії ендометрія

Міжзалозисті сосочки з «ядром» зі сполучної тканини  
Стратифікація клітин, міжклітинні містки, облітерація просвіту залоз

Поєднані метапластичні риси

Поєднані секреторні зміни (вакуолі з глікогеном під і над ядрами, які утворюються під дією жовтого тіла)

Локальні менструальноподібні зміни (компактна строма, ядерний детрит, регенеруюча поверхня епітелію)

Дилатація і тромбоз ендометріальних судин або локальні інфарктоподібні некрози

Стромальні «пінні» клітини (більш характерні для аденокарциноми)

Синхронна аденокарцинома

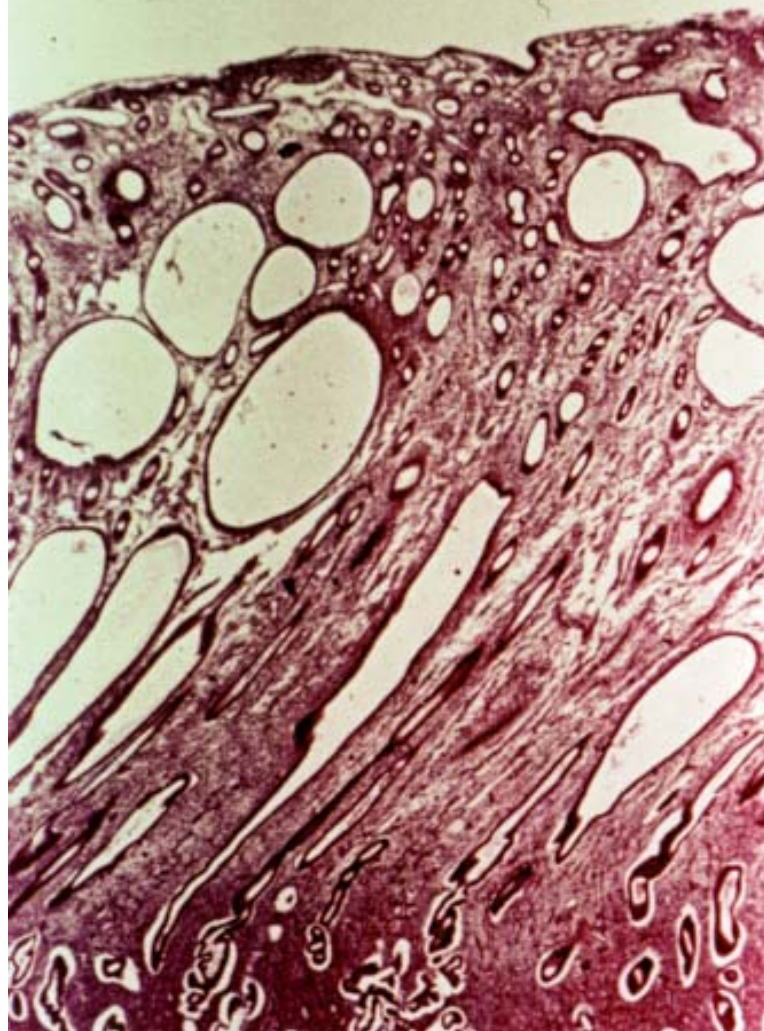


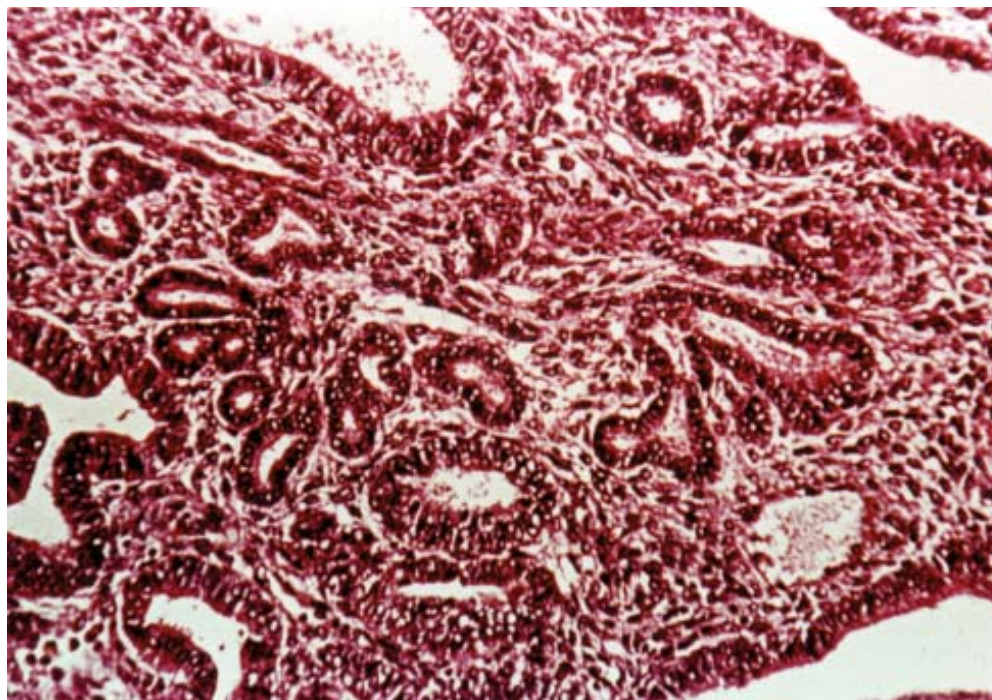
Рис. 4.34. Проста гіперплазія ендометрія. Стовщення ендометрія, розширення залоз, виразна строма

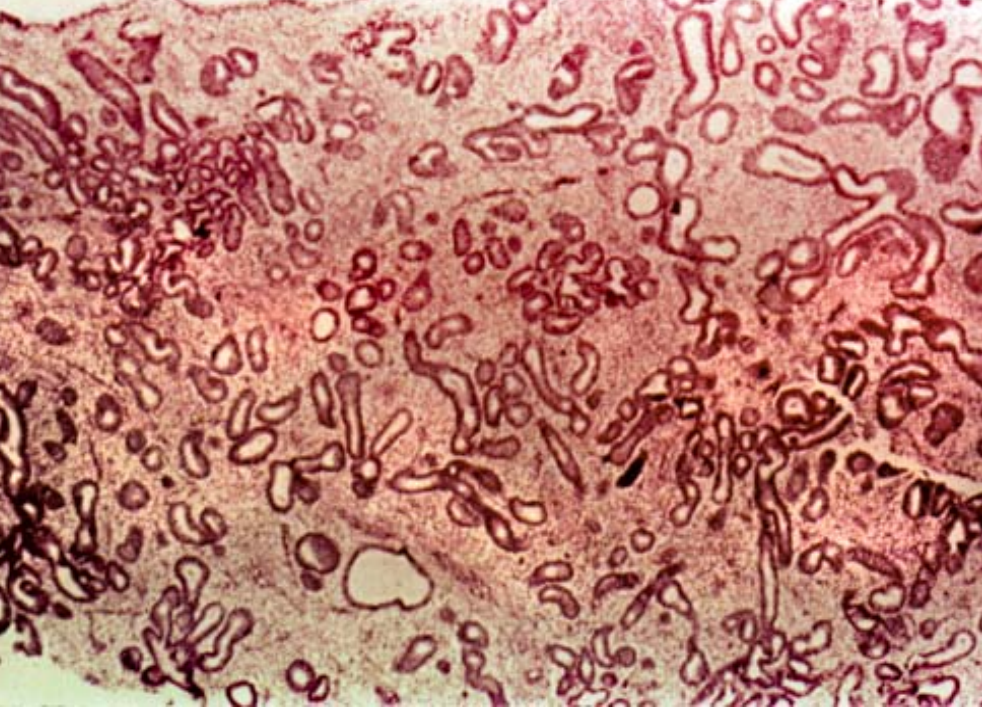
зистого епітелію витягнуті, псевдостратифіковані, ядра розміщені перпендикулярно до базальної мембрани. Інколи трапляються мітотичні фігури. Часто можна помітити ознаки плоскоклітинної або трубної метаплазії епітелію. Строма компактна, представлена виразними веретеноподібними клітинами. Співвідношення залози/строма більше 1:1 (рис. 4.34).

**Складна гіперплазія ендометрія** (аденоматозна — за попередньою класифікацією) характеризується складністю і розмаїтістю будови залоз (рис. 4.35): збільшенням кількості залоз з нерівними контурами, бруньками і гілками, тобто архітектурною атипією (рис. 4.36). Ці зміни можуть бути вогнищевими або дифузними (рис. 4.37). Клітини в залозах можуть бути витягнутими або круглими, стратифікованими або псевдостратифікованими. Клітинна строма інколи з набряком; кількість її зменшується. Можуть з'являтися «пінні» клітини — веретеноподібні стромальні клітини з маленьким центральним розміщенням ядром, вакуолізованою цитоплазмою й чіткими клітинними межами.

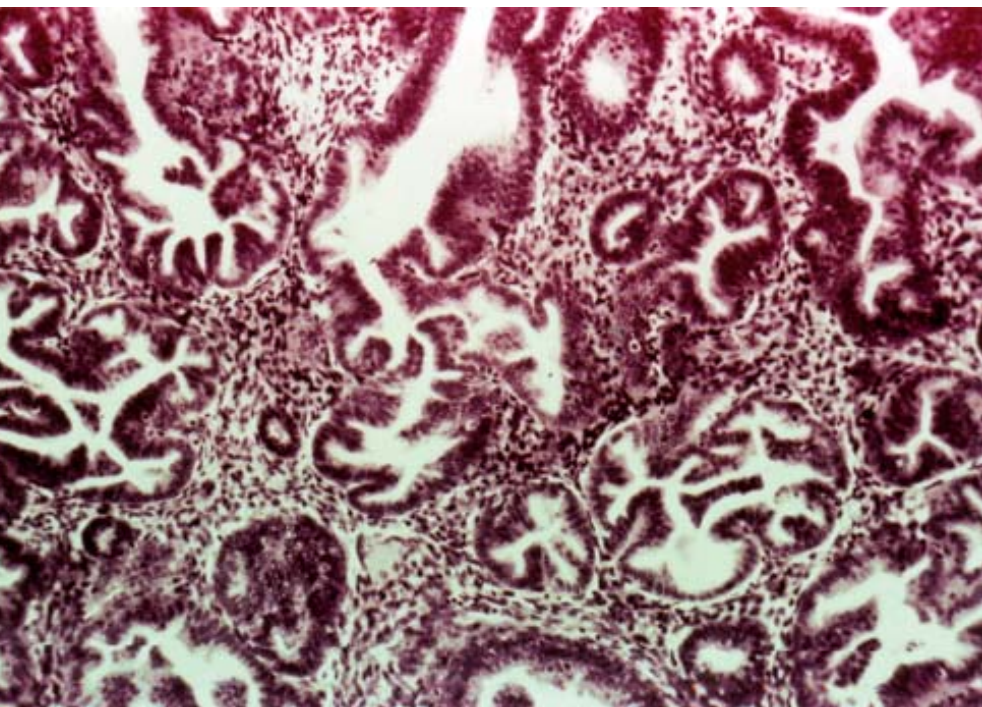
**Атипова гіперплазія ендометрія** характеризується скупченням вельми розгалужених неправильної форми залоз, залоз з бруньками (архітектурна атипія) (рис. 4.38). Співвідношення залози/строма може збільшуватися до 10:1. Найбільш суттєвою рисою атипової гіперплазії ендометрія є ознаки клітинної атипії залозистого епітелію (втрата полярності клітин, виразна стратифікація, еозинофільна цитоплазма, круглі ядра з ніжним або грубим хроматином і виразними ядерцями) (рис. 4.39). Ядра клітин значно більші, ніж звичайно в проліферативну фазу циклу (рис. 4.40). Спостерігаються численні аномальні мітози. Виділяють легку, помірну і тяжку атипію.

Рис. 4.35. Складна гіперплазія ендометрія. Брунькоподібні і пальце-подібні виступи залоз у строму

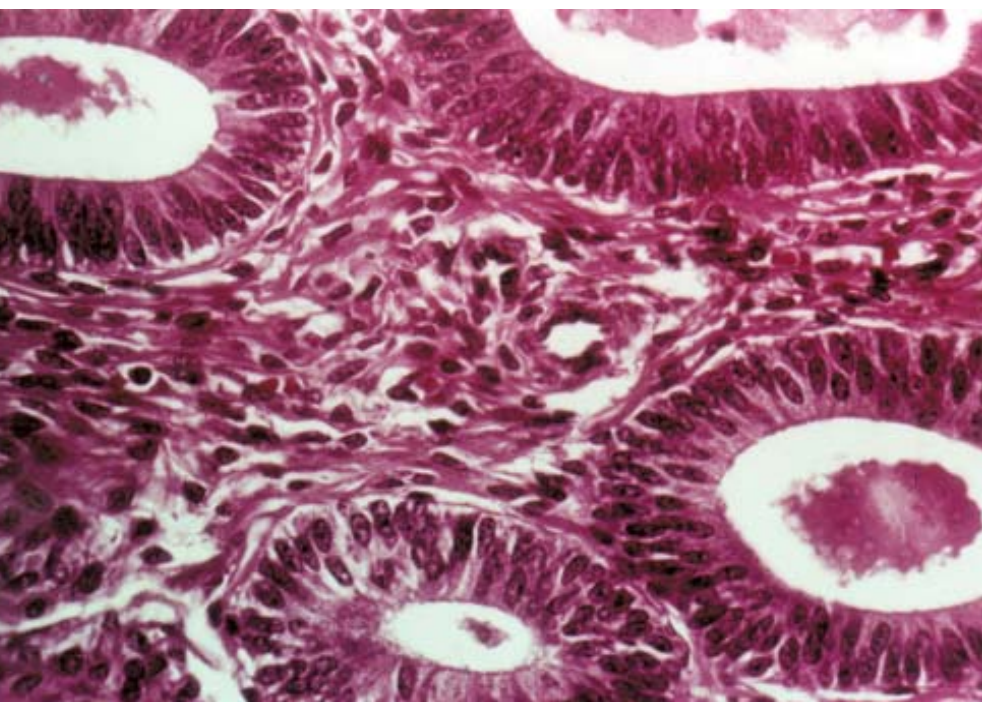




*Рис. 4.36.* Складна дифузна гіперплазія ендометрія



*Рис. 4.37.* Складна гіперплазія ендометрія. Розгалужені залози, сосочкові виступи в стромі



*Рис. 4.38.* Атипова гіперплазія ендометрія. Розширені тісно розміщені залози, розділені стромою

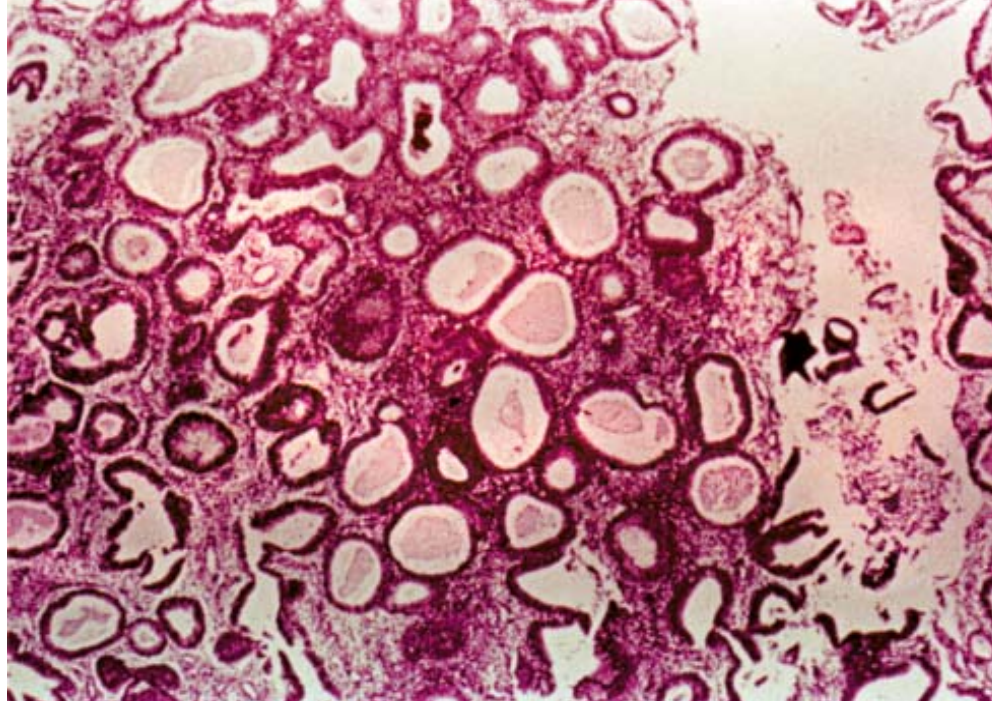


Рис. 4.39. Атипова гіперплазія ендометрія. Скупчення розширених залоз

*Легка атипія* характеризується незначним скупченням залоз: міжзалозисті папілярні сосочки із сполучнотканинною серцевиною трапляються нечасто; клітини радіально орієнтовані, тільки з локальною втратою полярності: клітинна атипія мінімальна.

*Тяжка атипія* супроводжується картиною щільно наповнених («спина до спини») залоз, складним рисунком міжзалозистих сосочків (решетоподібна структура), повною втратою полярності, виразним ступенем атипії клітин. У цих випадках можливі труднощі при диференційній діагностиці з аденокарциномою (*carcinoma in situ*, або стадія Tis за класифікацією TNM; рис. 4.41, 4.42).

*Помірна атипія* має проміжні гістопатологічні риси між легкою і тяжкою атипією.

*Диференційний діагноз* при простій гіперплазії проводять з кістозними змінами в атрофічному постменопаузальному ендометрії (у цьому випадку епітелій є неактивним, а строма — фіброзною); з епітеліальними метаплазіями, високодиференційованою аденокарциномою ендометрія (при атиповій гіперплазії). На користь аденокарциноми свідчать злиті, хаотично розміщені залози, з'єднання просвітів залоз, решетоподібна структура залоз, виразний (2–3-й) ступінь ядерного

плеоморфізму, виразні ядерця, десмопластична строма, некрози, численні мітотичні фігури, атипові мітози.

*Лікування* гіперплазії ендометрія залежить від ступеня атипових змін, поєднаної патології, віку пацієнтки та її репродуктивних намірів. За відсутності атипових змін лікування може бути консервативним (комбіновані оральні контрацептиви, прогестини, індукція овуляції). Оперативне лікування включає вишкрібання порожнини матки, абляцію або резекцію ендометрія, гістеректомію. При атиповій гіперплазії ендометрія перевага віддається гістеректомії, або, в якості альтернативного лікування, тривалій терапії високими дозами прогестинів («Депо-провера»).

*Прогноз.* Ризик розвитку раку ендометрія при гіперплазії (простій або складній) без клітинної атипії становить близько 2%. Так, малігнізуючий потенціал простої гіперплазії ендометрія дорівнює 1% (через 11 років). Спонтанна регресія простої гіперплазії можлива в 80% випадків. Частота злоякісного перетворення складної гіперплазії ендометрія без атипії дорівнює 3,5% через 8,3 років. Спонтанна регресія можлива в 79% випадків. Частота малігнізації атипової гіперплазії ендометрія становить 22,9% через 4,1 року, а спонтанної регресії — 58% випадків.

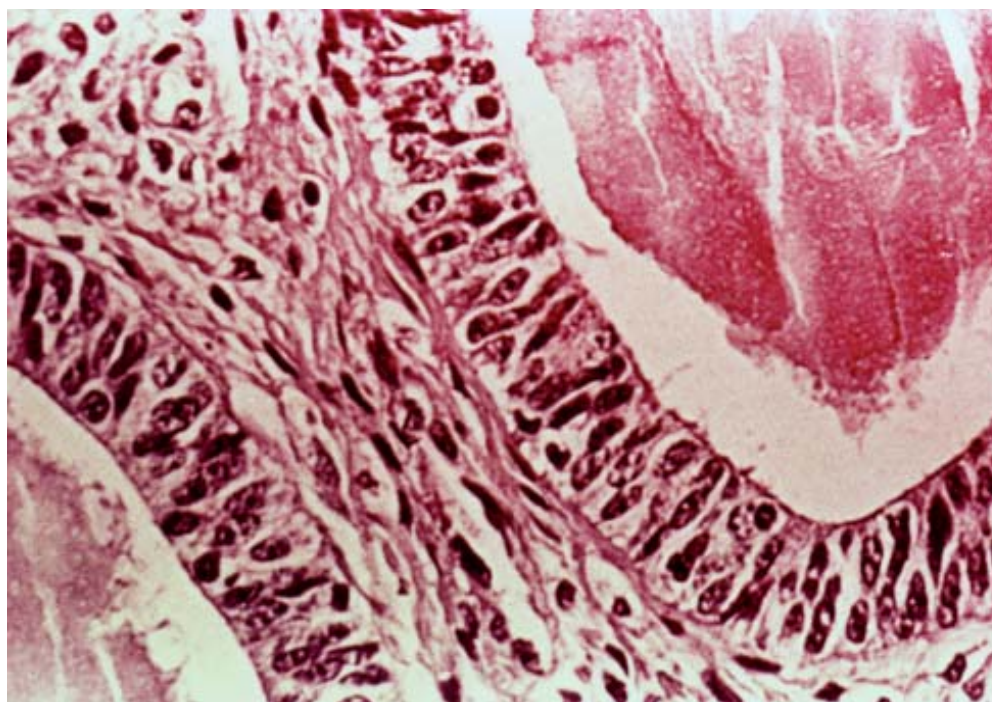
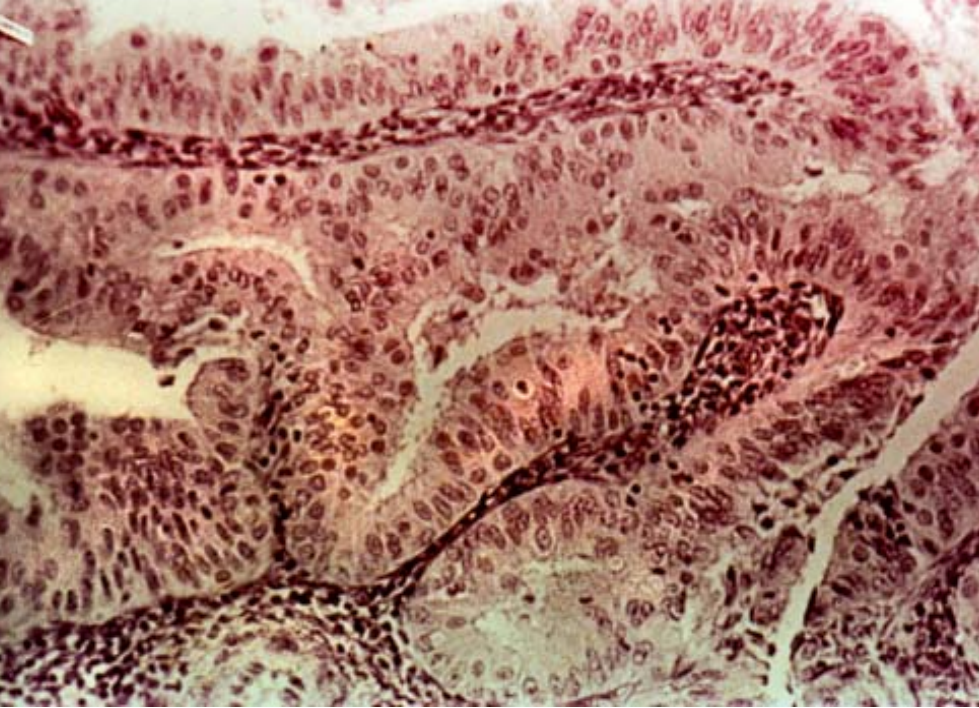
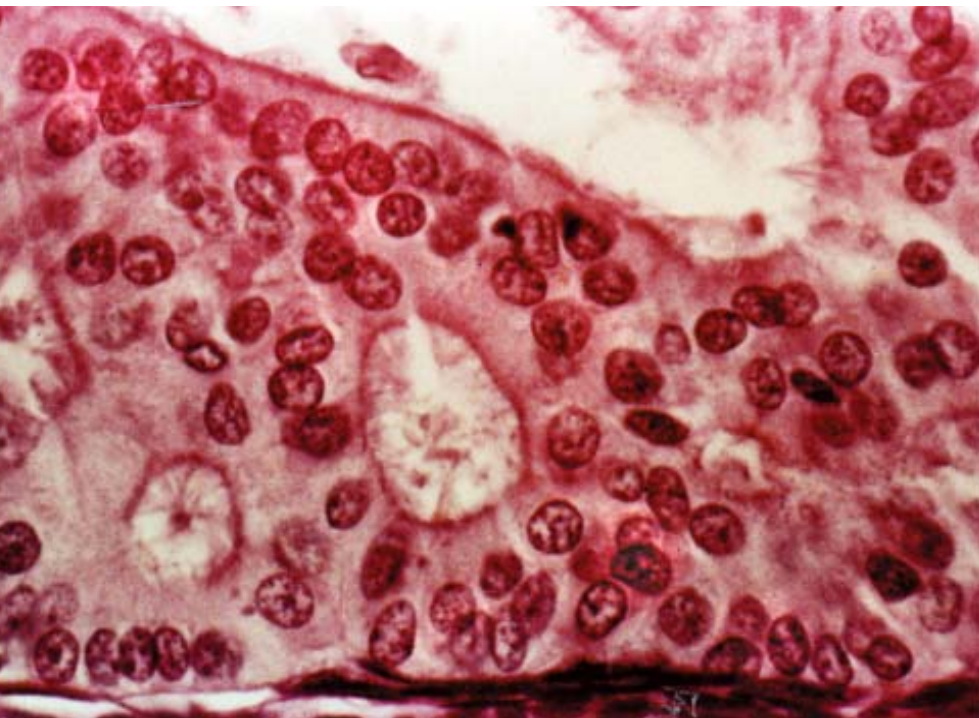


Рис. 4.40. Атипова гіперплазія ендометрія. Збільшення клітин епітелію залоз, розширення їхніх ядер



**Рис. 4.41.** Аденокарцинома *in situ*. Втрата полярності клітин, відокремлення клітин від базальної мембрани, міжзалозисті епітеліальні містки



**Рис. 4.42.** Аденокарцинома *in situ*, миготливий епітелій

## Рак ендометрія

У структурі онкологічної захворюваності органів репродуктивної системи переважають гормонозалежні пухлини. Рак ендометрія належить до гормонозалежних новоутворень, певну роль у розвитку яких відіграють генетичні фактори. Підтверджує цей факт належність раку ендометрія до так званих сімейних полінеоплазій, або сімейного ракового синдрому (симультанні злоякісні пухлини ендометрія, молочної залози, товстої кишки або шлунка).

Розглядають два основних патогенетичних варіанти розвитку раку ендометрія. Перший, естрогеннезалежний варіант, характеризується розвитком раку *de novo*, без попередньої гіперплазії ендометрія. Цей естрогеннезалежний рак звичайно є низькодиференційованим, більш агресивним (автономність, інвазивний

ріст, лімфогенне метастазування) і має гірший прогноз. При другому, естрогензалежному варіанті, рак ендометрія виникає внаслідок прогресії його предикторів — переважно атипової гіперплазії ендометрія — під впливом стимуляції естрогенами. Цей тип раку звичайно є високодиференційованим і має кращий прогноз.

Інколи аденокарцинома може виникати з осередків аденоміозу. У 15–20 % хворих рак ендометрія поєднується з міомою матки, що нерідко маскує клінічну картину.

Комбінація естрогенів з гестагенами (наприклад, в оральних контрацептивах), зменшує ризик розвитку раку ендометрія. Важливими факторами ризику є також ожиріння, ановуляція, відсутність пологів у анамнезі, пізня менопауза, діабет. У менопаузі яєчники й надниркові залози продукують андростендіон, який у жировій тканині з допомогою ферменту ароматази пе-



Фактори ризику раку ендометрія

| Збільшення ризику  | Зменшення ризику  |
|--|---|
| Стимуляція естрогенами<br>Постменопаузальна замісна естрогенна терапія (в 4–8 разів)<br>Менопауза після 52 років<br>Ожиріння (в 3–10 разів)<br>Відсутність пологів в анамнезі (в 2–3 рази)<br>Цукровий діабет (в 2,8 разу)<br>Фемінізуючі пухлини яєчників<br>Синдром полікістозних яєчників<br>Терапія тамоксифеном раку молочної залози (понад 2 роки) | Овуляція<br>Терапія прогестинами<br>Комбіновані оральні контрацептиви<br>Менопауза до 49 років<br>Нормальна маса тіла |

ретворюється на естрон, що призводить до збільшення екстрагонадної продукції естрогенів. Жінки, що не народжували, мають удвічі більший ризик розвитку раку ендометрія порівняно з тими, що народили 1 дитину і втричі більший — порівняно з жінками, що мають 5 або більше дітей (табл. 4.9).

**Частота й епідеміологія.** Рак ендометрія є найбільш частою злоякісною пухлиною жіночого генітального тракту: він діагностується в 1,3 разу частіше, ніж рак яєчників і вдвічі частіше, ніж рак шийки матки. Щорічно у США виявляється 36 100 нових випадків захворювання (у кожної з 50 жінок) і 6500 жінок щорічно вмирають від раку тіла матки. В Україні частота раку ендометрія становить 20–22 випадки на 100 000 населення (четверте місце у структурі онкологічної захворюваності).

Серед усіх типів раку ендометрія найчастішим є ендометріодний рак (аденокарцинома), що виявляється у 80 % випадків. Середній вік хворих дорівнює 57 років (50–65 років), проте 5 % хворих становлять жінки віком до 40 років.

Найрозповсюдженішим гістологічним типом раку ендометрія є аденокарцинома.

Стадіювання раку ендометрія базується на класифікаціях FIGO (рис. 4.43) і TNM.

**Клініка і діагностика.** Безсимптомний рак ендометрія діагностується рідко. Найбільш частими скаргами хворих є аномальні маткові кровотечі (переважно в жінок у постменопаузі). Другим за частотою симптомом є лімфорейя — рідкі водяві маткові виділення, які можуть чергуватися з кровотечами. Болі з'являються переважно на пізніх стадіях хвороби. Проростання пухлини в стінку сечового міхура призводить до появи симптомів циститу. Розвиток піометри супроводжується гіпертермічним синдромом.

Діагноз базується на даних анамнезу, клінічних методів обстеження (збільшення розмірів матки спостерігається вже при II–IV стадіях хвороби), даних сонографії (нерівний контур, гіперехогенні включення, поліпоподібні структури, збільшення товщини ендометрія понад 5 мм у жінок у постменопаузі), гістероскопії. У пацієнток з I стадією раку фізикальні методи дослідження не виявляють змін, інколи можливі сукроваті виділення з цервікального каналу, особливо після

| Гістологічна класифікація первинного раку ендометрія   |
|--|
| Типова ендометріодна аденокарцинома  |
| Аденокарцинома з плоскоклітинними елементами (стара назва — «аденоакантома», «аденосквамозна карцинома») |
| Серозна (серозна папілярна) аденокарцинома   |
| Світлоклітинна аденокарцинома  |
| Секреторна аденокарцинома  |
| Муцинозна аденокарцинома   |
| Плоскоклітинна карцинома   |

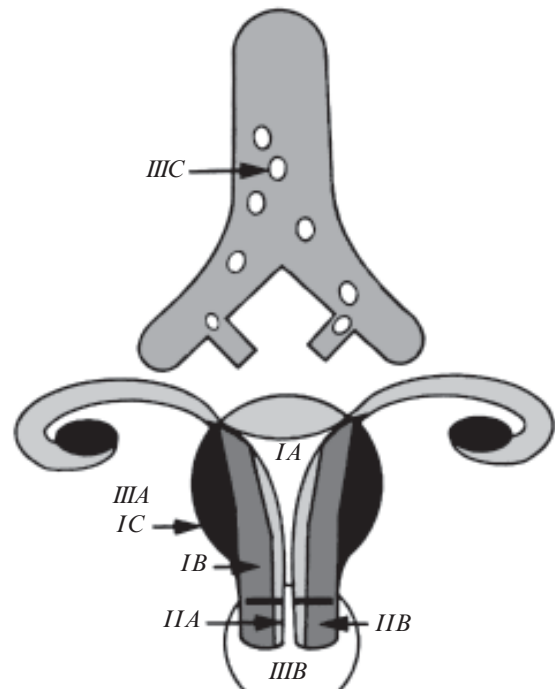


Рис. 4.43. Хірургічне стадіювання раку ендометрія (відповідно до класифікації FIGO)

## КЛАСИФІКАЦІЯ РАКІВ ЕНДОМЕТРІЯ ЗА СИСТЕМОЮ TNM І FIGO

| TNM-<br>категорії | FIGO-<br>стадії |  |
|-------------------|-----------------|--|
| T                 |                 | Первинна пухлина   |
| Tx                |                 | Не досить даних для оцінки первинної пухлини   |
| T0                |                 | Первинна пухлина не визначається   |
| Tis               | 0               | Карцинома <i>in situ</i> (преінвазивна карцинома, атипова гіперплазія з тяжкою клітинною атипією)                              |
| T1                | I               | Пухлина обмежена тілом матки   |
| T1a               | IA              | Пухлина обмежена ендометрієм   |
| T1b               | IB              | Інвазія менше ніж 1/2 міометрія  |
| T1c               | IC              | Інвазія більше ніж 1/2 міометрія   |
| T2                | II              | Пухлина уражає тіло і шийку матки  |
| T2a               | IIA             | Ураження лише ендоцервікальних залоз   |
| T2b               | IIB             | Інвазія в строму шийки матки   |
| T3                | III             | Пухлина розповсюджена за межі матки, але не виходить за межі таза  |
| i (або) N1        |                 |  |
| T3a               | IIIA            | Пухлина проростає в серозний шар матки і/або в придатки; виявлення ракових клітин в асцитичній рідині чи перитонеальних змивах |
| T3b               | IIIB            | Метастази в піхві  |
| N1                | IIIC            | Метастази в тазові і/або в парааортальні лімфатичні вузли  |
| T4                | IV              | Пухлина розповсюджується за межі таза або проростає слизовий шар сечового міхура чи прямої кишки                               |
|                   | IVA             | Пухлина інвазує слизовий шар сечового міхура і/або товстої кишки   |
| M1                | IVB             | Віддалені метастази, включаючи інтраабдомінальні і/або пахвинні лімфатичні вузли   |

## N Регіонарні лімфатичні вузли

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

## M Віддалені метастази

- Mx Не досить даних для визначення віддалених метастазів  
 M0 Віддалені метастазів не визначаються  
 M1 Наявні віддалені метастази

## pTNM Патоморфологічна класифікація

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

pN0 Матеріал для гістологічного дослідження після тазової лімфаденектомії повинен містити не менше 10 лімфатичних вузлів

## G Гістопатологічна градація

- G1 5% або менше не плоскоклітинних і не морулярних зразків солідних клітинних угруповань  
 G2 5–50% не плоскоклітинних і не морулярних зразків солідних клітинних угруповань  
 G3 понад 50% не плоскоклітинних і не морулярних зразків солідних клітинних угруповань

## Групування за стадіями

|             |            |            |    |
|-------------|------------|------------|----|
| Стадія 0    | Tis        | N0         | M0 |
| Стадія IA   | T1a        | N0         | M0 |
| Стадія IB   | T1b        | N0         | M0 |
| Стадія IC   | T1c        | N0         | M0 |
| Стадія IIA  | T2a        | N0         | M0 |
| Стадія IIB  | T2b        | N0         | M0 |
| Стадія IIIA | T3a        | N0         | M0 |
| Стадія IIIB | T3b        | N0         | M0 |
| Стадія IIIC | T1         | N1         | M0 |
|             | T2         | N1         | M0 |
|             | T3a, b     | N1         | M0 |
| Стадія IVA  | T4         | Будь-яке N | M0 |
| Стадія IVB  | Будь-яке T | Будь-яке N | M1 |

пальпації матки. При ураженні цервікального каналу виявляються збільшення шийки матки, інфільтрація параметріїв, обмеження рухливості шийки матки. Наявність тазових метастазів (краще виявляються при ректальному дослідженні) або розповсюдження пухлини на піхву свідчить про за давню стадію захворювання.

Остаточний діагноз визначається за результатами гістологічного дослідження ендометрія після біопсії або фракційного діагностичного вишкрібання матки.

*Макроскопічне дослідження:* пухлина відрізняється значною варіабельністю. Первинна аденокарцинома

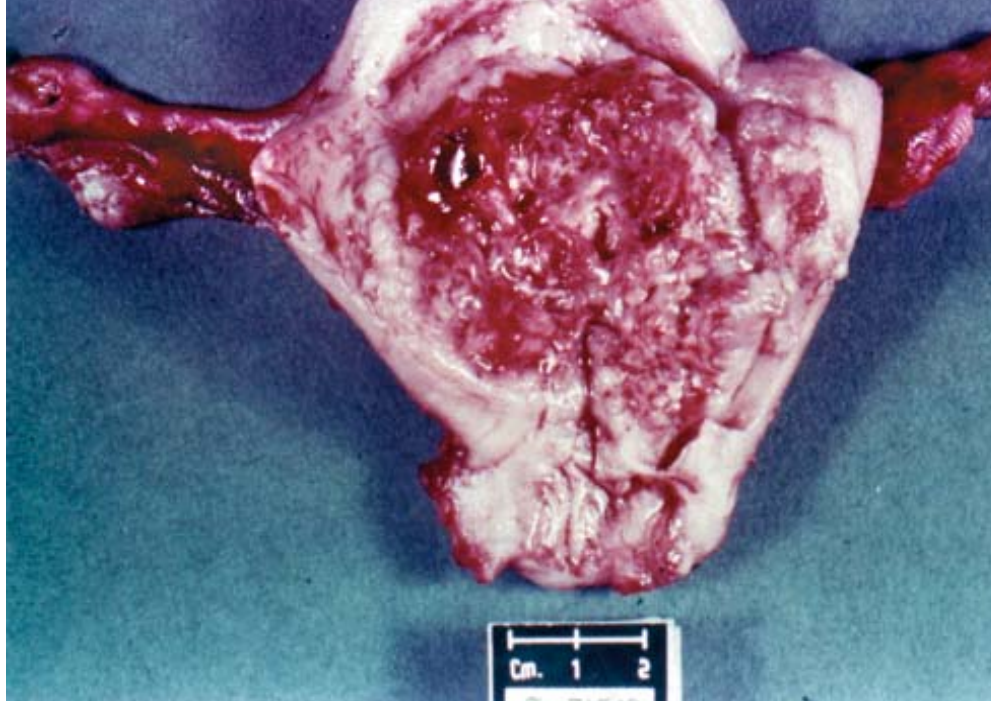


Рис. 4.44. Рак ендометрія (аденокарцинома)

ма може бути локальною, мультифокальною, дифузною, виразковою, плоскою, вузлуватою, папілярною, солідною з осередками некрозів та геморагій. Пухлина може розповсюджуватися на шийку матки, міометрій і очеревину. Екзофітні пухлини трапляються частіше, ніж ендофітні. Екзофітна пухлина звичайно росте на широкій основі, інколи у вигляді поліпа й нагадує цвітну капусту, що виповнює порожнину матки. Ендофітна пухлина схожа на виразку зі щільною основою.

Пухлина розповсюджується внаслідок проростання нею стінки матки, розростання по всій порожнині матки до цервікального каналу і склепінь піхви. Глибина інвазії в міометрій є найважливішою діагностичною і прогностичною ознакою. Аденокарцинома в 2/3 випадків під час діагностики є розповсюдженою на більшу частину поверхні ендометрія (рис. 4.44). Уражений ендометрій сірий, крихкий на вигляд (рис. 4.45) і звичайно чітко відокремлений від нормальної тканини. У деяких випадках при макроскопії ендометрій має звичайний вигляд (рис. 4.46).

Основний шлях метастазування раку ендометрія — лімфатичний (рис. 4.47). Регіонарними є навколоматкові, крижові, затульні, клубові (загальні, внутрішні і зовнішні) лімфовузли.

*Гістопатологічне дослідження.* При мікроскопічному дослідженні ендометрій виглядає товстим, інвазія в міометрій часто є обмеженою (рис. 4.48). Загальними гістопатологічними рисами аденокарциноми ендометрія є збільшення кількості залоз, їх скупчення («спина до спини») з утворенням міжзалозистих містків і майже повною відсутністю стромы. Може спостерігатися нагромадження клітин у смуги і маси неправильної форми.

Злоякісні клітини характеризуються еозинофільною цитоплазмою, ядерними аномаліями (гіперхроматизм, плеоморфізм, ніжний або грубий хроматин, виразні ядрця), наявністю мітозів, часто аномальних. У проясненні залоз можна помітити ядерний детрит і клітини «гострого запалення».

*Диференційний діагноз* між атипивною гіперплазією і аденокарциномою ендометрія є складним і дуже суперечливим. Вважають, що інвазивність (отже, і агресивність) пухлини визначається характером стромальної відповіді на ураження залоз. Якщо пухлина інвазує строму, розвивається десмопластична реакція. Ця стромальна відповідь, як і визначення кількості залоз, складності їхньої структури, виразності некрозів між залозами, дає додаткові можливості для виявлення справжніх злоякісних уражень.

Рис. 4.45. Аденокарцинома ендометрія. Сіра, крихка пухлинна тканина



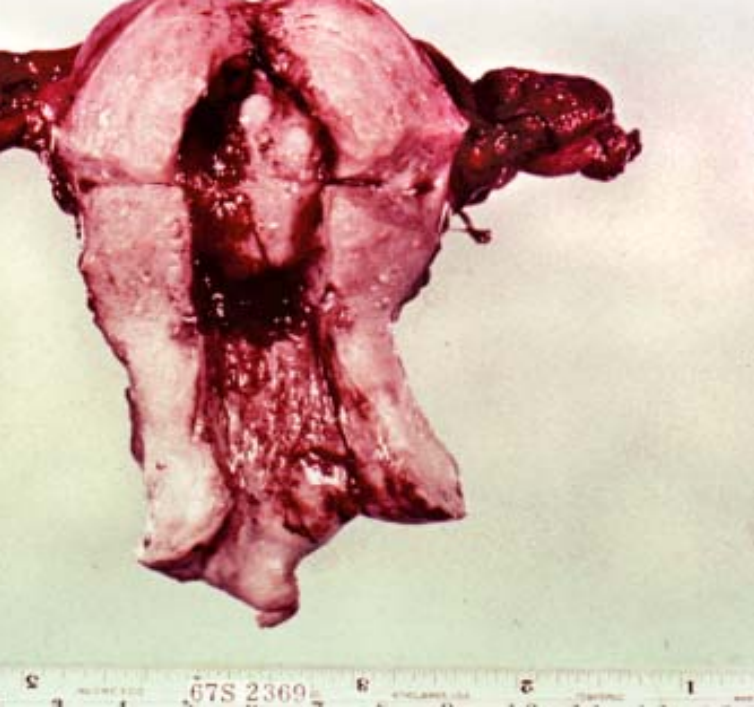


Рис. 4.46. Аденокарцинома ендометрія. В ендометрії немає макроскопічних змін

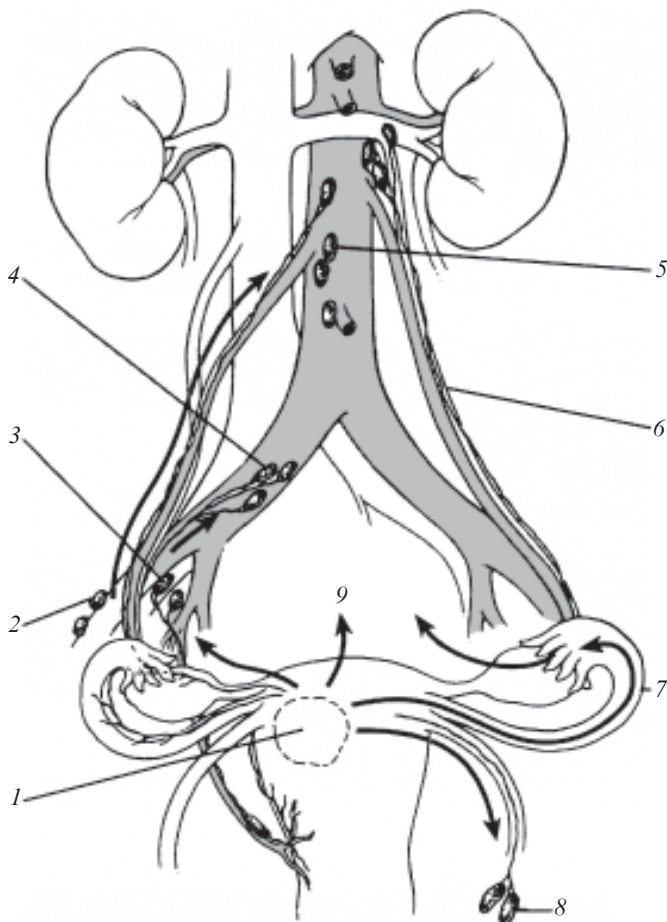


Рис. 4.47. Розповсюдження раку ендометрія:

1 — пухлина; 2 — зовнішні клубові лімфовузли; 3 — внутрішні клубові лімфовузли; 4 — загальні клубові лімфовузли; 5 — парааортальні лімфовузли; 6 — лікотова зв'язка; 7 — трансцерварне розповсюдження в черевну порожнину; 8 — пахвинні лімфовузли; 9 — інтраабдомінальне розповсюдження

**Ендометріодна аденокарцинома** нерідко розвивається на фоні гіперплазії ендометрія або внаслідок естрогенної стимуляції. Пухлина складається з трубчастих залоз, вистелених стратифікованим або псевдостратифікованим епітелієм.

У разі **високодиференційованої аденокарциноми** (I гістопатологічний ступінь) залози звичайно є маленькими і відносно уніформними (рис. 4.49). Клітини великі, з крупними овоїдними ядрами і виразними ядерцями (рис. 4.50).

Зменшення ступеня диференціації пухлини (**помірнодиференційована аденокарцинома**, II гістопатологічний ступінь) супроводжується скупченням залоз, які можуть мати розгалужений або хвилястий вигляд, зменшенням їх просвіту. Ядра клітин гіперхромні, неправильної форми (рис. 4.51).

**Низькодиференційована аденокарцинома ендометрія** (III гістопатологічний ступінь) характеризується скупченням клітин, які утворюють смуги або маси неправильної форми (рис. 4.52). Внутрішньоклітинний муцин може виявлятися лише в кожному другому випадку.

Рідкісні варіанти ендометріодної аденокарциноми можуть містити клітини з оксифільною, світлою, багатою на глікоген або пінною, багатою на ліпіди цитоплазмою.

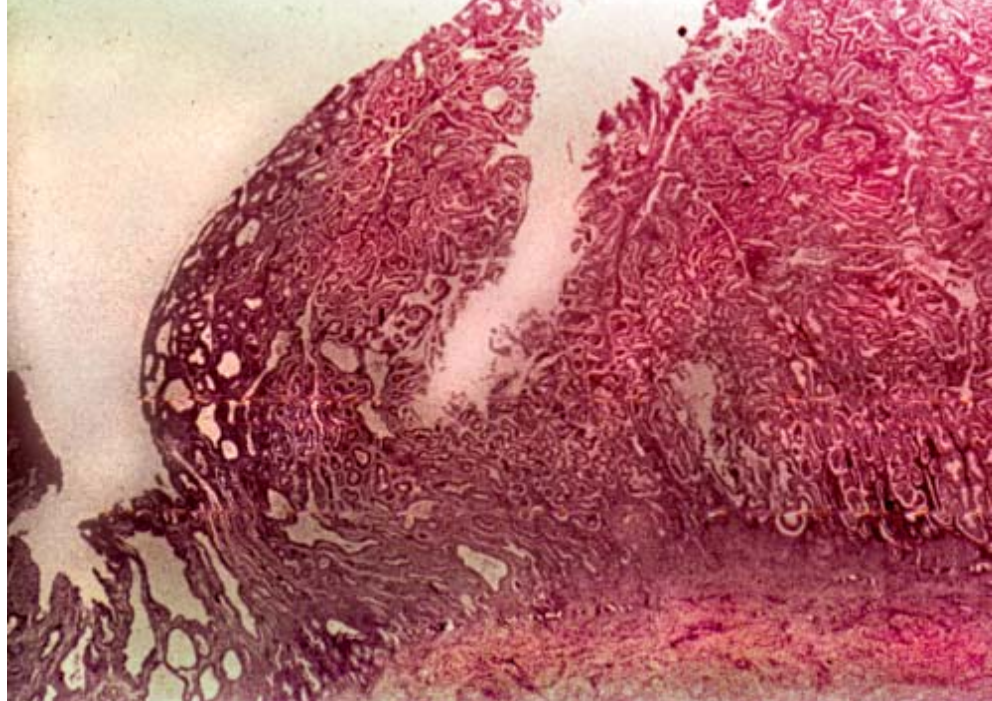
**Диференційний діагноз.** Аденокарцинома ендометрія, на відміну від аденокарциноми шийки матки, є імунопозитивною до віментину й імунонегативною до СЕА.

**Лікування** раку ендометрія полягає у радикальній гістеректомії з двобічною сальпінгоофоректомією і селективною тазовою (клубовою) лімфаденектомією з перед- та післяопераційним опроміненням за показаннями (залежно від ступеня міометріальної інвазії й ураження лімфовузлів). Звичайно променевою терапією призначають при інвазії понад 1/3 товщі міометрія (II і III гістопатологічний ступінь).

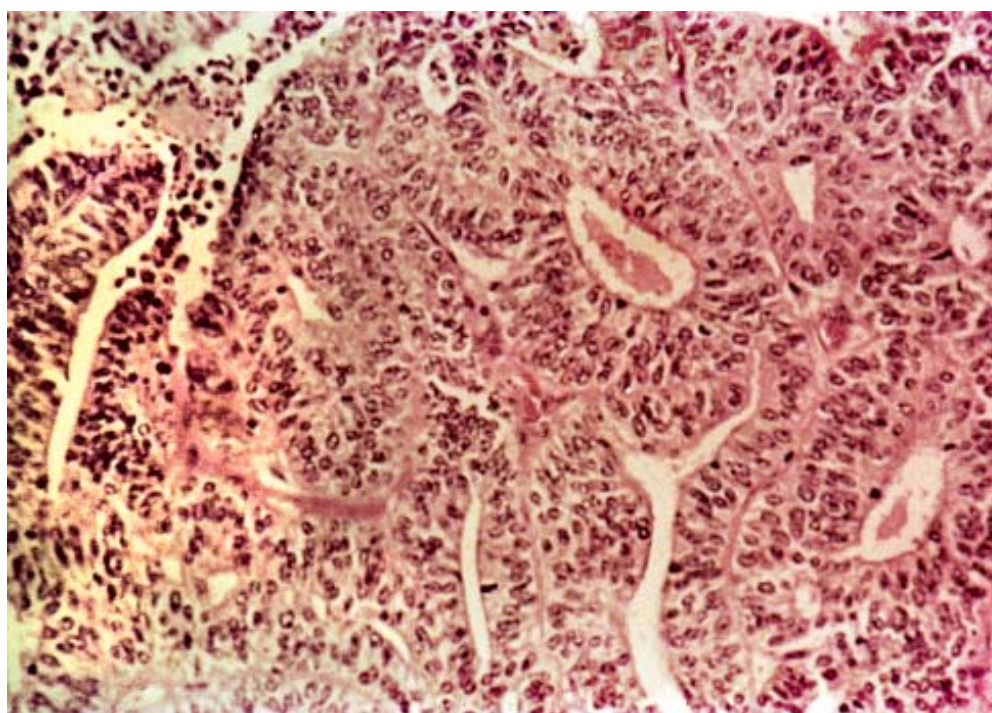
**Прогноз.** Найважливішими прогностичними морфологічними рисами є гістопатологічний ступінь пухлини, глибина інвазії в міометрій, лімфатичний простір, розповсюдження на лімфовузли, шийку матки, придатки, позитивні змиви з очеревини. Розвиток аденокарциноми на фоні існуючої гіперплазії ендометрія є сприятливою прогностичною ознакою (в більшості випадків спостерігається високий ступінь диференціації пухлини).

**Імуногістохімічне дослідження.** Рівень рецепторів стероїдних гормонів у аденокарциномі є нижчим, ніж в нормальному ендометрії. Найвища концентрація естрогенних і прогестеронових рецепторів відзначається при високодиференційованих пухлинах (I гістопатологічний ступінь), найнижча — в низькодиференційованих (III ступінь). «Рецепторпозитивними» є 65 % випадків раку ендометрія в I стадії, 50 % — в II стадії, 17 % — в III стадії і 0 % — в IV стадії.

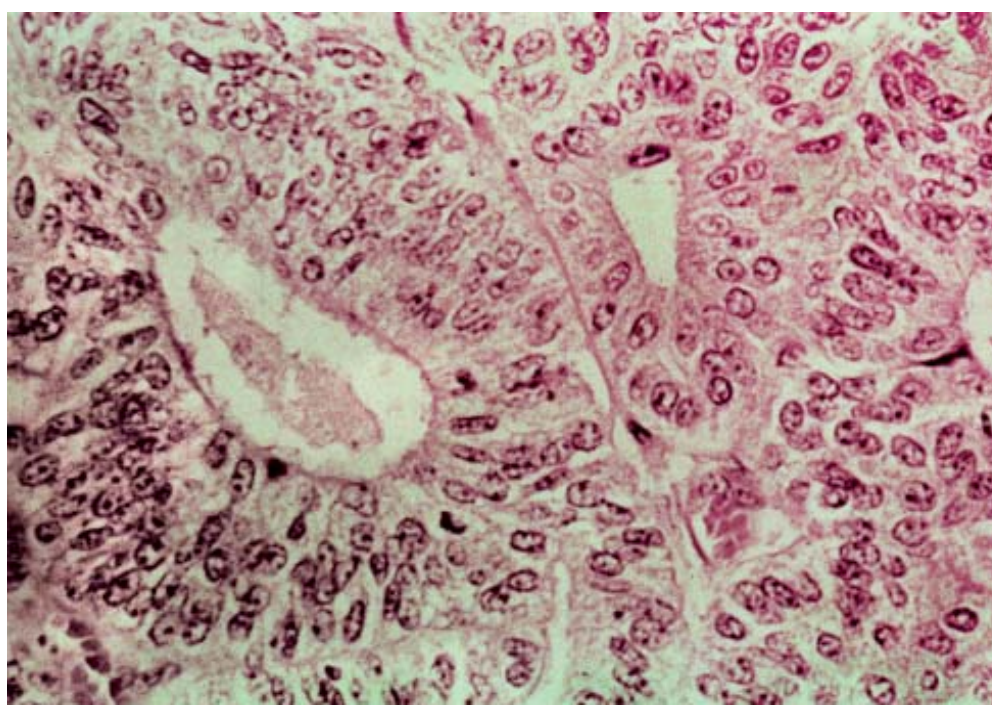
Метастази в лімфатичних вузлах при I стадії виявляються в 2 % випадків при високодиференційованій пухлині (I ступінь), в 11 % — при помірнодиференційованій (II ступінь), і у 27 % пацієнток — при низькодиференційованій аденокарциномі (III ступінь). П'ятирічне виживання хворих з I стадією хвороби дорівнює 74 %, з II стадією — 57 %, III стадією — 29 %, з IV стадією — 9 %. Залежно від ступеня диференціації пух-



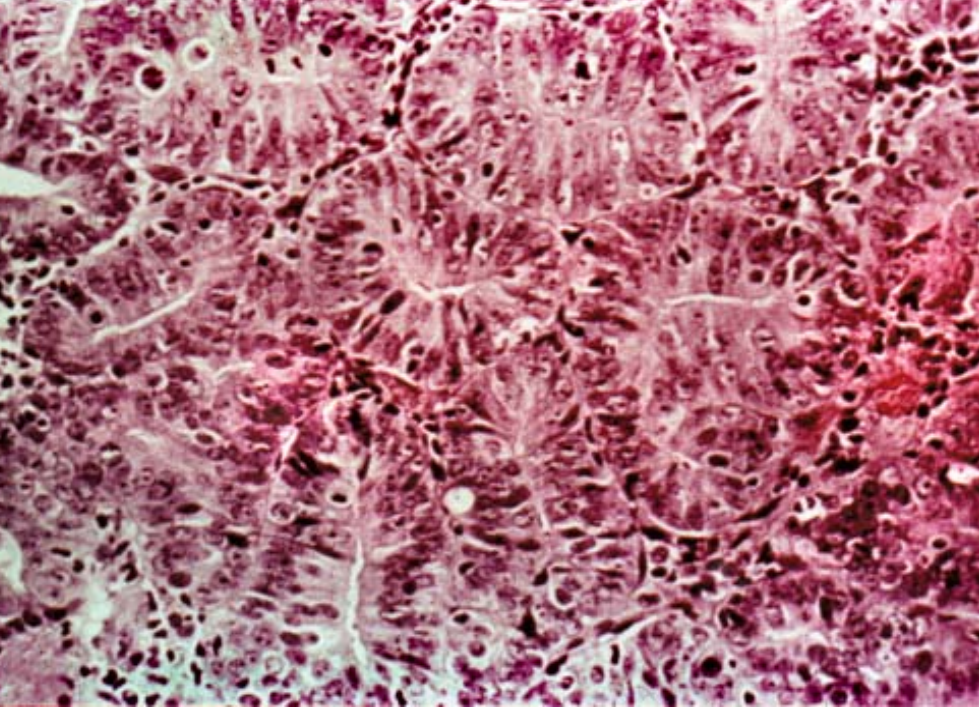
*Рис. 4.48.* Аденокарцинома ендометрія. Стовщення ендометрія, міометріальна інвазія



*Рис. 4.49.* Високодиференційований ендометріоїдний рак (аденокарцинома ендометрія). Чітко окреслені залози



*Рис. 4.50.* Високодиференційована аденокарцинома ендометрія. Збільшення клітин, розширення ядер, виразні ядерця



*Рис. 4.51.* Помірнодиференційована аденокарцинома ендометрія. Нечіткий просвіт залоз, гіперхромні ядра неправильної форми

лини, п'ятирічне виживання для I ступеня становить 81 %, II ступеня — 74 %, III ступеня — 50 %.

При рецидивах проводиться гормонотерапія («Депо-провера», інші прогестини, хіміотерапія), але відповідь пухлини звичайно є слабкою.

Вважають, що надлишкова експресія мутантного гена-супресора пухлин p53 є важливим незалежним фактором ризику несприятливого прогнозу раку ендометрія. З допомогою інших молекулярних досліджень встановлено, що надлишкова експресія HER-2/neu онкогена відзначається в 10 % випадків раку ендометрія і може корелювати з поганим прогнозом, але не в усіх випадках. Важливим прогностичним фактором може бути також ДНК-плоїдність пухлини. Надмірна експресія MIB і анеуплоїдія є предикторами несприятливого прогнозу.

**Війчастозалозиста аденокарцинома** — варіант ендометріюїдної аденокарциноми (2,5–22 % випадків усіх ендометріюїдних аденокарцином). Пухлина може співіснувати з типовою ендометріюїдною аденокарциномою і становити поверхневу частину цієї пухлини.

*Гістологічне дослідження:* війчастозалозиста аденокарцинома характеризується наявністю довгих тонких сосочків з центральним фіброваскулярним ядром, вистелених циліндричними клітинами, які змішані з ендометріальними залозами. Пухлина звичайно є високо- або помірнодиференційованою (I або II ступінь).

*Диференційний діагноз* проводиться з папілярною серозною карциномою ендометрія, яка має більш агресивний характер.

*Прогноз* як при типовій ендометріюїдній аденокарциномі.

**Аденокарцинома з плоскоклітинними елементами (аденоквасозна карцинома)** становить близько 20–25 % випадків раку ендометрія. Ця пухлина має риси, подібні до типової ендометріюїдної аденокарциноми. Прогноз залежить не від кількості плоскоклітинних елементів, а від ступеня диференціації її залозистого компонента.

*Гістологічне дослідження:* пухлина містить як залозисті, так і плоскоклітинні елементи (рис. 4.53, 4.54). Останні можуть варіювати від морул незрілих плоских клітин зі слабкими ядерними рисами до кератинізованих клітин з чіткими межами, які утворюють «палісад»

на периферії, з міжцелюлярними місточками, еозинофільною або склоподібною цитоплазмою, зменшенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення.

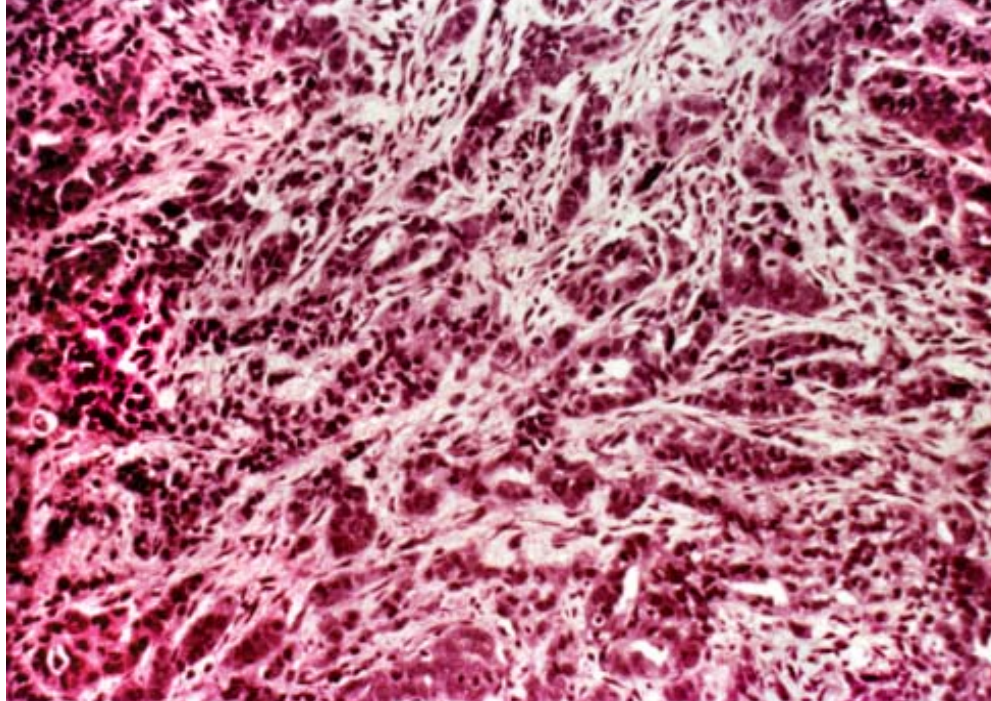
Варіантом цієї пухлини може бути аденокарцинома з доброякісною плоскоклітинною метаплазією (аденокарцинома з плоскоклітинною метаплазією, або аденоакантома), яка звичайно є високодиференційованою (див. рис. 4.53).

**Серозна папілярна аденокарцинома (серозна аденокарцинома)** звичайно є більш агресивною, ніж типова ендометріюїдна аденокарцинома. Її частота становить 1–10 % усіх випадків раку ендометрія. Ця пухлина виявляється у жінок старшого віку (на 10 років старше, ніж пацієнтки з типовою ендометріюїдною аденокарциномою) і звичайно не має зв'язку з гіперестрогенією і гіперплазією ендометрія. У 75 % випадків захворювання діагностується вже на III–IV стадії.

*Гістологічне дослідження:* пухлина характеризується утворенням розгалужених сосочків складної геометричної форми з товстим, нерідко гіалінованим фіброваскулярним «ядром», вистелених кубоїдальними еозинофільними клітинами (рис. 4.55). Сосочки нерідко мають гребінцеподібний апікальний край. Ядра клітин відрізняються значним плеоморфізмом (III ступінь) і великими ядерцями (рис. 4.56). Часто виявляються відокремлені пучки епітеліальних клітин і псамомні тільця (в 10–60 % випадків). У деяких випадках трапляються велетенські та цвяхоподібні клітини з незвичайними ядерними рисами.

Серозна папілярна карцинома ендометрія має тенденцію до інвазії міометрія, судинних просторів, серозних покривів, а потім до інтраперитонеального розповсюдження, подібно до раку яєчників. Ця пухлина вторинно може уражати яєчники, що інколи потребує диференційної діагностики з синхронними або метастатичними пухлинами. Інколи необхідна диференційна діагностика з війчастозалозистою ендометріюїдною аденокарциномою. В кожному другому випадку серозна папілярна карцинома є змішаною з іншими типами раку ендометрія, в тому числі з типовою ендометріюїдною аденокарциномою, війчастозалозистою або світлоклітинною аденокарциномою.

Серозна папілярна аденокарцинома проявляє висо-



**Рис. 4.52.** Низькодиференційована аденокарцинома ендометрія. Виразна стромальна реакція

ку частоту анеуплоїдії, експресії онкогенів (*C-myc*, *C-erb-2*), надмірної експресії p53 і рідко містить естрогенні та прогестеронові рецептори.

**Лікування** серозної папілярної аденокарциноми ендометрія, крім радикальної гістеректомії з придатками і клубової лімфаденектомії, обов'язково повинно включати ад'ювантну хіміотерапію або опромінення.

**Прогноз.** Серозна папілярна аденокарцинома є найбільш агресивною з усіх аденокарцином ендометрія. Проте якщо пухлина обмежена лише ендометрієм (IA стадія), виживання хворих може досягати 80 %. Змішана серозна папілярно-ендометріоїдна аденокарцинома має кращий прогноз (п'ятирічне виживання хворих становить 65 % проти 42 % у разі суто серозної папілярної аденокарциноми).

**Світлоклітинна аденокарцинома** становить 1–6,6 % випадків раку ендометрія. Середній вік хворих дорівнює 65 років. Основні клініко-гістологічні риси подібні до таких при ендометріоїдній аденокарциномі ендометрія. Під час діагностики в 30 % випадків пухлина має II стадію або й більшу. Факторами ризику розвитку світлоклітинної аденокарциноми ендометрія вважають тазове опромінення (виявляється в 16 % ви-

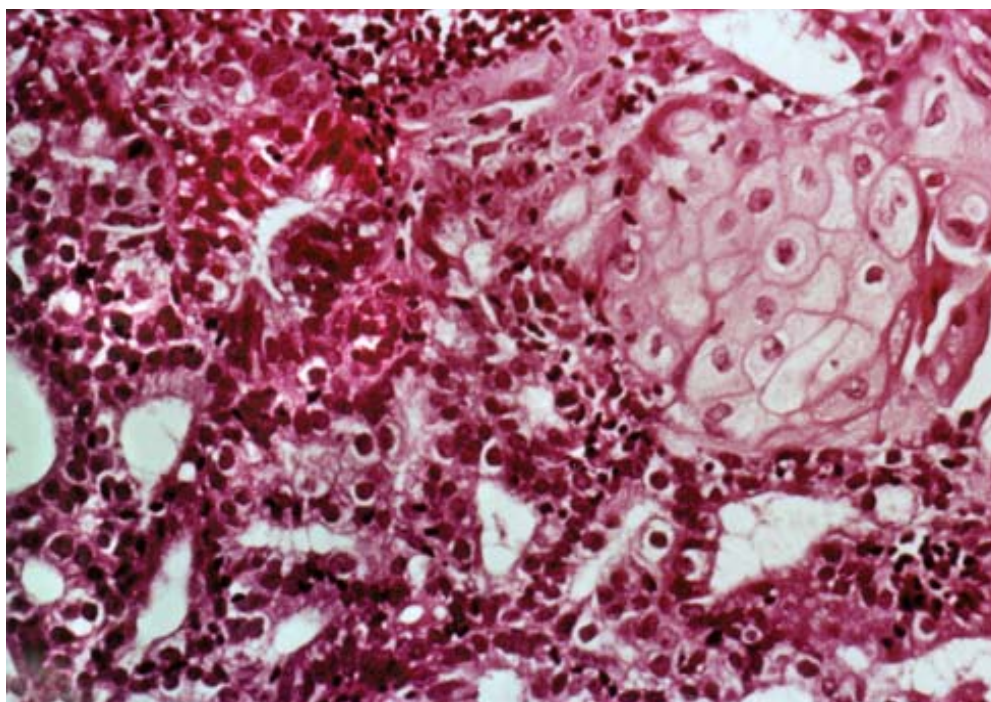
падків), застосування в анамнезі тамоксифену або синтетичних прогестинів.

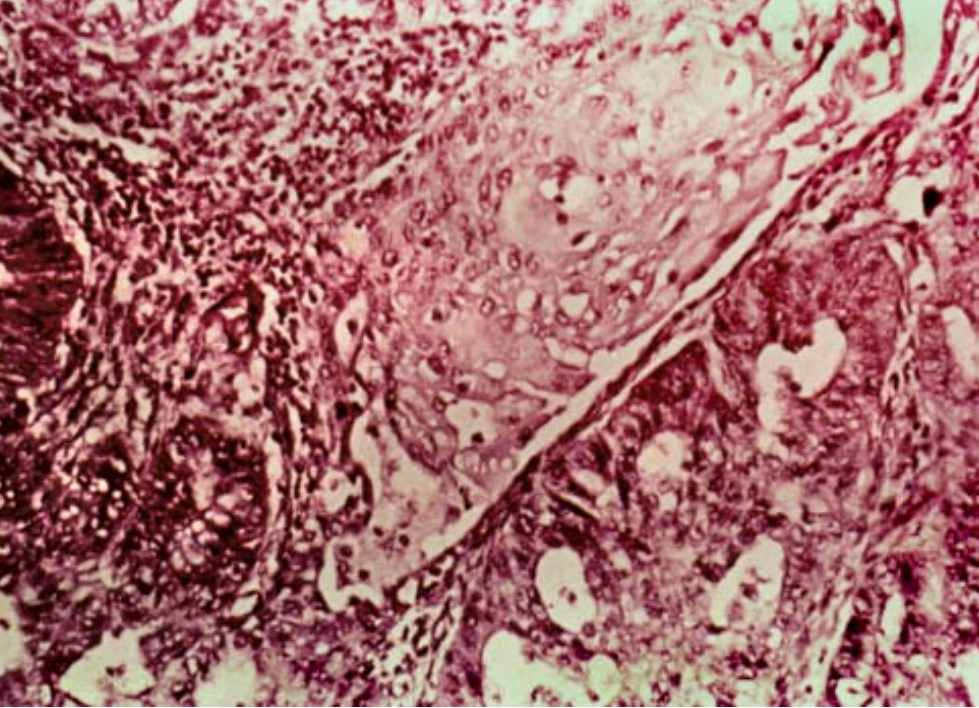
**Макроскопічне дослідження:** пухлина може нагадувати поліп ендометрія.

**Гістологічне дослідження:** світлоклітинна аденокарцинома має трубчасто-кістозну, сосочкову або солідну структуру в різних комбінаціях і складається з різноманітних клітин. Це полігональні клітини з рясною, глікогеною цитоплазмою і центральним або ексцентричним ядром (рис. 4.57); цвяхоподібні клітини; полігональні клітини з оксифільною цитоплазмою; сплюснені клітини. Ядерні риси звичайно II або III ступеня. Типовою ознакою пухлини є накопичення муцину в просвіті залоз. У кожному другому випадку можна помітити еозинофільні галінові краплі муцину в інтрацитоплазматичних вакуолях перснеподібних клітин. Спостерігаються стромальна гіалінізація, накопичення мембранного матеріалу. Псамомні тільця виявляються в 10 % випадків, звичайно в асоціації з сосочковою структурою пухлини. Характерним є стромальний лімфоцитарний інфільтрат.

Інвазія в міометрій можлива в 80 % випадків, розповсюдження в лімфатичний судинний простір — у 25 % хворих.

**Рис. 4.53.** Аденокарцинома з доброякісною метаплазією (аденоакантома). Фокуси доброякісного плоского епітелію серед клітин високодиференційованої аденокарциноми





**Рис. 4.54.** Аденосквамозна карцинома ендометрія. Плоскоклітинний і залозистий компоненти пухлини мають злоякісні риси

*Диференційний діагноз* проводять з серозною папілярною аденокарциномою, секреторною карциномою (має переважно залозисту структуру, циліндричні клітини з під'ядерними вакуолями і слабкі (I ступінь) ядерні риси); з ендометріюдною аденокарциномою.

*Прогноз* звичайно гірший, ніж для типової ендометріюдної аденокарциноми. П'ятирічне виживання хворих для всіх стадій варіює від 34 до 75 %. Найважливішим прогностичним фактором є стадія хвороби, а також наявність та ступінь міометріальної і лімфоваскулярної інвазії. Рецидивні пухлини в 2/3 випадків виявляють за межами таза (верхній відділ черевної порожнини, печінка, легені).

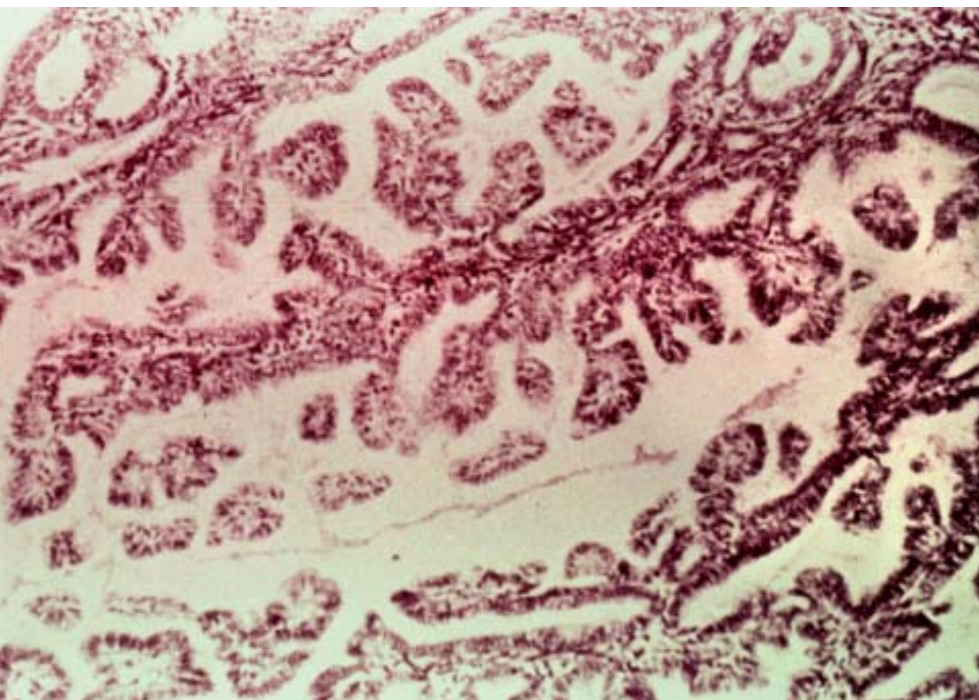
**Секреторна аденокарцинома** — рідкісний тип раку ендометрія, що звичайно є високодиференційованим. Клітини містять під'ядерні або над'ядерні вакуолі з глікогеном. Таку «зовнішність» пухлини пояснюють впливом ендогенних й екзогенних прогестагенних стимулів.

*Диференційний діагноз* проводять із світлоклітинною аденокарциномою. Поведінка і прогноз типові — як для ендометріюдної аденокарциноми.

**Муцинозна аденокарцинома** становить близько 10 % випадків раку ендометрія і звичайно виявляється на I стадії. Вік хворих варіює від 47 до 89 років (середній вік — 60,2 років). Наводяться дані щодо асоціації цього типу пухлини зі вживанням тамоксифену або синтетичних прогестинів.

*Гістопатологічне дослідження:* характерною рисою є домінуючий компонент клітин ендocerвікального типу з багатою на муцин цитоплазмою (рис. 4.58). У деяких випадках виявляється доброякісна муцинозна метаплазія ендометрія. Пухлина звичайно високо- або помірнодиференційована, зі складною залозистою, решетоподібною, в'їчастозалозистою або в'їчастою структурою і, рідко, з фокусами мікрозалозистої гіперплазії. Типовими є кістозно розширені, наповнені муцином залози з інфільтрацією нейтрофілами. Спостерігається локальна стратифікація епітелію, втрата ядерної полярності. Фокуси помірної ядерної атипії чергуються з ділянками легкої атипії. Мітози є рідкісними. Міометріальна інвазія відзначається в 50 % випадків.

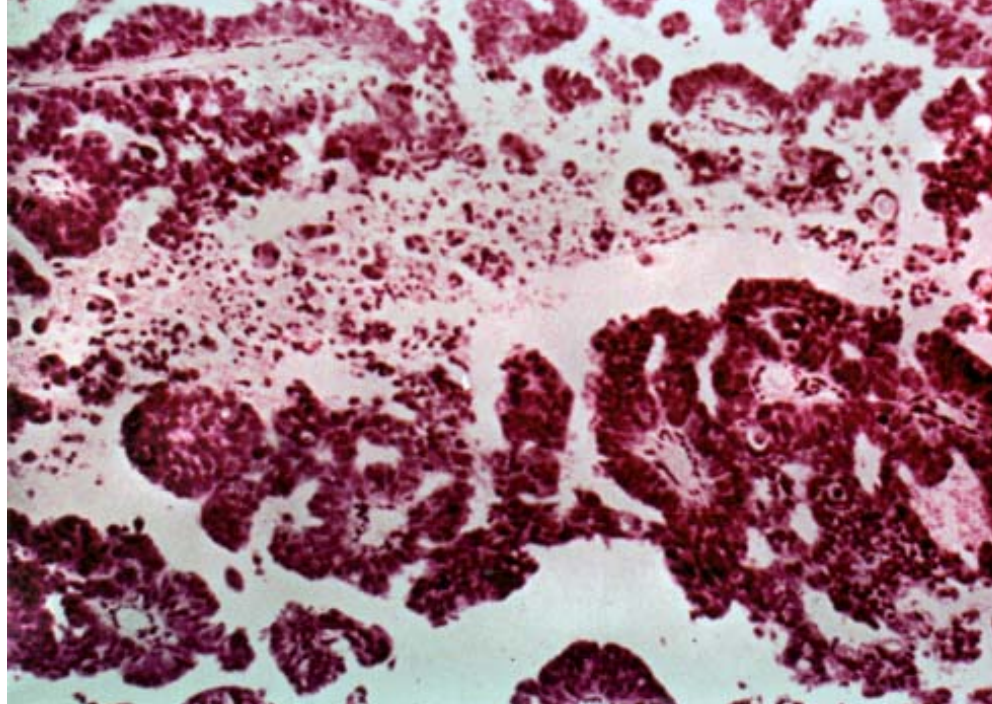
*Імуногістохімічне дослідження:* неопластичні клітини звичайно є імунореактивними до СЕА і вімен-



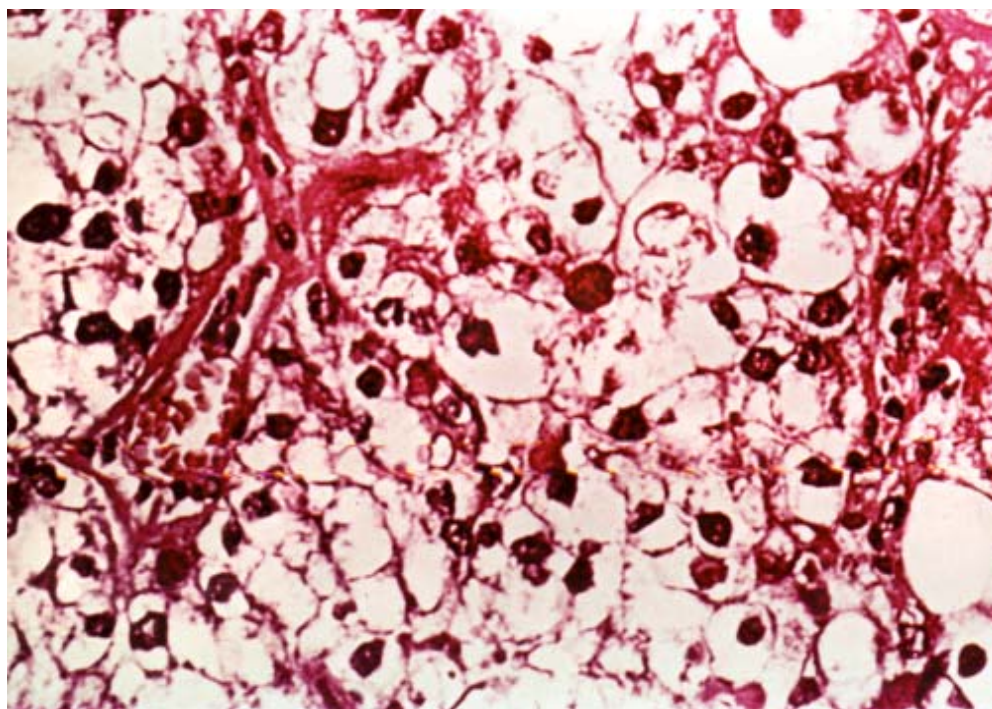
**Рис. 4.55.** Серозна папілярна карцинома ендометрія, високодиференційована



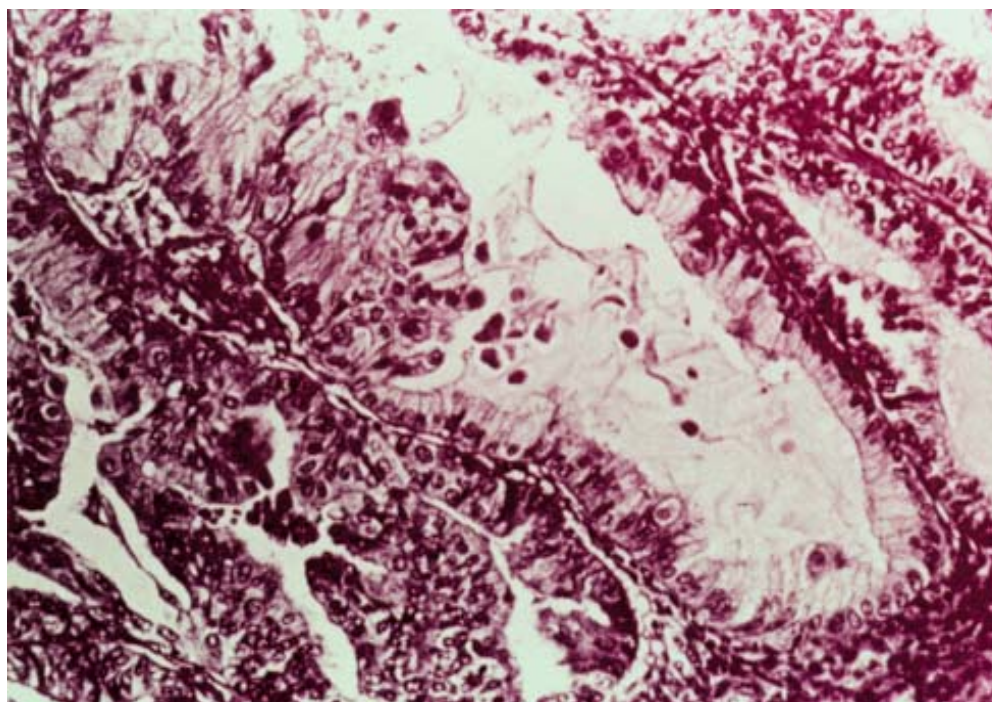
*Рис. 4.56.* Серозна папілярна карцинома ендометрія, помірно диференційована. Десквамація клітин, гіперхромні ядра



*Рис. 4.57.* Світлоклітинна аденокарцинома ендометрія. Злоякісні пухлини зі світлою цитоплазмою і центрально розміщеним ядром



*Рис. 4.58.* Муцинозна аденокарцинома ендометрія. Клітини ендочервікального типу



тину. Деякі пухлини виявляють імунореактивність до хромограніну, серотоніну, синаптофізину, нейронспецифічної енолази (NSE), гастрину і соматостатину.

*Диференційний діагноз* проводять з ендометріюїдною карциномою з фокусами муцину, мікрозалозистою гіперплазією, муцинозною метаплазією (більш виразні ознаки архітектурної і клітинної атипії, імунореактивність до СЕА при карциномі), з ендocerвікальною муцинозною аденокарциномою (дані кольпоскопії, гістероскопії, фракційного кюретажу). СЕА-позитивний і віментинпозитивний імунoproфіль свідчить на користь ендометріальної пухлини, тимчасом як СЕА-позитивний, віментиннегативний статус — на користь її ендocerвікального походження.

Біологічна поведінка пухлини і частота рецидивів подібні до таких при типовій ендометріюїдній аденокарциномі.

**Плоскоклітинна карцинома** — рідкісна пухлина ендометрія, яка становить близько 0,5 % випадків раку

ендометрія і виявляється у віці 47–85 років (середній вік — 67 років).

У кожному третьому випадку під час діагностики захворювання вже має ІІІ або ІV стадію. Предикторами пухлини інколи можуть бути цервікальний стеноз, піометра, пролапс матки, розповсюджена плоскоклітинна метаплазія ендометрія, тазове опромінення в анамнезі. П'ятирічне виживання хворих дорівнює 80 % при І стадії, 20 % — при ІІ стадії і 0 % — при ІV стадії хвороби.

*Макроскопічне дослідження:* пухлина може нагадувати ендометріюїдну карциному або мати «кондиломоподібний вигляд». Критеріями діагностики є відсутність синхронної аденокарциноми, місця стикання пухлини з плоским епітелієм шийки матки, конкурентного або попереднього плоскоклітинного раку шийки матки.

Більшість плоскоклітинних карцином ендометрія агресивні, але інколи трапляються високодиференційовані пухлини, і навіть верукозна карцинома.

## Розділ 5. МЕЗЕНХІМАЛЬНІ ПУХЛИНИ МАТКИ

Мезенхімальні пухлини матки виникають з міометрія і ендометріальної строми. Міометрій починає розвиток з латеральної частини мезодермальної стінки мюллерових проток, а ендометріальна строма розвивається з їхньої медіальної частини, тобто ці дві тканини тісно споріднені. Отже, проліферативні розлади в одній тканині можуть бути подібними до таких в інших тканинах мезенхімного походження на всіх рівнях жіночого генітального каналу.

Повністю диференційований міометрій складається переважно з гладких м'язових клітин, розташованих у переплетених клубках і розділений приблизно на два шари. Гормональні впливи під час вагітності сприяють додатковій диференціації міометрія, в якому розвивається виражена гіпертрофія гладких м'язових клітин, що помітна неозброєним оком.

Після менопаузи м'язові клітини міометрія атрофуються. Тканина міометрія складається здебільшого з ацелюлярних ділянок, що містять переважно колаген, які чергуються з ділянками м'язових клітин. Цитоплазма цих клітин зморщується так, що в клітинах залишаються тільки маленькі скупчення ядра.

Ендометріальна строма — це нещільна сітка, в якій розкидані клітини фібробластного типу. Межа ендометріальної строми з міометрієм є не лише анатомічно, але й фізіологічно нечіткою. Доведено, що клітини міометрія диференціюються з індивідуальної строми вздовж цієї межі; цей процес триває майже до менопаузи. Під дією естрогенного оточення базальний ендометрій (як залози, так і строма) може глибоко вросати в міометрій, призводячи до розвитку аденоміозу. Функціонування цих ізольованих фокусів ендометрія може спричинити больовий синдром. Більшість патологічних процесів, які перебігають в ендометрії, можуть розвиватися у цих осередках. Найважливішими з цих процесів є розвиток аденокарциноми в осередках аденоміозу, що створює помилкове враження інвазії в міометрій і виникнення м'язової гіпертрофії (можливо, шляхом метаплазії), навколо фокусів аденоміозу, що спричинює ріст аденоміоми.

### Пухлини з гладкої м'язової тканини

Проліферативні процеси в гладких м'язових тканинах матки є надзвичайно частими. Лейоміома матки — найрозповсюдженіша пухлина у жінок. Переважна більшість цих пухлин легко діагностуються хірургами і патологами. Злоякісна трансформація лейоміоми матки в лейоміосаркому є рідкісною, але становить 1/3–1/2 всіх сарком матки. Діагностичні проблеми виникають у тому разі, якщо доброякісні внутрішньомат-

кові пухлини набувають деяких рис, притаманних злоякісним процесам (некрози, геморагії; на мікроскопічному рівні — клітинна атипія, високий мітотичний індекс, щільна клітинна маса, нетипова диференціація клітин. Крім того, проліферація гладком'язових клітин матки може бути асоційована з гладком'язовою проліферацією поза межами матки. В рідкісних випадках клінічно доброякісні пухлини гладких м'язових клітин можуть мати внутрішньосудинний компонент як у матці, так і поза маткою (інтравенозний лейоміоматоз), або дифузно уражати матку (лейоміоматоз), або утворювати м'які м'язові вузли в легенях (доброякісна метастазуюча лейоміома).

### Лейоміома

Лейоміома, або міома матки (синоніми: фіброміома, фіброма) — це доброякісна пухлина з гладком'язових клітин. Більшість лейоміом містять деяку частину фіброзної тканини, але її утворення вважають вторинним, внаслідок дегенерації гладком'язових клітин. У зв'язку з наявністю фіброзної тканини міоми часто називають фіброміомами, або фібромами.

#### Класифікація пухлин матки гладком'язового походження

- I. Гладком'язові пухлини зі звичайною диференціацією
  - Звичайна лейоміома, лейоміома з високим мітотичним індексом
  - Лейоміосаркома
- II. Гладком'язові пухлини з незвичайною гістологічною структурою
  - Атипична лейоміома (симпластична лейоміома)
  - Епітеліоїдна гладком'язова пухлина
  - Міксодна строма
  - Ліполейоміома
  - Неврилемоподібна лейоміома
  - Лейоміома з «трубочками» або залозами
  - Лейоміома з доброякісними гетерологічними елементами
- III. Пухлини з незвичайним ростом
  - Інфільтративна лейоміома, включаючи лейоміоматоз
  - Дисемінований перитонеальний лейоміоматоз
  - Доброякісна метастазуюча лейоміома
  - Паразитична лейоміома
  - Лейоміома з судинною інвазією
  - Внутрішньосудинний (інтраваскулярний) лейоміоматоз

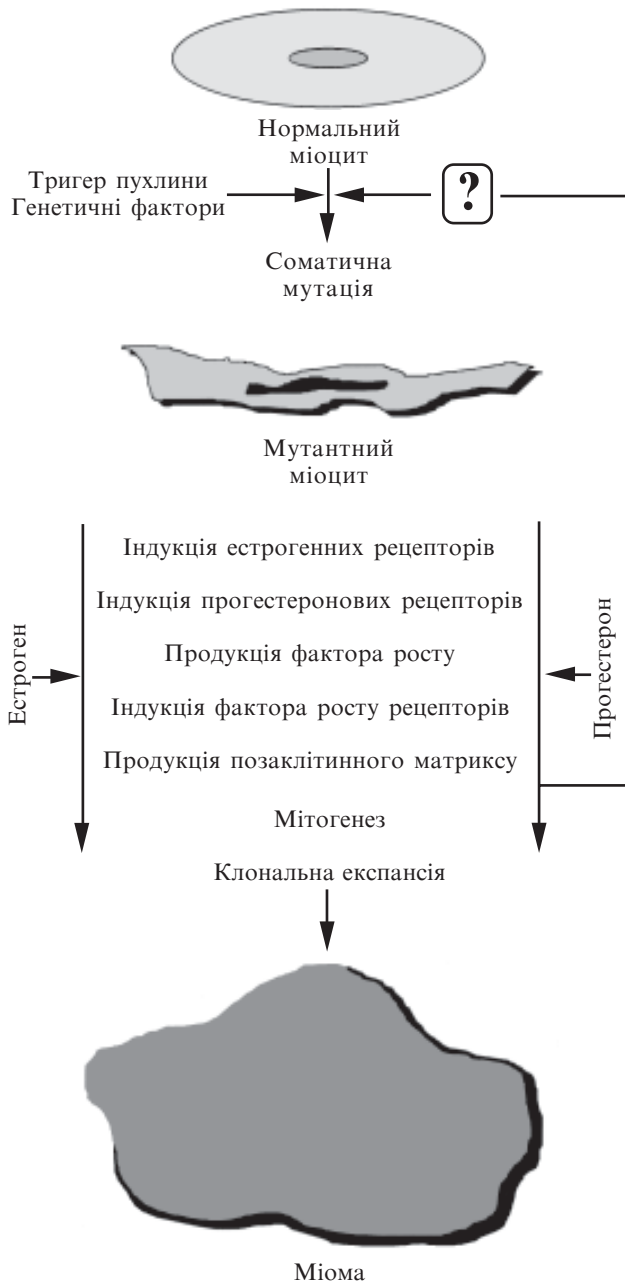


Рис. 5.1. Патогенез міоми матки

**Частота.** Лейоміома є найбільш частою пухлиною матки і таза. Вона виявляється у кожній четвертій жінки білої раси і кожній другій — чорної. За іншими даними, 20 % жінок віком понад 30 років мають міому матки. Розвиток пухлини припадає на п'ятий і, рідше, на четвертий десяток життя. Лейоміому діагностують у 75 % випадків усіх гістеректомій, причому в 30 % випадків симптомна міома матки є первинним показанням до операції.

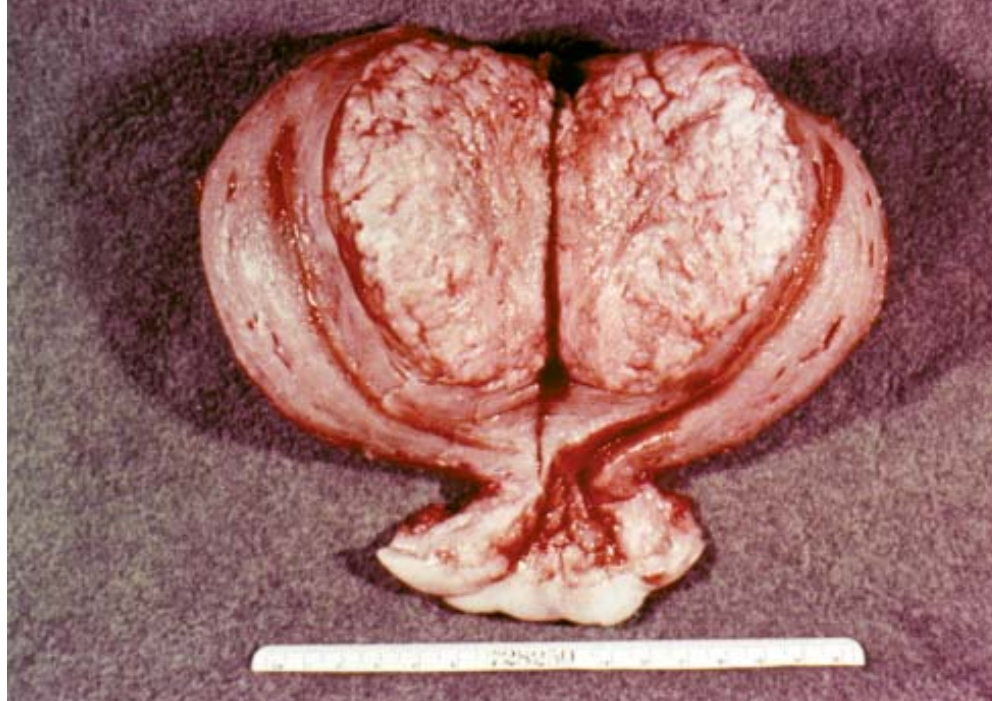
**Етіологія та патогенез.** Відповіді на питання, чому в одній жінки розвивається міома матки, а у іншій — ні, сьогодні не існує. Певну роль у розвитку лейоміоми відіграє генетична детермінованість. Більшу схильність до росту лейоміом та їх симптомного або надмірного росту мають жінки, які не народжували.

Доведено, що кожна лейоміома розвивається з однієї звичайної м'язової клітини (всі клітини походять від одного материнського міоцита). Міома кожної людини є моноклональною. Вміст естрогенних і прогестеронових рецепторів у міомі матки є вищим, ніж у прилеглому нормальному міометрії. Цитогенетичний аналіз виявив численні хромосомні аномалії в міомах. Приблизно 60 % міом мають нормальний каріотип, 40 % — аномальний каріотип зі значно зниженим вмістом ДНК. Згідно з сучасною гіпотезою, цитогенетичні семантичні мутації в міомах матки часто асоційовані зі змінами залежності від стероїдних гормонів, які порушують потенціал росту м'язових клітин. Ініціація росту міоми включає складний каскад дії окремих ініціаторів і промоторів пухлини. Початкова неопластична трансформація є наслідком соматичної мутації нормального міоцита в змінений (мутантний міоцит). Ця соматична мутація індуктується мітогенним впливом прогестерону. Проліферація міоми є наслідком клональної експансії і, можливо, включає комплексну взаємодію естрогенів, прогестерону і місцевих факторів росту (епідермального фактора росту, тромбопластинового фактора росту) (рис. 5.1). Естрогени і прогестерон в однаковій мірі є промоторами росту міоми.

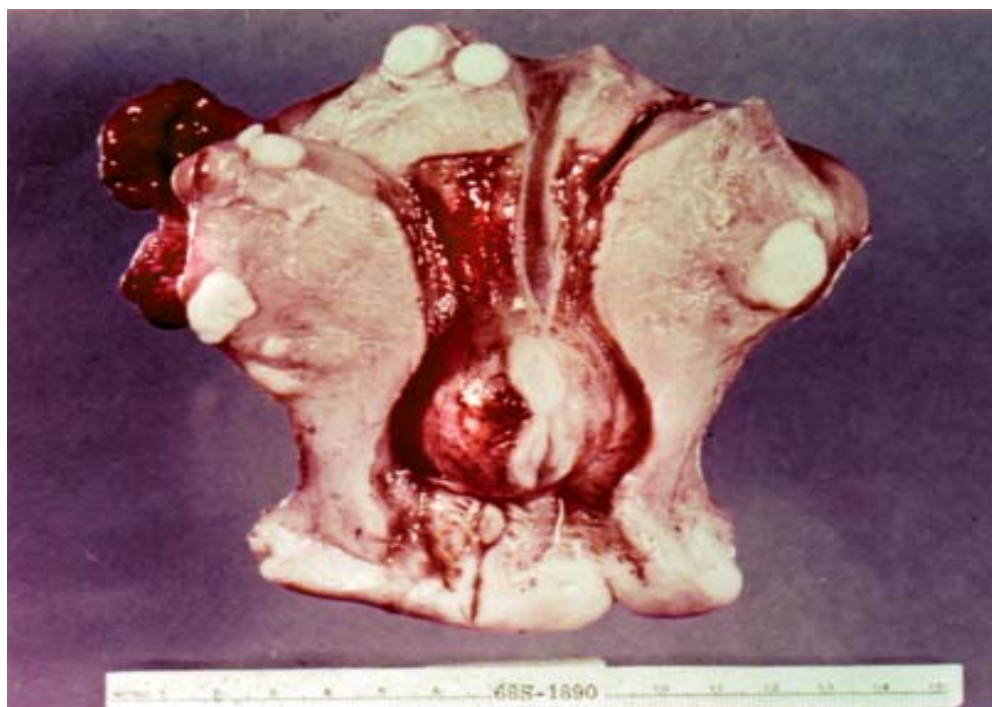
Фактор, який відіграє роль тригера росту міоми, залишається невідомим. Але зрозуміло, що ріст міоми може бути керований за допомогою регуляції рівнів естрогенів і (або) прогестерону. Міоми матки рідко виникають до менархе; більшість пухлин зменшуються у розмірах після менопаузи відповідно до суттєвої редукції рівня циркулюючих естрогенів. Міоми можуть збільшуватися під час вагітності і, інколи, при застосуванні комбінованих оральних контрацептивів і зменшуватися після пологів. Міоми матки часто поєднуються зі стероїдзалежними станами, як-от: гіперплазія і поліпи, а також рак ендометрія. Медикаментозна індукція гіпоестрогенного статусу спричинює зменшення розміру міом. Жінки, що курять, мають відносний дефіцит естрогенів і меншу частоту розвитку міом, хоча не завжди. Але багато жінок мають маленькі лейоміоми, які не виявляють ознак росту у відповідь на високий рівень циркулюючих естрогенів. Отже, відносини між рівнями естрогенів, прогестерону і ростом міом є складними, відзначається гетерогенність гормональної відповіді.

**Клініка і діагностика.** Лейоміома найчастіше уражає тіло матки (рис. 5.2). Міоматозні вузли можуть бути поодинокими, або, частіше (в 70–80 % випадків), численними (рис. 5.3). Приблизно 2–5 % цих пухлин розвиваються в шийці матки (рис. 5.4); інколи міоми виявляються в ділянці маткових труб і широких маткових зв'язок. Розміри лейоміоми можуть варіювати від мікроскопічних до багатовузлових пухлин масою понад 2,5 кг, що займають всю порожнину живота.

Приблизно кожна третя лейоміома є симптомною (збільшення розмірів матки, маткові кровотечі, анемія, дисменорея, болі, порушення функції сечового міхура і кишко тощо). Порушення живлення міоматозного вузла (звичайно на «ніжці») або апоплексія (геморагічна клітинна міома при вагітності або застосуванні оральних контрацептивів) може супроводжуватися гострим болем, при розриві пухлини — ознаками внутрішньочеревної кровотечі і подразнення очеревини.



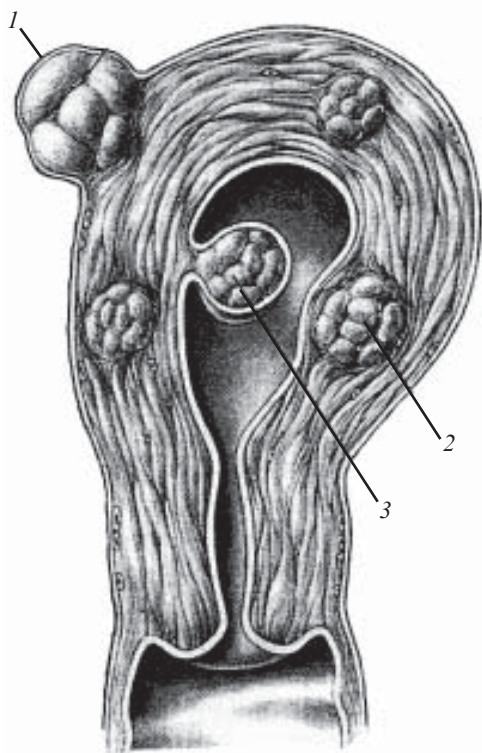
*Рис. 5.2.* Лейоміома матки



*Рис. 5.3.* Лейоміома матки. Субсерозна, інтрамуральна і субмукозна локалізація вузлів



*Рис. 5.4.* Лейоміома шийки матки



**Рис. 5.5.** Типова локалізація лейоміом:  
1 — субсерозна; 2 — інтрамуральна; 3 — субмукозна лейоміома

За даними ультразвукових досліджень, 80 % міом не змінюються в розмірах протягом вагітності. Зростання міоми під час вагітності в більшості випадків не супроводжується больовим синдромом.

Звичайно більшість лейоміом розвивається з міометрія, починаючись як інтрамуральні міоми. При своєму рості вони залишаються прикріпленими до міометрія за допомогою ніжки різної ширини і товщини. Маленькі міоми є круглими, твердими, солідними пухлинами. Міометрій з краю зростаючої пухлини стиснутий і утворює *псевдокапсулу*, завдяки якій існує можливість консервативної міомектомії.

Міоми класифікуються на підгрупи залежно від їх анатомічних взаємозв'язків і положення в шарах матки. Три найчастіші типи лейоміом представлені інтрамуральними (міжм'язовими), субсерозними (підочеревинними) і субмукозними (підслизовими) пухлинами (рис. 5.5).

У порожнину матки ростуть близько 5–10 % усіх лейоміом (субмукозні), які звичайно мають найбільш виразну клінічну симптоматику (аномальні маткові кровотечі, постгеморагічна анемія, безпліддя або мимовільні викидні внаслідок деформації порожнини матки). Інколи субмукозна міома утворює ніжку і може «народжуватися» через матковий зів (матка «намагається» виштовхнути вузол — пролапс субмукозної лейоміоми) (рис. 5.6).

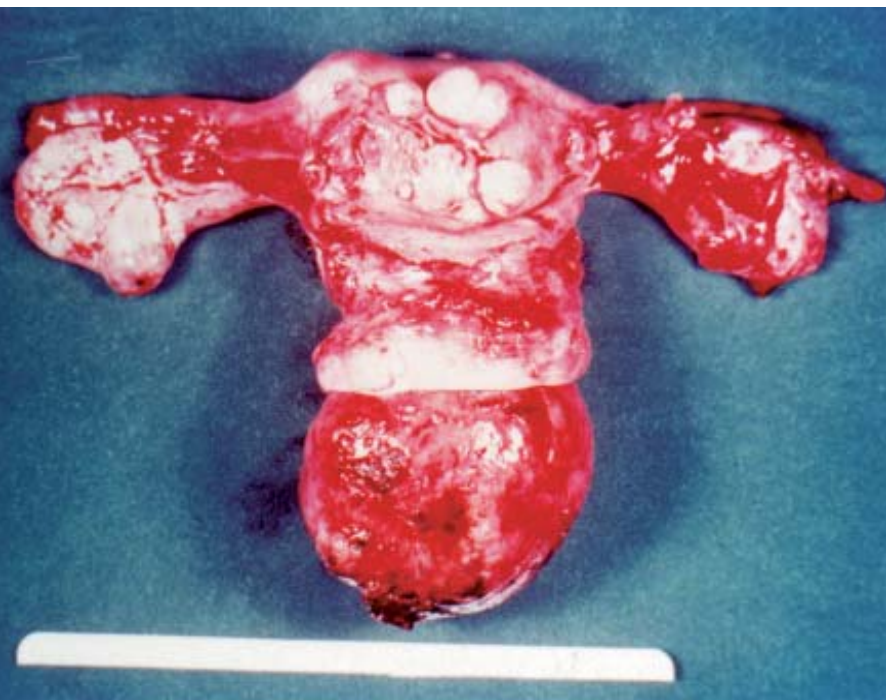
Субсерозні міоми надають матці горбистого контуру, що легко визначається при гінекологічному бімануальному дослідженні. Подальший ріст субсерозної міоми може призводити до утворення ніжки («міома на ніжці»). Цей тип міоми може спричинити порушення живлення матки (некроз) внаслідок перекручування ніжки міоматозного вузла. Клітини такої пухлини можуть переноситися по кровоносних судинах в інші органи черевної порожнини (наприклад, у сальник) і утворювати в них так звані паразитичні міоми.

Ріст міоми в латеральному напрямку від матки може призвести до утворення лейоміоми широкої зв'язки, що може спричинити труднощі при диференційній діагностиці з пухлиною яєчника. Великі міоми широкої зв'язки матки можуть порушувати уродинаміку верхніх сечових шляхів (гідроуретер).

**Макроскопічне дослідження:** міома має світліший колір, ніж прилеглий міометрій, за рахунок посиленої проліферації гладком'язових клітин. Гладкі м'язові волокна зібрані в перехрещені клубки. Між ними розміщується фіброзна сполучна тканина в різній кількості, особливо у напрямку до центру у великих пухлинах. Кількість фіброзної тканини пропорційна можливостям атрофії міоми і дегенерації через деякий час.

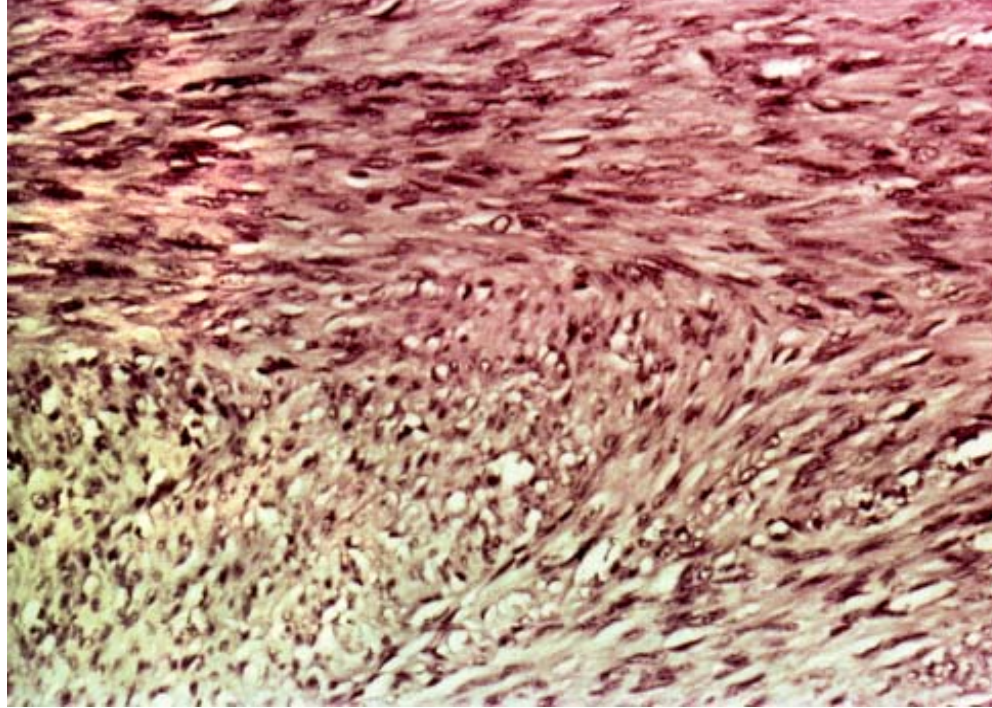
На розрізі вузол міоми має перламутрово-білувате забарвлення, блискучу поверхню. Гладком'язова тканина трабекулярної або концентричної конфігурації.

**Гістопатологічне дослідження:** лейоміома утворена витягнутими веретеноподібними клітинами з неви-



**Рис. 5.6.** Пролапс субмукозної лейоміоми

**Рис. 5.7.** Лейоміома матки. Перехрещені клубки веретеноподібних клітин з рясною еозинофільною цитоплазмою. В клітинах наявні мітози



разною еозинофільною цитоплазмою і центральним блідим округлим або витягнутим ядром, які сплітаються в перехрещені клубки (рис. 5.7, 5.8). У рідкісних випадках визначальною рисою клітин є ядерний «палісад» (шванномоподібна лейоміома). Гладком'язові клітини розділені різною кількістю колагену, вміст якого звичайно зростає з віком. Лейоміоми можуть бути значно васкуляризовані за рахунок численних м'язових артерій, артеріол і вен. Між лейоміомою і прилеглим міометрієм існує чітка межа, що часом обмежує розповсюдження пухлини в суміжний міометрій.

Якщо ріст міоми випереджає можливості її кровопостачання, можуть розвиватися так звані *дегенеративні зміни лейоміоми*: гіалінова, міксоїдна, кістозна, жирова, червона, саркоматозна дегенерація, кальцифікація, інфаркти і некроз (характерний для міом «на ніжці»).

Найбільш частою є *гіалінова дегенерація* міоми (виявляється в 65–70 % усіх лейоміом). За даними гістологічного дослідження, гіалінізація представлена ацелюлярною, уніформною еозинофільною ділянками (рис. 5.9). У зв'язку зі значною кількістю фіброзної тканини такі міоми часто називають фіброміомами.

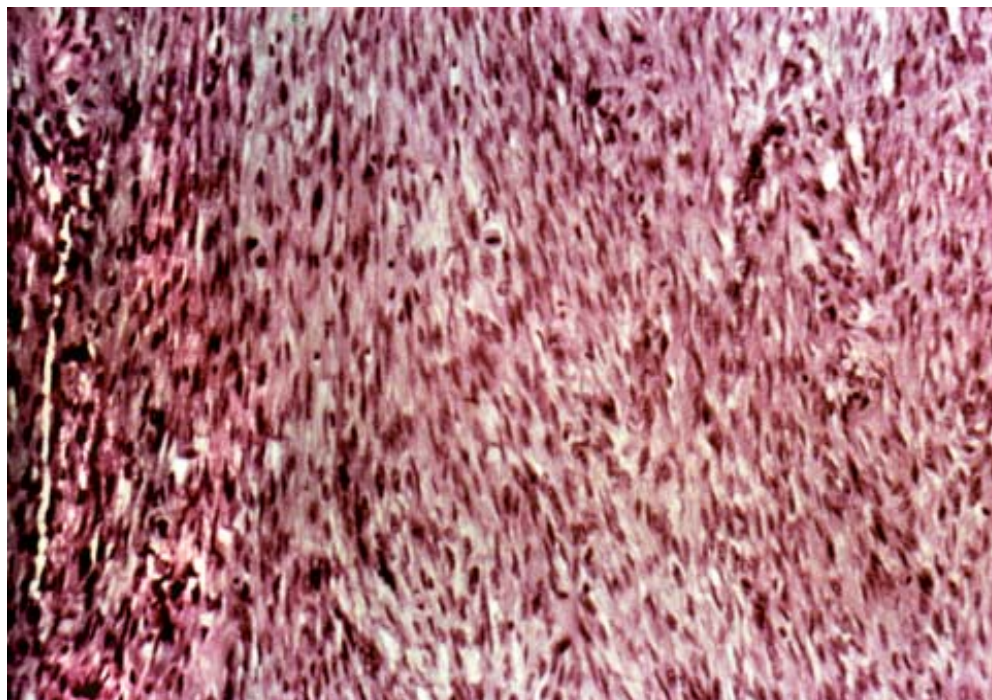
**Рис. 5.8.** Лейоміома матки. Веретеноподібні гладком'язові клітини з округлими ядрами

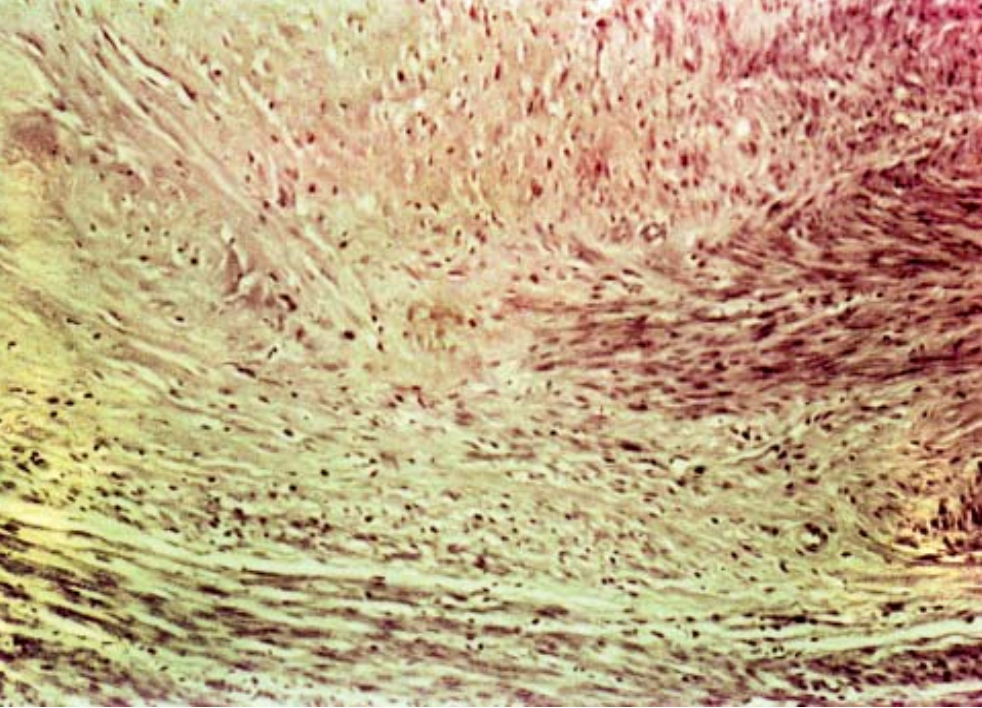
*Кістозна (гідропічна) дегенерація* (накопичення рідини внаслідок набряку пухлини) часто асоційована з гіаліновою дегенерацією (рис. 5.10). Гідропічна дегенерація тканини навколо вузла міоми може симулювати інтравенозний лейоміоматоз.

*Міксоматозна (міксоїдна) дегенерація* міоми (15 % випадків) інколи розвивається під час вагітності. Вузол набуває «желатинового» вигляду. Зіркоподібні пухлинні клітини відокремлені одна від одної внаслідок накопичення рясного слабобазофільного, альціанофільного матеріалу. Чіткі клітинні межі дозволяють диференціювати міксоїдну дегенерацію доброякісної міоми від міксоїдної лейоміосаркоми.

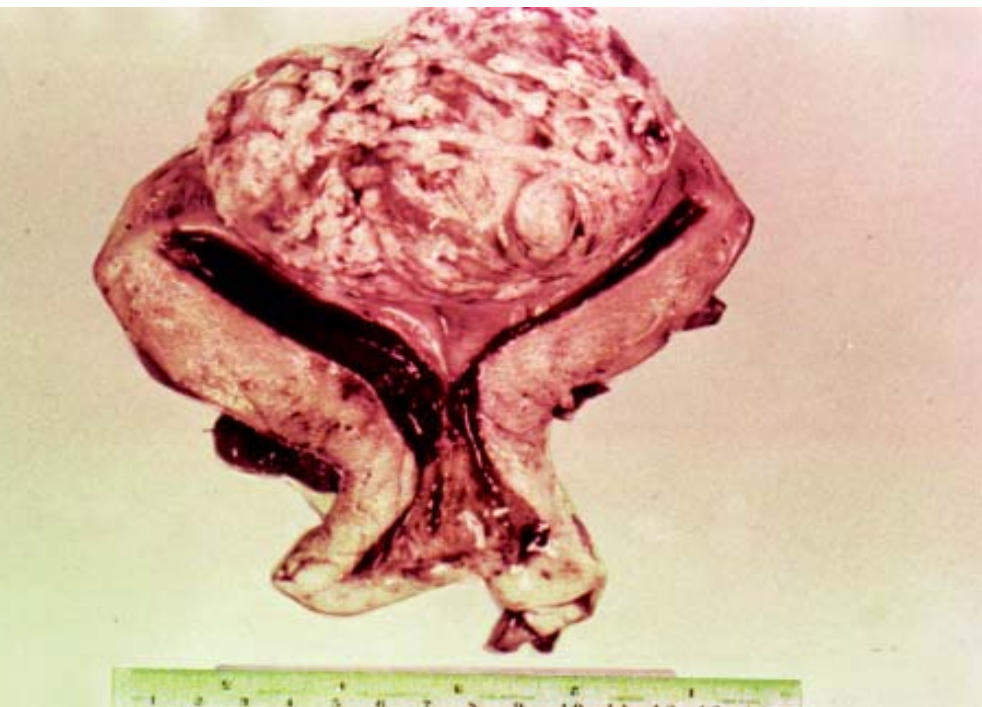
*Червона дегенерація* — некроз міоми, який виникає внаслідок порушення її кровопостачання (кровопостачання вузла міоми може здійснюватися за рахунок однієї артерії). Червоного кольору пухлина набуває внаслідок численних некрозів з крововиливами та наступним гемолізом (рис. 5.11). Червона дегенерація міоми в 5–10 % випадків відзначається під час вагітності (рис. 5.12) і, менш часто, під дією оральних контрацептивів.

На фоні лікування *гонадотропін-рилізінг-гормонами* в міомі матки спостерігаються виразні зміни. Кліти-





*Рис. 5.9.* Галінова дегенерація лейоміоми. Ацелюлярні, уніформні еозинофільні фокуси сполучної тканини



*Рис. 5.10.* Кістозна дегенерація лейоміоми. Накопичення рідини в пухлині



*Рис. 5.11.* Червона дегенерація лейоміоми. Інфаркт вузла міоми з некрозом



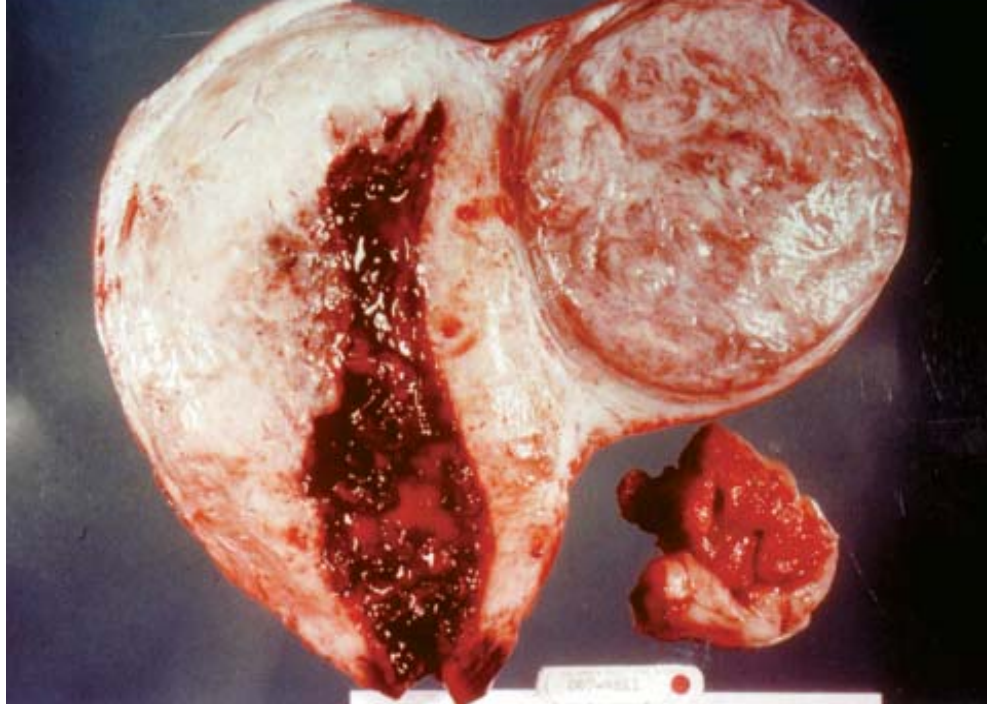


Рис. 5.12. Субсерозна лейоміома з червоною дегенерацією під час вагітності

ни набувають нерівних контурів, утворюються локальні гіперцелюлярні осередки, гіалінові некрози, масивний лімфоїдний інфільтрат, відбуваються судинні зміни (зменшення кількості судин, їх калібру, внутрішня гладком'язова проліферація, міксоїдні зміни, фібриноїдна дегенерація). Зменшуються індекс проліферації клітин (визначається з допомогою ядерного клітинного антигенного тесту) і кількість естрогенних і прогестеронових рецепторів.

Розглядають два типи некрозів міоми матки.

**Інфарктоподібний некроз, або інфаркт міоми** («гіаліновий некроз»), характеризується утворенням зони грануляційної або фіброзної тканини, яка відокремлює зону некрозу від прилеглої тканини. Виявляються еозинофільні маси, в яких можливі фокуси кальцифікації і геморагій (рис. 5.13). Такі некрози диференціюють від некрозів пухлинних клітин, що наявні в лейоміосаркомах. Інфаркти в подальшому звичайно зазнають кальцифікації.

**Виразковий (ульцеративний) інфаркт** характерний для виразкової поверхні субмукозної лейоміоми і містить численні запальні клітини, що оточують осередки некрозів із загиблими м'язовими клітинами і некротичним детритом.

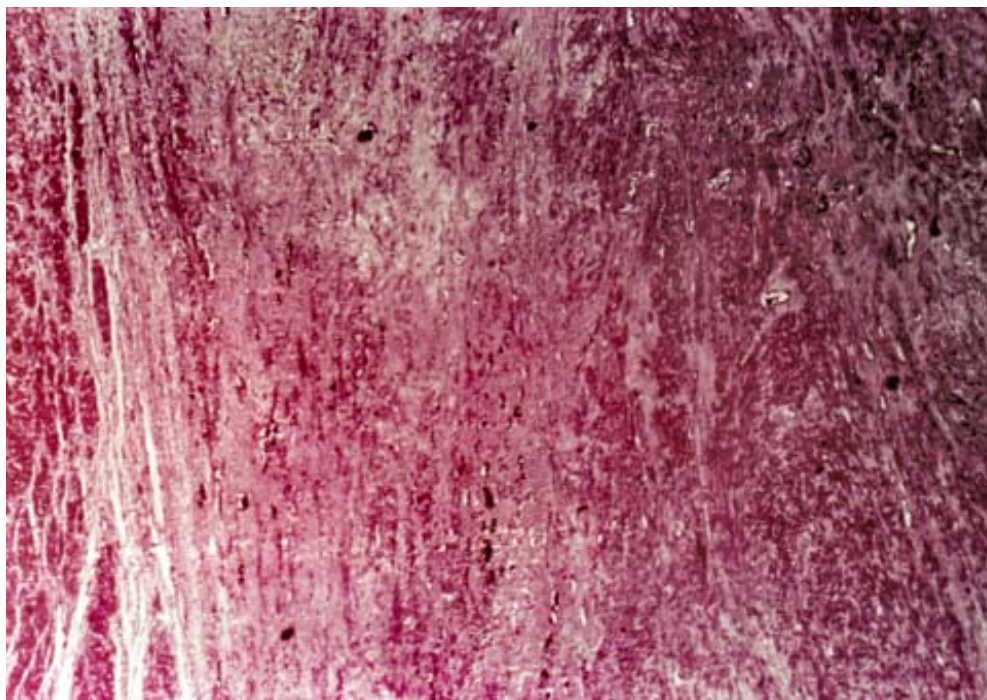
**Кальцифікація міоми** (рис. 5.14) може бути розповсюдженою, частковою і частіше виникає в постменопаузі (10 % випадків).

За даними літератури, злоякісна трансформація міоми (саркоматозна дегенерація) може відбуватися в 0,3–0,7 % випадків. Але цей термін не є коректним, тому що факт малігнізуючої трансформації міом не доведений (можливо, наявна синхронна маніфестація міоми і саркоми).

**«Аноплексія» лейоміоми** (геморагічна клітинна лейоміома звичайно асоційована з вагітністю або вживанням оральних контрацептивів) характеризується інтенсивною клітинною проліферацією невиразних, інколи мітотично активних м'язових клітин, які оточують зіркоподібні зони минулих геморагій. Судинні порушення в міомах і прилеглому міометрії можуть включати міксоїдну дегенерацію і фіброз, серединну гіпертрофію, фібриноїдні некрози і тромбози.

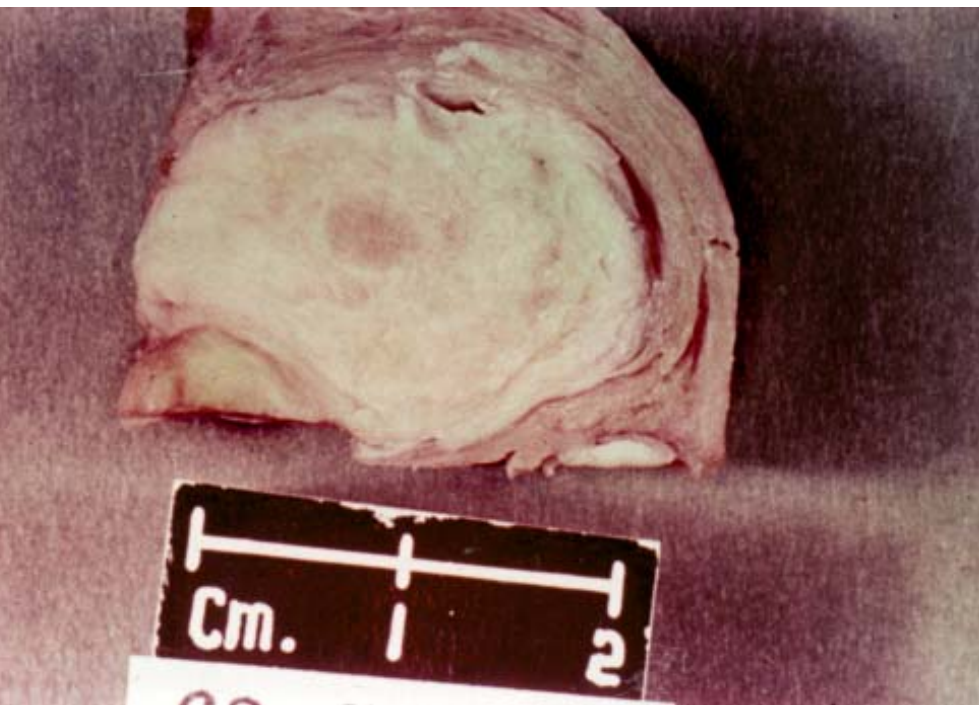
**Гетерологічні елементи лейоміом.** Типова лейоміома може містити жир (так звана ліполейоміома) (рис. 5.15). У такій пухлині є зріла жирова тканина, осередки гіалінізації і розкидані гладком'язові волокна (рис. 5.16). Іншими гетерологічними елементами міоми можуть бути кісткова (рідко), хрящова тканина, клітини

Рис. 5.13. Інфаркт лейоміоми. Гомогенні еозинофільні маси

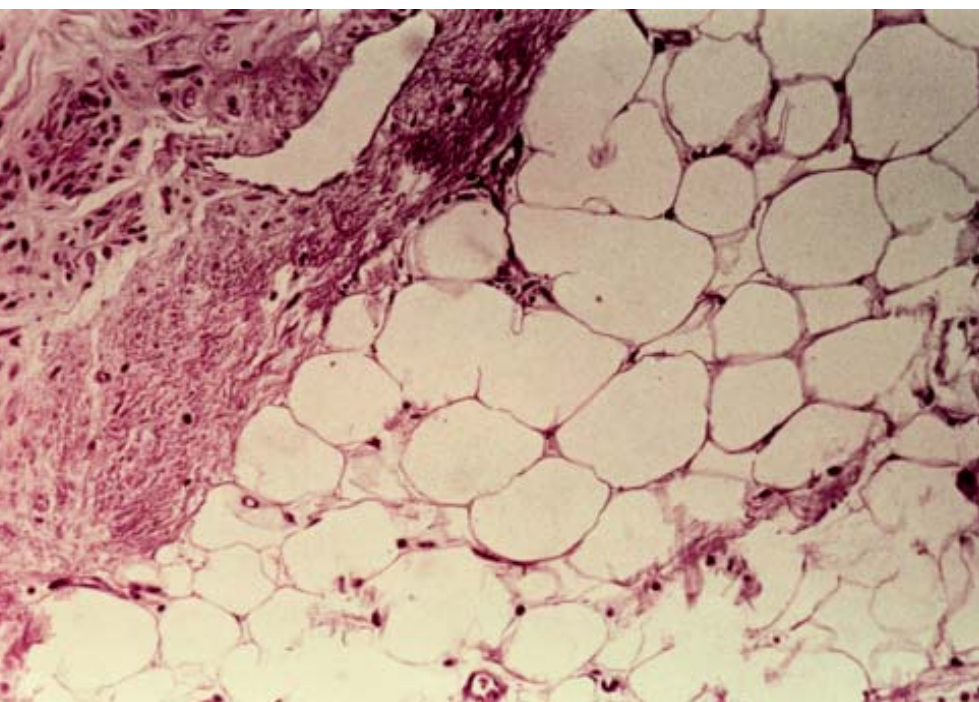




*Рис. 5.14.* Кальцифікація лейоміоми матки (вузол жовтого кольору)



*Рис. 5.15.* Ліпoleyоміома. Гетерологічна жирова тканина



*Рис. 5.16.* Ліпoleyоміома. Зони зрілої жирової тканини, фокуси гіалінізації, гладком'язові волокна



Рис. 5.17. Інфікування субмукозної лейоміоми матки

скелетних м'язів, трубчасті структури, вистелені мезотеліальними клітинами.

**Інфікування**, звичайно бактеріальною флорою, частіше зазнають підслизові вузли (нерідко з подальшою ульцерацією і некрозом — *піоміома*) (рис. 5.17).

**Мікроскопічне дослідження**: пухлина оточена запальним інфільтратом з гістіоцитів, еозинофілів, нейтрофілів, лімфоцитів і плазматичних клітин. Лейоміома зі щільним лімфоїдним інфільтратом, поліморфізмом лімфоїдних клітин, наявністю гермінальних центрів потребує диференційної діагностики з лімфомою.

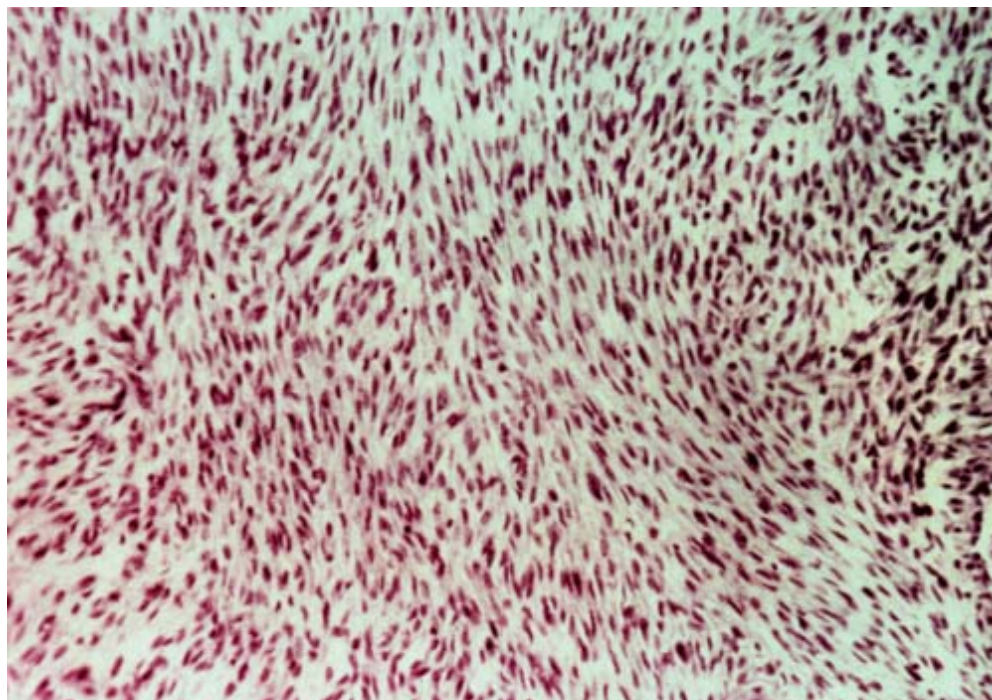
**Клітинна лейоміома (висококлітинна лейоміома)** — за зовнішнім виглядом нагадує звичайну міому матки, але інколи може бути більш м'якою, «м'ясистою». На розрізі пухлина має рудувато-коричневе забарвлення, осередки некрозів і геморагій.

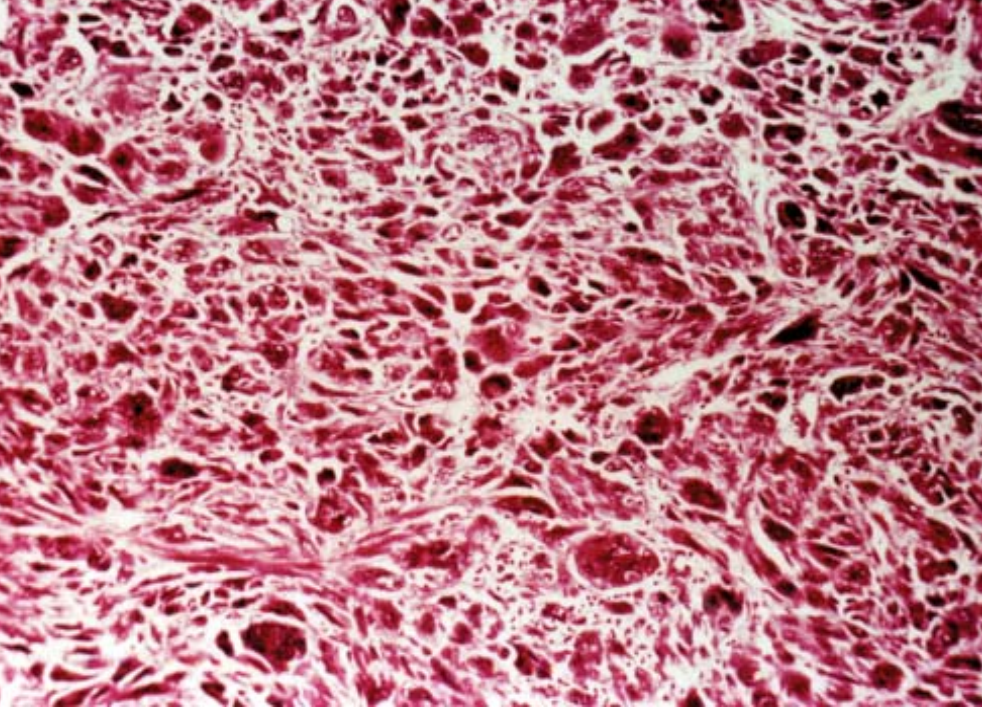
**Гістологічне дослідження**: пухлина має надзвичайно розвинену клітинну структуру (рис. 5.18). Ядра відносно уніформні, відсутня ядерна атипія, мітози виявляються рідко (4 мітотичні фігури в 10 полях зору). Клітинна лейоміома характеризується подібністю гістологічної картини з ендометріальними стромальними пухлинами; інколи потребує дифе-

ренційної діагностики з ендометріальним стромальним вузлом (чітко окреслена пухлина) або з саркомою ендометріальної строми (пухлина з нечіткими межами). На користь клітинної лейоміоми свідчать перехрещена волокниста структура, судини з товстими стінками, витягнуті ядра, трициноподібні простори, чітка межа з прилеглим міометрієм й імунореактивність до десміну.

**Атипова лейоміома (лейоміома з атиповими ядрами, симпластична лейоміома)** за будовою схожа на звичайну міому, але може мати жовтуваті або коричневаті ділянки, розм'якшення, кісти, міксоматозні зміни. Патогномонічною мікроскопічною рисою пухлини є наявність локальних або мультифокальних велетенських клітин з еозинофільною цитоплазмою й атиповими (дивної форми, часточковими, мультиядерцевими, гіперхромними, часто «забрудненими») ядрами (рис. 5.19). Мітотична активність є низькою порівняно з лейоміосаркомою (0–7 мітотичних фігур у 10 полях зору). Із лейоміосаркомою відрізняється також відсутністю клітинних некрозів. Анеуплоїдія і висока активність MIB-1 підтверджують діагноз лейоміосаркоми.

Рис. 5.18. Клітинна лейоміома. Висококлітинна структура пухлини, уніформні ядра, поодинокі мітози





*Рис. 5.19.* Атипова лейоміома. Ядерний плеоморфізм, багатоядерні клітини

**Мітотично активні лейоміоми** належать до групи звичайних лейоміом і характеризуються частотою мітозів від 4 до 20 (у середньому 5–9) у 10 полях зору. Клітинність пухлини є варіабельною, клітинна атипія слабка або зовсім відсутня, що відрізняє її від лейоміосаркоми. Можуть траплятися інфарктоподібні та виразкові некрози і зони крововиливів. Мітотично активні лейоміоми часто є субмукозними і можуть бути асоційовані з секреторною фазою менструального циклу, вагітністю або вживанням екзогенних гормонів.

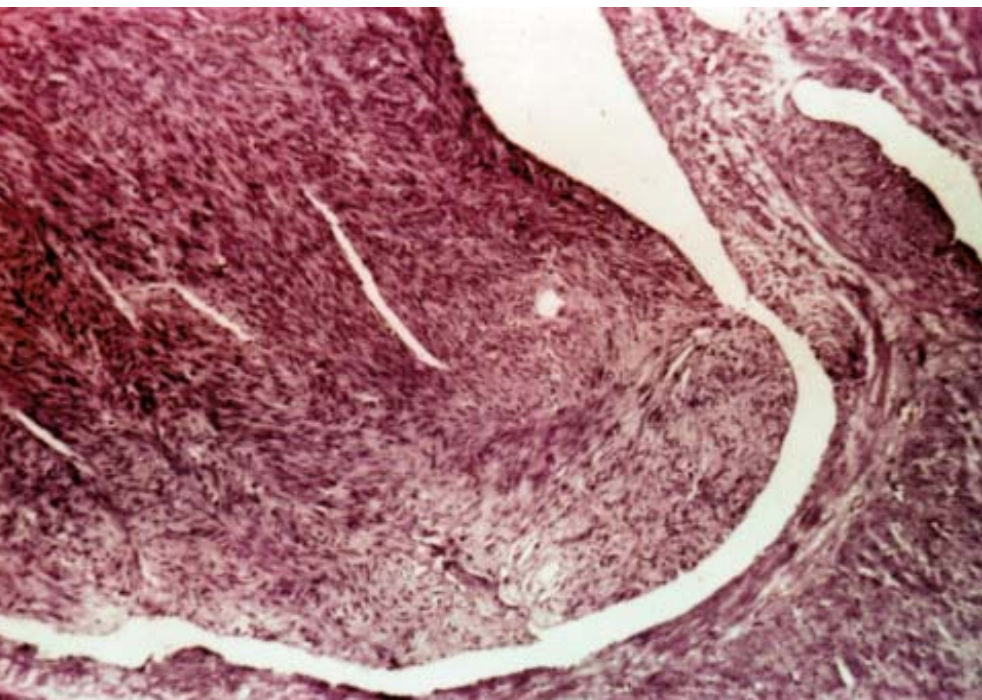
*Лікування* міоми матки може бути консервативним і спрямованим на зменшення циркулюючих рівнів естрогенів і прогестерону (комбіновані оральні контрацептиви, прогестини, агоністи гонадотропін-рилізінг-гормонів, медроксипрогестерон ацетат («Депо-провера»), даназол, антипрогестерон RU-486 тощо) або оперативним (лапароскопічна або абдомінальна консервативна міомектомія, гістеректомія), в тому числі з перед- і післяопераційною гормональною супресією росту міоми.

**Лейоміома з судинною інвазією** трапляється рідко і є варіантом типової лейоміоми з мікроскопічним внутрішньосудинним ростом. Інколи пухлина може

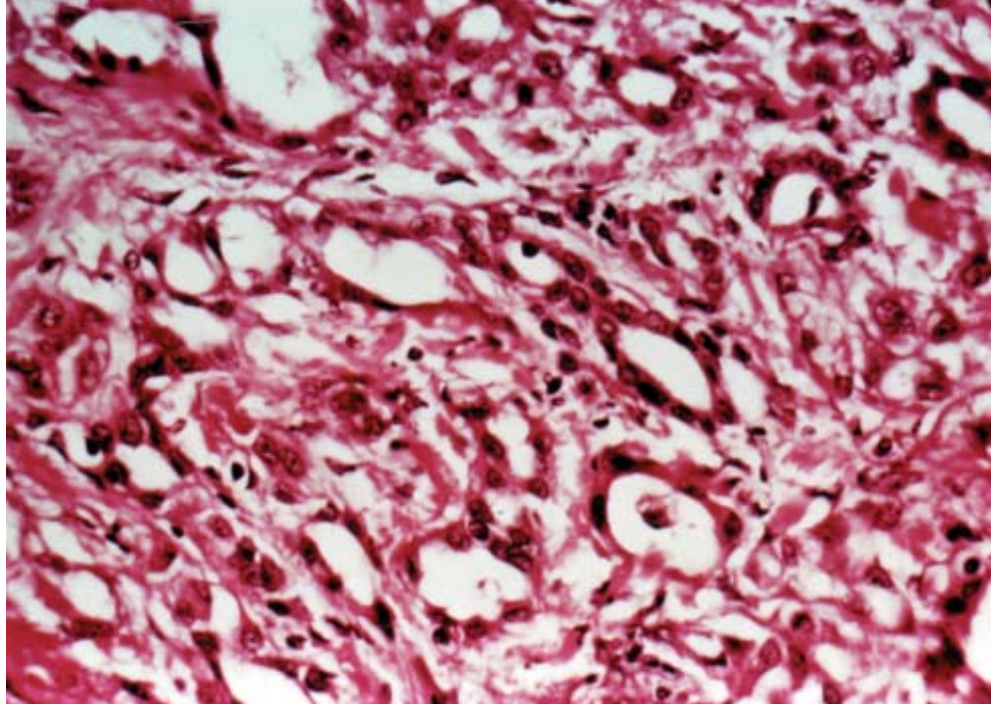
бути асоційована з доброякісними гладком'язовими вузлами в легенях («доброякісна метастазуюча лейоміома»). Деякі випадки лейоміоми з судинною інвазією можуть становити початкову стадію внутрішньосудинного лейоміоматозу.

**Внутрішньосудинний (інтравенозний) лейоміоматоз** (рис. 5.20) — рідкісний стан, що супроводжується ростом міоми в тазових венах (пухлини-«спагеті»). Позаматкове розповсюдження звичайно відбувається у вени широкої зв'язки матки, в 30 % випадків — у вагінальні та яєчникові вени. Близько 25 % пухлин можуть мігрувати гематогенним шляхом в басейн порожнистої вени, в серце, легені, тазові лімфатичні вузли — так звана **доброякісна метастазуюча лейоміома**. Гістологічно пухлина має доброякісну гладком'язову структуру.

**Дифузний матковий лейоміоматоз** є рідкісним доброякісним захворюванням, яке характеризується симетричним збільшенням розмірів матки внаслідок розвитку численних лейоміоматозних міометріальних вузлів, що зливаються. Ці вузли утворені типовими доброякісними мітотично неактивними гладком'язовими клітинами.



*Рис. 5.20.* Внутрішньосудинний лейоміоматоз (інтраваскулярна лейоміома). Наявність вузлових доброякісних м'язовоклітинних мас у венах матки



**Рис. 5.21.** Мезотеліома (аденоматоїдна пухлина) матки. Маленькі залозоподібні простори вистелені плоскими, мезотеліальними або кубоїдальними клітинами

*Диференційний діагноз* проводять з лімфангіолейоміоматозом. Гладком'язові клітини імунореактивні до НМВ-45.

**Дисемінований перитонеальний лейоміоматоз** — доброякісне захворювання, яке звичайно асоційоване з недавною вагітністю, характеризується утворенням маленьких численних міоматозних вузликів на вісцеральній і парієтальній очеревині таза й органах черевної порожнини (сальник, кишки, сечовий міхур) і може симулювати канцероматоз.

**Епітеліоїдна гладком'язова пухлина** (стара назва «лейоміобластома») — рідкісна пухлина, що складається переважно з округлих або полігональних клітин зі світлою еозинофільною цитоплазмою, що утворюють смуги або «гнізда». Веретеноподібні клітини трапляються в 50 % випадків. Ядра звичайно круглі, розміщені центрально, з різним ступенем плеоморфізму. Інколи виявляються атипові ядра, як і при атиповій лейоміомі.

Стромальна гіалінізація виражена різною мірою. Межі пухлини менш чіткі, ніж у веретеноклітинних новоутворень. Судинна інвазія можлива навіть у деяких доброякісних пухлинах.

Епітеліоїдні гладком'язові пухлини частіше є імунопозитивними до цитокератину і рідше — до м'язових маркерів, віментину і С34, ніж типові гладком'язові пухлини.

*Диференційний діагноз* проводять з низькодиференційованою або недиференційованою карциномою, меланомою, трофобластичними пухлинами. Доказом мукозного походження пухлини є місцева залозиста або сосочкова диференціація, продукція муцину; меланомі притаманна імунореактивність до S-100 і НМВ-45. Трофобластичні пухлини характеризуються частим розповсюдженням на судинну стінку, високим рівнем хоріонічного гонадотропіну (ХГ), імунореактивністю до плацентарного лактогену і ХГ.

*Лікування* полягає в радикальній гістеректомії з двобічною сальпінгофоректомією.

*Прогноз.* Частота злоякісних епітеліоїдних гладком'язових пухлин варіює від 10 до 40 %. Пухлина вважається «можливо доброякісною» за наявності менше

5 мітозів у 10 полях зору, при ядерних рисах не вище II ступеня, але критерії злоякісності чітко не встановлені. Епітеліоїдні лейоміосаркоми мають більш тривалий клінічний перебіг, ніж типові. Смерть від рецидивної пухлини може настати через 5–10 і більше років після гістеректомії.

**Мезотеліома (аденоматоїдна пухлина)** матки — рідкісне доброякісне захворювання, подібне до мезотеліоми маткових труб. Виникає звичайно в репродуктивному віці.

*Макроскопічне дослідження:* пухлина солідна, менш чітко окреслена, ніж лейоміома, маленька (діаметром 0,5–4 см), сірувато-білувата або жовта, субсерозна, розташована поблизу кутів матки.

*Мікроскопічне дослідження:* мезотеліома складається з залозоподібних ділянок, вистелених плоскими, мезотеліальними або кубоїдальними клітинами, оточеними щільною стромою (рис. 5.21). «Строма» пухлини представлена переважно гіперпластичними гладкими м'язовими волокнами, але в ній трапляються і фіброзні волокна, які можуть варіювати від розсіяних до едематозних і гіалінізованих.

Пухлина може мати залозисту (аденоматоїдну) структуру (анастомозуючі залозоподібні простори); ангіоматоїдну (великі простори, вкриті сплюсненими клітинами; нагадує судинну пухлину); солідну (полігональні клітини з еозинофільною цитоплазмою і, інколи, вакуолями, що утворюють смуги і «гнізда»); кістозну (розширені зони, вистелені плоскими клітинами, відмежованими тонкими фіброзними перегородками) або сосочкову структуру (сосочки зі стромальним ядром, подібні до таких у високодиференційованих сосочкових мезотеліомах).

Ядра клітин є невиразними, круглими або овальними, мітотично неактивними або з поодинокими мітотичними фігурами. У вакуолях і просвіті залоз інколи наявний муцин. Пухлина проявляє імунореактивність до цитокератину і віментину.

*Диференційний діагноз* проводять з лейоміомою, судинними пухлинами, метастатичною аденокарциномою, перитонеальною інклюзійною кістою (в останньому випадку відсутнє розповсюдження в міометрії).

*Лікування* полягає в ексцизії уражень або гістеректомії.

## Лейоміосаркома

Це злоякісна агресивна пухлина з гладких м'язових тканин, яка становить близько 45 % усіх сарком матки. Захворювання може розвиватися на 30–40-му році життя. Більшість хворих старше 40 років (середній вік — 52 роки); 20 % становлять жінки, що не народжували.

Факторами ризику розвитку саркоми вважають ті ж, що і при раку ендометрія (гіперестрогенія, ожиріння збільшують ризик розвитку пухлини, а комбіновані оральні контрацептиви — зменшують).

**Клініка і діагностика.** Захворювання може проявлятися аномальними матковими кровотечами, тазовим болем, збільшенням матки. Позаматкове розповсюдження пухлини під час її виявлення відзначається в 1/6–1/2 випадків.

**Макроскопічне дослідження:** пухлина є солідною і часто асоційована з лейоміомою матки. Середній ді-

аметр пухлини дорівнює близько 10 см. Лейоміосаркома в 2/3 випадків локалізується інтрамурально, в 1/5 — субмукозно і в 1/10 — субсерозно; близько 5 % пухлин первинно виникають в шийці матки.

Характерним є дифузне розширення стінок матки (рис. 5.22). Краї пухлини менш чітко окреслені, ніж у разі лейоміоми (лейоміосаркомі звичайно неможливо відділити від міометрія). На розрізі пухлина є набряклого, м'ясистою, з локальними некрозами і крововиливами, без типової концентричної структури, притаманної лейоміомі. Міксоїдні лейоміосаркоми характеризуються желатиноподібним виглядом і відносно чітко окресленими межами. Деякі пухлини можуть проростати в широкую зв'язку матки.

**Гістопатологічне дослідження:** типова лейоміосаркома складається з клубків веретеноподібних клітин з майже повною відсутністю колагенового компонента між м'язовими волокнами (рис. 5.23). Структура пухлини характеризується гіперцелюлярністю що-

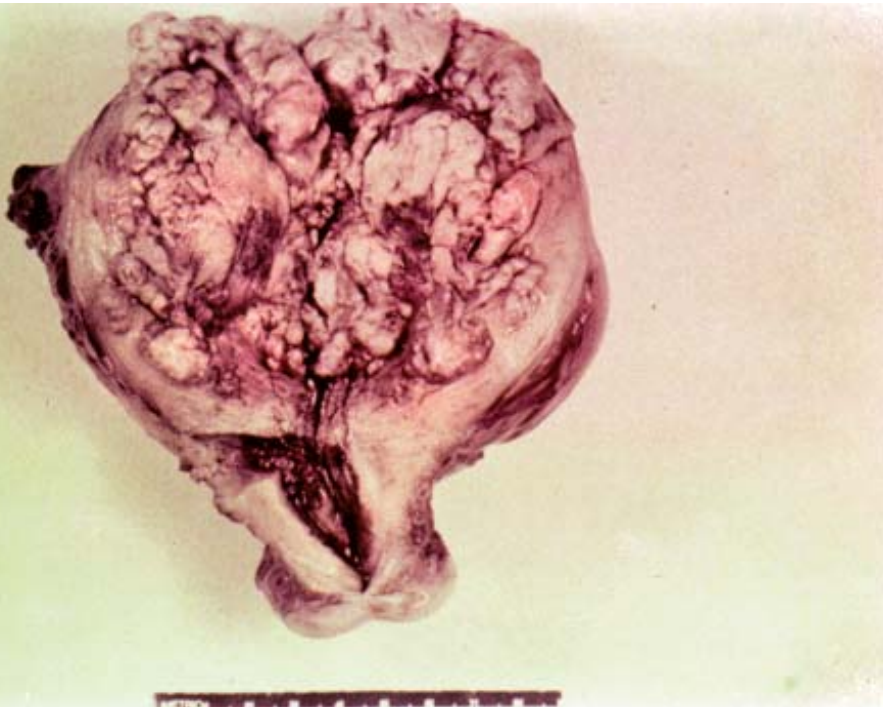


Рис. 5.22. Лейоміосаркома. Виразна інвазія міометрія

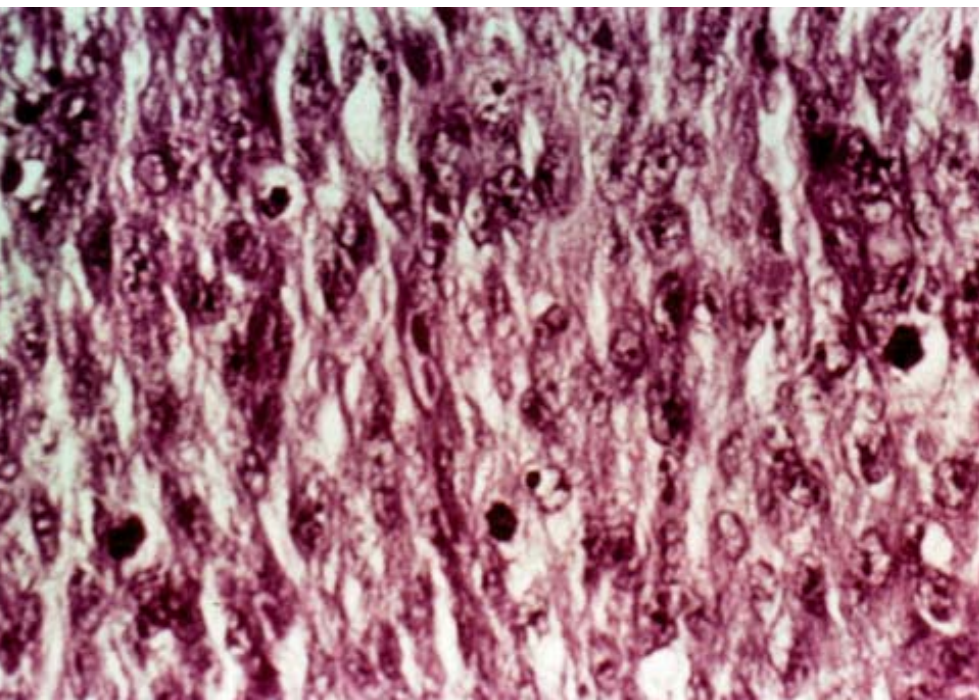


Рис. 5.23. Лейоміосаркома. Клубки веретеноподібних клітин з різким зменшенням кількості проміжного колагену

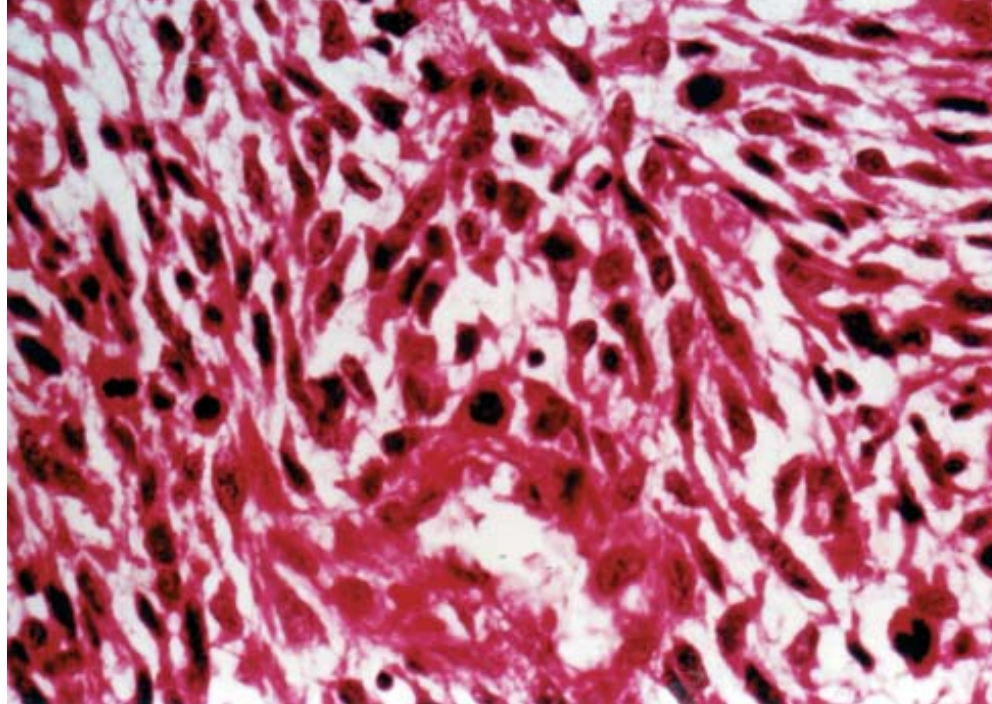


Рис. 5.24. Лейоміосаркома. Мітози в гладком'язових клітинах

найменше помірного ступеня, дифузною помірною або тяжкою ядерною атипією, високим мітотичним індексом (10 мітозів і більше в 10 полях зору) і клітинними некрозами (рис. 5.24). Наявність щонайменше двох з останніх трьох ознак підтверджує діагноз лейоміосаркоми. Клітинні некрози характеризуються різкими переходами від живих до некротичних клітин. Можна помітити «уламки», контури плеоморфних гіперхромних ядер і життєздатні периваскулярні клітини.

Діагноз підтверджується імунореактивністю пухлини до гладком'язових маркерів — актину, десміну, — але потреба в цьому дослідженні постає рідко.

Диференційний діагноз проводять з клітинною й атиповою міомою.

Лікування полягає в радикальній гістеректомії з двобічною сальпінгоофоректомією з подальшою ад'ювантною хіміотерапією.

Прогноз. П'ятирічне виживання хворих коливається від 15 до 30 %, середня тривалість життя варіює від 13 до 43 місяців. Причиною смерті звичайно є віддалені метастази, часто асоційовані з локальними рецидивами. Сприятливими прогностичними ознаками є розмір пухлини менше 5 см, пременопаузальний вік, відсутність некрозів, помірний мітотичний індекс, осередки гіалінової дегенерації, рання стадія (табл. 5.1). Діаметр пухлини більше 8 см, судинна інвазія, інфільтрація країв погіршують прогноз.

Таблиця 5.1

Стадіювання сарком матки

| Стадія | Характеристика пухлини                |
|--------|---------------------------------------|
| I      | Саркома обмежена тілом матки          |
| II     | Саркома обмежена тілом і шийкою матки |
| III    | Саркома обмежена тазом                |
| IV     | Розповсюдження саркоми за межі таза   |

## Стромальні пухлини

Інколи в міометрії виникають фокуси інших тканин мезенхімального походження, які розвиваються разом з ним. Це можуть бути осередки видимої метаплазії або різні форми пухлин: жирової, фіброзної, епітеліальної, змішаних тканин.

Найчастіше аномальні фокуси в міометрії представлені ендометріальною стромою (табл. 5.2).

Солітарний вузол або гістологічно нормальна ендометріальна строма, що трапляється в міометрії, дістали назву «ізолюваний стромальний вузол».

### Класифікація типів мезенхімальної та змішаної епітеліально-мезенхімальної проліферації

#### I. Суто мезенхімальна проліферація

Ендометріальна стромальна диференціація без елементів строми статевого тяжа, з елементами строми статевого тяжа

Гладком'язова диференціація

Гетерологічна диференціація (кістки, хрящі, скелетні м'язи, жир)

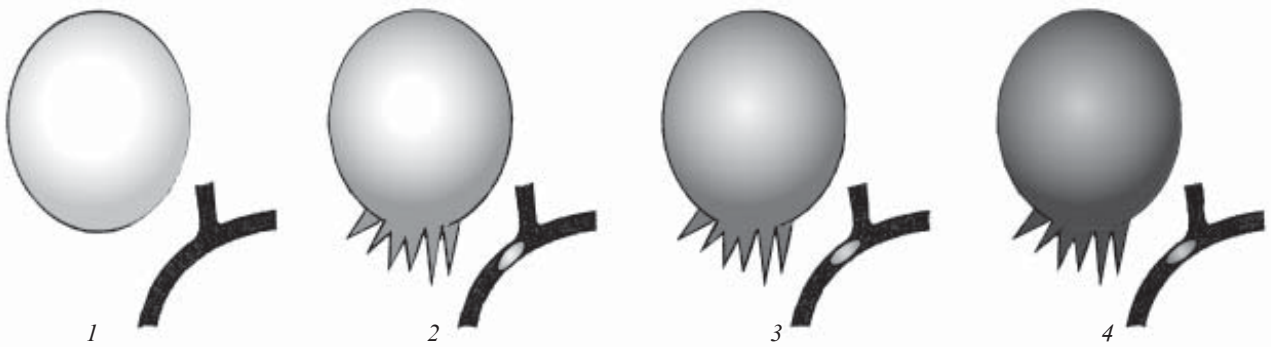
Недиференційована саркома

#### II. Змішані мюллерові пухлини

Таблиця 5.2

Класифікація пухлин ендометріальної строми

| Стадія | Характеристика пухлини  |
|--------|---|
| I      | Ендометріальний стромальний вузол   |
| II     | Саркома ендометріальної строми низького ступеня злоякісності (ендолімфатичний стромальний міоз)         |
| III    | Саркома ендометріальної строми високого ступеня злоякісності (низькодиференційована, недиференційована) |
| IV     | Маткові пухлини, що нагадують яєчникові пухлини строми статевого тяжа                                   |



**Рис. 5.25.** Пухлини ендометріальної стромы:

1 — ендометріальний стромальний вузол; 2 — саркома ендометріальної стромы (відзначається міометріальна і судинна інвазія) низького ступеня злоякісності (< 10 мітозів у 10 полях зору); 3 — саркома ендометріальної стромы високого ступеня злоякісності (>10 мітозів у 10 полях зору); 4 — недиференційована саркома; 1–3 — варіанти стромальної диференціації; 4 — відсутність стромальної диференціації

мальний вузол характеризується лише локальним розповсюдженням і має доброякісний клінічний характер.

Пухлини ендометріальної стромы складаються з неопластичних клітин, які нагадують ендометріальні стромальні клітини нормального проліферативного ендометрія. Така пухлина утворена мономорфною популяцією невиразних веретеноподібних чи довгастих клітин з бідною цитоплазмою і відносно маленькими уніформними ядрами. Найбільш яскравою характерною рисою пухлин ендометріальної стромы є ніжна деревоподібна васкуляризація. Можливо, пухлини, які відрізняються від цієї структури значною клітинною атипією і відсутністю характерної розгалуженої судинної системи, слід класифікувати як недиференційовані саркоми ендометріальної стромы.

Різниця між доброякісними і малігнізуючими пухлинами ендометріальної стромы базується на взаємодіях проліферативних зон з навколишніми нормальними структурами (рис. 5.25). Так, характерними рисами ендометріального стромального вузла є мінімальна взаємодія з прилеглим нормальним міометрієм і відсутність судинного розповсюдження. Саркома ендометріальної стромы відрізняється від ендометріального стромального вузла наявністю міометріальної і (або) судинної інвазії. Диференціація сарком ви-

сокого і низького ступеня ґрунтується на величині міотичного індексу. Міотичний індекс > 10 мітозів у 10 полях зору свідчить про стромальну саркому високого ступеня злоякісності, тимчасом як невисокий міотичний індекс (< 10 мітозів) притаманний саркомам низького ступеня злоякісності. Недиференційована саркома втрачає характерну деревоподібну судинну структуру сарком ендометріальної стромы і складається переважно з різко атипичних плеоморфних клітин. Звичайно розвивається міометріальна і судинна інвазія.

## Стромальний вузол ендометрія

Стромальний вузол ендометрія має неспецифічні зовнішні риси і нагадує лейоміому (рис. 5.26, 5.27).

**Макроскопічне дослідження:** виявляється чітко окреслена, звичайно поодинокі пухлина без капсули, круглої або овальної форми. Розмір пухлини може варіювати від мікроскопічного до 15 см в діаметрі (середній діаметр 4 см). Великі пухлини можуть бути симптомними (маткові кровотечі). На розрізі поверхня пухлини м'яка, податлива, рожево-біла, жовтувата або коричнювата.



**Рис. 5.26.** Стромальний вузол ендометрія. Солідна пухлина з пальцеподібними виступами в прилеглий міометрій



Рис. 5.27. Стромальний вузол ендометрія. Поліпоподібний, чітко окреслений вузол пухлини

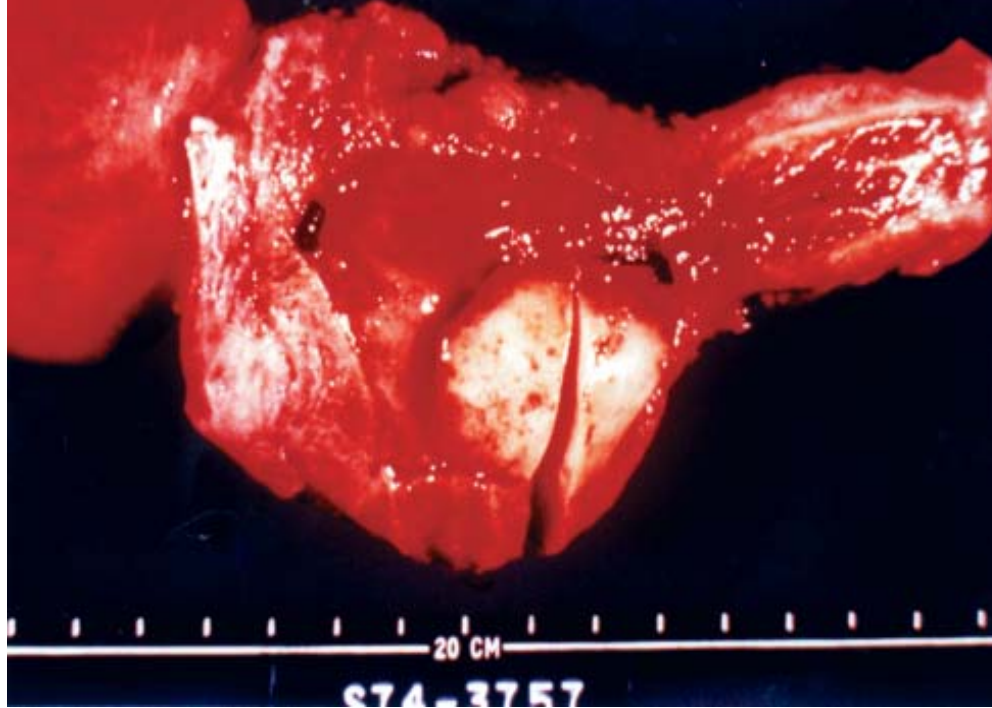
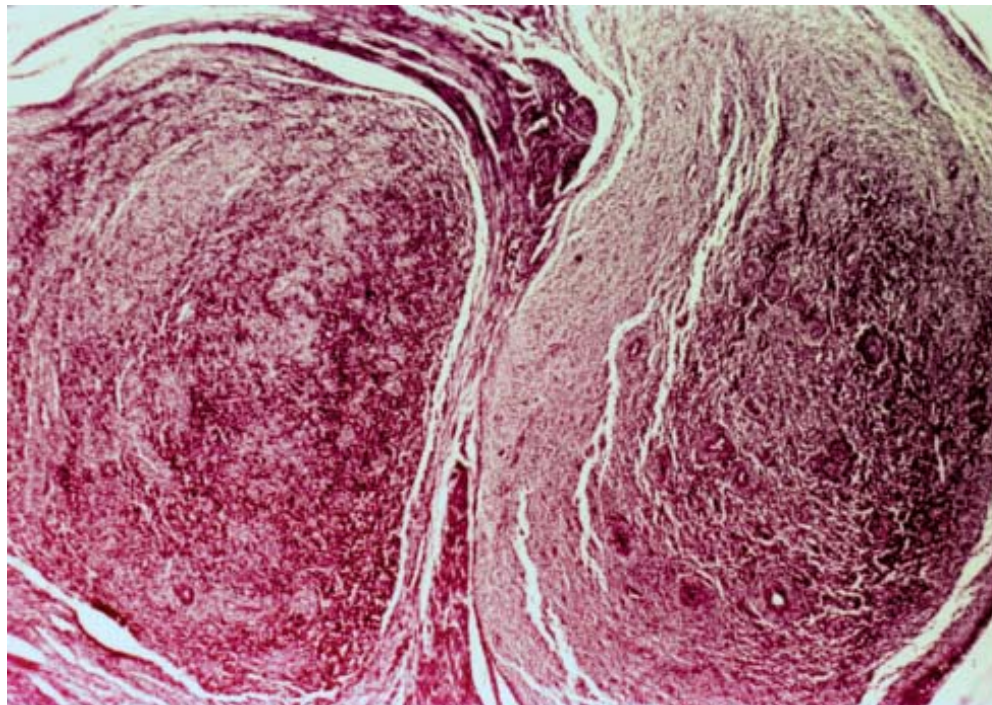


Рис. 5.28. Стромальний вузол ендометрія. Концентрація пухлини навколо кровоносних судин



*Мікроскопічне дослідження:* стромальний вузол ендометрія майже завжди локалізується в міометрії (інтрамурально) або в міометрії та ендометрії (субмукозно). Він є дуже васкуляризованим: клітини концентруються навколо кровоносних судин (рис. 5.28). Пухлина складається зі сферичних агрегатів невиразних клітин ендометріальної строми нормальної гістологічної структури в міометрії (рис. 5.29). Трапляються «пінні» клітини. Пухлина не містить залозистих структур. Мітози є рідкісними, некрози відсутні. Краї вузла мають експансивний характер росту, але тільки з локальним розповсюдженням: інколи при мікроскопічному дослідженні можна помітити пальцеподібні виступи пухлини (завдовжки кілька міліметрів) у прилеглий міометрій. Справжньої інвазії в міометрій і судини немає.

*Диференційний діагноз* проводять з висококлітинною лейоміомою (табл. 5.3) і саркомою ендометріаль-

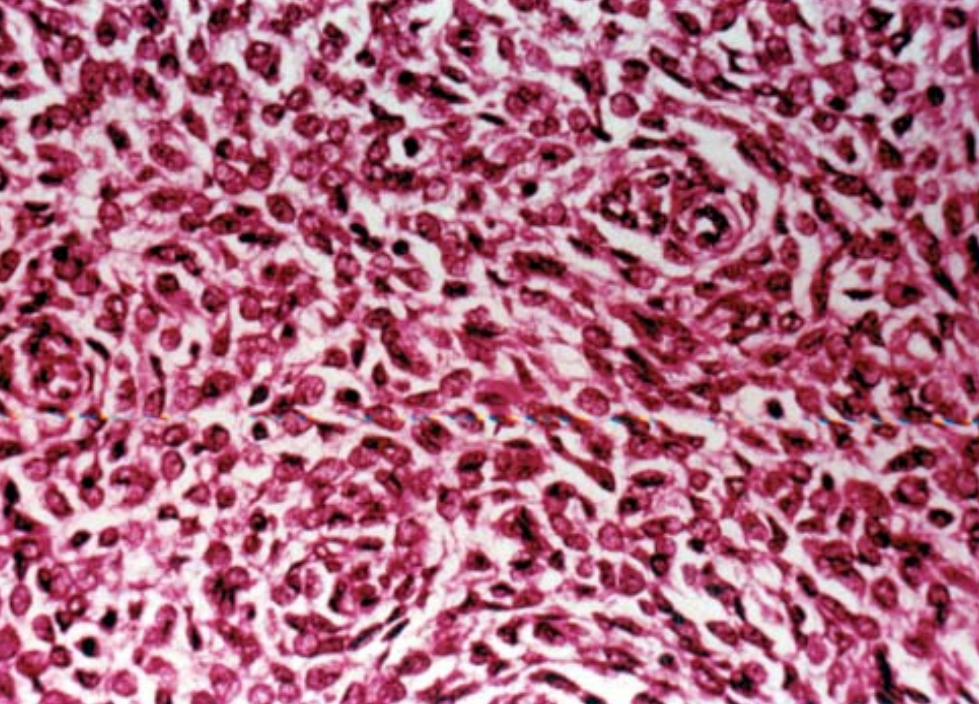
ної строми низького ступеня злоякісності (дослідження країв пухлини, наявність міометріальної та судинної інвазії).

*Лікування* цієї доброякісної пухлини — стромального вузла ендометрія — полягає в гістеректомії або локальній ексцизії.

*Прогноз* сприятливий.

### Саркома ендометріальної строми

Саркома ендометріальної строми низького ступеня злоякісності (ендолімфатичний стромальний міоз) становить 10–15% усіх випадків раку тіла матки з мезенхімальним компонентом. Захворювання розвивається у жінок переважно середнього віку (75% пацієнток молодше 50 років), але можливі випадки пухлини у підлітків і дітей. Вважають, що розвиток саркоми має зв'язок з тривалою естрогенною стимуляцією, лікуван-



**Рис. 5.29.** Стромальний вузол ендометрія. Клітини нагадують нормальну ендометріальну строму в проліферативну фазу менструального циклу

Таблиця 5.3

**Порівняльна характеристика висококлітинної лейоміоми і стромального вузла ендометрія**

| Гістологічні риси                           | Висококлітинна лейоміома | Стромальний вузол ендометрія |
|---|--------------------------|------------------------------|
| Волокниста структура                        | Звичайна                 | Нечаста                      |
| Великі судини з товстими м'язовими стінками | Типові                   | Відсутні                     |
| Артеріоли                                   | Випадкові                | Численні                     |
| Тріщиноподібні простори                     | Часті                    | Відсутні                     |
| «Пінні» клітини                             | Рідкісні                 | Часті                        |
| Імунопозитивність до десміну                | Майже завжди             | Рідко, локальна              |

ням тамоксифеном, попереднім опроміненням органів таза.

**Клініка і діагностика.** Можуть виникати аномальні маткові кровотечі і, рідше, тазові чи абдомінальні болі; захворювання може мати безсимптомний перебіг. Під час гінекологічного обстеження виявляється збільшення розмірів матки, інколи пухлина випинається через матковий зів (поліпоїдні маси). У 1/3 пацієнок під час діагностики визначається позаматкове розповсюдження саркоми. Інколи першою виявляється метастатична пухлина (наприклад, в яєчнику).

**Макроскопічне дослідження:** пухлина представлена поодиноким вузлом або численними, переважно інтрамуральними масами, часто з випинанням у порожнину матки. Відзначається вузлувата або дифузна інвазія міометрія, включаючи червоподібні «пробки» пухлини в міометріальних і параметріальних венах. На розрізі поверхня пухлини м'яка, м'ясоподібна, коричневатого або жовтуватого забарвлення.

При **мікроскопічному дослідженні** звичайно виявляється ураження ендометрія; пухлина утворює клітинні язички, які випинаються в міометрій. Міометріальні та позаматкові вени і лімфатичні судини також часто втягнуті в патологічний процес.

Пухлина складається з уніформних овальних або веретеноподібних клітин, схожих на клітини ендометріальної стромы. Неопластичні клітини часто локально концентрично розміщені навколо численних артеріол. Велетенські клітини і виразний ядерний плео-

морфізм відсутні. Пухлина має близько 3 мітозів у 10 полях зору. Можуть траплятися клітини з «пінною» цитоплазмою.

**Імуногістохімічне дослідження:** неопластичні клітини звичайно є імунореактивними до естрогенних і прогестеронових рецепторів, віментину, м'язово-специфічного актину, гладком'язового актину і десміну. Елементи стромы статевого тяжа імунореактивні до віментину, м'язово-специфічного актину, десміну, інгібіну, CD99 і, в деяких випадках, до цитокератину.

**Диференційний діагноз** проводять з висококлітинною лейоміомою, аденосаркомою (більш виразний залозистий компонент), аденоміозом і матковими пухлинами, які нагадують яєчникові пухлини стромы статевого тяжа.

**Лікування** полягає в радикальній гістеректомії з двобічною сальпінгофоректомією та подальшою, за необхідності, прогестеронтерапією (мегестролу ацетат (Megace), медроксипрогестерон «Провера», 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону капроат (Делалутин) (при інвазії понад 50 % міометрія, рецидивах). Пухлина містить естрогенні і прогестеронові рецептори, тому вважається чутливою до прогестинів. У резистентних випадках можливо застосування хіміотерапії (доксорубіцин).

**Прогноз.** Саркоми ендометріальної стромы низького ступеня злоякісності мають невеликий малігнізуючий потенціал: тазові або абдомінальні рецидиви розвиваються у 1/3–1/2 пацієнок. Пухлини на I стадії мають частоту рецидивів 36 %, п'ятирічне виживання



Рис. 5.30. Саркома ендометріальної строми

— 92 %, тимчасом як при III–IV стадії частота рецидивів зростає до 76 %, а п'ятирічне виживання зменшується до 66 %. При I стадії хвороби розмір пухлини, мітотична активність і ядерна атипія не впливають на прогноз.

**Саркома ендометріальної строми високого ступеня злоякісності** частіше виникає в жінок у постменопаузі. Хворі можуть скаржитися на маткові кровотечі. Під час гінекологічного обстеження виявляється збільшення матки.

**Макроскопічне дослідження:** пухлина представлена поліпоподібними масами, які нагадують «сире м'ясо», сірувато-білими або сірувато-жовтими, часто з великими осередками геморагій і некрозів (рис. 5.30). Міометріальна інвазія відзначається часто, а червоподібні пробки в судинах, порівняно з ендолімфатичним стромальним мейозом (саркома ендометріальної строми низького ступеня злоякісності), звичайно не виявляються.

При **мікроскопічному дослідженні** пухлина звичайно складається з веретеноподібних і полігональних клітин з виразним ступенем ядерного плеоморфізму (рис. 5.31). Трапляються багатоядерні велетенські

клітини, відзначається високий мітотичний індекс (понад 10 мітозів у 10 полях зору, часто понад 20 мітозів) (рис. 5.32). Спостерігається вкрай деструктивна міометріальна інвазія, на відміну від «м'якої» інвазії при ендолімфатичному стромальному міозі. Частою є мікроскопічна судинна інвазія (рис. 5.33).

**Диференційний діагноз.** Саркома ендометріальної строми високого ступеня злоякісності відрізняється від ендолімфатичного судинного мейозу відсутністю типової структури й васкуляризації, наявністю виразної клітинної атипії. Пухлину диференціюють від змішаних мюллерових пухлин (відсутність епітеліального компонента), лейоміосаркоми (не спостерігається гладком'язова диференціація) і рабдоміосаркоми (тканина не має рабдоміобластів). Пухлина виявляє імунореактивність до десміну.

**Лікування** полягає в радикальній гістеректомії з двобічною сальпінгоофоректомією і подальшій ад'ювантній хіміотерапії.

**Прогноз.** Пухлина є агресивною. Смерть настає від тазових і абдомінальних рецидивів, гематогенних і лімфогенних метастазів приблизно через 3 роки після оперативного лікування. Саркома, обмежена ендометрієм, звичайно має більш сприятливий прогноз.

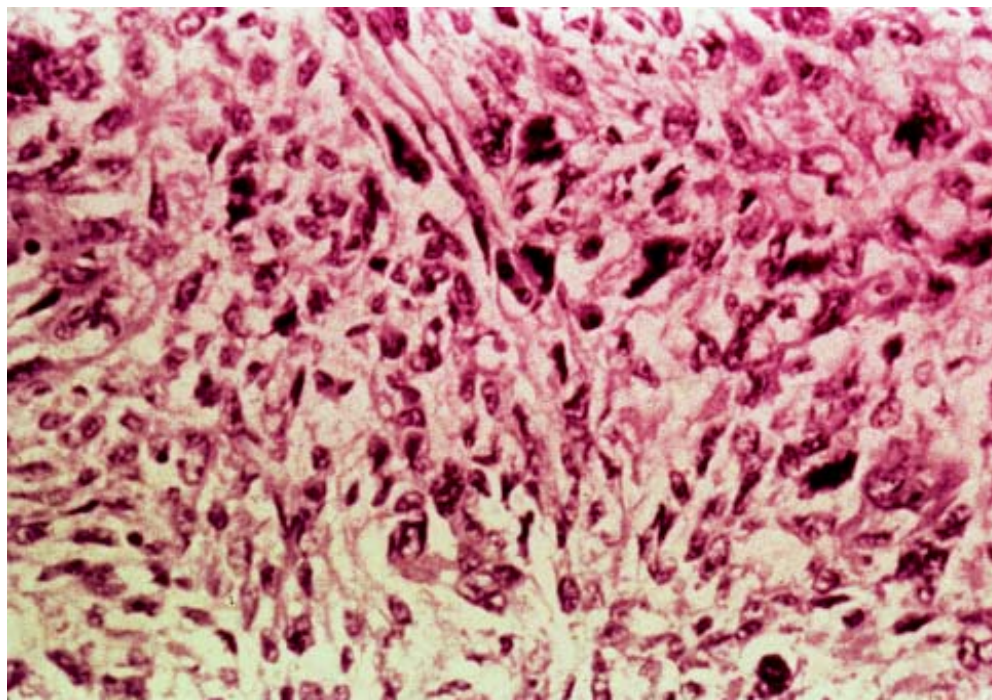
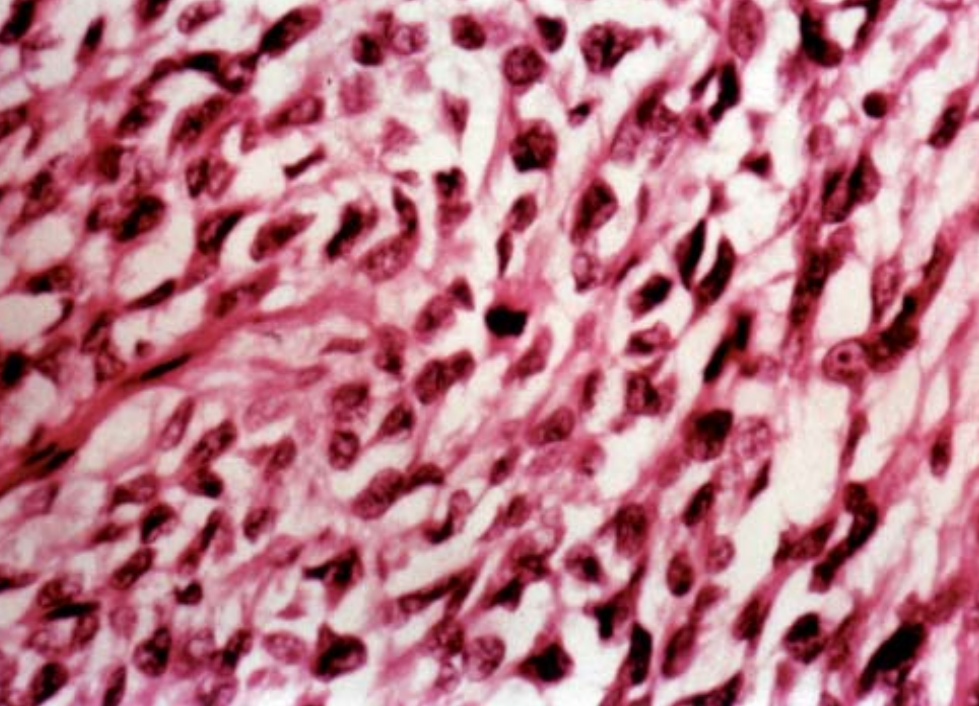


Рис. 5.31. Саркома ендометріальної строми. Велетенські клітини, ядерний плеоморфізм, численні мітози



**Рис. 5.32.** Саркома ендометріальної строми. Багатоядерні велетенські клітини з високим мітотичним індексом

**Маткові пухлини, які нагадують яєчникові пухлини строми статевого тяжа**, виникають у репродуктивному або постменопаузальному віці і можуть бути безсимптомними або спричинювати вагінальні кровотечі. Ці пухлини звичайно солідні, округлої форми, чітко відокремлені від навколишніх тканин міометрія. На розрізі поверхня пухлини схожа на лейоміому.

Пухлини складаються з неопластичних клітин (маленьких, круглих або великих, зі світлою рясною цитоплазмою, багатою на ліпіди). Ядра маленькі, з невиразними ядерцями і майже відсутніми мітозами. Ці клітини зібрані у смуги, трабекули, трубочки, що нагадує структуру яєчникових пухлин строми статевого тяжа (гранульозоклітинних, Сертолі-клітинних тощо). Елементи строми статевого тяжа розкидані в стромі, яка може бути гіпо- або гіперклітинною і гіалінізованою. Інколи спостерігається судинна інвазія.

Пухлинні клітини є імунореактивними до естрогенних і прогестеронових рецепторів, а також мезенхімальних (віментин, десмін), епітеліальних маркерів (цитокератин, ЕМА) та маркерів диференціації статевого тяжа (інгібін, О13, А103).

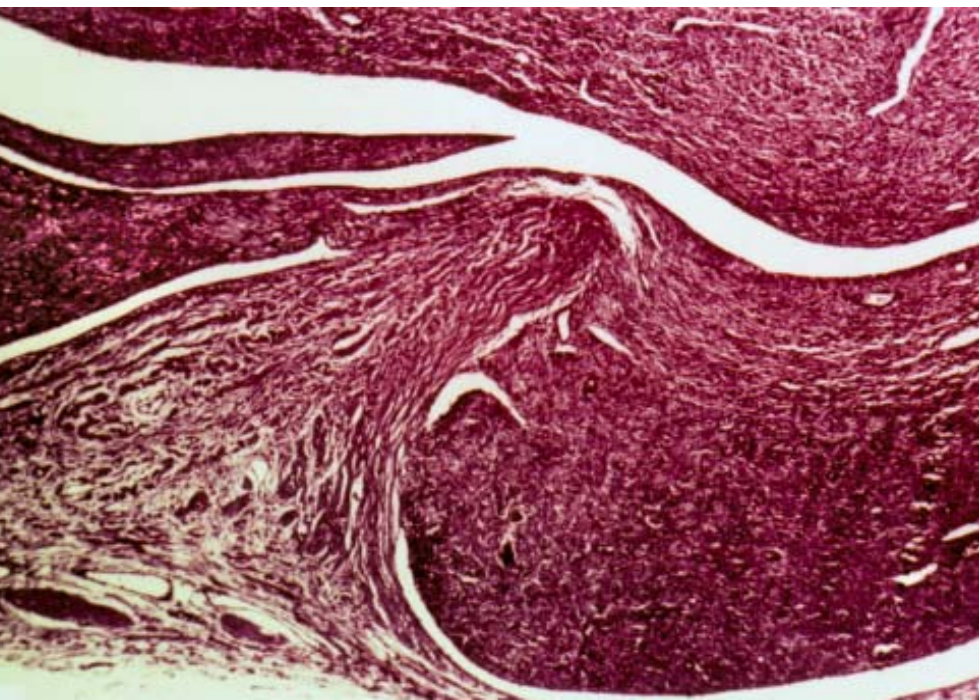
Маткові пухлини, які нагадують яєчникові пухлини строми статевого тяжа, відрізняються невисоким

злоякісним потенціалом. Рецидиви виникають у 15 % випадків через 2–12 років після гістеректомії. Предикторами рецидивного росту пухлини можуть бути порушення цілості серозних компонентів пухлини, переважання стромальних елементів, наявність клітинної атипії.

### Змішані мюллерові пухлини

Змішані мезенхімальні (мюллерові) пухлини (пухлини зі змішаними епітеліальними та мезенхімальними елементами) можуть виникати на будь-якому рівні жіночого генітального тракту. Найчастіше уражаються міометрій і ендометрій. Пухлини містять різні типи строми або епітелій і строму (табл. 5.4).

Мезенхімна тканина може бути *гомологічною* і *гетерологічною*, але ці відмінності набувають клінічного значення лише в сукупності зі стадією пухлини. Змішаною може бути тканина хрящів, кісток, м'язів, фіброзна тканина і епітелій різних ступенів диференціації. Спільне походження з ембріональної мезенхіми допомагає при інтерпретації цих пухлин.



**Рис. 5.33.** Саркома ендометріальної строми з судинною інвазією

## 5. Мезенхімальні пухлини...

Звичайно найбільш агресивні мюллерові пухлини утворюють поліпоподібні маси, які випинаються через матковий зів у піхву і можуть клінічно проявлятися вагінальними кровотечами та виділеннями.

Злоякісні змішані мезодермальні (мюллерові) пухлини є дуже агресивними: п'ятирічне виживання хворих не перевищує 60 % (якщо пухлина обмежена маткою під час хірургічного стадіювання). Ці пухлини рано утворюють регіонарні лімфатичні та віддалені метастази і є нечутливими до хіміо-, променевої чи гормональної терапії.

**Злоякісні (малігнізуючі) змішані мюллерові пухлини** містять як епітеліальні, так і мезенхімальні злоякісні компоненти ендометрія. Вони поділяються на дві великі групи: *гомологічні й гетерологічні мюллерові пухлини*.

Гомологічність чи гетерологічність пухлини звичайно визначається її стромальним компонентом. Якщо диференціація відбувається у напрямку саркоми ендометріальної строми або лейоміосаркоми, пухлина вважається гомологічною. Одним із варіантів гомологічної малігнізуючої змішаної мюллерової пухлини є карциносаркома.

У разі диференціації за іншими клітинними типами (рабдоміосаркома, хондросаркома, остеосаркома тощо) пухлина належить до гетерологічного типу. Епітеліальний компонент часто представлений типовою ендометріальною аденокарциномою, рідше — папілярною, світлоклітинною або плоскоклітинною карциномою.

*Частота.* Злоякісні змішані мюллерові пухлини виникають переважно в постменопаузальному віці, рідко у молодих жінок і дітей.

*Етіологія та патогенез* пухлин не з'ясовані. Факторами ризику (аналогічно раку ендометрія) вважають надмірну масу тіла, екзогенну естрогенну стимуляцію, опромінення органів таза.

*Клініка і діагностика.* Пацієнтки можуть скаржитися на вагінальні кровотечі; матка є збільшеною. В більшості випадків виявляється підвищення сироваткового рівня СА-125. В 1/3 випадків хвороба діагностується при розповсюдженні пухлини за межі матки (III–IV стадії).

*Макроскопічне дослідження:* пухлина складається з поліпоподібних мас на широкій основі, які заповнюють порожнину матки і можуть випинатися через матковий зів. Часто спостерігається розповсюджена міометріальна інвазія. Шийкове походження пухлини трапляється рідко. На розрізі поверхня новоутворення є м'ясистою, з осередками некрозів, геморагій, кістозної дегенерації.

*Гістопатологічне дослідження:* злоякісні змішані мюллерові пухлини характеризуються тісним переплетенням карциноматозних і саркоматозних компонентів, хоча домінувати може один з них. Саркоматозні елементи змішаних мезенхімальних мюллерових пухлин можуть бути гомологічними або гетерологічними.

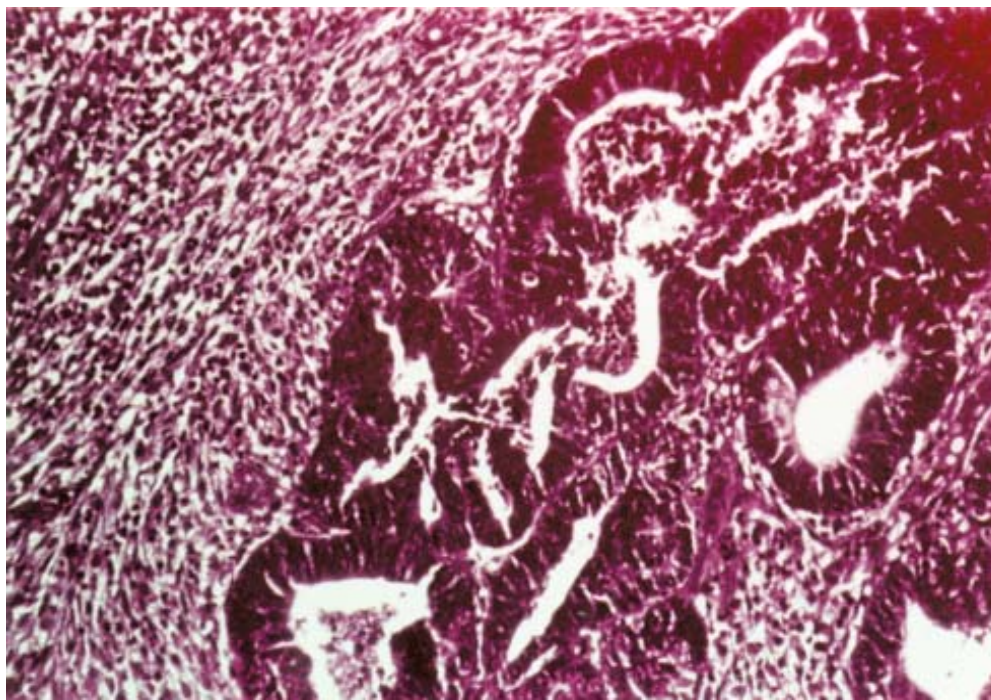
Карциноматозні і саркоматозні елементи більшості цих пухлин виявляють високий ступінь злоякісності. Змішані мезенхімальні пухлини низького ступеня злоякісності мають кращий прогноз.

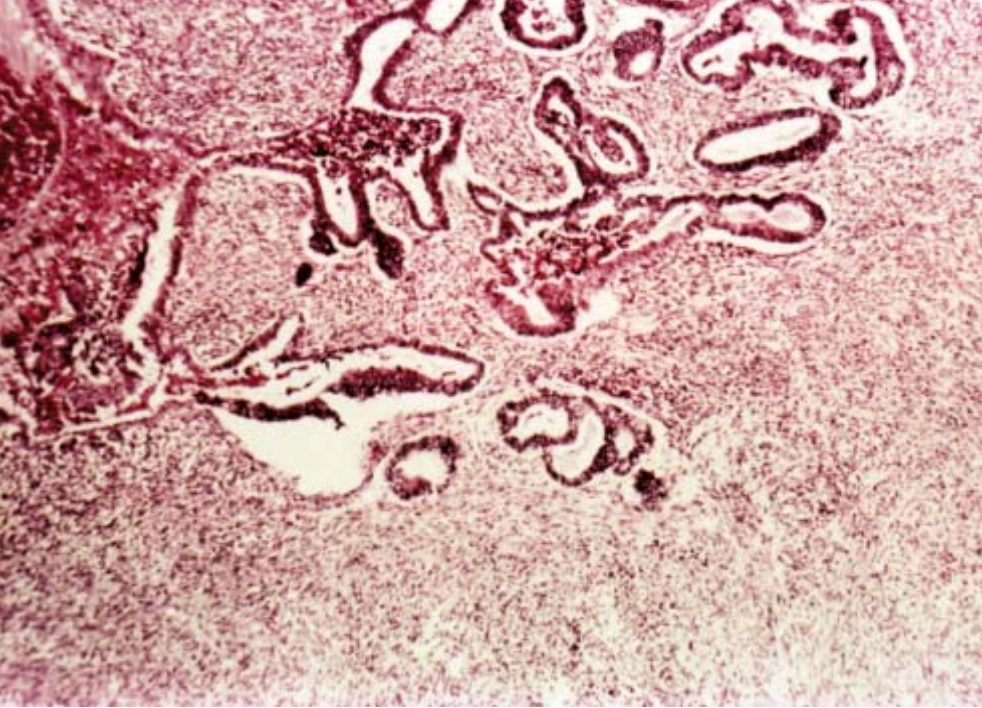
Таблиця 5.4

Змішані мюллерові проліферативні процеси

| Проліферація            | Ендометрій і строма                          |
|-------------------------|--|
| Нормальна               | Залози і строма нормальні                    |
| Гіперпластична          | Гіперплазія ендометрія, поліп ендометрія     |
| Доброякісна             | Аденофіброма                                 |
| Неопластична (пухлинна) | Аденосаркома, карцинофіброма, карциносаркома |

**Рис. 5.34.** Злоякісна змішана мюллерова пухлина (карциносаркома), гомологічний тип. Компоненти аденокарциноми і фібросаркоми





**Рис. 5.35.** Злоякісна змішана мюллерова пухлина (карциносаркома), гомологічний тип. Фокуси аденокарциноми і фібросаркоми

Карциноматозний компонент представлений звичайно ендометріюдною або серозною папілярною чи, рідше, світлоклітинною, муцинозною, неспецифічною аденокарциномою, плоскоклітинною або недиференційованою карциномою (включаючи дрібноклітинний рак) та їх комбінаціями (рис. 5.34). Змішані мюллерові пухлини шийкового походження часто містять незалозистий карциноматозний компонент (плоскоклітинний чи базалоїдний рак) або нагадують аденоїдну кістозну карциному.

Гомологічний саркоматозний компонент звичайно утворюється неспецифічними веретеноподібними клітинами і може нагадувати саркому ендометріальної стромы, лейоміосаркому, фібросаркому, недиференційовану саркому та їх комбінації (рис. 5.35).

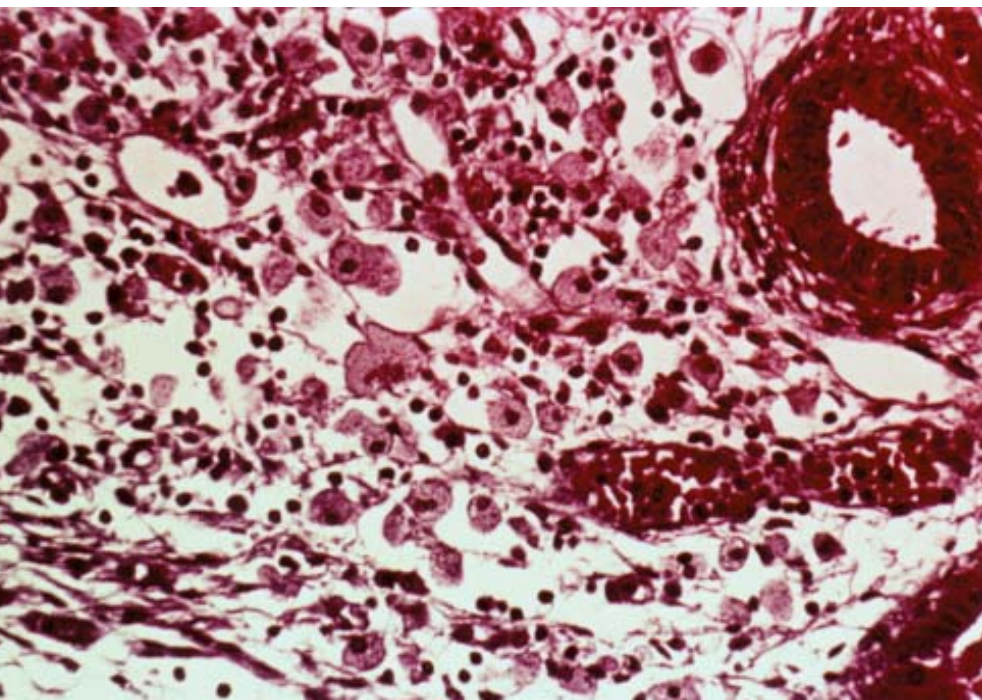
Гетерологічний саркоматозний компонент може містити рабдоміобласти, зрілий хрящ (хондросаркома), остеїдний компонент, кістки (остеосаркома) або жир (ліпосаркома) (рис. 5.36, 5.37). Гетерологічні фокуси відокремлені від недиференційованої гомологічної саркоми; інколи вони можуть бути тісно зв'язані з епітеліальним компонентом. Атипова гіперплазія або аденокарцинома ендометрія (ендометріюдна або серозна) виявляється в злоякісних змішаних мюллерових пух-

линах у кожному другому випадку. Рідкісні типи диференціації включають нейроектодермальну пухлину, пухлину жовткового мішка, злоякісну рабдоїдну пухлину. В саркоматозних елементах можуть траплятися інтра- і екстрацелюлярні еозинофільні гіалінові краплини.

Інвазія понад внутрішню 1/3 міометрія відзначається в 80 % випадків; у 40 % — глибока інвазія. Лімфоваскулярна і судинна інвазія міометрія трапляється в більшості випадків. Метастатичні й рецидивні пухлини можуть бути виключно карциноматозними, саркоматозними або карциносаркоматозними.

*Імуногістохімічне дослідження:* карциноматозні елементи пухлини звичайно є імунореактивними до епітеліальних маркерів: цитокератину, епітеліального мембранного антигену (EMA) і, як типові аденокарциноми ендометрія, до віментину. Саркоматозні елементи виявляють чутливість до віментину й актину. Слабка імунопозитивність до епітеліальних маркерів може виявлятися в деяких саркоматозних локусах. Міоглобін є найбільш специфічним, але недостатньо чутливим маркером рабдоміобластів.

*Диференційний діагноз* проводять з ендометріюдним раком із веретеноподібних епітеліальних клітин, або



**Рис. 5.36.** Злоякісна змішана мюллерова пухлина (карциносаркома), гетерологічний тип. Рабдоміобласти з рясною еозинофільною цитоплазмою

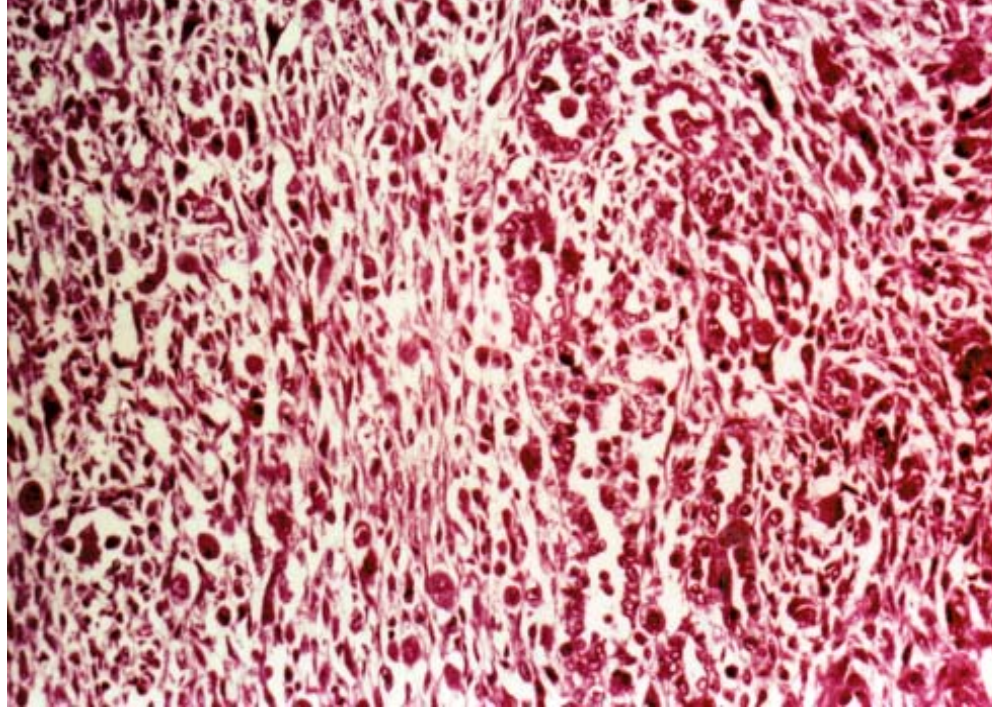


Рис. 5.37. Злоякісна змішана мюллерова пухлина (карциносаркома), гетерологічний тип. Фокуси рабдіоміосаркоми

саркоматоїдною карциномою, аденокарциномою ендометрія з гетерологічними елементами, саркомою ендометріальної стромы високого ступеня злоякісності, суто гетерологічними саркомами.

У разі злоякісної змішаної мюллерової пухлини помітна чітка демаркація з епітеліальним компонентом, ретикулярні волокна щільні, наявні гетерологічні елементи, імунореактивність до віментину, актину та десміну.

Лікування комбіноване (хірургічне та променеве). Хіміотерапія є недостатньо ефективною.

**Прогноз.** П'ятирічне виживання хворих у всіх стадіях варіює від 5 до 40 %, хоча при I–II стадіях збільшується до 40–60 %. Хворі після операції живуть в середньому 2 роки. Найбільш суттєвими патологічними прогностичними факторами є стадія, розмір пухлини, глибина інвазії. Кращий прогноз мають пухлини, обмежені ендометрієм (подібні до ендометріального поліпа) і з поверхневою інвазією в міометрій. Глибока інвазія (з лімфогенною і гематогенною дисемінацією), а також наявність елементів світлоклітинної карциноми є несприятливими ознаками. Гематогенні метастази можуть утворюватися в легенях, печінці, кістках і мозку.

**Мюллерова карцинофіброма і карциномезенхімома.** Ці рідкісні пухлини містять злоякісний епітеліальний компонент і доброякісний мезенхімальний компонент. Пухлина з мезенхімальним компонентом у вигляді виразної фіброматозної тканини дістала назву **карцинофіброма**. Інший варіант пухлини цієї категорії — **карциномезенхімома**, в якій виявляють аденокарциному, змішану з доброякісною гладком'язовою тканиною, хрящем і жировою тканиною.

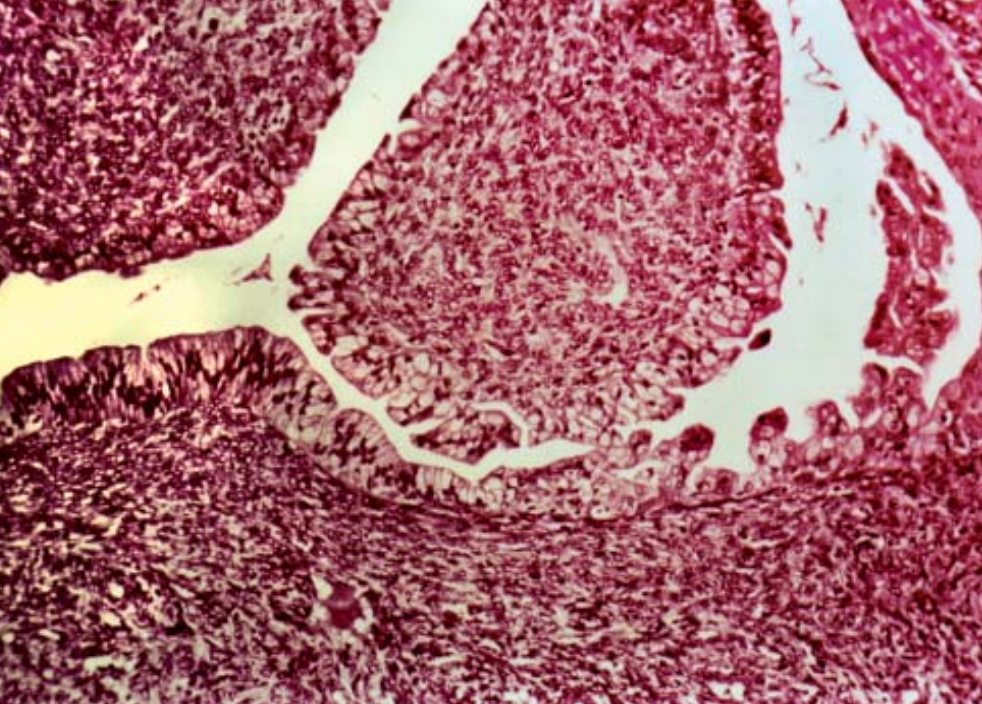
**Аденосаркома (мюллерова аденосаркома)** здебільшого розвивається в жінок у постменопаузі і лише в 30 % випадків — у пременопаузальному віці. Факторами ризику розвитку аденосаркоми вважають гіперестрогенію, попереднє опромінення органів таза.

**Клініка і діагностика.** Можуть бути вагінальні кровотечі, болі, збільшення матки. В кожному другому випадку пухлина під час діагностики випинається через матковий зів, навіть при I стадії хвороби.

**Макроскопічне дослідження:** пухлина може нагадувати ендометріальний або ендоцервікальний поліп або містити масивні поліпоподібні маси на широкій основі (рис. 5.38). У 90 % випадків пухлина первинно розвивається в тілі матки, в 10 % — у шийці. Рідко можли-



Рис. 5.38. Аденосаркома (мюллерова аденосаркома). Поліпоподібні пухлинні маси



**Рис. 5.39.** Аденосаркома. Циліндричний епітелій, висококлітинна строма

ве синхронне ураження ендометрія та ендocerвіксу. На розрізі поверхня пухлини виглядає губчастою, з кістозними просторами, наповненими водявою або мукоїдною рідиною, які оточують ділянки білуватої і коричневої тканини.

При мікроскопічному дослідженні виявляється двофазна структура пухлини: кістозно розширені залози, розкидані в мезенхімній тканині. В просвіт залоз виступають сосочкові структури і поліпоїдні утворення. Залози вистелені варіабельним атипичним мітотично активним мюллеровим епітелієм, частіше проліферативно-ендометріального типу (рис. 5.39). Епітелій може бути також ендocerвікального (муцинозного), трубного (війчастого), секреторно-ендометріального (з під'ядерними вакуолями), цвяхоподібного або індиферентного типу. У просвіті залоз може траплятися незроговілий метапластичний плоский епітелій.

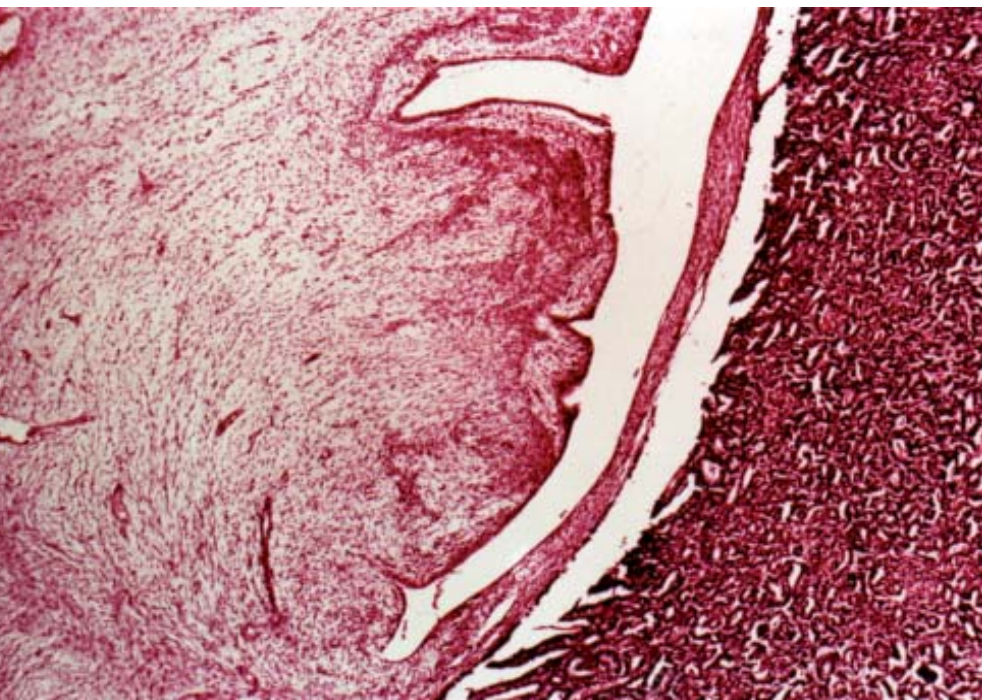
Зони архітектурної та клітинної атипії в залозистому епітелії визначаються в 1/3 випадків; інколи можна помітити фокуси аденокарциноми (рис. 5.40). Мезенхімальний компонент складається переважно з елементів саркоми ендометріальної строми низького ступеня злоякісності або фібросаркоми. Рідко спостеріга-

ються осередки гладком'язової проліферації. Саркома звичайно є більш клітинною, ніж залози (у 80 % випадків спостерігається 4 і більше мітозів у 10 полях зору) (рис. 5.41). У деяких місцях саркома може бути менш клітинною і заміщатися міксоїдною або гіалінованою фібрознаю тканиною.

Гетерологічні елементи спостерігаються в 20 % пухлин (жир, хрящ, рабдоміобласти і навіть фокуси ембріональної рабдоміосаркоми); елементи строми статевого тяжа (солідні «гнізда»; трабекули, трубочки з клітин із рясною еозинофільною або «пінною», багатою на ліпіди цитоплазмою) є рідкісними. Надмірний ріст гомологічних і гетерологічних елементів саркоми відбувається в 10 % випадків. Чиста (гомологічна) саркома звичайно має більший ступінь злоякісності й вищу мітотичну активність.

Міометріальна інвазія відзначається в 1/6 випадків і у 80 % пацієток є поверхневою (близько 1/2 міометрія). Інвазивний край пухлини звичайно чітко окреслений. Інвазія в судини міометрія є рідкісною.

*Диференційний діагноз* проводять з аденофібромою (відсутність перигландулярних стромальних муфт, стромальної атипії, низька мітотична активність),



**Рис. 5.40.** Аденосаркома з фокусом аденокарциноми



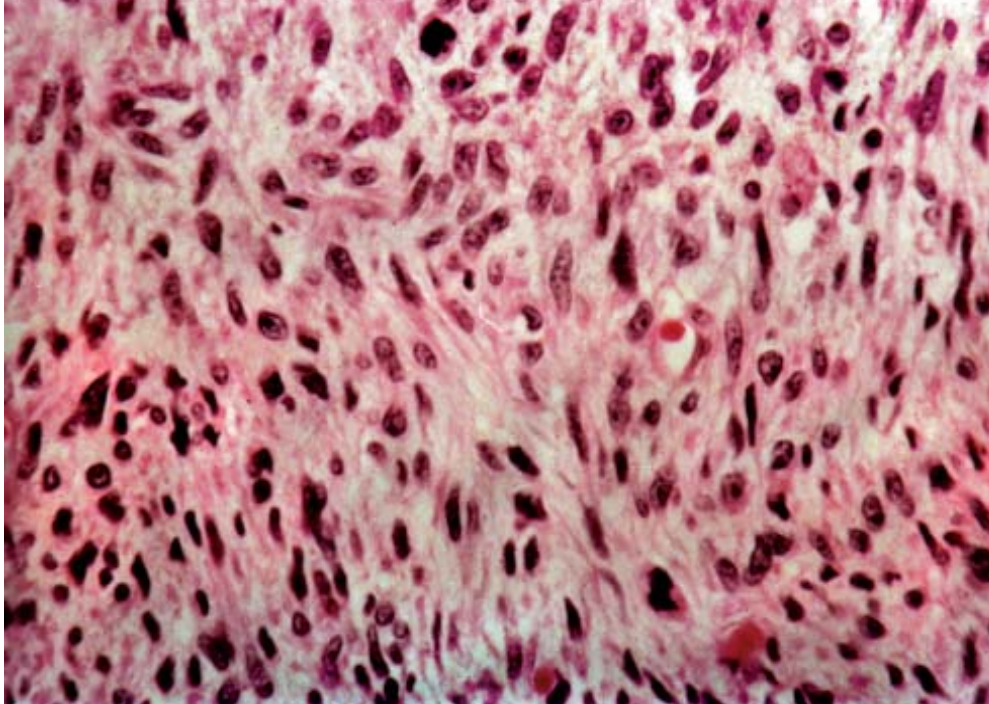


Рис. 5.41. Аденосаркома. Численні мітози в стромі

доброякісним поліпом ендометрія або ендоцервіксу (неактивні залози, низька клітинність, відсутність стромальних мітозів і сосочків у просвіті залоз), змішаними мюллеровими мезенхімальними пухлинами (наявність карциноматозного компонента) й саркомою ендометріальної стромі (відсутність залозистого компонента, більша інфільтрація країв, міометріальна і судинна penetрація).

*Лікування* комбіноване (хірургічне і променеве).

*Прогноз.* Аденосаркоми мають низький злоякісний потенціал. Вагінальні, тазові або абдомінальні рецидиви через 5 років і більше після радикальної гістеректомії трапляються в 25 % випадків. Частота гематогенної дисемінації дорівнює 5 %.

**Аденофіброма (мюллерова аденофіброма)** — рідкісна доброякісна пухлина ендометрія, яка має гістологічну структуру, подібну до аденофіброми яєчника (залозисті та вйчастозалозисті структури, сосочки, оточені кістозними просторами). Гістологія міометрія без змін. Епітелій аденофіброми є доброякісним, підлегла строма складається з клітин, що нагадують фіброласти або клітини ендометріальної стромі. Клітини є мітотично неактивними: спостерігається до двох мітозів у 10 полях зору (диференційний діагноз з аденосаркомою), з мінімальним ступенем ядерного плеоморфізму. Гетерологічні стромальні елементи звичайно відсутні. Інколи трапляються ліпоаденофіброми. Пухлині звичайно не притаманна інвазивність, хоча описано випадки penetрації ендоцервіксу, міометрія і міометріальних судин.

**Аденоміома** виявляється у жінок віком 26–64 років, середній вік — 49 років, і може проявлятися вагінальними кровотечами або бути безсимптомною. Більшість пухлин є субмукозними і макроскопічно нагадують поліп ендометрія. Деякі пухлини можуть бути інтрамуральними або субсерозними. Субсерозні та субмукозні пухлини часто мають ніжку. Діаметр пухлини коливається від 0,3 до 17 см (у середньому 3,8 см). На розрізі поверхня пухлини є солідною, але можуть траплятися невеликі наповнені кров'ю кісти.

*Мікроскопічне дослідження:* пухлина утворена доб-

роякісними, широко розкиданими ендометріальними залозами з перигландулярною ендометріальною стромою серед гладком'язових волокон. Інколи в пухлині трапляються залози, вистелені епітелієм ендоцервікального або трубного типу.

*Диференційний діагноз* проводять з атиповою поліпoidною аденоміомою (відсутність архітектурної та клітинної атипії залоз, стромі і гладком'язових клітин при аденоміомі), аденоміозом (на відміну від аденоміозу, типова аденоміома звичайно чітко відокремлена, з провідним компонентом гладких м'язів міоматозного типу).

**Атипова поліпoidна аденоміома** звичайно виникає в репродуктивному віці (середній вік 39 років) і рідко — в менопаузі. Деякі випадки розвитку пухлини пов'язують з тривалою естрогенною терапією.

*Клініка і діагностика* подібні до таких при аденоміомі. Атипова поліпoidна аденоміома часто уражає нижній сегмент матки, але може виникати в ендоцервіксі або в тілі матки. Пухлина звичайно є солітарною, чітко окресленою, інтрамуральною або на ніжці; на розрізі поверхня її може бути коричнювато-жовтою, сірувато-білою, солідною, твердою або каучукоподібною.

*Мікроскопічне дослідження:* ендометріодні залози мають різний ступінь архітектурної та клітинної атипії і мітотичної активності; вони змішані з міофіброматозною стромою. Плоскоклітинні морули трапляються в 90 % випадків; вони можуть закривати просвіт залоз і містити зони некрозів. Кератин з морул інколи імплантується на очеревині й утворює кератинові гранульоми. Стромальний компонент складається з перехрещених клубків гладком'язових клітин або міофіброblastів. Стромальні клітини переважно доброякісні, але можуть мати м'яку або помірну атипію і поодинокі мітози.

Атипова поліпoidна аденоміома звичайно є неінвазивною, чітко окресленою, але інколи розповсюджується в міометрій. Уражений ендометрій може мати нормальну проліферацію, бути гіперплазованим, але в ньому рідко спостерігаються типові секреторні зміни.

*Диференційний діагноз* проводять з аденокарциномою ендометрія (виразний ядерний плеоморфізм,

відсутність ураження міометрія), з аденосаркомою (не представлений гладком'язовий стромальний компонент), типовою поліпoidною аденоміомою (немає архітектурної й клітинної атипії).

**Лікування** хірургічне: консервативне (гістерорезектоскопія з поліпектомією, вишкрібання порожнини матки) або радикальне. Частота рецидивів після консервативного хірургічного лікування становить 45 %, але прогресування до аденокарциноми спостерігається рідко.

## Рідкісні саркоми

Рідкісні саркоми також можуть бути гомологічними і гетерологічними. До гомологічного типу рідкісних сарком належать ангіосаркома, злоякісна фіброзна гістіоцитома і неврогенні саркоми.

До рідкісних типів гетерологічних сарком належать хондросаркома, остеосаркома, ліпосаркома; до сарком з нез'ясованим гістогенезом — малігнізуюча рабдоїдна пухлина тощо.

Рідкісні доброякісні мезенхімальні пухлини включають чисті ліпони, рабдоміоми, судинні пухлини (гемангіоми, лімфангіоми, гемангіоміоми), фіброостеохондроми, міксоми.

**Ангіосаркома** трапляється переважно в перименопаузальному або постменопаузальному віці (вік хворих може варіювати від 17 до 76 років). Основними скаргами хворих є вагінальні кровотечі й анемія. Пухлина характеризується експансивним ростом і глибокою міометріальною інвазією. За гістологією не відрізняється від ангіосарком інших локалізацій. Пухлина є імунореактивною до ендотеліальних маркерів і не має рецепторів до естрогенів, гладком'язового актину й кератину. Ангіосаркома характеризується неабияким злоякісним потенціалом; хворі вмирають протягом 1 року.

**Рабдоміосаркома (плеоморфна рабдоміосаркома)** (рис. 5.42) — дуже рідкісна суто гетерологічна пухлина матки, яка виникає у старшій віковій групі. Ця пухлина з ендометріальної строми є дифузноклітинною, без чіткої демаркації і складається з клітин із плео-

морфними ядрами, що мають чудернацький вигляд, виразною еозинофільною цитоплазмою, в якій помітні поперечні смужки (рис. 5.43).

**Ембріональна рабдоміосаркома (*sarcoma botryoides*)** здебільшого має ендocerвікальне походження. Пухлина частіше виникає у дівчат і молодих жінок (середній вік — 18 років), але може бути діагностована в будь-якому віці. Типовими скаргами хворих є вагінальні кровотечі; пухлина може випинатися через матковий зів. Ембріональна рабдоміосаркома рідко перевищує 3–4 см у найбільшому вимірі і може бути гладенькою або поліпoidною, з міксoidною поверхнею на розрізі.

**Мікроскопічне дослідження:** пухлина нагадує ембріональну рабдоміосаркому піхви, але вузли гіалінової хрящової тканини виявляються частіше — в кожному другому випадку (рис. 5.44). Клітини характеризуються рясною еозинофільною цитоплазмою з виразними перехрещеними смужками (рис. 5.45). Пухлина може інвазувати шийку матки або міометрій.

**Диференційний діагноз** проводять з плеоморфною рабдоміосаркомою (старший вік хворих, клітини, що мають чудернацький вигляд, ядерний плеоморфізм), рабдоміомою (відсутність мітозів і стромальної інвазії), доброякісним поліпом шийки матки або ендометрія, низькодиференційованою ендометріальною або ендocerвікальною стромальною саркомою, мюллеровою аденосаркомою (відсутність рабдоміобластів).

**Прогноз** у більшості випадків сприятливий (п'ятирічне виживання становить 80 %, а для пацієнок з I стадією хвороби — 88 %). Погіршує прогноз глибока інвазія пухлини в міометрій. Більш агресивними є пухлини з фокусами альвеолярної рабдоміобластоми.

## Змішані первинні пухлини

**Аденоматоїдна пухлина** — доброякісна пухлина мезотеліального походження, яка має макро- і мікроскопічні риси, подібні до лейоміоми. Пацієнтки звичайно репродуктивного віку. Симптомними бувають лише великі пухлини.

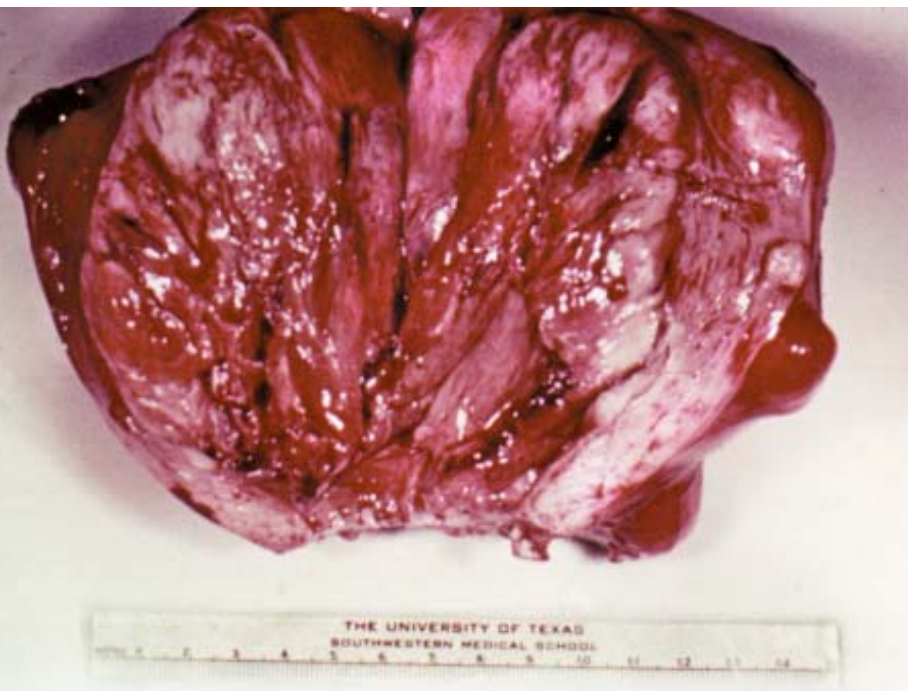


Рис. 5.42. Рабдоміосаркома матки

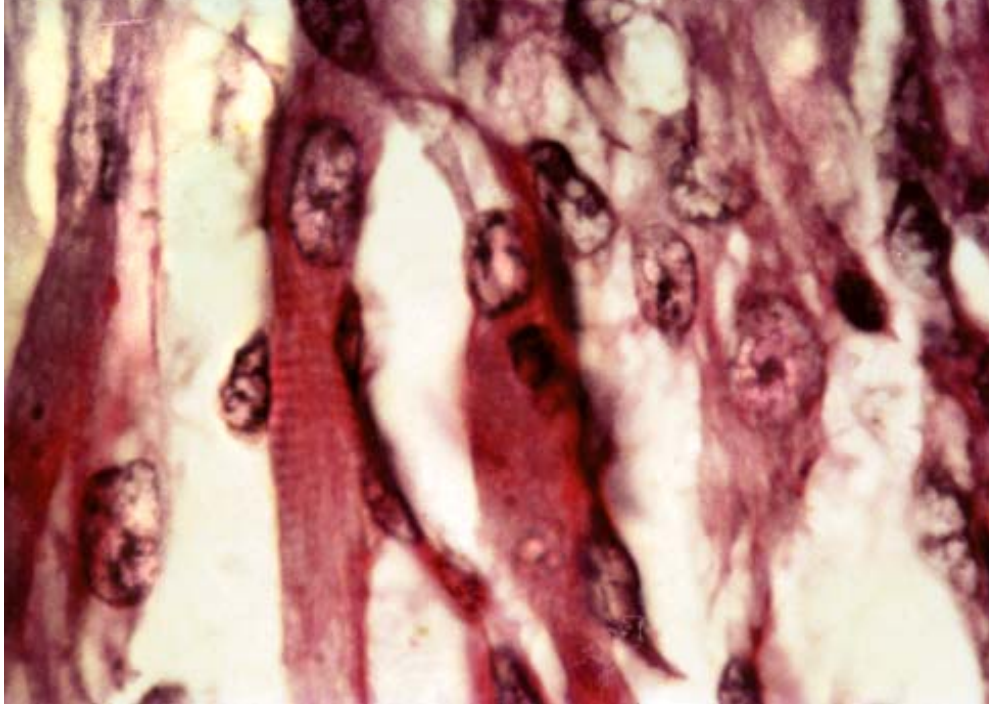


Рис. 5.43. Рабдоміосаркома. Атипові клітини з плеоморфними ядрами, виразною цитоплазмою з поперечними смужками

При макроскопічному дослідженні пухлина є невеликою (до 4 см), солітарною, субсерозною і часто локалізується в ділянці кутів матки. Вона є більш чітко окресленою, ніж лейоміома, з солідною, сірувато-коричнюватою або сірувато-рожевою трабекулярною поверхнею на розрізі.

Описані випадки незвичайного росту пухлини (розмір більше 10 см, дифузне розповсюдження в міометрії та ендометрії, численні пухлини, екзофітний серозний компонент, асоціація з подібними пухлинами в маткових трубах).

**Мікроскопічне дослідження:** пухлина утворена зміненими мезотеліальними клітинами, які нерівномірно розкидані на фоні гладком'язових клітин. Краї ураження слабо окреслені. Структура пухлини може бути залозистою (анастомозуючі залози, вистелені кубоїдальними клітинами з цитоплазматичними вакуолями), аденоматоїдною (широкі простори, вистелені сплющеними клітинами, що нагадують судинну пухлину), солідною (полігональні клітини з еозинофільною цитоплазмою і поодинокими вакуолями, зібрані в широкі смуги, стовпи, переплетені тяжі), кістозною (простори, вистелені сплющеними клітинами і відокремлені тонкими фіброзними перегородками) або сосочковою (со-

сочки зі стромальним ядром, які нагадують високодиференційовану сосочкову мезотеліому). Пухлинні клітини містять невиразні круглі або овальні мітотично неактивні ядра; мітотичні фігури майже завжди відсутні.

Строма пухлини складається з гіперпластичних міометріальних гладких м'язових клітин; інколи спостерігається фіброзна строма (набрякла або гіалінізована). В клітинах виявляється муцин (кислий муцин, переважно гіалуринова кислота). Неопластичні клітини звичайно є імунореактивними до цитокератину та віментину.

**Диференційний діагноз** проводять з лейоміомою (відсутність залозистої структури), судинними пухлинами (імунореактивність до ендотеліальних маркерів і відсутність реакції на цитокератин), метастатичною аденокарциномою з перснеподібних клітин (наявність нейтрального муцину, більш яскраві ядерні риси), перитонеальними інклюзійними кістами (відсутність інвазії міометрія).

До рідкісних змішаних первинних пухлин матки належать пухлини жовткового мішка, тератоми, первинні нейроектодермальні пухлини, пігментні та інші нейроектодермальні пухлини, маткові гліоми, пухлини Вільмса і злоякісні меланоми.

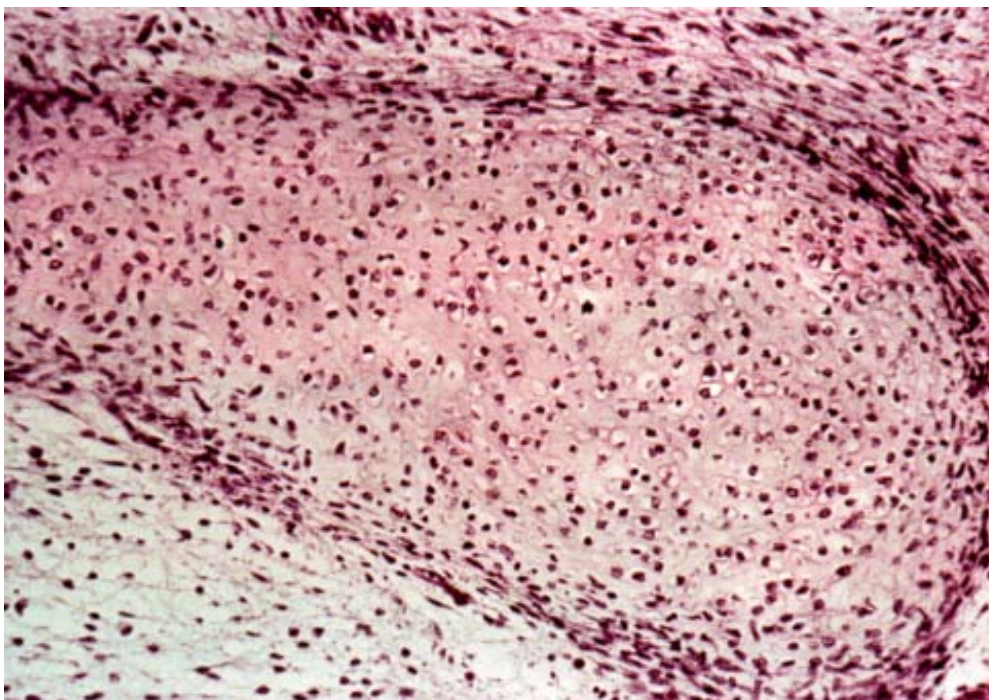
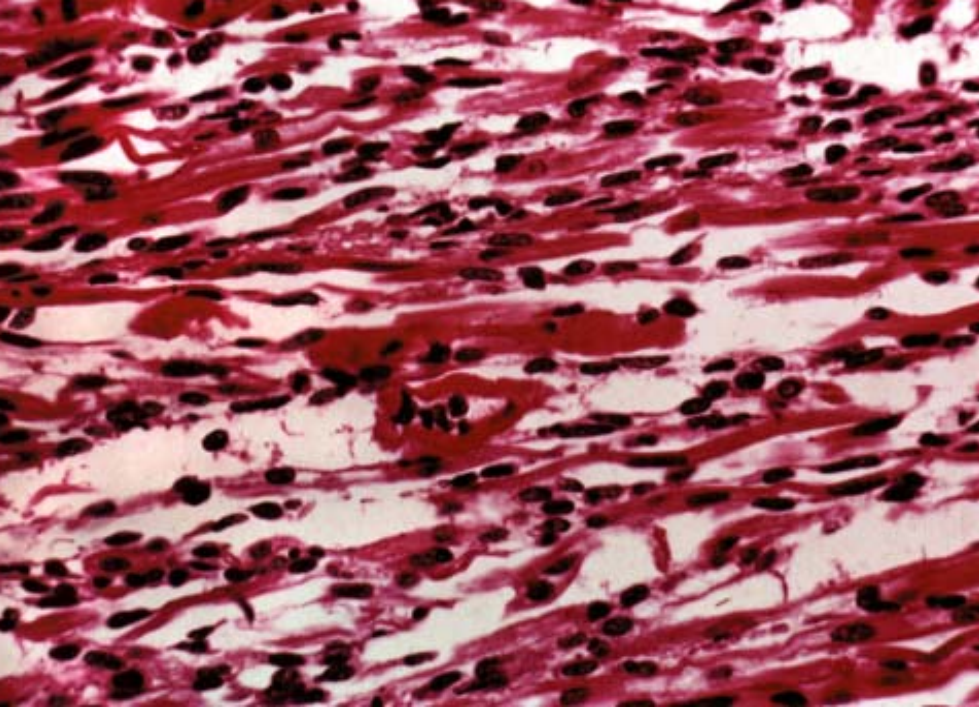


Рис. 5.44. Ембріональна рабдоміосаркома (*sarcoma botryoides*). Вузли ембріональної хрящової тканини



**Рис. 5.45.** Ембріональна рабдіоміосаркома (*sarcoma botryoides*). Поперечні смужки в деяких клітинах з рясною еозинофільною цитоплазмою

## Ураження матки при гемопоетичних і гістіоцитарних захворюваннях

**Злоякісна лімфома (негоджкінська лімфома)** має маткове походження лише в 0,5 % випадків і в 90 % випадків уражає шийку матки. Пухлина може стати певні труднощі для діагностики у зв'язку з нетиповою локалізацією гемобластозу.

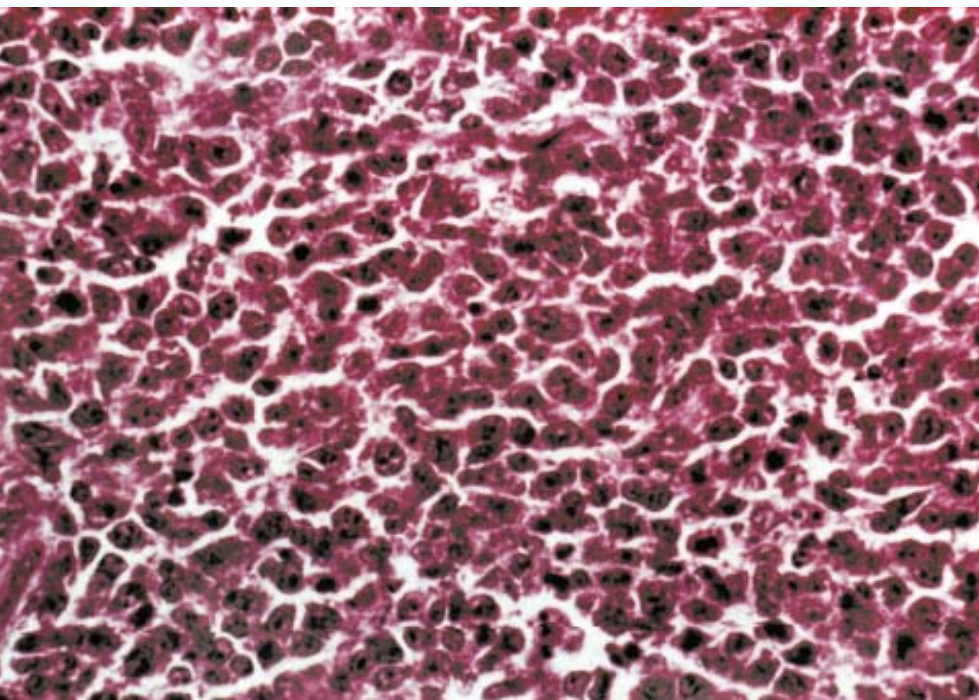
**Клініка і діагностика.** Вік хворих варіює від 15 до 90 років (середній вік 41–44 роки). Лімфома може бути безсимптомною або спричинювати вагінальні кровотечі або виділення, диспареунію, больовий синдром. Діагноз може бути вперше запідозрено за даними цитологічного дослідження вагінальних мазків (за Папаніколау). Під час гінекологічного обстеження в шийці матки можуть виявлятися пухлинні маси, які інколи розповсюджуються на піхву, парацервікальні тканини, нижній сегмент матки, стінки таза. При ураженні тіла матки помітне її збільшення.

**Макроскопічне дослідження:** новоутворення має екзофітну, поліпоїдну, солітарну або багатовузлову структуру, що локалізується субмукозно в шийці мат-

ки; інколи може спостерігатися концентричний ріст пухлини («бочкоподібна шийка»). Пухлина в тілі матки може мати вигляд дифузних поліпоїдних мас, що вкривають ендометрій або являти єдину ендометріальну інфільтративну масу. На розрізі поверхня пухлини м'ясиста, каучукоподібна або тверда; біла або коричнево-жовта, з осередками некрозів і геморагій.

**Гістопатологічне дослідження:** більшість лімфом матки належать до В-клітинних лімфом дифузного великоклітинного типу; рідше трапляються лімфоми дрібноклітинного, змішаного, фолікулярного та інших типів, а також Т-клітинні, інтраваскулярні та інші лімфоми (рис. 5.46).

Шийкові лімфоми часто мають субепітеліальне кільце неураженої строми, яке оточує нормальні ендцервікальні залози. Шийкові пухлини виявляють експансивний характер росту і супроводжуються глибокою інвазією. Периваскулярне розповсюдження притаманне фолікулярним лімфомам. У шийкових лімфомах розвивається виразний склероз, що призводить до появи епітеліоподібної структури (поодинокі веретеноподібні клітини, які нагадують фібробласти, смуги і групи клітин, відокремлених ніжними волокнами або щільними смугами колагену).



**Рис. 5.46.** Злоякісна лімфома, низькодіференційована

## 5. Мезенхімальні пухлини...

Доброякісні лімфоцити і плазматичні клітини локалізуються безпосередньо під епітелієм і на периферії неопластичного інфільтрату шийкової пухлини. Ендометріальні лімфоми, на відміну від ендоцервікальних та інших лімфом, не виявляють ознак склерозу.

*Диференційний діагноз* проводять з лімфомоподібними ураженнями, вторинним лімфоматозним ураженням матки, дрібноклітинною карциномою, лімфоепітеліомоподібною карциномою шийки матки, саркомами, включаючи саркому ендометріальної стромы.

Лімфоми є імунореактивними до загального антигену лейкоцитів і негативними до епітеліальних (цитокератин) і м'язових маркерів (віментин, актин).

*Лікування* комбіноване (радикальна гістеректомія в комбінації з променевою і хіміотерапією).

*Прогноз* маткових лімфом сприятливий у разі адекватного своєчасного лікування. П'ятирічне виживання хворих коливається від 70 до 77 %.

До інших пухлин цієї групи належать **плазмоцитома й ураження матки при лейкемії**.

**Метастатичні (вторинні) пухлини матки** можуть виникати внаслідок розповсюдження пухлин інших відділів генітального тракту (піхва, шийка матки, маткові труби, яєчники), пухлин очеревини та екстрагенітальних злоякісних новоутворень (рак молочної залози, шлунка, товстої кишки, легень, підшлункової залози, жовчного міхура, нирок, сечового міхура, щитоподібної залози), а також метастазів злоякісної меланоми, апендикулярної карциноїдної пухлини і злоякісної мезотеліоми.

## Розділ 6. ЕНДОМЕТРІОЗ І АДЕНОМІОЗ

### Ендометріоз

Ендометріоз залишається об'єктом захоплень, помилок і фрустрацій для гінекологів і патологів, предметом страждань і невиправданих надій багатьох пацієнток. Це, можливо, єдине захворювання, лікування якого призначається переважно без чіткого гістологічного підтвердження хвороби, але має кращі наслідки, ніж відсутність будь-якого втручання взагалі.

Завдяки прогресу лапароскопії, наприкінці ХХ сторіччя суттєво підвищилась частота діагностики ендометріозу і скоротився час встановлення цього діагнозу. Але протягом останніх 10 років спостерігається «тиха революція» поглядів на ендометріоз, які багатократно змінюються, причому нерідко до діаметрально протилежних.

Це доброякісне захворювання, яке характеризується наявністю і ростом ендометріальних залоз та строми поза ендометрієм й міометрієм. Звичайно ендометріоз є прогресуючим і, інколи, рецидивним захворюванням. Ріст ендометріальних залоз і строми в міометрії (на глибину понад 1 мм від базального шару ендометрія) дістав назву *аденоміозу* («внутрішній ендометріоз»). Під *зовнішнім ендометріозом* розуміють ендометріодні ураження за межами міометрія (перитонеальний ендометріоз, ендометріоз яєчників, маткових труб тощо). Виділяють також *генітальний* (органів репродуктивної системи) і *екстрагенітальний* ендометріоз (ендометріоз сечових шляхів, гастроінтестинального тракту, легенів, шкіри тощо).

**Частота й епідеміологія.** Відсутність чітких критеріїв діагностики призводить до різних інтерпретацій клінічних і морфологічних проявів ендометріозу. Ендометріоз — захворювання жінок переважно репродуктивного віку (середній вік — 28–30 років). Виявляється у 10–15% жінок. У кожній третій пацієнтки причиною синдрому хронічного тазового болю є активний ендометріоз. Захворювання виявляють у 30–45% безплідних жінок.

Гетеротопічна тканина ендометрія є чутливою до циклічних змін яєчникових гормонів. Захворювання частіше діагностується у жінок, що не народжували, і в безплідних пацієнток. Приблизно в 5% випадків ендометріоз виявляється в постменопаузальному періоді і звичайно індукований екзогенними естрогенами. Ендометріоз у підлітків (10% випадків) пов'язаний з обструктивними мюллеровими аномаліями репродуктивного тракту («ретроградна менструація»). Перебіг і прогноз ендометріозу є виключно індивідуальними. Захворювання, яке виявлено в 20-річному віці в початковій стадії, може прогресувати до тяжкого ендометріозу через кілька років.

**Етіологія, патогенез і гістогенез.** Етіологія ендометріозу залишається загадковою. Запропоновані чис-

ленні теорії розвитку ендометріозу, але жодна з них не охоплює весь спектр його маніфестацій.

Можливо, найбільш ймовірним етіологічним фактором розвитку ендометріозу є комплексний вплив ретроградної менструації та індивідуальної імунологічної відповіді жінки.

Ендометріоз характеризується індивідуальною варіабельністю не лише за клінічними ознаками, але й має в своїй основі контрастні патофізіологічні механізми («хвороба контрастів») (табл. 6.1). Це доброякісне захворювання, але йому притаманні деякі риси злоякісного процесу: локальна інфільтрація, інвазія, широка дисемінація. Хоча ріст ектопічного ендометрія стимулюється фізіологічними рівнями естрогенів і прогестерону, як низькі (псевдоменопауза), так і високі (псевдовагітність) рівні цих гормонів є звичайно терапевтично ефективними. Численні спекуляції існують навколо проблеми безплідності у пацієнток з ендометріозом.

**Теорія ретроградної менструації** (*Sampson*) є найбільш популярною серед усіх гіпотез розвитку ендометріозу. Згідно з цією теорією, тазовий ендометріоз розвивається вторинно, внаслідок імплантації клітин ендометрія, втрачених під час менструації. Ці

#### Етіологічні фактори розвитку ендометріозу

- Ретроградна менструація
- Целомічна метаплазія
- Активна ембріональна (мюллерових) залишків
- Лімфатичне і гематогенне «метастазування»
- Імунологічні порушення
- Генетична схильність
- Ятрогенна дисемінація

Таблиця 6.1

#### Контрастні клініко-патогенетичні механізми ендометріозу

| Характерні риси                                 | Контрасти  |
|---|--|
| Доброякісне захворювання                        | Локальна інвазивність                            |
| Мінімальна стадія                               | Широка дисемінація                               |
| Розповсюджена стадія                            | Гетеротопій                                      |
| Ріст під дією циклічної гормональної стимуляції | Проліферація в тазових лімфатичних вузлах        |
|   | Тяжкий біль                                      |
|   | Безсимптомність                                  |
|   | Обмеження росту під впливом гормональної терапії |

## 6. Ендометріоз і аденоміоз

клітини прикріплюються до очеревини таза і під дією гормональних стимулів ростуть як гомологічні тканини. Доказом на користь цієї теорії є часті випадки ендометріозу у жінок з вихідними обструктивними генітального каналу (обструктивними мюллеровими аномаліями).

Завдяки впровадженню лапароскопії було з'ясовано, що ретроградна менструація є здебільшого правилом, ніж винятком, тобто певною мірою властива кожній жінці.

**Теорія метоплазії**, на відміну від теорії ретроградної менструації, вважає можливим розвиток ендометріозу шляхом метоплазії целомічного епітелію або проліферації ембріональних залишків. Більша частина репродуктивного тракту походить з мюллерових проток і прилеглої до них мезенхіми. Мюллерові протоки розвиваються з целомічного епітелію протягом періоду фетального розвитку. Згідно з цією теорією, целомічний епітелій зберігає потенціал поліпотентного розвитку. За приклад може служити децидуальна реакція ізольованих зон очеревини під час вагітності. Відомо, що поверхневий епітелій яєчників може диференціюватися у декілька гістологічних клітинних типів. Доказами цієї теорії є виявлення ендометріозу у дівчаток до пубертатного періоду, у жінок з аплазією матки і, дуже рідко, — у чоловіків.

**Теорія активації мюллерових залишків.** Метоплазія виникає після феномену індукції поліпотентних клітин. Субстратом, який провокує цей феномен індукції, може бути комбінація естрогенного і прогестеронового впливу й місцевої дії менструального детриту. *Batt* і *Smith* запропонували гіпотезу, згідно з якою гістогенез ендометріозу в перитонеальних заглибленнях задньої частини таза, задньому листку широкої маткової зв'язки, дугласовому просторі є наслідком природженої аномалії, в тому числі рудиментарної дуплікації мюллерової системи. З цією точкою зору перегукується теорія виникнення оваріального ендометріозу шляхом

інвагінації метоплазованого целомічного епітелію в кору яєчників (*Nisolle* і *Donnez*).

**Теорія лімфатичної і судинної дисемінації** ендометріозу допомагає пояснити рідкісні випадки його віддалених локалізацій: лімфатичні вузли, легені, спинномозковий канал, передпліччя, стегно, ніс.

**Теорія ятрогенної дисемінації** полягає в такому. Ендометріоз передньої черевної стінки може інколи розвиватись у жінок після кесаревого розтину шляхом імплантації ендометріальних залоз і стромы. Підтвердженням цієї гіпотези є випадки розвитку ятрогенного ендометріозу в рубці після епізіотомії.

**Теорія імунологічних змін.** Одним із найбільш болючих, риторичних запитань відносно патофізіології ендометріозу є те, чому не в усіх жінок з ретроградною менструацією виникає ендометріоз. Вважають, що індивідуальні особливості імунної системи, зокрема порушення функції імункомпетентних клітин, мають прямий зв'язок з патогенезом ендометріозу. До цього часу дискутується належність ендометріозу до аутоімунних захворювань. Виявлені певні аномалії клітинно-опосередкованого та гуморального компонентів імунної системи в периферичній крові і в перитонеальній рідині.

Найбільш імовірно, що первинними імунологічними змінами можуть бути порушення функції перитонеальних макрофагів, які превалюють в перитонеальній рідині у пацієнток з ендометріозом. Запропонована гіпотеза (*Halme* та ін.), згідно з якою у жінок, які не хворіють на ендометріоз, в перитонеальній рідині переважають моноцитоподібні макрофаги, які мають короткий період життя й обмежені функції. Навпаки, у хворих на ендометріоз виявляються численні, більші за розмірами і функцією перитонеальні макрофаги. Ці гіперактивні клітини секретують численні фактори росту і цитокіни, які провокують розвиток ендометріозу. Дія лімфоцитів у специфічних зонах контролюється хемокінами, які є хемотаксисними цитокінами (рис. 6.1).

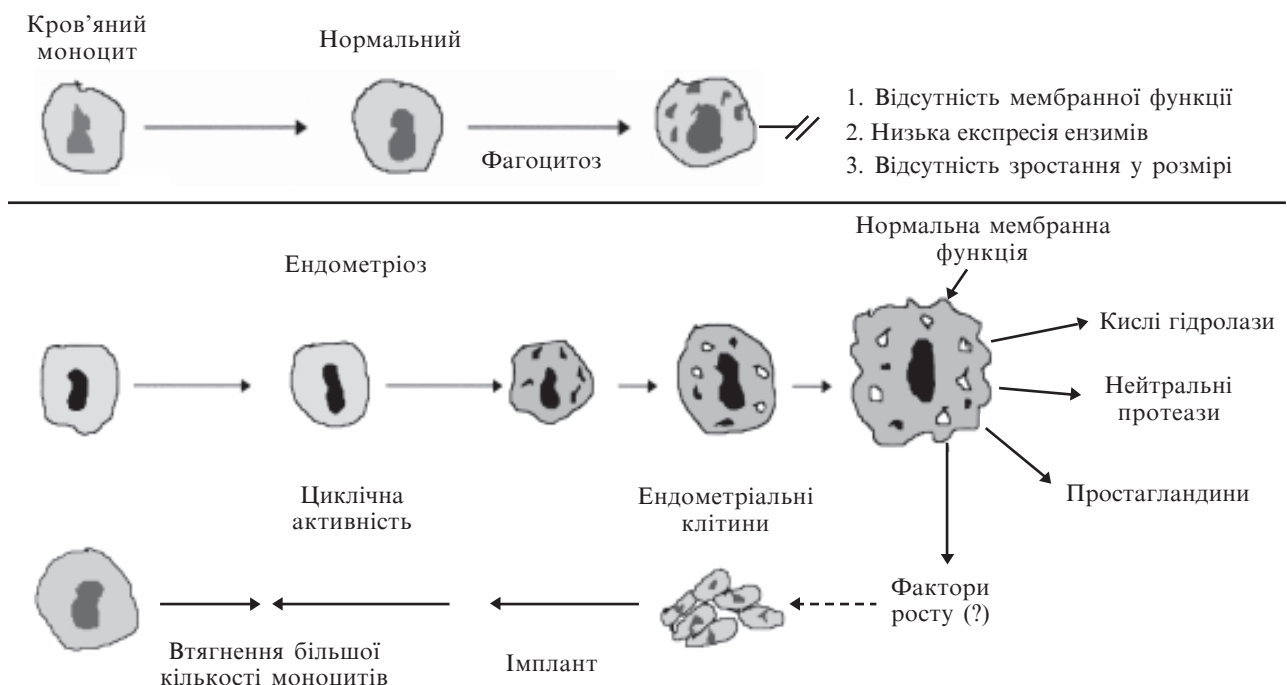


Рис. 6.1. Гіпотетичний механізм участі перитонеальних макрофагів у патогенезі ендометріозу

На локальному рівні важливу роль можуть відігравати зміни в експресії інтегринів. Вважають також, що ендотеліальний фактор росту та інтерлейкін-6 (IL-6) є промоторами ангиогенезу, який сприяє росту ендометріозу. У жінок з ендометріозом відзначається зростання рівня  $\alpha$ -фактора некрозу пухлини (TNF- $\alpha$ ), порушення генної експресії і секреції IL-6. Образно кажучи, перитонеальна рідина при ендометріозі містить «коктейль з цитокінів». Більш того, цитокіни та фактори росту може продукувати ектопічний ендометрій (епітелій або строма). Інші імунологічні аномалії, які можуть бути важливими в патогенезі ендометріозу, включають зміни секреторних продуктів Т-лімфоцитів і зменшення активності натуральних кілерних клітин. Згідно з останніми даними, існують тонкі біохімічні особливості в еутопічному ендометрії жінок з ендометріозом, вивчення яких може пояснити, чому ці клітини здатні імплантуватися на очеревині (рис. 6.2).

Отже, наукові дані щодо патогенезу ендометріозу швидко накопичуються і, можливо, через кілька років ці «шматочки мозаїки» зберуться в повну картину.

**Теорія генетичної схильності.** Багатьма дослідженнями доведена сімейна схильність до розвитку ендометріозу (розвиток захворювання у матерів, дочок, сестер). У родичів жінок, хворих на ендометріоз, ризик розвитку цього захворювання збільшується в 7 разів порівняно з контролем. Одна з 10 пацієнток, хворих на тяжкий ендометріоз, має сестру або матір з клінічною маніфестацією цього захворювання. У жінок, сімейний анамнез яких обтяжений ендометріозом, хвороба розвивається в молодшому віці і має більше розповсюдження, ніж у тих, чий родичі першого ступеня спорідненості не мали цієї хвороби.

За результатами останніх досліджень виявлено делеції генів у хворих на ендометріоз порівняно з контролем; зростання гетерогенності 17-ї хромосоми й анеуплоїдія. Експресія цієї генетичної лабільності найбільше залежить від взаємодії з факторами навколишнього середовища. Одержані перші дані щодо можли-

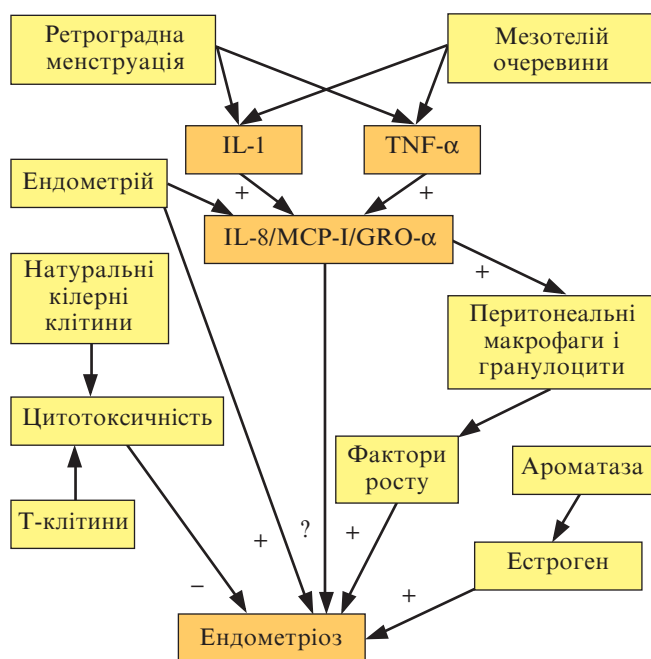


Рис. 6.2. Роль хемокінів у патогенезі ендометріозу

вості незалежного (з різних клонів) розвитку двобічного ендометріальних кіст яєчників.

Отже, етіологічні та патогенетичні механізми ендометріозу включають складну, нерідко поєднану дію кількох факторів: ретроградного транспорту ендометрія, потенційної целомічної метаплазії поліпотентних клітин, імунологічні зміни і генетичну схильність.

**Клініка і діагностика.** Класичними симптомами ендометріозу є дисменорея, біль (абдомінальний, тазовий, біль у спині), диспареунія, нерегулярні маткові кровотечі та безплідність.

Клінічний контраст ендометріозу полягає в частій невідповідності між стадією хвороби й тяжкістю тазового больового синдрому. Розповсюдженій тяжкій ендометріоз може мати безсимптомний перебіг, тимчасом як пацієнтки з мінімальними ураженнями нерідко скаржаться на сильний тазовий біль. Жінки з глибоким інфільтративним, особливо ретроперитонеальним ендометріозом, теж часто страждають від сильного тазового болу (див. табл. 6.1).

При гінекологічному дослідженні можуть виявлятися болісні вузлики в дугласовому просторі й ділянці крижово-маткових зв'язок; вразливі, обмежені в рухливості яєчники; фіксована в ретроверзії матка, вразливість та індурація ректовагінальної перегородки.

Сироватковий рівень СА-125 може бути підвищеним і корелювати з тяжкістю клінічного перебігу захворювання. Рідкісними ускладненнями є асцит, правобічний плеврит, інфікування ендометріодних кіст, гемоперитонеум, розрив ендометріодної кісти яєчника, що може супроводжуватися симптомами «гострого живота».

**Локалізація.** Більшість ендометріальних імплантів локалізується в гормонозалежних ділянках репродуктивного тракту (рис. 6.3). Найчастіше ендометріоз уражає яєчники (у двох із трьох пацієнток з ендометріозом), причому у більшості цих пацієнток захворювання є білатеральним (табл. 6.2).

Відповідно до частоти локалізації ендометріодних ектопій ідуть периметрій, дугласів простір, матково-міхурове заглиблення, крижово-маткові, круглі й широкі маткові зв'язки. Ендометріоз тазових лімфатичних вузлів відзначається в 30 % випадків. Менш часто спостерігаються ендометріодні ураження шийки матки, піхви, вульви тощо. Приблизно у 10–15 % жінок з тяжкими стадіями ендометріозу захворювання розповсюджується на пряму й сигмоподібну кишку.

**Класифікація.** Існує понад 10 класифікацій ендометріозу. На підставі даних, одержаних при лапароскопії, Американське товариство фертильності (AFS) запропонувало класифікацію ендометріозу залежно від кількості, розміру, локалізації, розповсюдженості (однобічне або двобічне) ураження (табл. 6.3).

Згідно з цією класифікацією, виділяють 4 ступені тяжкості ендометріозу:

- I — мінімальний (сума балів 1–5);
- II — легкий (сума балів 6–15);
- III — помірний (сума балів 16–40);
- IV — тяжкий (більше 40 балів).

Важливим є виділення поверхневого і глибокого ендометріозу. Під глибоким ендометріозом розуміють пенетрацію ендометріодної ектопії в підлеглу тканину більш ніж на 5 мм.

**Макроскопічне дослідження:** ендометріозні уражен-



## 6. Ендометріоз і аденоміоз

ня вельми різноманітні, відрізняються за кольором, формою, розмірами, супровідними запальними і фіброзними змінами (рис. 6.4, 6.5).

**Перитонеальний ендометріоз.** Можуть виявлятися точкові, червоні, рожеві, жовті, сині, коричневі або білі плями, клаптики або вузлики з дещо піднятою або зморщеною поверхнею.

Макроскопічний вигляд імплантів перитонеально-го ендометріозу залежить від їх локалізації, активності, давності процесу, дня менструального циклу. Домінуючий колір гетеротопій визначається особливостями кровопостачання, кількістю геморагій і фіброзної тканини, їх розміром, ступенем набряку, кількістю згущеного матеріалу. Ці перитонеальні ураження можуть нагадувати такі при ектопічній вагітності (некрози), фіброзній реакції на шовний матеріал, гемангіомі, адреналових і Вальтардових залишках, раку молочної залози, яєчників, епітеліальних інклюзійних кістах. З перитонеальним ендометріозом слід диференціювати резидуальні зміни після лазерних хірургічних втручань; при запаленні очеревини, реакції очеревини на введення жиророзчинних контрастних речовин при гістеросальпінгографії тощо.

Нові осередки є маленькими, пухирцеподібними імплантатами менше 1 см в діаметрі. Спочатку ці зони підвищуються над поверхнею оточуючих тканин. Червоні, наповнені кров'ю ураження спостерігаються, за гістологічними і біохімічними даними, в найбільш активну фазу захворювання. З часом ендометріодні ектопії розширюються і набирають світлого або коричневатого забарвлення (порохоподібні зони; «шоколадні кісти»). Задавлені ураження характеризуються більш інтенсивним рубцюванням і звичайно є зморщеними або підвищеними над оточуючими тканинами.

Макроскопічна картина **ендометріозу яєчників** також є варіабельною. Діаметри осередків ендометріозу варіюють від 1 см до великих кіст понад 8 см (рис. 6.6). Спайки, що утворилися, можуть бути тонкими або щільними. Кісти більшого розміру звичайно супроводжуються більш щільними адгезіями зі стінками таза і листками широкої зв'язки матки. Ендометріодні кісти яєчників (ендометріоми) звичайно мають гладку або шершаву фіброзну стінку, коричневатого-жовту внутрішню поверхню, напіврідкий або згущений вміст («шоколадні кісти»). Пристінкові вузли і поліпоподібні ви-

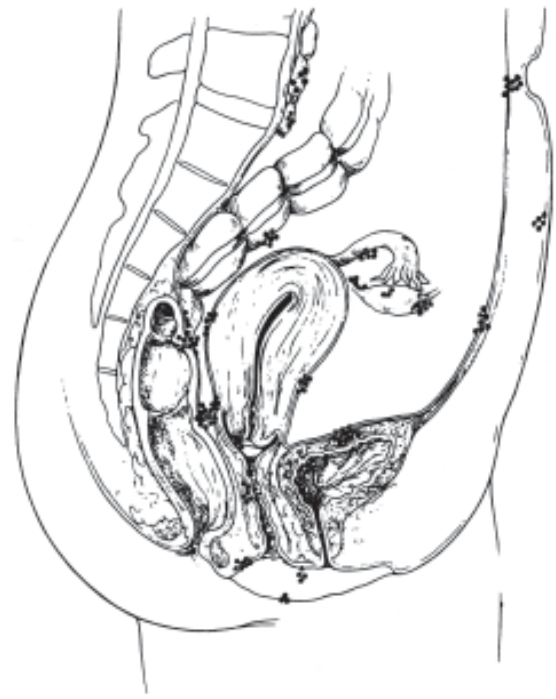


Рис. 6.3. Типова локалізація ендометріозу

рости в просвіті ендометріом є рідкісними і потребують диференціації зі злякисними новоутвореннями.

**Ендометріоз шийки матки** має вигляд маленьких пурпурних фокусів, звичайно поблизу перехідної зони між плоским і циліндричним епітелієм (рис. 6.7). В деяких випадках ендометріоз шийки матки може бути посттравматичним (травми шийки матки після пологів, вишкрібання порожнини матки тощо).

Частота ураження ендометріозом гастроінтестинального тракту становить близько 5%. Це найчастіша локалізація ендометріозу за межами таза (рис. 6.8). При ендометріозі кишок спостерігаються солідні пухлиноподібні пристінкові маси, які можуть стикатися з просвітом кишки або спричинювати перекручування ураженого сегмента.

Рідко тазові варіанти перитонеального ендометріозу або ендометріозу слизових оболонок кишок, сечового міхура можуть утворювати численні поліпоідні

Таблиця 6.2

Типова локалізація ендометріозу

| Часта  | Менш часта  | Рідкісна   |
|--|---|--|
| Яєчники<br>Крижово-маткові, круглі та широкі маткові зв'язки<br>Ректовагінальна перегородка<br>Дугласів простір<br>Очеревина матки, маткових труб, прямої і сигмоподібної кишки, сечоводів і сечового міхура | Товста кишка, тонка кишка, апендикс<br>Слизова оболонка шийки матки, піхви і фаллопієвих труб<br>Шкіра (рубці, пупок, вульва, промежина, пахвинна ділянка)<br>Сечоводи, сечовий міхур<br>Сальник, тазові лімфовузли | Легені, плевра<br>М'які тканини, молочні залози<br>Кістки<br>Очеревина верхньої половини живота<br>Шлунок, підшлункова залоза, печінка<br>Нирки, уретра, простата<br>Крижові нерви, субарахноїдальний простір, мозок |

Таблиця 6.3

## Класифікація ендометріозу

| Локалізація                                      | Оцінка в балах  |                     |                   |
|--|-----------------|---------------------|-------------------|
|  | < 1 см          | 1–3 см              | > 3 см            |
| Ендометріоз                                      |                 |                     |                   |
| Очеревина  |                 |                     |                   |
| Поверхневий                                      | 1               | 2                   | 4                 |
| Глибокий   | 2               | 4                   | 6                 |
| Правий яєчник                                    |                 |                     |                   |
| Поверхневий                                      | 1               | 2                   | 4                 |
| Глибокий   | 4               | 16                  | 20                |
| Лівий яєчник                                     |                 |                     |                   |
| Поверхневий                                      | 1               | 2                   | 4                 |
| Глибокий   | 4               | 20                  | 20                |
| Облітерація дугласового (позаматкового) простору | Часткова<br>4   | Повна<br>40         |                   |
| Спайки   | 1/3<br>поверхні | 1/3–2/3<br>поверхні | > 2/3<br>поверхні |
| Правий яєчник                                    |                 |                     |                   |
| Тонкі  | 1               | 2                   | 4                 |
| Щільні   | 4               | 8                   | 16                |
| Лівий яєчник                                     |                 |                     |                   |
| Тонкі  | 1               | 2                   | 4                 |
| Щільні   | 4               | 8                   | 16                |
| Ліва маткова труба                               |                 |                     |                   |
| Тонкі  | 1               | 2                   | 4                 |
| Щільні   | 4               | 8                   | 16                |
| Права маткова труба                              |                 |                     |                   |
| Тонкі  | 1               | 2                   | 4                 |
| Щільні   | 4               | 8                   | 16                |
| Ампулярний кінець труби непрохідний              | 16              | 16                  | 16                |

маси м'якої сірої тканини, які симулюють розвиток пухлини (поліпоїдний ендометріоз).

**Ендометріоз пупка** (рис. 6.9) є рідкісним захворюванням, що має характерний прояв — кров'янисті виділення з пупка під час кожної менструації.

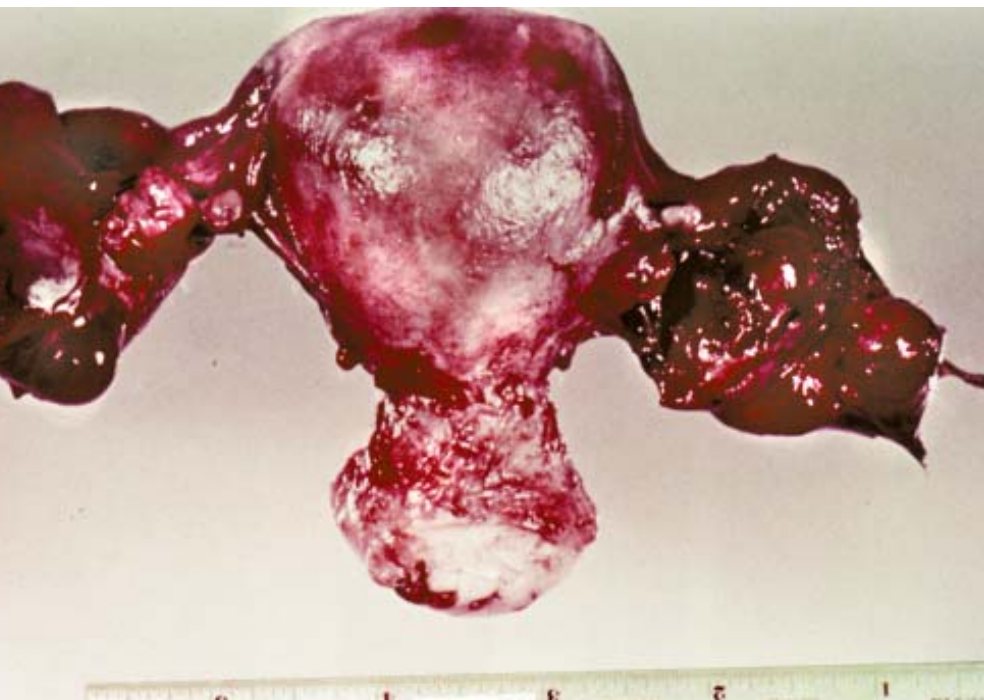
*Гістопатологічне дослідження:* три кардинальні гістологічні риси ендометріозу є необхідними для па-

томорфологічного підтвердження цього діагнозу: еktopічні ендометріальні залози, еktopічна ендометріальна строма і геморагії в прилеглих тканинах (рис. 6.10–6.12). Ендометріальний епітелій і строма можуть мати вигляд, типовий для еутопічного ендометрія, або нагадувати неактивний ендометрій. Стромальний компонент зазвичай чітко виділяється і нагадує звичайну ендометріальну строму, включаючи сітку артеріол. У деяких випадках клітини ендометріальної строми є розкиданими і зібраними в тонкі кільця навколо залоз; деякі залози не мають оточуючої строми. Стромальні клітини можуть бути веретеноподібними або нагадувати фібробласти.

Вистілка ендометріюїдних кіст яєчників може бути «розрідженою» і складатися з одного шару кубоїдальних епітеліальних клітин ендометріюїдного або неспецифічного типу (рис. 6.13). У цьому разі діагноз ендометріозу можна визначити за умови наявності кільця оточуючої ендометріальної строми. Вистілка кісти може бути повністю заміщена грануляційною або фіброзною тканиною або гістіоцитами (псевдоксантомними клітинами). Інколи епітелій, що вистилає ендометріюїдну кісту, може містити рясну еозинофільну цитоплазму й атипові ядра. Ці зміни можуть бути реактивними, або, в поодиноких випадках, передраковими. Ендометріюїдно-асоційовані пухлини розвиваються приблизно через 9 років.

Геморагії при ендометріозі є частими і можуть бути ключем до діагнозу. В крововиливах поблизу країв ураження часто виявляється інфільтрат з великих макрофагів (гістіоцитів, або псевдоксантомних клітин), які звичайно містять ліпіди і два типи коричневого зернистого пігменту (ліпофусцин і гемофусцин) і гемосидерин (рис. 6.14).

У більшості випадків гетеротопічні ендометріальні залози і строма відповідають на циклічну дію естрогенів і прогестерону. Ці зміни можуть бути або не бути синхронними зі змінами нормального ендометрія в порожнині матки. Еktopічна ендометріальна строма може зазнавати класичних децидуальних змін, схожих на гестаційні зміни під дією високих фізіологічних і екзогенних рівнів прогестерону. Прогестаційні зміни (протягом вагітності та терапії прогестинами) включають: децидуальну реакцію (інколи з утворенням цитоплазм-



**Рис. 6.4.** Зовнішній ендометріоз, матка з придатками. Фіброзні адгезії придатків матки. Яєчники з геморагічними кістами



Рис. 6.5. Зовнішній ендометріоз, матка з придатками. Виразні щільні спайки

матичних вакуолей в децидуальних клітинах або стромальні міксоїдні зміни, що можуть нагадувати аденокарциному з перснеподібних клітин (але клітини містять кислий, а не нейтральний муцин і є неактивними до цитокератину); атрофію ендометріальних залоз і, рідко, реакцію Аріас-Стелли. Неактивні або атрофічні зміни в ендометрії звичайно відбуваються після менопаузи і спостерігаються у пацієнок у пременопаузальному віці, що отримують лікування оральними контрацептивами або даназолом.

Ендометріоз, який розповсюджується на гладкі м'язи (маткові зв'язки, стінки порожнинних органів), звичайно асоційований з проліферацією гладких м'язових клітин, які можуть нагадувати такі при аденоміозі.

Приблизно в 25 % випадків ендометріозу видимі ендометріальні залози і строма не ідентифікуються. Повторні епізоди геморагій можуть призводити до виразних запальних змін, внаслідок яких ендометріальні

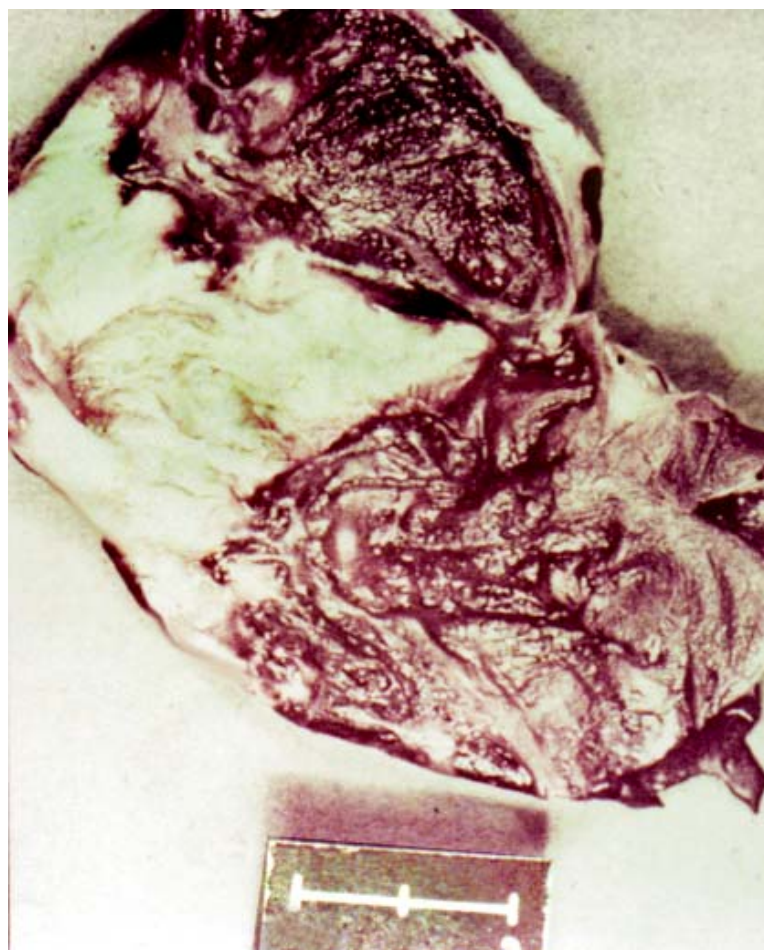


Рис. 6.6. Ендометріома яєчника. Зони геморагій у капсулі кісти

#### Характеристика проявів перитонеального ендометріозу (термінологія)

- Порохоподібні, зморщені чорні ураження
- Васкуляризовані залозисті папули
- Везикулярні ураження
  - Серозні, оточені чіткою зоною васкуляризації
  - Червоні геморагічні
- Червоні, полум'яноподібні
- Петехії на очеревині
- Гіперваскуляризовані зони
- Знебарвлені зони
  - Жовтувато-коричневі
  - Сині
  - Білі
- Білі рубці
- Дефекти очеревини
- Ситоподібна очеревина
- Під'яєчникові спайки

залози і строма зазнають пресорної атрофії або втрачають кровопостачання, що призводить до їх некробіозу. В цих випадках попередній діагноз ендометріозу встановлюється при візуалізації інтенсивної запальної реакції і виявленні великих макрофагів з гемосидерином.

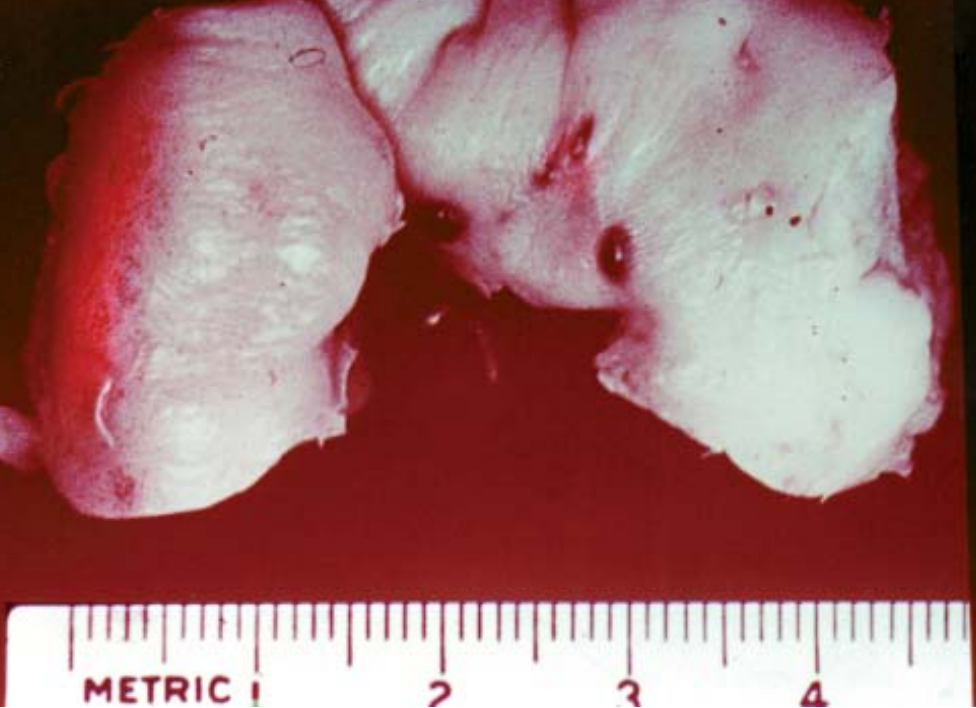


Рис. 6.7. Ендометріоз шийки матки. Фокус ендометріозу в зоні плоскоклітинно-циліндричного з'єднання

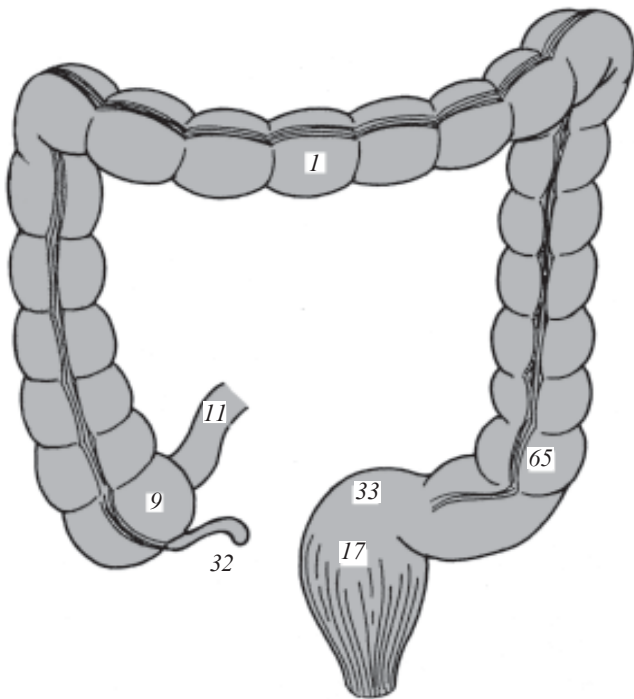
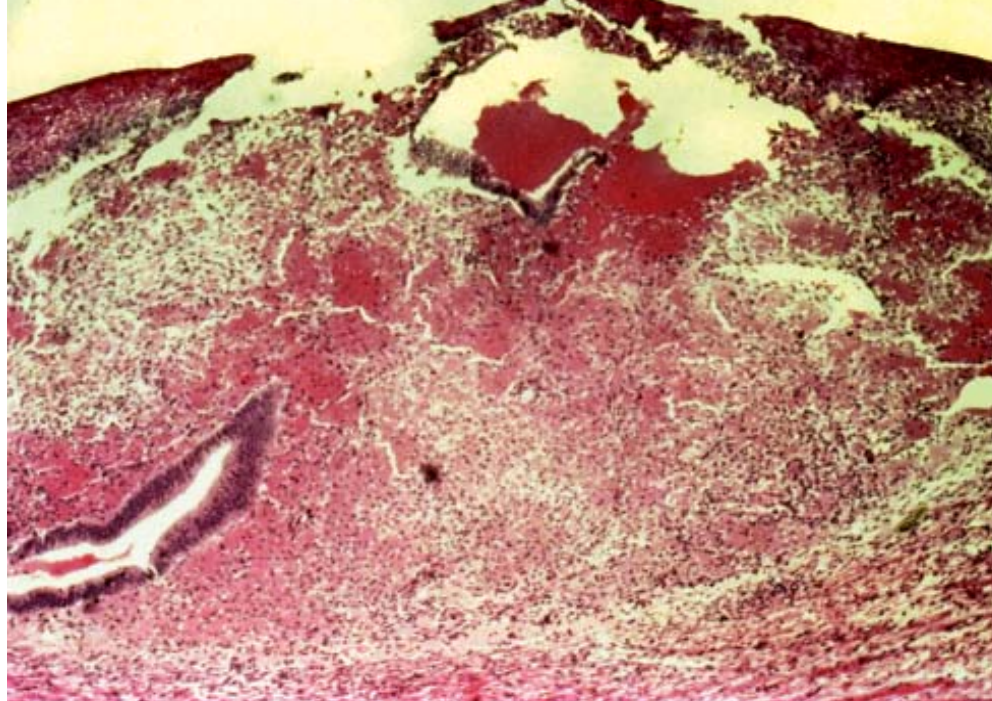


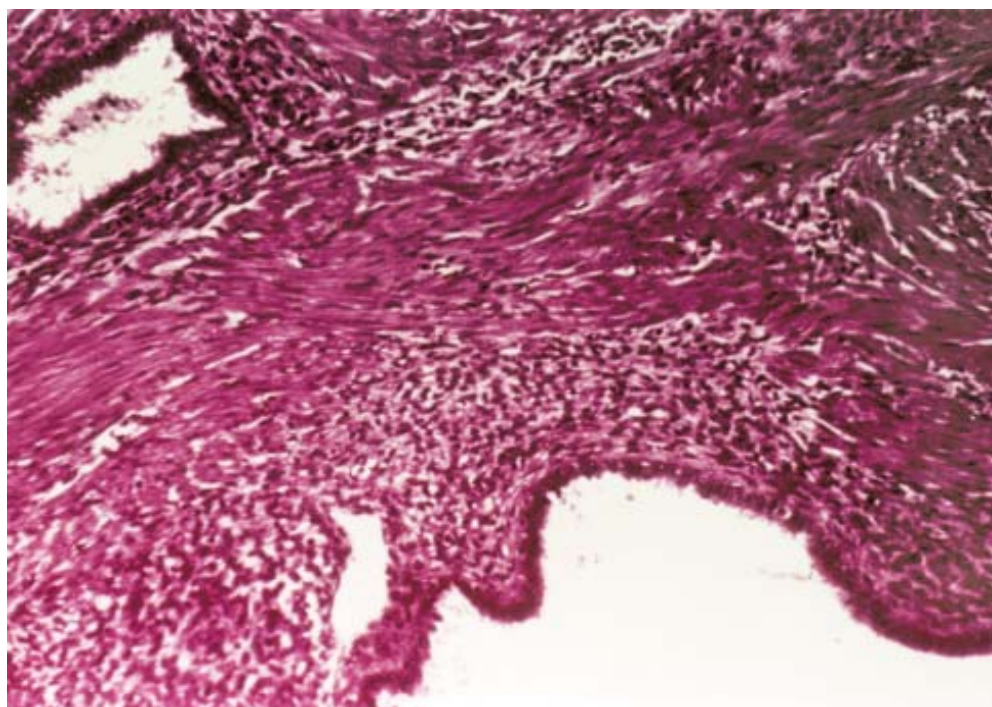
Рис. 6.8. Локалізація ендометріозу кишок (цифри вказана кількість випадків кожної локалізації зі 168 описаних у літературі)



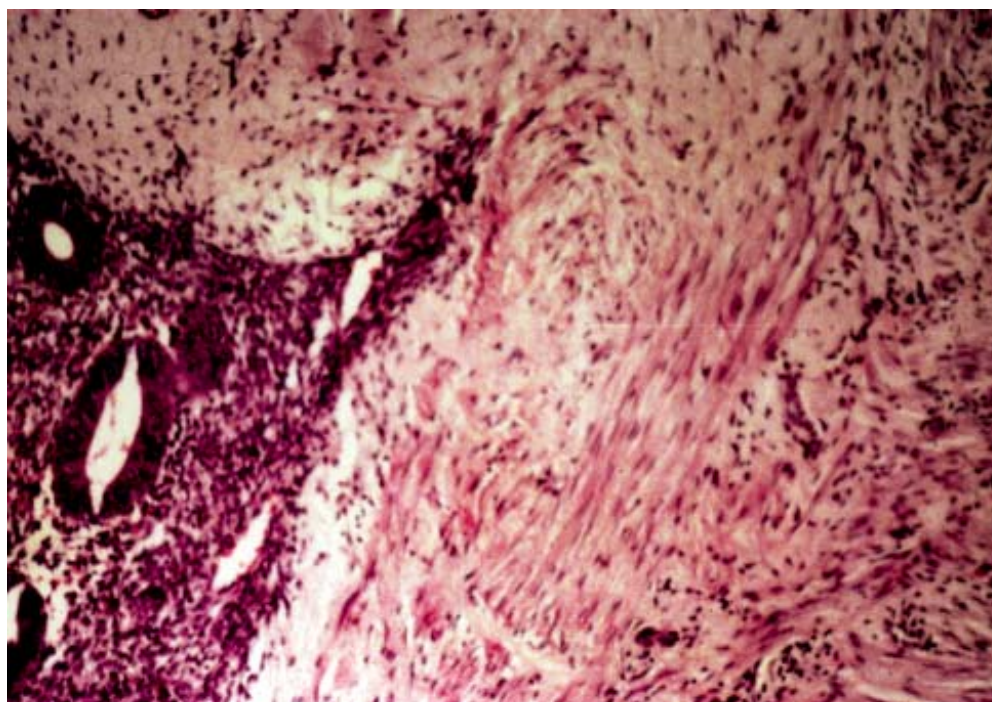
Рис. 6.9. Ендометріоз пупка



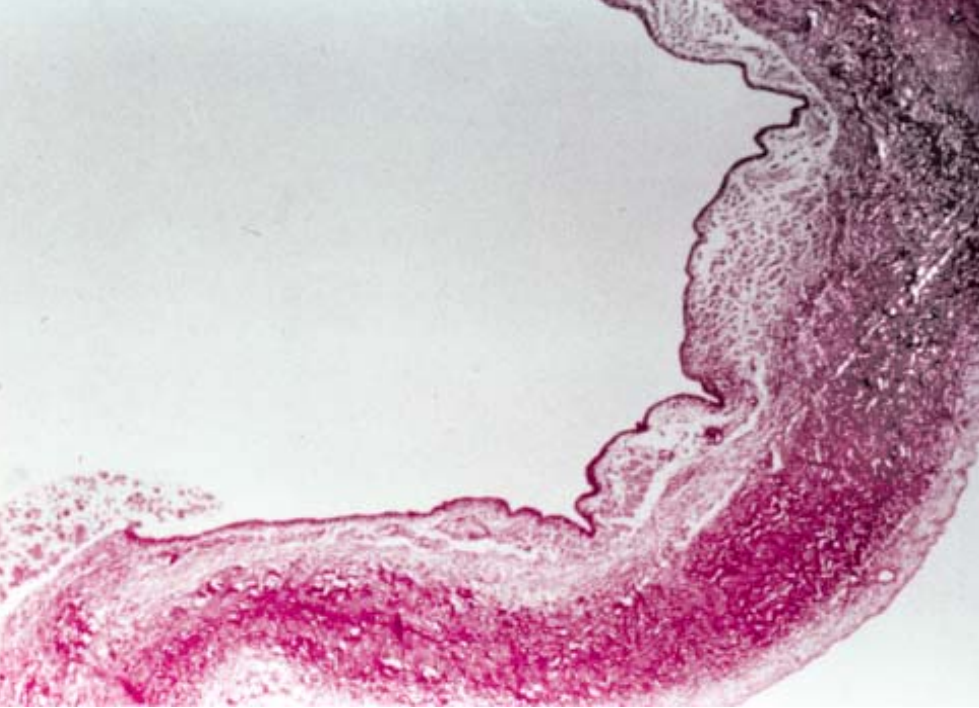
*Рис. 6.10.* Ендометріоз піхви. Ендометріальні залози і строма в стінці піхви



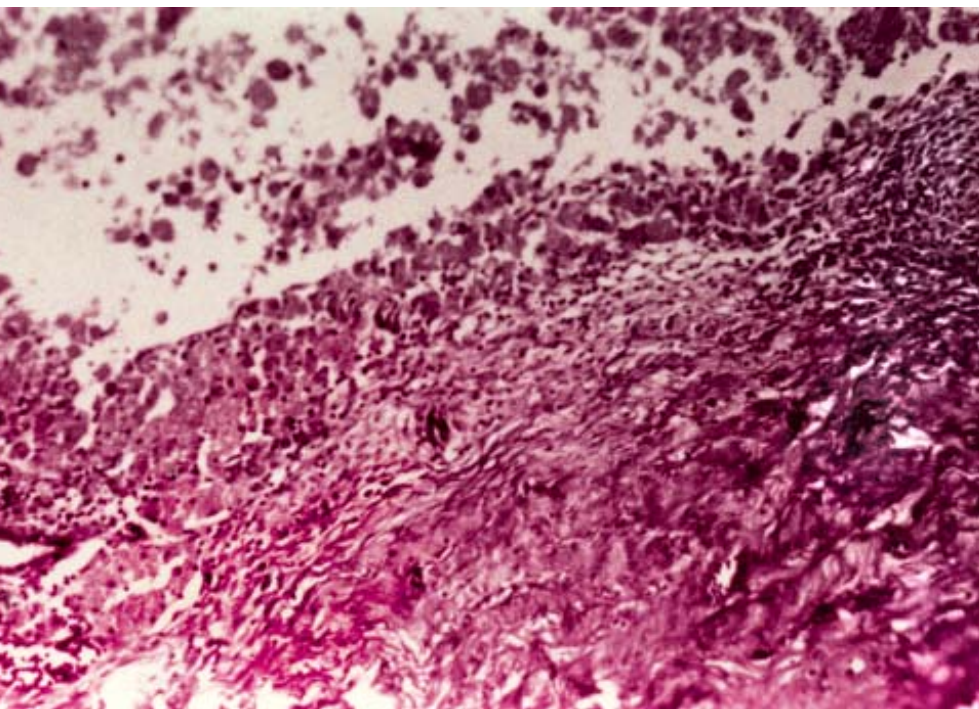
*Рис. 6.11.* Ендометріоз сигмоподібної кишки. Епітелій ендометріального типу в проліферативній фазі, оточений ендометріальною стромою



*Рис. 6.12.* Ендометріоз яєчника. Ендометріальні залози і строма в тканині яєчника



**Рис. 6.13.** Ендометріома яєчника. Епітелій, який вистилає кісту, зруйнований геморагією



**Рис. 6.14.** Ендометріоз яєчника. Численні макрофаги в зоні ендометріюми

*Гістопатологічне дослідження:* гіперпластичні зміни, подібні до тих, що відбуваються в ендометрії, можуть виникати в еутопічних ендометріальних залозах. Інколи зміни пов'язані з ендогенним або екзогенним естрогенним впливом або реакцією на терапію тамоксифеном. Гіперпластичні зміни можуть передувати аденокарциномі або співіснувати з нею (ендометріюїдна або світлоклітинна карцинома) в цій зоні.

Некротичні псевдосантоматозні вузли, які можуть мати вигляд дещо підвищених над оточуючою поверхнею ендометріюїдних ектопій, мають центральну зону некрозу, оточену псевдосантоматозними клітинами і гіалінізованою фіброзною тканиною. Ці клітини часто утворюють палисадоподібну структуру; типові ендометріюїдні залози і строма відсутні або розсіяні.

**Стромальний ендометріоз** належить до рідкісних типів ендометріозу з відсутністю або майже повною

відсутністю залоз. Цей тип уражень частіше виявляється в стромі яєчника і в поверхневій стромі шийки матки.

**Метапластичні зміни** в ендометріюїдних залозах включають тубарну (війчасту), цвяхоклітинну і, рідко, плоскоклітинну або муцинозну метаплазію. Метаплазія частіше виявляється при оваріальному ендометріюїзі, асоційованому з епітеліальними пухлинами яєчників. Муцинозна метаплазія може виникати в пограничних муцинозних пухлинах ендометріюїдального типу. Гладком'язова метаплазія ендометріюїдної стромы (звичайно в стінці ендометріюїдних кіст) може утворювати маткоподібні маси (ендометріюїз).

Міксоїдні зміни в ендометріюїдній стромі, які частіше спостерігаються під час вагітності, можуть нагадувати метастатичну муцинозну або колоїдну аденокарциному чи псевдоміксому очеревини.

Інші рідкісні знахідки включають нейтрофілну інфільтрацію ендометріюїдних кіст, звичайно пов'язану з бактеріальною інфекцією, ендометріальні поліпоподібні структури, які можуть мати зв'язок з терапією тамоксифеном; асоційовані фокуси перитонеального лейоміоматозу; гліальні імпланти в яєчникових тератомах; вузли спленозу; перинеуральну і судинну інвазію тощо.

*Диференційний діагноз* проводять з ендосальпінгозом (відсутній стромальний компонент), саркомою ендометріальної строми низького ступеня злоякісності (відсутність залоз, мітотична активність, елементи строми статевого тяжа, виразна судинна інвазія).

*Лікування* ендометріозу може бути хірургічним, медикаментозним і комбінованим. Спонтанна регресія ендометріозу можлива при мінімальній або легкій стадії хвороби.

Лапароскопія є показаною всім хворим з підозрою на ендометріоз. Медикаментозне лікування в якості монотерапії найбільш ефективно на початкових стадіях захворювання (при ураженнях < 1–2 см у діаметрі). Відповідь великих ендометріюїдних уражень на медикаментозну терапію може бути мінімальною. Гормональна терапія ендометріозу має на меті індукцію аменореї, тому що кровотеча з ендометріюїдних імплантів є найважливішою патогенетичною ланкою ендометріозу. Препаратами вибору для консервативного лікування ендометріозу сьогодні є агоністи гонадотропін-рилізінг-гормонів (ГнРГ), медроксипрогестерон (Провера), депо-медроксипрогестерон («Депо-провера») або монофазові оральні контрацептиви. Інші гормональні режими включають гестринон (неместран), даназол, оральні прогестини, RU486. Гормональну терапію призначають протягом 6–12 місяців.

Ефективність оральних контрацептивів протягом лікування дорівнює 80 %. Частота рецидивів після гормонального лікування становить 5–15 % через 1 рік і зростає до 40–50 % через 5 років. Шанс рецидивів збільшується при розповсюдженій стадії хвороби.

Хірургічне лікування є основним при помірних і тяжких формах ендометріозу, часто в комбінації з до-або, частіше, післяопераційною гормональною терапією з метою ліквідації резидуальних уражень при розповсюджених стадіях ендометріозу. Зменшення болювого синдрому відзначають 70–80 % жінок після хірургічного лікування ендометріозу. Лапароскопія широко використовується як з діагностичною (верифікація діагнозу), так і з лікувальною метою. Застосовуються всі види лапароскопічної оперативної техніки й енергії (механічна, електрична, лазерна, ультразвукова). Лапароскопічне лікування має переваги над лапаротомією у зв'язку зі зменшенням ризику повторних адгезій і скороченням післяопераційного відновного періоду.

Хірургічне лікування може бути консервативним, метою якого є видалення видимих уражень при збереженні функції яєчників і нормальної анатомії органів малого таза. Консервативне лапароскопічне лікування ендометріозу включає резекцію, електрокоагуляцію або лазерну вапоризацію осередків ендометріозу, адгезіолізис, оваріотомію, енуклеацію кіст яєчників, оваріоцистектомію, резекцію яєчників, апендектомію, пресакральну невректомію тощо. Радикальне лікування (тубектомія, оваріоектомія, гістеректомія, в тому числі радикальна гістеректомія з двобічною сальпінгоова-

ріоектомією) виконують переважно хворим з тяжким симптомним ендометріозом, які завершили свою репродуктивну функцію. В багатьох випадках розповсюдженого ендометріозу і у безплідних пацієнток показана повторна (*second-look*) лапароскопія з метою додаткового адгезіолізису і для контролю за ефективністю післяопераційного гормонального лікування.

Лікування ендометріозу кишок залежить від розповсюдженості й тяжкості уражень (апендектомія, ексцизія уражень, резекція з подальшим кишковим анастомозом). Гормональна терапія при розповсюджених стадіях не рекомендується.

При ендометріозі очеревини, сечових шляхів виконують резекцію ураження (важливо стежити за перистальтикою сечоводів). Є повідомлення, що ендометріоз сечоводів чутливий до консервативного лікування даназолом або аналогами ГнРГ.

**Пухлини, асоційовані з ендометріозом.** Малігнізуюча трансформація ендометріозу є рідкісним феноменом (0,8 % випадків). Близько 75 % випадків пухлин, пов'язаних з ендометріозом, виникають в яєчниках. Асоційований ендометріоз виявляють в 30 % випадків раку яєчників I стадії. Найбільш частою позаяєчничковою локалізацією ендометріоз-асоційованого раку є ректовагінальна перегородка, рідше — піхва, товста кишка, пряма кишка, сечовий міхур та ін.

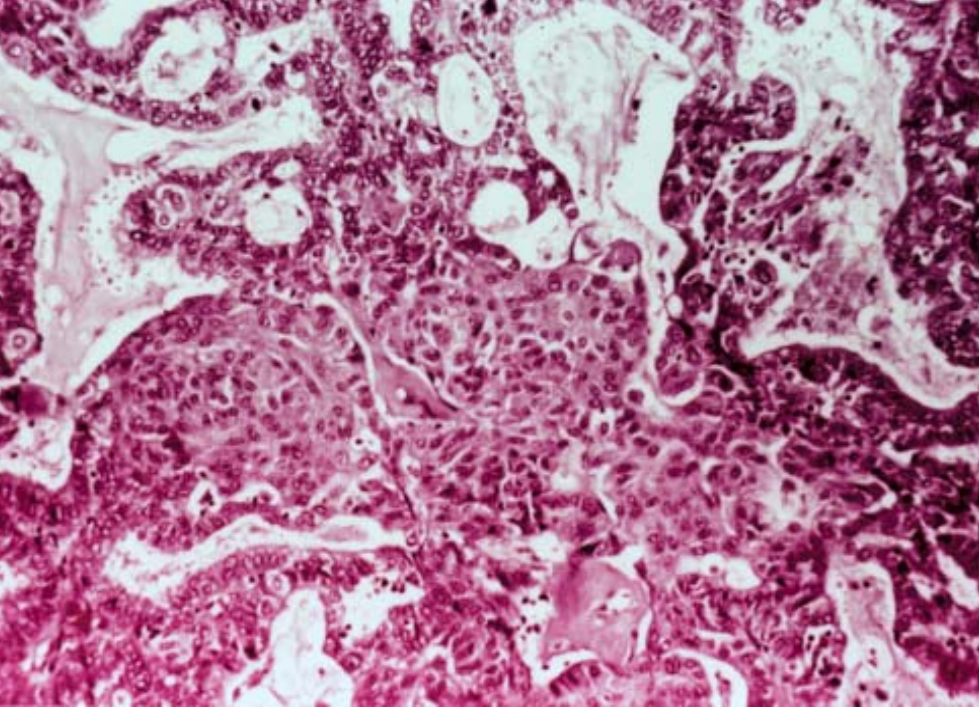
Ендометріюїдний рак становить близько 75 % карцином, що виникають з ендометріозу (рис. 6.15); світлоклітинна карцинома — 15 %, змішані типи — близько 10 %. Рідко з осередків ендометріозу можуть виникати аденоміоми, серозні цистаденоми яєчників з низьким малігнізуючим потенціалом; доброякісні, пограничні або злоякісні муцинозні пухлини; плоскоклітинна карцинома; саркома ендометріальної строми.

## Аденоміоз

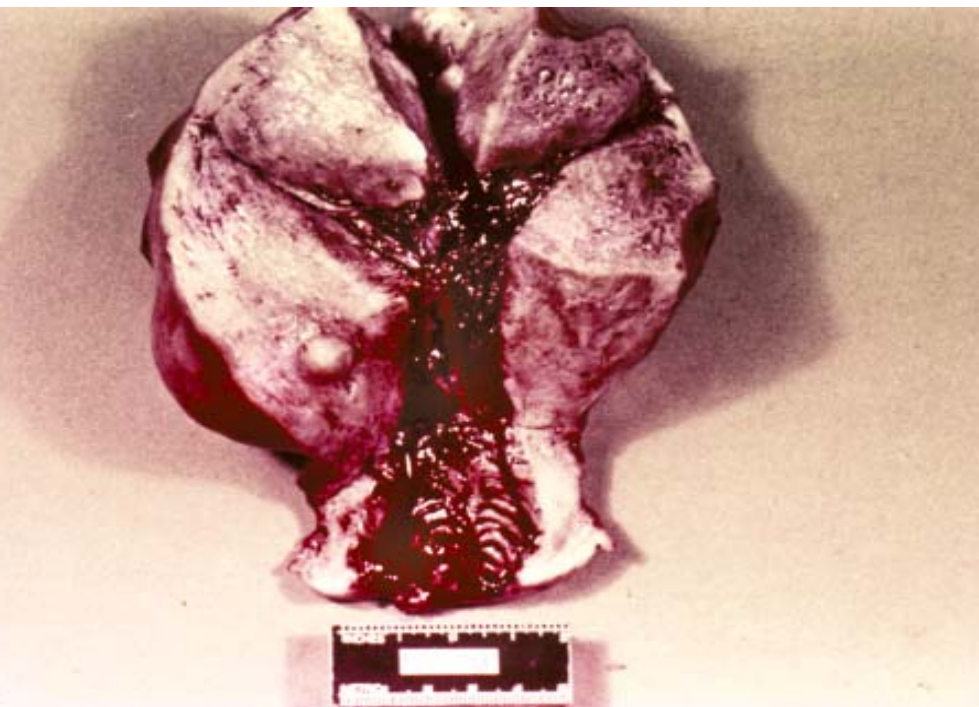
Доброякісне захворювання матки, яке характеризується наявністю ендометріюїдних залоз і строми в міометрії (на глибині > 1 мм). Аденоміоз часто називають внутрішнім ендометріозом, але за клінічними ознаками ці захворювання дуже відрізняються. На думку деяких фахівців, аденоміоз є ранньою маніфестацією ендометріозу. Належність зовнішнього і внутрішнього ендометріозу до однієї групи захворювань дискутується вже протягом 80 років.

*Частота.* Аденоміоз виявляється в 60 % випадків гістеректомій у жінок віком 40–50 років.

*Гістогенез.* В основі виникнення цього захворювання лежить руйнація гістологічного бар'єру між ендометрієм і міометрієм. Спочатку строма, а пізніше ендометріюїдні залози інвазують міометрій у місцях найменшого опору. В більшості випадків цей ріст відбувається в зонах, суміжних з лімфатичними і кровоносними судинами. Аденоміоз розвивається з аберантних залоз базального шару ендометрія. Ці залози звичайно не зазнають нормальних проліферативних і секреторних змін під дією циклічної гормональної яєчничкової стимуляції, хоча, за даними останніх досліджень, в аденоміюїдній тканині виявлені рецептори до естрогенів і прогестерону.



**Рис. 6.15.** Аденоакантома, яка виникла з ендометріозу шийки матки. Структура пухлини нагадує таку в ендометрії



**Рис. 6.16.** Аденоміоз і міома матки. Дифузне збільшення матки; розширені судинні канали і зони крововиливів на фоні гіпертрофічного міометрія

**Клініка і діагностика.** Аденоміоз у більшості випадків має безсимптомний перебіг. Хворі з симптомним аденоміозом (переважно у віці 35–50 років) можуть скаржитись на вторинну дисменорею і менорагії; інколи на диспареунію. Посилення симптомів дисменореї і тривалі менорагії, що призводять до анемізації хворої, свідчать про прогресування захворювання. Тяжкість клінічних симптомів зростає пропорційно глибині пенетрації та збільшенню загального об'єму ураженого міометрія.

Чутливість трансвагінальної ультрасонографії щодо діагностики аденоміозу коливається між 53 і 89 %, специфічність — 50–89 %.

**Макроскопічне дослідження:** аденоміоз має два різних патологічних варіанти. Найчастіше — це *дифузне* ураження передньої і задньої стінок матки (рис. 6.16). Задня стінка звичайно більш втягнена в патологічний процес, ніж передня. Зони аденоміозу є акапсу-

лярними. Другий варіант — локальне ураження, або *аденоміома*, у цьому разі можливе утворення псевдокапсули. Дифузний аденоміоз виявляється приблизно в 2/3 випадків, аденоміома — в 1/3.

При найбільш частому дифузному типі аденоміозу матка рівномірно збільшена (особливо в передньо-задньому розмірі), звичайно в 2–3 рази перевищує свої нормальні параметри (рис. 6.17). На розрізі вона має губчастий, трабекулярний вигляд, зони аденоміозу темніші, ніж лейоміома, або представлені маленькими виповненими кров'ю кістозними просторами.

**Гістопатологічне дослідження:** характерними ознаками аденоміозу є наявність ендометріальних залоз і стромі більш ніж в одному полі зору (1 мм) від базального шару ендометрія (ендометріально-міометріального з'єднання). В залозах можуть відбуватися неактивні або проліферативні зміни. Інколи трапляється кістозна гіперплазія або псевдодецидуальна структу-





Рис. 6.17. Дифузний аденоміоз матки

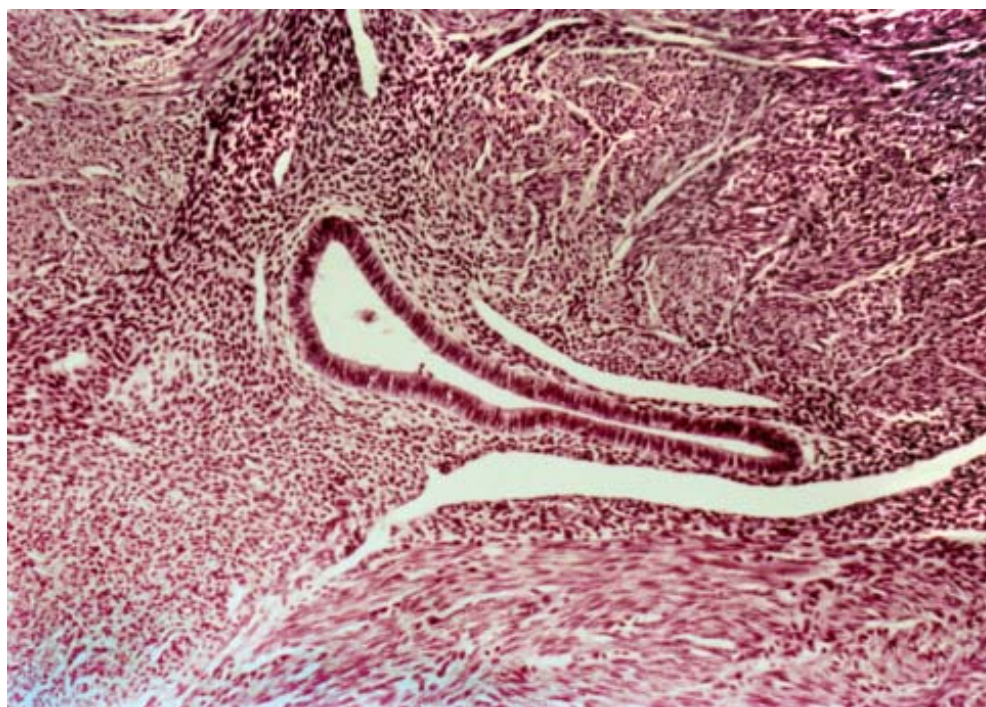


Рис. 6.18. Аденоміоз. Ендометріальна залоза, оточена невеликою кількістю ендометріальної стромы в гіперплазованому міометрії

ра залоз. Звичайно навколо фокусів ендометріозу запальних клітин немає. Хоча осередки аденоміозу не зазнають менструальноподібних змін, з цих ектопічних зон можуть виникати кровотечі. Реакція міометрія на елементи ендометрія виражається в гіперплазії і гіпертрофії м'язових волокон навколо елементів ендометріальних залоз і стромы (рис. 6.18). Ці зміни міометрія призводять до кулеподібного збільшення матки.

Диференційний діагноз проводять із саркомою ендометріальної стромы, інвазивною аденокарциномою. Відсутність мітотичної активності й ураження ендометрія свідчать на користь аденоміозу.

Імуногістохімічне дослідження: підвищення рівня СА-125 (маркера целомічного епітелію) в сироватці

периферичної крові та в менструальній крові може бути діагностичним і прогностичним критерієм ендометріозу, хоча недостатньо чутливим і специфічним.

Лікування. Вважають, що консервативне лікування аденоміозу не є достатньо ефективним. З метою зменшення менструальної крововтрати або болювого синдрому застосовують агоністи ГнРГ, комбіновані оральні контрацептиви, інгібітори простагландинсинтети. Наводяться дані щодо ефективності при аденоміозі внутрішньоматкової спіралі з прогестероном («Мірена» тощо). У жінок, які завершили свою репродуктивну функцію, методом вибору є хірургічне лікування (лапароскопічна, абдомінальна або вагінальна гістеректомія).

## Розділ 7. МАТКОВІ ТРУБИ І ШИРОКА ЗВ'ЯЗКА

### Ембріологія

Протягом п'ятого тижня ембріогенезу маткові труби починають свій розвиток шляхом утворення численних випинів целомічного епітелію на латеральній поверхні уrogenітальної складки. Протягом шостого тижня ці численні випини зливаються в мюллерову (парамезонефральну) протоку, яка мігрує вздовж напрямку вольфової (мезонефральної) протоки в підлеглу уrogenітальну складку. Мюллерова протока розміщується на латеральній поверхні вольфової протоки до межі входу в таз. Потім мюллерові протоки пересікають передню стінку вольфових проток і розміщуються на їх медіальній поверхні. У цьому місці, протягом сьомого тижня ембріонального життя, обидві (білатеральні) мюллерові протоки зливаються і примикають до задньої стінки уrogenітального синуса між отворами двох вольфових проток. Верхня (краніальна) частина мюллерових проток залишається роз'єднаною; з неї утворюються маткові (фаллопіїві) труби. Ембріологічні взаємовідношення маткових труб з вольфовими протоками виявляються в наявності залишків вольфових проток у мезосальпінксі дорослих жінок. Труби спочатку займають вертикальну позицію, потім синхронно з яєчниками мігрують у порожнині таза і займають медіальну позицію.

Протягом другого та третього триместрів життя мезодерма стінки маткової труби перетворюється на внутрішню *lamina propria* і зовнішню м'язову оболонку.

М'язова оболонка товста, чітко обмежена в корнуальному (матковому) кінці труби і стає більш розрідженою в бахромчастому кінці. Серозна оболонка широкої зв'язки щільно прикріплюється до труби в ділянці маткових кутів. У дистальних відділах маткових труб широка зв'язка дещо послабляється, і труба відділяється від серозної оболонки шаром пухкої сполучної тканини з виразною васкуляризацією.

### Анатомія та гістологія

Маткові (фаллопіїві) труби, або яйцепроводи, — парні утворення, які прямують від супралатеральної частини (рогів) матки до яєчників і служать для транспорту яйцеклітини, сперматозоонів і продукту концепції. Маткові труби розміщуються у вільному листку верхньої частини широкої зв'язки матки і сполучаються в корнуальному (матковому) відділі з порожниною матки, а в дистальному — з черевною порожниною. Діаметр внутрішнього отвору в порожнину матки становить близько 1,5 мм; в черевну порожнину — 3 мм.

Довжина маткових труб коливається від 10 до 14 см, максимальний діаметр (у дистальному кінці) дорівнює близько 1 см. Кожна труба має 4 анатомічних відділи (рис. 7.1, 7.2). Матковий інтрамуральний (інтерстиціальний) відділ має довжину 1–2 см; він оточений міометрієм. Істмічний відділ завдовжки близь-

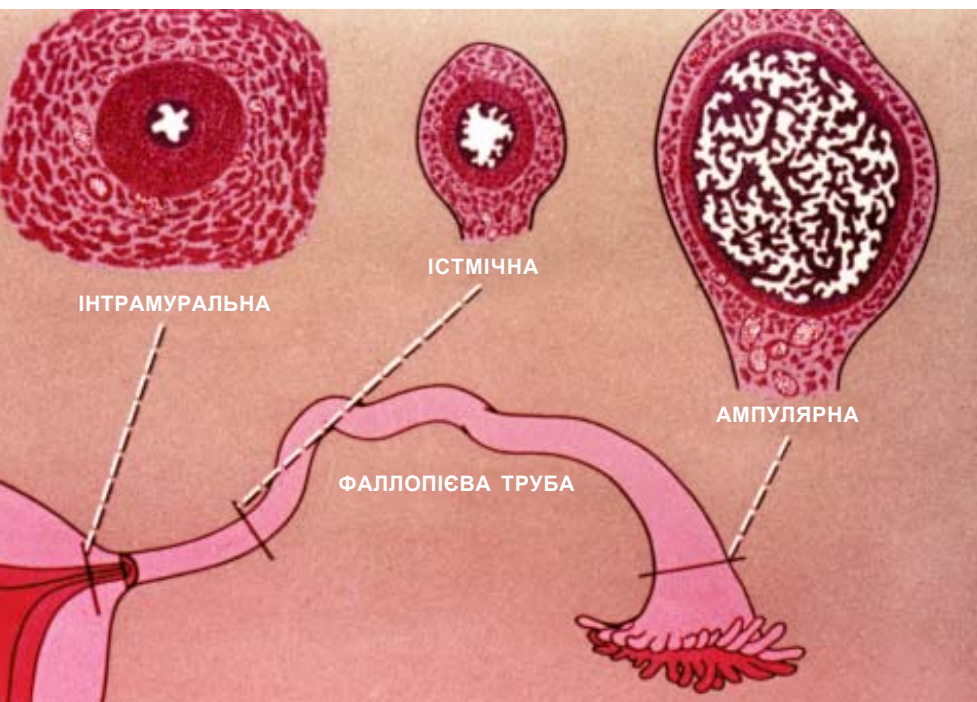
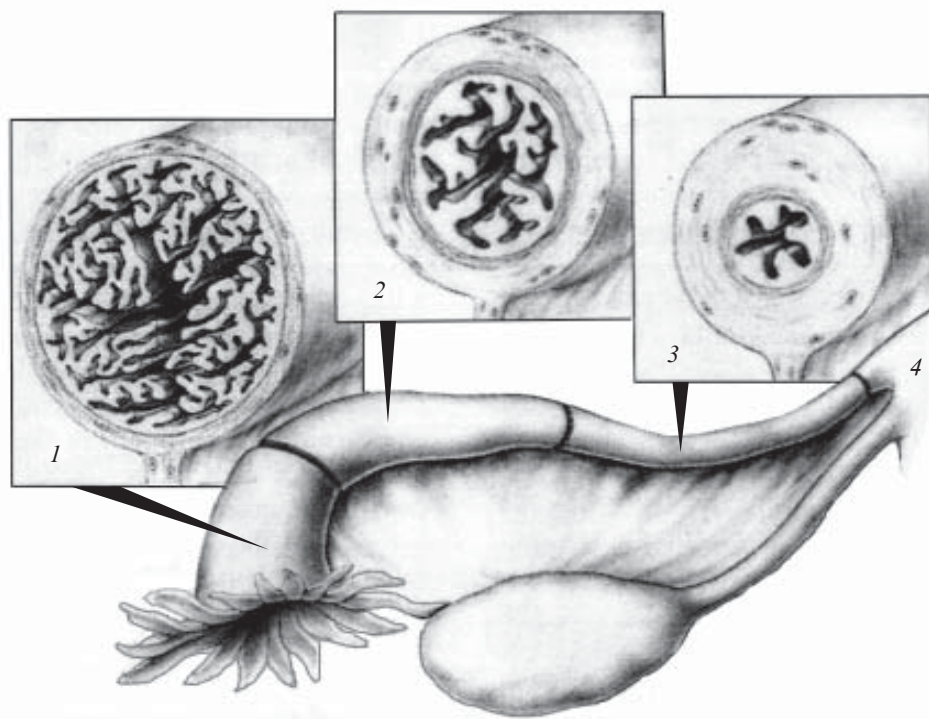


Рис. 7.1. Діаграма фаллопіїєвих труб в ампулярному, істмічному та інтрамуральному відділах



**Рис. 7.2.** Відділи маткової труби:  
1 — лійка; 2 — ампула; 3 — перешийок; 4 — маткова (інтерстиціальна, корнуальна) частина труби

ко 4 см починається від кута матки і має найбільш розвинену мускулатуру. Цей сегмент є вузьким (внутрішній діаметр дорівнює 1–2 мм) і прямим (горизонтальним). Ампулярний відділ труби завдовжки 4–6 см і з внутрішнім діаметром близько 6 мм ширший і більш звивистий, ніж інші сегменти. В ампулярній частині труби в нормі відбувається фертилізація. Лійка є дистальною трубоподібною частиною яйцепроводу. Черевний отвір маткової труби оточений 20–25 нерівномірними пальцеподібними виступами — торочками. Одна з найдовших торочок прикріплюється до яєчника (*fimbria ovarica*).

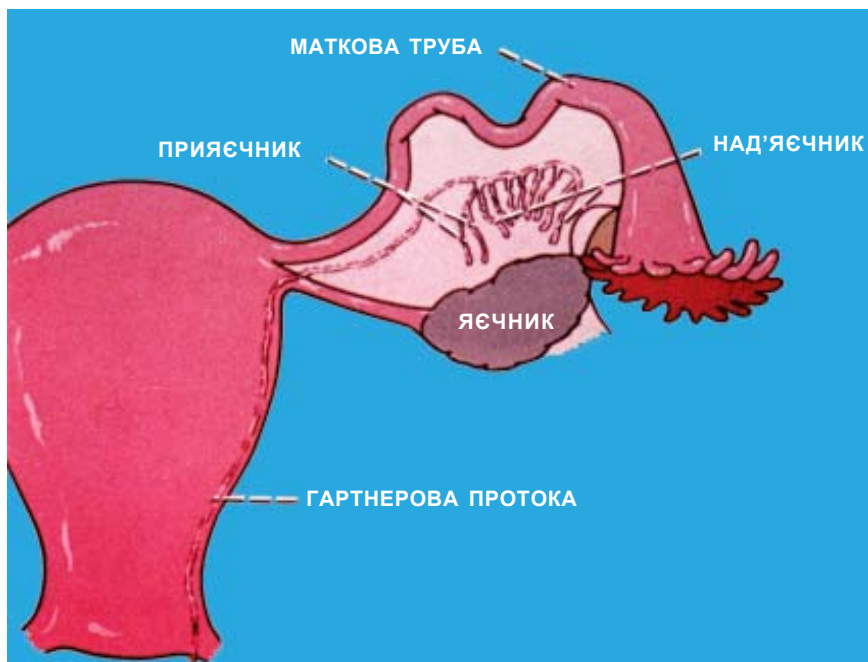
Стінка труби складається з трьох основних шарів: зовнішнього (серозного), середнього (м'язового) і внутрішнього (слизового). Серозна оболонка маткової труби є частиною широкої зв'язки матки й утворює мезосальпінкс — брижу маткової труби. Під серозною оболонкою розміщується підсерозний шар сполучної тканини, в якому проходять численні судини і нерви. Мезосальпінкс часто містить кістозні або солідні ділянки проліферації мезотеліальних клітин — рудиментарні

залишки мезонефральних проток (Вальгардові залишки). Більші з них дістали назву над'яєчника (*epoophoron*), менші — прияєчника (*paroophoron*) (рис. 7.3).

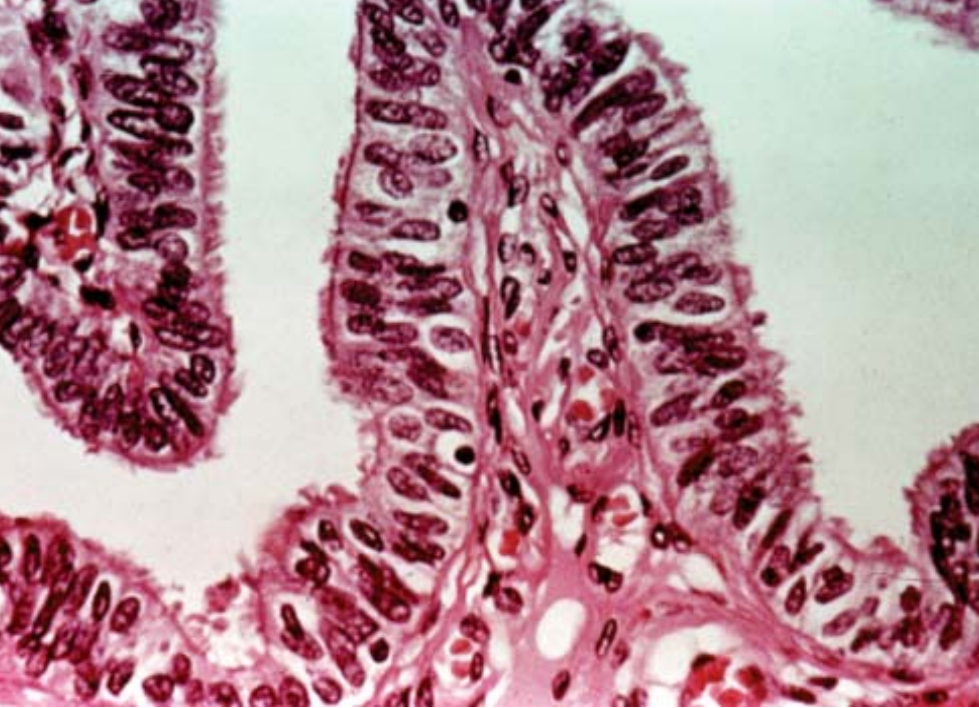
М'язова оболонка маткової труби складається з внутрішнього циркулярного і зовнішнього поздовжнього шарів, які забезпечують її перистальтичні скорочення. В матковому (корнуальному) відділі труби м'язові волокна набувають зворотного напрямку: внутрішній шар стає поздовжнім, а зовнішній — циркулярним.

Слизова оболонка маткової труби утворює численні високі поздовжні складки слизової оболонки і підлеглої строми (підслизової), тому просвіт труби схожий на лабіринт. Ці складки є найбільш виразними в ампулярному сегменті труби. Строма і слизова оболонка розріджені. Між епітелієм і м'язовою оболонкою розміщується товста власна пластинка (*lamina propria*) з судинними каналами.

Кровопостачання маткової труби здійснюється за рахунок кінцевих гілок маткової та яєчничкової артерій. Ці артерії утворюють у мезосальпінксі численні



**Рис. 7.3.** Діаграма рудиментарних залишків мезонефральних проток: більший з них — над'яєчник, менший — прияєчник



**Рис. 7.4.** Нормальна слизова оболонка маткової труби. Один шар циліндричних клітин, які підтримуються власною пластинкою (*lamina propria*). Помітні вийчасті та секреторні клітини

анастомози. Кров з маткової артерії надходить до медіальних 2/3 кожної маткової труби. Венозний дренаж здійснюється в однойменні вени. Лімфатична система яйцепроводів є відокремленою від лімфатичного дренажу матки. Відток лімфи відбувається у внутрішні пахвинні лімфовузли і парааортальні лімфовузли на рівні відходження ниркових судин.

Маткові труби мають симпатичну і парасимпатичну іннервацію за рахунок маткового і яєчникового нервових сплетень. Чутливі нервові волокна походять від T<sub>11</sub>, T<sub>12</sub> і L<sub>1</sub> спинномозкових сегментів.

Епітелій слизової оболонки маткової труби містить три основні типи клітин: вийчасті, секреторні і вузькі інтерстиціальні (штифтоподібні) клітини (рис. 7.4). Слизова оболонка маткових труб має естрогенні і прогестеронові рецептори, але циклічні зміни в ній не є такими очевидними, як в ендометрії. Вони проявляються зростанням розміру клітин протягом першої фази менструального циклу і появою цитоплазматичних вакуолей з глікогеном і ліпідами приблизно на 22-й день циклу. Найбільша концентрація лужної фосфатази визначається протягом овуляторної фази в апікальній частині цитоплазми.

Циліндричні *вийчасті* епітеліальні клітини є найбільш виразними поблизу яєчникового кінця труби. Їхня загальна кількість становить близько 25 % усіх клітин слизового шару. Групи вийчастих клітин чітко відокремлені одна від одної виступаючими секреторними клітинами. Вийчасті клітини мають довжину 30–35 мкм, містять світлу цитоплазму з саявом навколо круглого або овального базально розміщеного ядра. Кількість вийчастих клітин зменшується від фімбріального до інтерстиціального відділу труби. Вони набувають найбільшого розміру під час овуляції; потім висота їх зменшується до початку проліферативної фази. Апікальний полюс вкритий приблизно 50 війками завдовжки близько 8 мкм. Війки здійснюють рухи у напрямку до матки. Після застосування внутрішньоматкової спіралі спостерігається порушення гістологічної структури війок клітин. Розмір клітин зростає протягом проліферативної фази циклу. Вважають, що 10 % цих клітин можуть втрачатися і регенерувати протягом кожного менструального циклу.

*Секреторні* клітини також належать до циліндричного епітелію; їх кількість дорівнює близько 60 %.

Вони характеризуються наявністю вздовж апікального краю цитоплазми мікрівійок, які стають видимими при електронній мікроскопії. Секреторні клітини мають уніформну, більш темну базозофільну цитоплазму, витягнуті ядра зі щільним хроматином. Протягом менструального циклу спостерігаються модифікації цих клітин. Так, під час ранньої проліферативної фази циклу клітини є дещо кубоїдальними, в овуляторний період вони витягуються і залишаються циліндричними до початку менструальної фази, під час якої їх висота зменшується. Протягом секреторної фази апікальний полюс клітин випинається в просвіт труби, ядро переміщується на поверхню клітини і трохи випинається. Об'єм клітин у цей час зростає і вони починають секреторну активність, у цитоплазмі з'являються ліпіди і глікоген.

Вузькі *інтерстиціальні* (штифтоподібні) клітини розміщуються між секреторними та вийчастими клітинами і, можливо, є морфологічним варіантом секреторних клітин (перехідна стадія) з довгими тонкими паличкоподібними ядрами і маленьким кільцем оточуючої цитоплазми. Вони мають характерний вигляд протягом передменструального і менструального періодів.

Інколи вирізняють також *індиферентні* клітини, які лежать на базальній мембрані і можуть бути попередниками епітеліальних і стромальних клітин. Але останніми дослідженнями доведено, що більшість із цих клітин насправді є лімфоцитами.

Цікавим є той факт, що жінки з рідкісним синдромом «нерухомих війок маткових труб» не втрачають здатності до запліднення завдяки тому, що м'язові скорочення труби забезпечують адекватний транспорт яйцеклітини і сперматозоонів. Секреторні клітини також відіграють важливу роль у забезпеченні нормальної репродуктивної функції, тому що зигота і продукт концепції повинні утримуватися в адекватному рідкому середовищі для підтримання своєї життєдіяльності.

*Гестаційні зміни.* Під час вагітності зменшується висота вийчастих і секреторних клітин, зростає кількість інтерстиціальних клітин, спостерігається реакція Аріас-Стелли. Збільшується кількість глікогену в секреторних клітинах, але вміст ліпідів не змінюється. Деякі зони власної пластинки слизової оболонки маткової труби зазнають децидуальних змін.

## 7. Маткові труби...

У післяпологовому періоді в слизовій оболонці труби відбувається інфільтрація *lamina propria* поліморфноядерними лейкоцитами.

Під час препубертатного періоду епітелій є низьким і представлений війчастими і секреторними клітинами.

У постменопаузі атрофія слизової оболонки маткових труб відбувається повільно, її функціональний вигляд зберігається тривалий час після припинення активності яєчників.

**Аномалії розвитку** маткових труб (мюллерові аномалії) нерідко сполучаються з природженими вадами розвитку матки.

**Аплазія** маткової труби може спостерігатися при однорогій матці. Двобічна (білатеральна) аплазія є рідкісною. Також можуть спостерігатися різні ступені **гіпоплазії** маткових труб, але виразна гіпоплазія трапляється рідко. **Атрезія** маткових труб звичайно поєднана з атрезією рога матки, але може бути сегментарною або ізольованою. Описані випадки наявності двох труб на одному боці таза, а також численних зовнішніх отворів і дивертикулів.

У жінок, після експозиції ДЕС *in utero*, можуть спостерігатися короткі, скручені труби зі «знищеними» фімбріями і точковим зовнішнім отвором, що часто асоційовано з безплідністю і позаматковою вагітністю.

Гетеротопія маткових труб не є аномалією розвитку, але може спостерігатись у різних формах як наслідок перенесених операцій на органах таза.

## Захворювання маткових труб

### Запальні захворювання

**Гострий сальпінгіт** (рис. 7.5) — це гнійне запальне захворювання, яке розвивається вторинно і в 99 % випадків є наслідком висхідної бактеріальної інфекції з нижніх відділів генітального тракту (піхва, шийка матки, ендометрій). Хворіють 1–2 % молодих, сексуально активних жінок віком 16–25 років.

**Етіологія та патогенез.** Найчастіше збудниками гострого сальпінгіту традиційно вважаються *Neisseria gonorrhoeae* і *Chlamidia trachomatis*. Але, за даними бактеріологічних досліджень, ці мікроорганізми рідко висіваються у разі гострої інфекції. Звичайно виявляють полімікробну, змішану грамнегативну аеробну і анаеробну флору (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*,

*Bacteroides fragilis*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus* тощо). Гостра запальна реакція призводить до деструкції слизової оболонки маткової труби, набряку і, зрештою, до розвитку піосальпінксу. При прогресуванні процесу гнійний екссудат через фімбріальний відділ труби виливається в черевну порожнину (гостре запальне захворювання органів таза, пельвіоперитоніт). Розповсюдження гнійного запалення на яєчники з розвитком тубооваріального абсцесу звичайно відбувається у фазі овуляції, коли оваріальна тканина стає більш сприйнятливою через травму епітелію до інфекції. Утворення тубооваріального абсцесу також є більш імовірним, якщо інфекція розповсюджується, крім маткових труб і яєчника, на прилеглі структури: сальник, тонку і сигмоподібну кишки (рис. 7.6).

При реабсорбції гнійного екссудату можливе утворення гідросальпінксу. При виникненні крововиливів у просвіті маткової труби, часто внаслідок її перекручування, виникає гематосальпінкс. При зворотному розвитку запалення маткової труби може виникати підгострий сальпінгіт з аглютинацією фімбріального кінця труби, утворюючи численні кістозні простори (фолікулярний сальпінгіт).

**Клініка і діагностика.** Гострий сальпінгіт характеризується гарячкою, тазовим болем, особливо в клубових заглибинах, менструальними розладами; при розповсюдженні інфекції — нудотою, блюванням, ознаками пельвіоперитоніту. Діагноз базується на даних

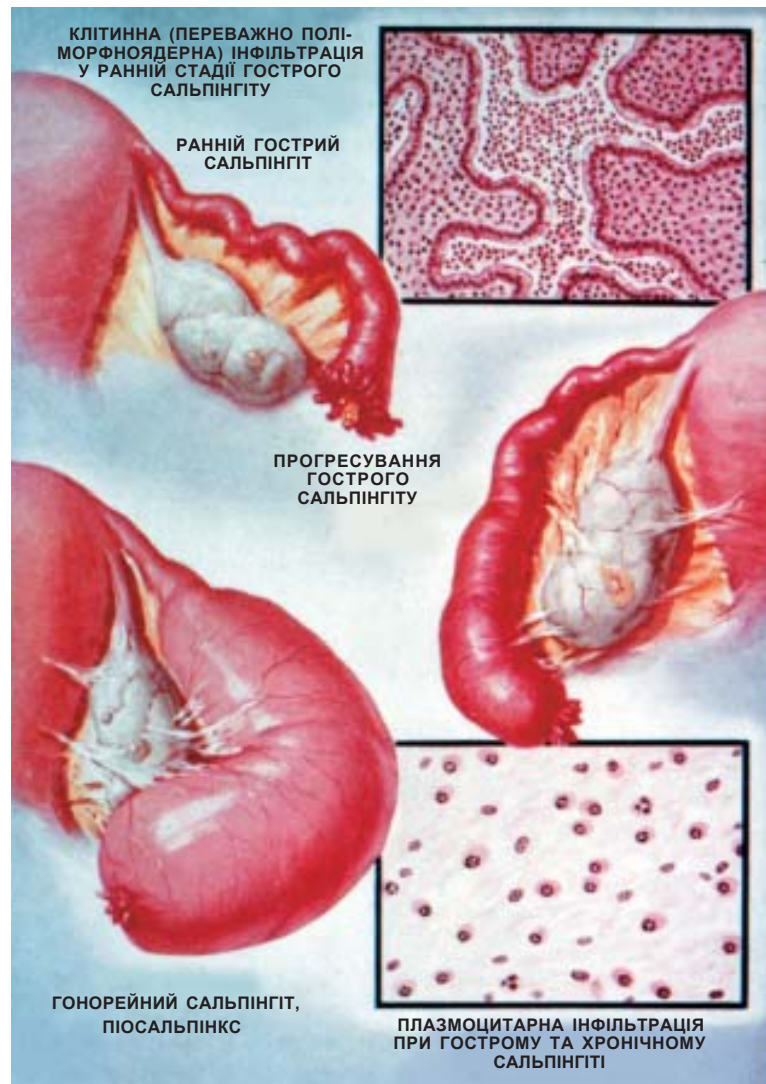


Рис. 7.5. Сальпінгіт: прогресування запального процесу, утворення адгезій, розвиток піосальпінксу

анамнезу, клінічного та бактеріологічного дослідження. При підозрі на розповсюдження інфекції в черевну порожнину показана лапароскопія.

**Макроскопічне дослідження:** при лапароскопічному дослідженні труби виглядають розширеними, набряклими, в'ялими, мають темно-червоне забарвлення. Очеревина мутна, спостерігаються ніжні фібринові спайки між ураженою трубою і суміжними органами. На розрізі стінка труби набрякла, з повнокровними складками слизової оболонки. Просвіт труби містить серозну або гнійну рідину. Збільшення розмірів труби і стовщення її стінки є більш виразним при неспецифічній бактеріальній інфекції, ніж при гонорейному сальпінгіті. Збільшення об'єму труби сприяє розвитку вторинної обструкції або стенозу. При виникненні обструкції труби, піо- або гідросальпінксу стінка труби стає товстою, фіброзною; можливий розрив труби. Ускладненням гострого сальпінгіту може бути розвиток тубооваріального (рис. 7.7) або тазового абсцесу.

**Гістопатологічне дослідження:** якщо запалення є обмеженим, мікроскопічні зміни локалізуються в слизовій оболонці і проявляються стромальним набряком й інфільтрацією поліморфноядерними лейкоцитами і, меншою мірою, плазмацитами і лімфоцитами (рис. 7.8). У цій стадії епітелій не ушкоджується. При більш тяжкій інфекції епітелій втягується в запальний процес. У просвіті труби наявні поліморфноядерні лейкоцити і, нерідко, фібрин. В епітеліальних клітинах з'являються ознаки атипії (анізоцитоз, ядерний плеоморфізм, цитоплазматична вакуолізація) і поліморфноядерна лейкоцитарна інфільтрація. Складки слизової оболонки стовщуються, випинаються в просвіт труби, між ними виникають зрощення. Поверхневий епітелій може десквамуватись або некротизується з виникненням мікроабсцесів, інтерстиціальних крововиливів.

У кінцевій стадії запальний процес уражає всю слизову оболонку і доходить до м'язового шару труби, во-

локна якого відсепаровуються запальним інфільтратом.

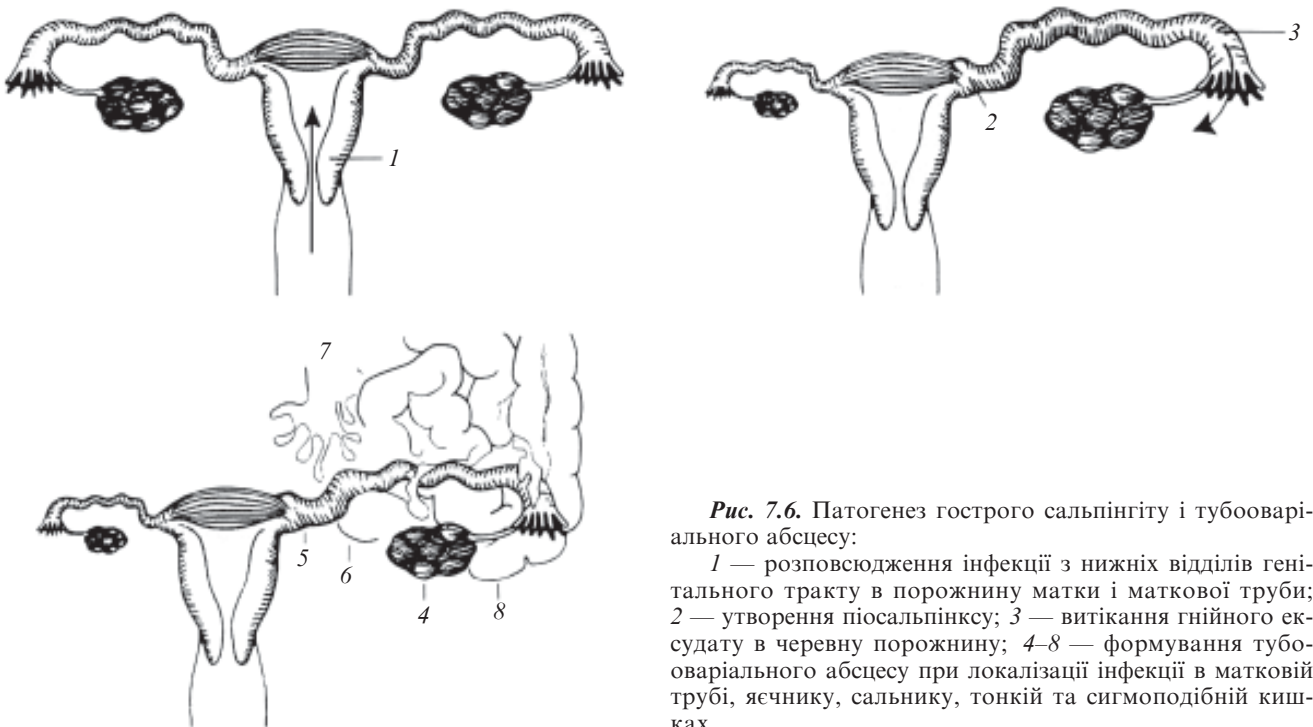
**Лікування** полягає в адекватній антибактеріальній терапії.

**Хронічний сальпінгіт** є наслідком «тілючого» — підгострого запалення маткової труби, яке продовжує спричинювати лімфоплазматичну інфільтрацію з утворенням поодиноких лімфоїдних фолікулів. Інколи запальний процес може мати первинно хронічний перебіг. Етіологічні фактори такі ж, як при гострому сальпінгіті. *Chlamidia trachomatis* нерідко є збудником як гострого, так і хронічного сальпінгіту.

**Клініка і діагностика.** Хворі можуть скаржитися на тазовий біль, порушення менструальної функції, дизуричні та гастроінтестинальні розлади, безплідність. Виявляється болісність у склепіннях піхви, вразливість ділянок придатків матки та їхнє ущільнення. Якщо своєчасно розпочати лікування гострого сальпінгіту, то запальні ураження не розповсюджуються, але хронічне подразнення може призводити до зрощень (адгезій) і звужень (стриктур) слизової оболонки маткових труб (з розвитком аглютинації торочок труби, фімозу, парафімозу, адгезії отворів маткових труб тощо), що нерідко спричинює розвиток трубної і трубно-перитонеальної безплідності.

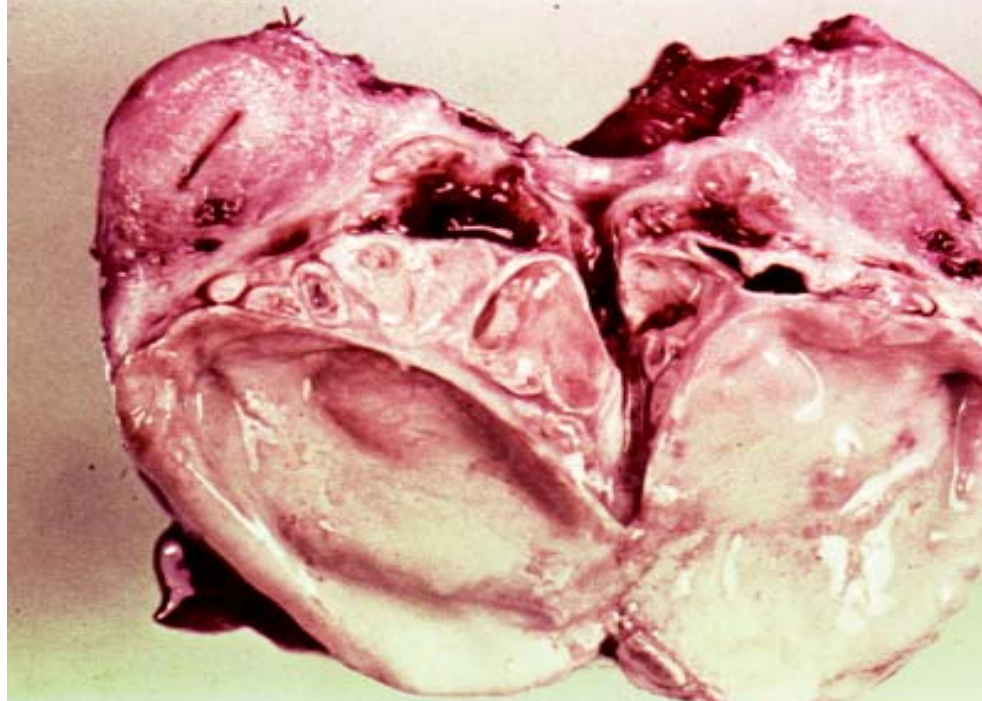
**Макроскопічне дослідження:** хронічне запалення маткової труби може бути представлено гіпертрофічною або атрофічною формою. При гіпертрофічній формі труба збільшена (рис. 7.9), деформована фіброзними адгезіями. Серозна оболонка труб сірувато-жовтого, темно-червоного або коричневого кольору. Утворюються численні зрощення з прилеглими структурами — яєчником (рис. 7.10), маткою, сальником тощо. На розрізі маткової труби виявляється стовщення субмукозної (*lamina propria*) і м'язової оболонок.

При атрофічній формі труба стоншується, стає щільною; на розрізі виявляється фіброзна стінка з по-

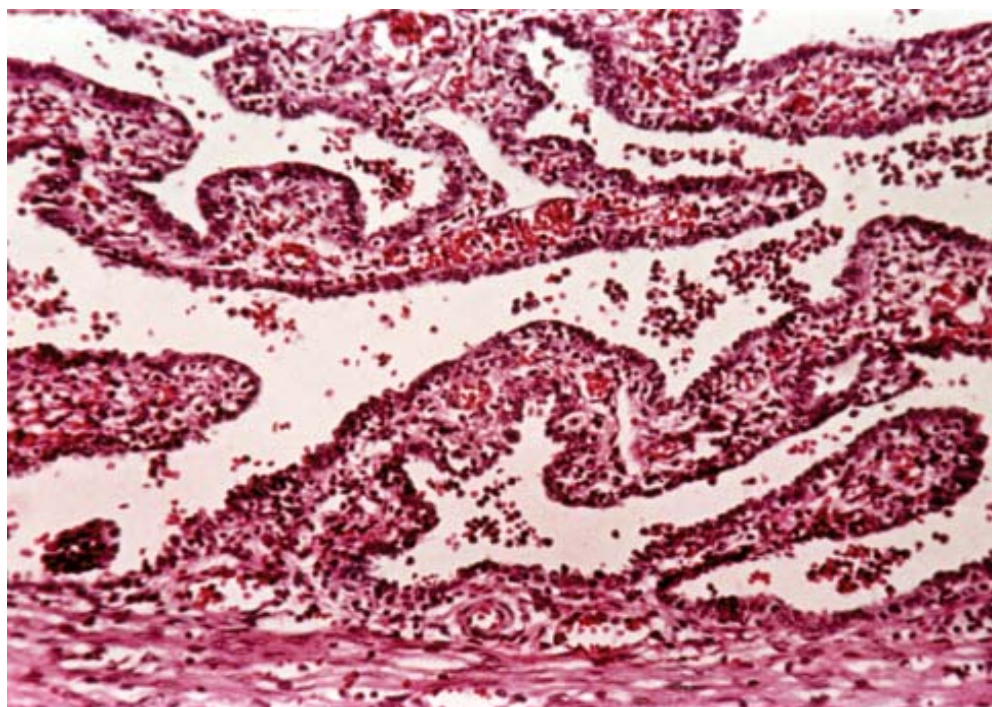


**Рис. 7.6.** Патогенез гострого сальпінгіту і тубооваріального абсцесу:

1 — розповсюдження інфекції з нижніх відділів генітального тракту в порожнину матки і маткової труби; 2 — утворення піосальпінксу; 3 — витікання гнійного екссудату в черевну порожнину; 4–8 — формування тубооваріального абсцесу при локалізації інфекції в матковій трубі, яєчнику, сальнику, тонкій та сигмоподібній кишках



*Рис. 7.7.* Великий тубооваріальний абсцес



*Рис. 7.8.* Гострий сальпінгіт. Набряк, дифузна інфільтрація поліморфноядерними лейкоцитами



*Рис. 7.9.* Хронічний сальпінгіт. Розширення дистальних відділів маткових труб



*Рис. 7.10.* Хронічний сальпінгіт. Розширення ампулярних і ліжкових відділів труб, щільні адгезії з яєчниками

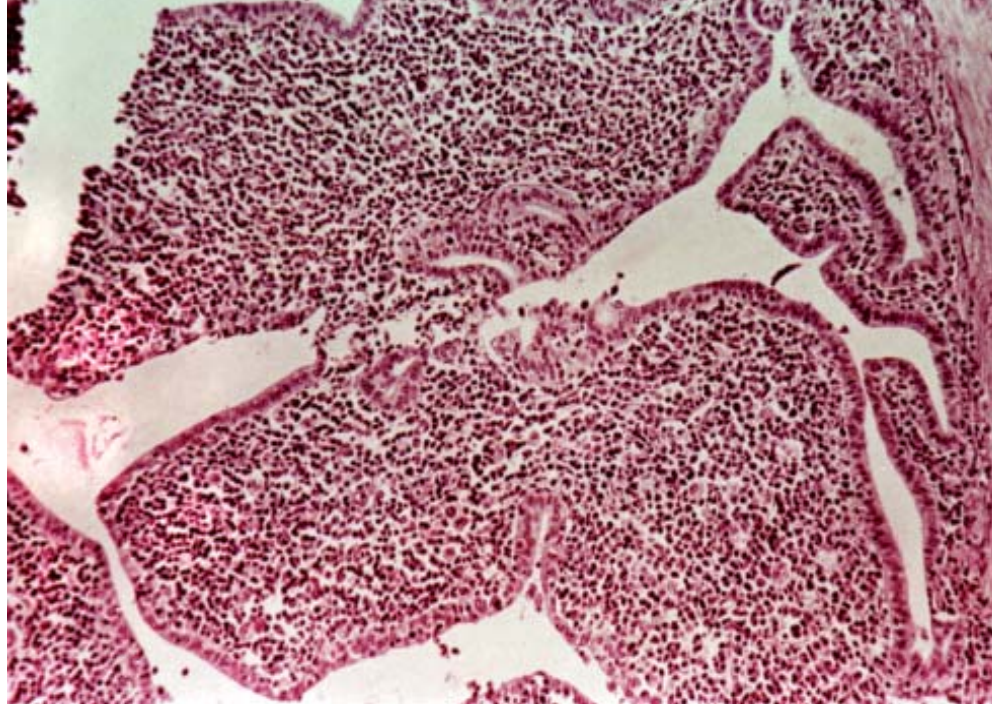


*Рис. 7.11.* Двобічний гідросальпінкс



*Рис. 7.12.* Перекручування маткової труби з хронічним сальпінгітом. Некроз труби





**Рис. 7.13.** Хронічний сальпінгіт. Щільна інфільтрація складок слизової оболонки маткової труби лімфоцитами і плазмоцитами. Відсутність адгезій між складками труби

мітною атрофією м'язового шару. Якщо лійка труби та її матковий отвір облітеруються міжскладковими адгезіями, розвиваються подальший набряк, деформації, утворюються кістозні порожнини з гнійним (піосальпінкс), серозним (гідросальпінкс) і, інколи, геморагічним (гематосальпінкс) вмістом.

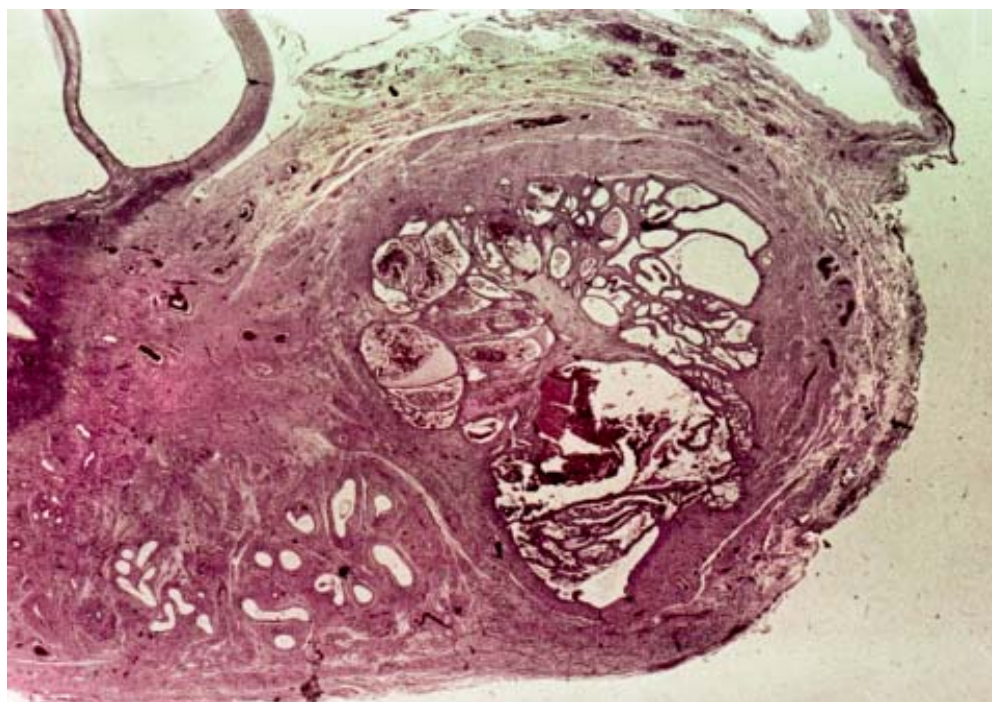
При хронічному піосальпінксі стінка труби стовщена, фібротизована, з сіруватою зернистою або гладкою слизовою оболонкою; ексудат накопичується в просвіті труби. Складки слизової оболонки невиразні або взагалі відсутні.

Гідросальпінкс частіше утворюється вторинно, після резорбції гнійного ексудату і містить серозну або серозно-муцинозну рідину. Ця рідина може постійно накопичуватися внаслідок секреторної активності епітелію слизової оболонки або, що більш важливо, внаслідок трансудації з ушкоджених кровоносних судин. Кістозні порожнини можуть мати великий об'єм і утворювати адгезії з суміжними органами (рис. 7.11). Стінка труби тонка, гладенька, напівпрозора; на розрізі вона може бути однокамерною або багатокамерною, з тонкими фібротизованими м'язовими волокнами. Багатокамерна порожнина труби виникає внаслідок утворення адгезій між складками слизової оболонки. Ці

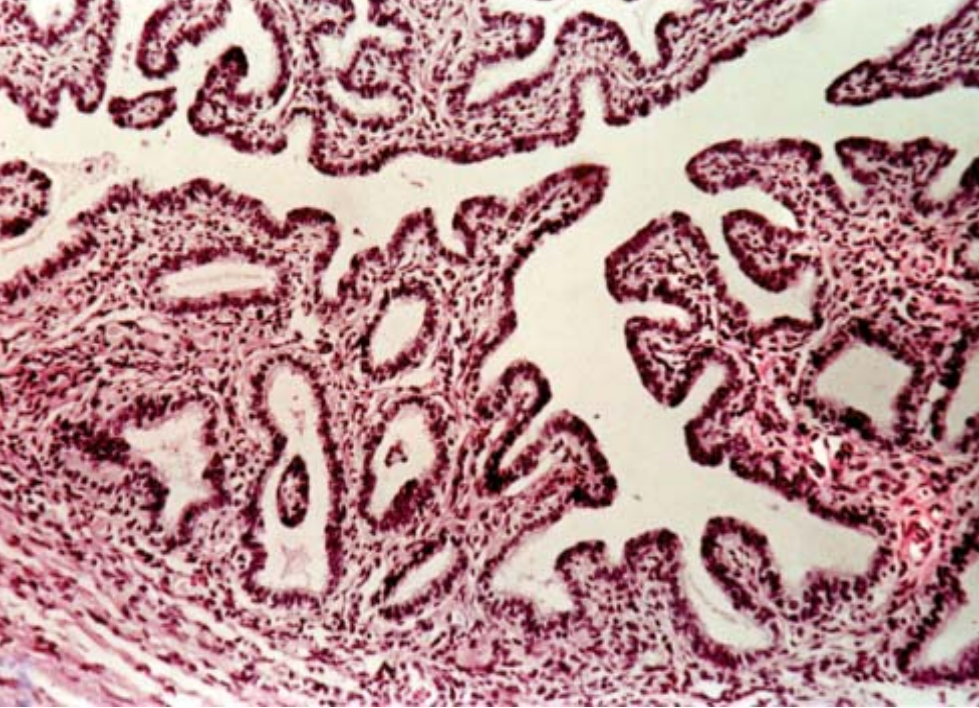
камери з часом збільшуються у розмірах і наповнюються рідиною.

Ускладненнями піосальпінксу і гідросальпінксу можуть бути крововилив у набряклій стромі мукозних складок — гематосальпінкс. Строма утворює м'ясисті бруньки в зоні епітеліальних ерозій. Гематосальпінкс інколи може сприйматися за трубну вагітність. У деяких випадках виникає перекручування розширеної маткової труби з хронічним сальпінгітом, що призводить до її некрозу (рис. 7.12).

*Гістопатологічне дослідження:* при гіпертрофічній формі хронічного сальпінгіту спостерігається збільшення і розширення складок слизової оболонки труби (рис. 7.13). З часом складки слизової оболонки втрачають свою нормальну структуру, між ними утворюються адгезії, додаткові порожнини різного розміру — **фолікулярний сальпінгіт** (рис. 7.14). Строма слизової оболонки едематозна, щільна, інфільтрована лімфоцитами і плазматичними клітинами. Утворюються гранульоми і мікроабсцеси, які руйнують слизову оболонку. Епітелій атрофічний, сплюснений, війчасті клітини трапляються рідко. В деяких випадках виразна гіпертрофія слизової оболонки потребує диференціації з аденокарциномою. Відсутність злоякісних цитологічних



**Рис. 7.14.** Фолікулярний сальпінгіт. Організація ексудату шляхом проліферації фібробластів і капілярів з утворенням фіброзних адгезій між складками труби



**Рис. 7.15.** Сальпінгіт у фазі загосення. Адгезії між складками труби утворюють численні ізольовані простори. У стромі відсутні запальні клітини

аномалій і виразна хронічна запальна реакція свідчать на користь хронічного сальпінгіту. Слизова і м'язова оболонки містять лімфоплазмоцитарний інфільтрат і фіброblastи. Адгезії трубних складок з частковою або повною трубною обструкцією не перешкоджають руху сперматозоонів, але сприяють аномальній імплантації плодового яйця в матковій трубі. У фазі загосення хронічного сальпінгіту адгезії між складками слизової оболонки залишаються і утворюють численні ізольовані порожнини в просвіті труби. В стромі ознаки запальної інфільтрації відсутні (рис. 7.15).

При атрофічній формі хронічного сальпінгіту відзначаються згладжування трубних складок і виразна атрофія всіх шарів стінки труби. Епітелій кубоїдальний або сплющений. Війчасті клітини, як і при гіпертрофічній формі хронічного сальпінгіту, рідкісні. У стромі наявний лімфоплазмоцитарний інфільтрат. Транспорт яйцеклітини порушується внаслідок уповільнення потоку серозної рідини в матковій трубі.

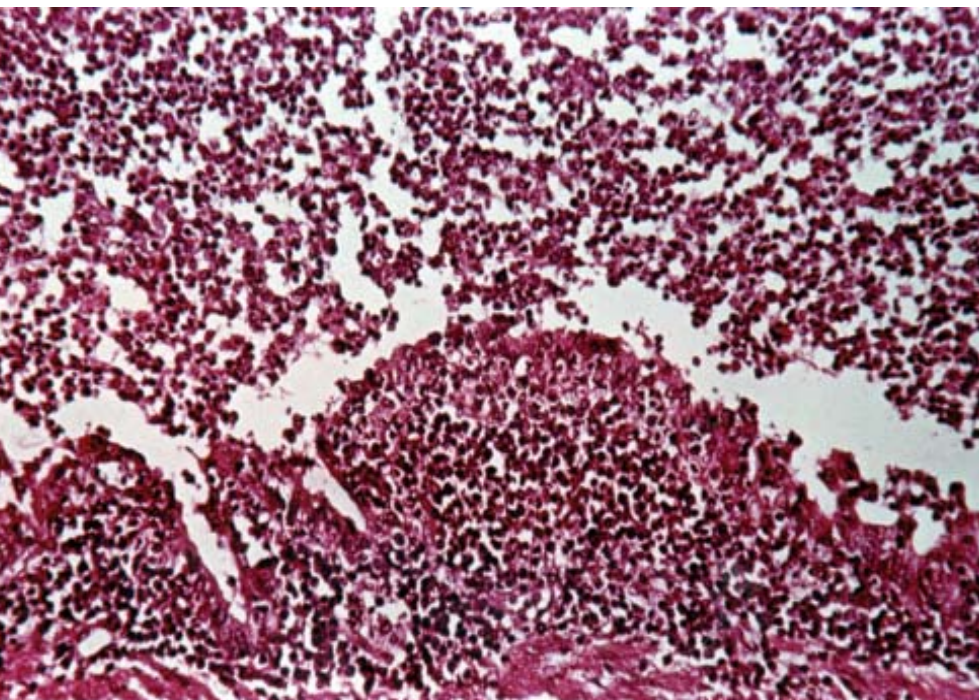
При **хронічному піосальпінксі** стінка труби інфільтрована плазмодитами, лімфоцитами, нейтрофілами і гістіоцитами (рис. 7.16). Адгезії між складками слизової оболонки утворюють кістозні порожнини, вистелені циліндричним або сплющеним внаслідок запального процесу

епітелієм. У серозній оболонці спостерігаються фіброзні адгезії. Порожнина труби містить гнійний ексудат. Нерідко можна побачити фокуси гострого запалення, що ускладнюють хронічний піосальпінкс.

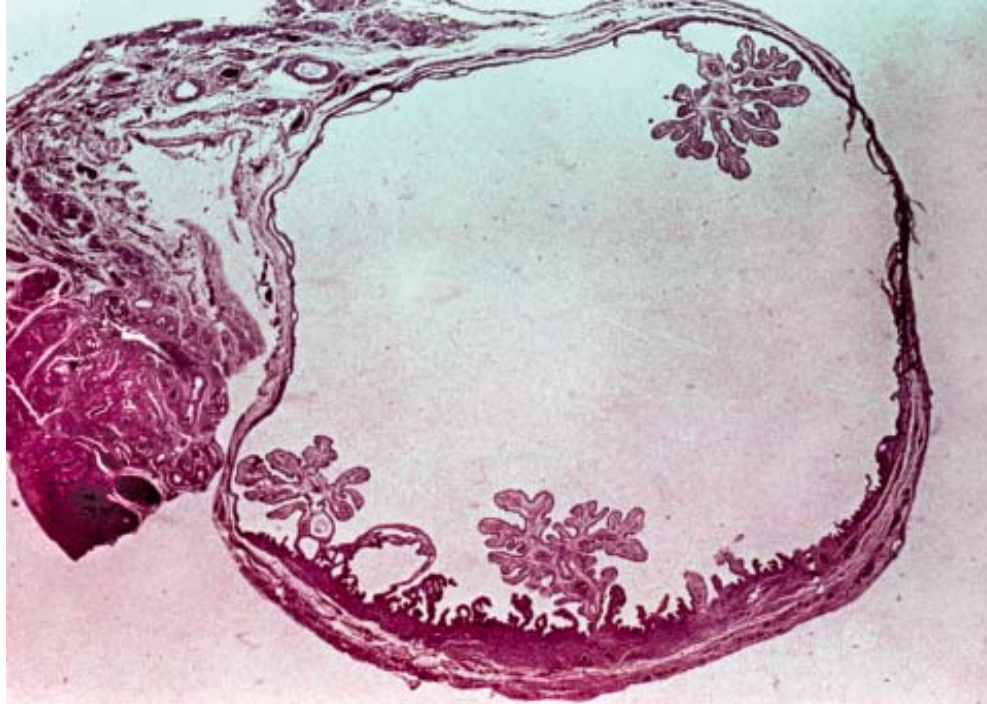
**Гідросальпінкс** вистелений атрофічним плоским епітелієм, в якому може бракувати кількох складок слизової оболонки (рис. 7.17). При багатокамерному гідросальпінксі кістозні простори вкриті атрофічним епітелієм, який розміщується над різко стовщеною фібротизованою стінкою. Мікроскопічних ознак запалення може не бути, але частіше вони виявляються. У слизовій оболонці гідросальпінксу зменшується кількість естрогенних і прогестеронових рецепторів.

**Гематосальпінкс** має вигляд осередків стромальних крововиливів і геморагій у складках слизової оболонки, з розривами епітелію і геморагічним «затоплюванням» просвіту труби. Слизова оболонка стає атрофічною під тиском геморагічного ексудату і представлена одним шаром сплющених клітин. При давньому гематосальпінксі стінка труби містить один щільний фіброзний шар.

**Лікування** залежить від клінічної ситуації і полягає в антибактеріальній терапії і, в разі неефективності, хірургічному втручанні (лапароскопія або лапаротомія).



**Рис. 7.16.** Піосальпінкс. Сплющення складок слизової оболонки труби, щільний лімфо- і плазмодитарний інфільтрат у власній пластинці



**Рис. 7.17.** Гідросальпінкс. Незначний (резидуальний) запальний інфільтрат у стінці маткової труби. Різде стоншення слизової оболонки труби, поодинокі складки

мія, адгезіолізис, ревізія, санація і дронування черевної порожнини, тубектомія, аднексектомія).

**Вузлуватий істмічний сальпінгіт** (*salpingitis isthmica nodosa*) спостерігається у молодих жінок (середній вік — 26 років) і може бути причиною безплідності або фактором ризику трубно-вагітності. Існує точка зору, що він може розвиватися після трубно-вагітності або операції на маткових трубах.

Це захворювання характеризується виворотом або дивертикулом трубного епітелію, звичайно в істмічному відділі яйцепроводу. Вважають, що вузлуватий істмічний сальпінгіт може бути наслідком хронічного інтерстиціального сальпінгіту; але він може бути діагностований і за відсутності в анамнезі запалення маткових труб. Вузлуватий істмічний сальпінгіт є двобічним у 85 % випадків.

**Макроскопічне дослідження:** спостерігається один або кілька твердих вузликів жовтувато-білого кольору діаметром до 2 см в істмічному відділі маткової труби. На розрізі тканина каучукоподібна або тверда, часто з маленькими кістозними просторами.

При **мікроскопічному дослідженні** виявляють варіабельну картину кістозних залоз, вистелених трубним

епітелієм, нерідко разом зі строюю ендометріального типу в оточенні м'язових волокон з ознаками гіперплазії та гіпертрофії. Залози утворюють дивертикули, які сполучаються з просвітом труби (рис. 7.18). Запальний інфільтрат є дуже обмеженим.

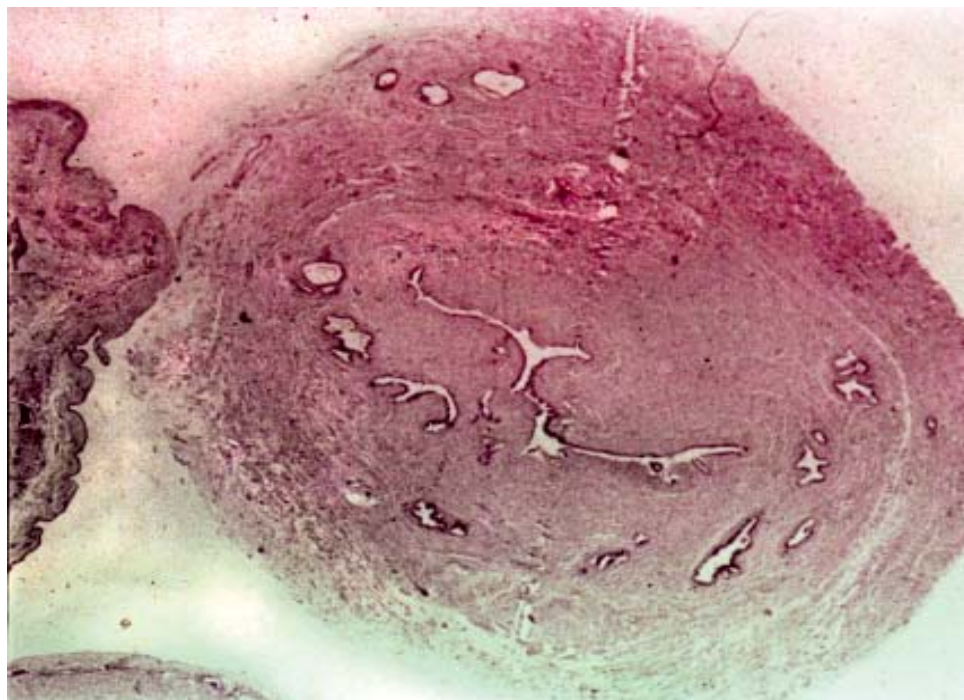
**Диференційний діагноз** з раком маткової труби включає наявність кістозно розширених залоз, відсутність виразної клітинної атипії і реактивної стромальної відповіді.

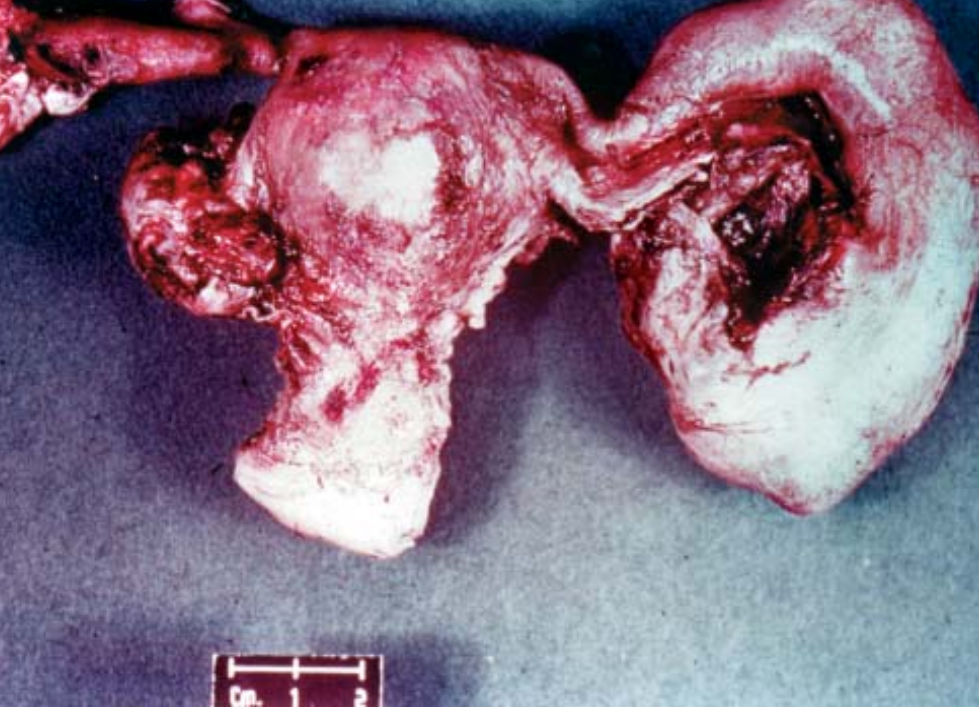
**Туберкульозний сальпінгіт** є рідкісним і звичайно розвивається вторинно внаслідок гематогенного розповсюдження екстрагенітального туберкульозу (легені, сечові шляхи, черевна порожнина).

**Макроскопічне дослідження:** туберкульозна інфекція спричинює в маткових трубах виразний запальний процес, подібний до такого при хронічному бактеріальному сальпінгіті (рис. 7.19). У просвіті труби виявляється сироподібний некротичний ексудат, у стінці труби — казеозні некрози. Червоний отвір труби звичайно є вивернутим і відкритим, на відміну від хронічного неспецифічного сальпінгіту.

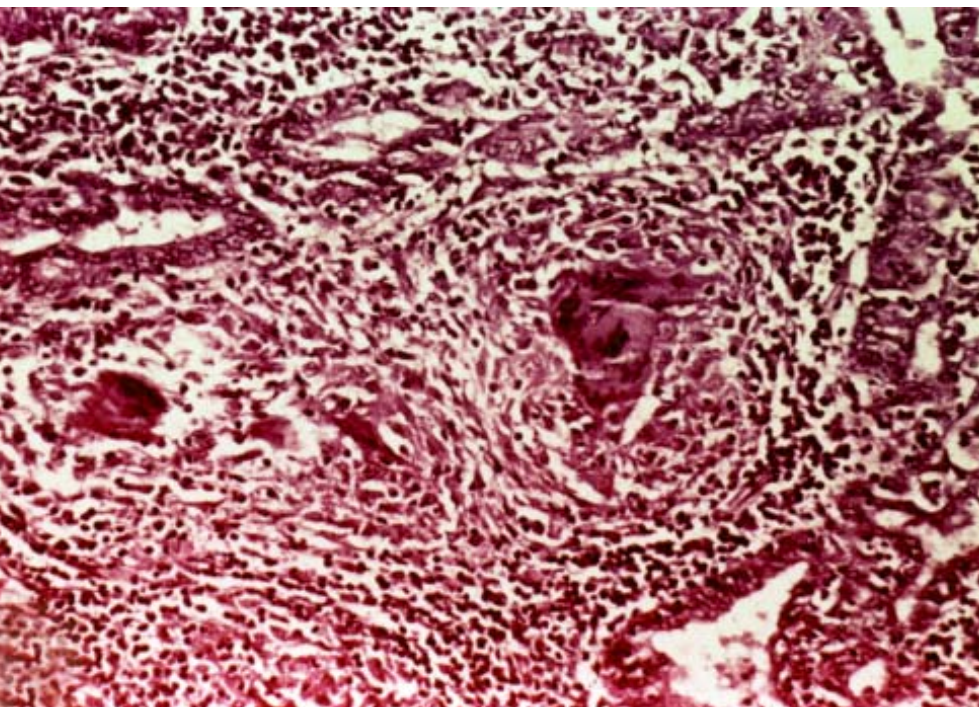
**Мікроскопічне дослідження:** у слизовій оболонці труб виявляють казеозні гранульоми і типові горбики

**Рис. 7.18.** Вузлуватий істмічний сальпінгіт (*salpingitis isthmica nodosa*). Стовщення сітки істмічного відділу маткової труби, залозисті структури поміж гладком'язових волокон, які мають сполучення з просвітом труби (дивертикули)





*Рис. 7.19.* Туберкульозний сальпінгіт (гранулематозний сальпінгіт). Розширення маткових труб з казеозними некрозами в їхньому просвіті



*Рис. 7.20.* Туберкульозний сальпінгіт. Туберкульозні гранульоми з епітеліоїдних клітин серед запального лімфо- і плазмоцитарного інфільтрату. Велетенські багатоядерні клітини

(гранулематозний сальпінгіт), щільний запальний інфільтрат (рис. 7.20). Доказом специфічної туберкульозної етіології сальпінгіту є виявлення ацидофільних мікобактерій Коха. Аденоматозні зміни слизової оболонки труби інколи потребують диференційної діагностики з аденокарциномою.

*Лікування* включає специфічну протитуберкульозну терапію і хірургічне втручання.

**Актиномікозний сальпінгіт** може в рідкісних випадках розвиватись як ускладнення внутрішньоматкової контрацепції. Під час гістологічного дослідження в гнійному ексудаті виявляються «сірчані гранули». В стінці абсцесу утворюються інфільтрат із гістіоцитів, плазматичних клітин, лімфоцитів, групи грампозитивних філаментів.

**Ліпогранулематозний сальпінгіт** розвивається після введення жиророзчинних контрастних речовин при

гістеросальпінгографії. Під час мікроскопічного дослідження виявляються гранульоми, утворені з епітеліоїдних і велетенських клітин.

## Трубна вагітність

Приблизно 1–2 % усіх запліднень становить ектопічна (позаматкова) вагітність, при якій бластоциста імплантується за межами порожнини матки (рис. 7.21). Позаматкова вагітність у всіх країнах світу залишається однією з провідних причин материнської смертності.

Більш ніж у 95 % випадків ця помилкова імплантація відбувається в матковій трубі (трубна вагітність). Більшість випадків трубної вагітності (75–80 %) відбуваються в ампулярному відділі труби, 10–15 % — в істмічному, 5 % — між торочками (у фімбріальному

## 7. Маткові труби...

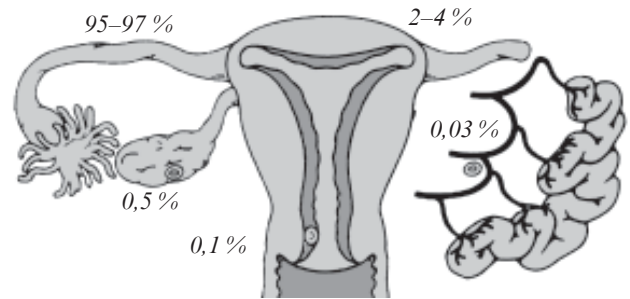
кінці) і 2–4 % — в інтерстиціальній (корнуальній) частині труби.

**Етіологія та патогенез.** Факторами ризику трубної вагітності вважають сальпінгіт, особливо вузлуватий істмічний, а також ендометріоз, адгезії внаслідок хірургічних втручань на органах таза, які призводять до порушення архітектури і функції маткових труб. Жінки, що курять, мають двократний ризик позаматкової вагітності, а при курінні понад 30 сигарет на добу ризик зростає в 4 рази. Майже в 40 % випадків причина позаматкової вагітності залишається невідомою. В цих випадках трубну вагітність пов'язують із фізіологічними розладами, які призводять до затримки переміщення зародка в порожнину матки. Внаслідок цього зародок залишається в матковій трубі до досягнення 7-денного гестаційного віку, коли повинна відбуватись імплантація. Однією з причин затримки транспорту бластоцисти в матковій трубі може бути овуляція в протилежному яєчнику (1/3 випадків).

Важливим фактором ризику є гормональний дисбаланс. Підвищення рівня циркулюючих естрогенів і прогестерону може порушувати скоротливу активність маткової труби. Підтвердженням цього є більша частота трубної вагітності у пацієток з фізіологічною або фармакологічною прогестиновою стимуляцією (суто гестагенні оральні контрацептиви, ВМС з прогестероном); а також при медикаментозній стимуляції овуляції кломіфеном або менопаузальним гонадотропіном (3–4 %). Збільшення постовуляторного рівня естрогенів (наприклад, при посткоїтальній контрацепції) може збільшувати ризик позаматкової вагітності (1,5 % випадків).

Іншою можливою причиною позаматкової вагітності вважають аномальний розвиток зародка (2/3 випадків, причому в 50 % випадків спостерігаються значні структурні аномалії). В 1/3 випадків трубної вагітності за допомогою ДНК-протоочної цитометрії виявлена анеуплоїдія. Можливо, висока частота хромосомних аномалій є фактором, який перешкоджає нормальній імплантації. Спадкові генетичні аномалії в більшості випадків не вважають причиною ектопічної вагітності (відсутнє зростання її частоти у родичів першого ступеня споріднення).

Жінки, які мали попередню ектопічну вагітність, що закінчилась однобічною сальпінгектомією, мають

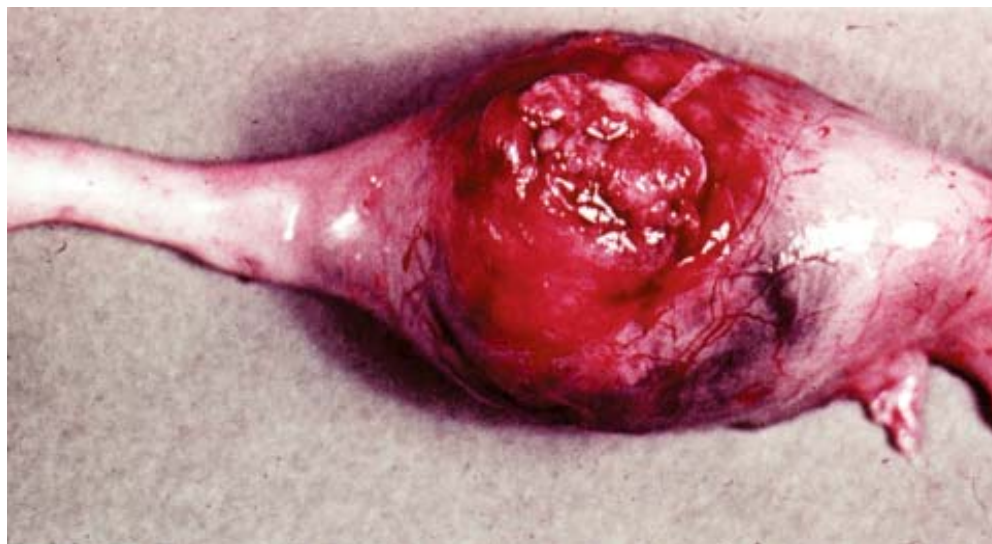


**Рис. 7.21.** Локалізація ектопічної вагітності: маткова труба (95–97 %); інтерстиціальна (корнуальна) частина труби (2–4 %); черевна порожнина (0,03 %); шийка матки (0,1 %); яєчник (0,5 %)

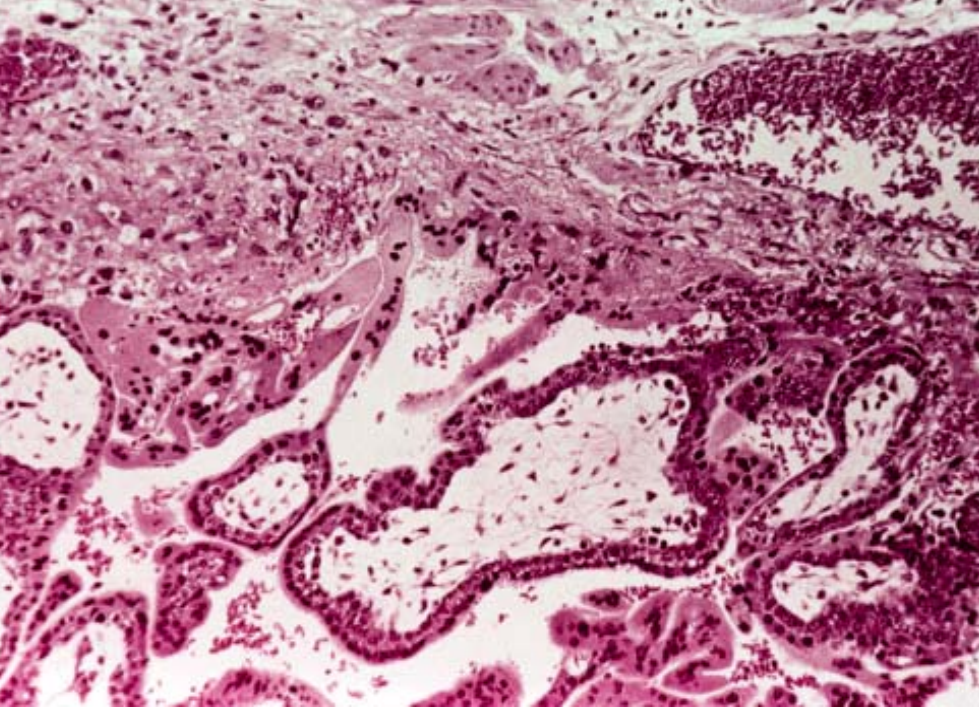
більший ризик (7–25 %) повторної трубної вагітності. Частота ектопічної вагітності після трубної стерилізації не перевищує 1,85 %. У пацієток, які мали індуковані аборти, також підвищується ризик наступної позаматкової вагітності. Так, при двох штучних абортах в анамнезі цей ризик збільшується вдвічі (можливо, внаслідок післяабортної інфекції).

**Клініка і діагностика.** Клінічна картина трубної вагітності є варіабельною і залежить від цілості стінок труби. Пацієнтки можуть відмічати затримку очікуваної менструації або метрорагію (частіше при порушенні ектопічної вагітності), біль внизу живота. При розриві маткової труби спостерігаються симптоми «гострого живота», ознаки подразнення очеревини та внутрішньої кровотечі. При порушенні позаматкової вагітності за типом трубного абортного захворювання може мати стерту клінічну симптоматику. Ускладнення є потенційно фатальним у зв'язку з можливістю раптової масивної внутрішньої кровотечі.

Для діагностики використовують дослідження рівня  $\beta$ -субодиниці хоріонічного гонадотропіну ( $\beta$ -ХГ), ультрасонографію (відсутність плідного яйця в порожнині матки при позитивному тесті з  $\beta$ -ХГ), кульдоцентез (пункцію черевної порожнини через заднє склепіння піхви; виявлення гемолізованої, «старої» крові свідчить про порушену позаматкову вагітність), лапароскопію.



**Рис. 7.22.** Трубна вагітність в ампулярному відділі маткової труби. Наявність крові (гематосальпінкс) і хоріальної тканини



**Рис. 7.23.** Трубна вагітність. Помітні хоріальні ворсинки, міжворсинковий простір і епітелій трофобласта

**Макроскопічне дослідження:** спостерігаються гематосальпінкс, при порушеній вагітності — з місцем перфорації, і гемоперитонеум (рис. 7.22). Інколи відзначається розшарування геморагічними масами листків широкої зв'язки матки. Рідко гематома широкої зв'язки може досягати протилежних придатків матки. Трофобласт легко проростає в слизову і м'язову оболонки труби. Слизова оболонка має обмежені можливості щодо децидуальних змін, а просвіт труби не може вміщувати зростаючий зародок. Внаслідок цих невідповідностей відбувається перфорація, розрив труби або трубний аборт через лійку труби і загибель зародка.

**Мікроскопічне дослідження:** виявляються ворсинки хоріона, які пенетрують слизовий і м'язовий шари труби і доходять до серозної оболонки або проривають її (рис. 7.23). Децидуальної оболонки часто немає. Можуть траплятися частини плода, життєздатні або некротизовані ворсинки, трофобласт, згустки крові. Супровідними ураженнями є хронічний сальпінгіт, вузловатий істмічний сальпінгіт, ендометріоз, маленькі пухлини маткових труб.

**Лікування** хірургічне і, бажано, лапароскопічне, яке може бути консервативним (сальпінгостомія, сальпінгостомія, фімбріальна евакуація, часткова сальпінгектомія або сегментарна резекція), якщо хвора бажає зберегти репродуктивну функцію, або радикальним (сальпінгектомія). У деяких випадках після консервативного хірургічного лікування можлива персистенція трубної вагітності, що проявляється появою симптомів «гострого живота» в післяопераційному періоді або підвищенням рівня  $\beta$ -ХГ понад 3000 мМО/мл. Якщо позаматкова вагітність не порушена, можливе проведення консервативного лікування метотрексатом (1 мг/кг маси тіла, 4–5 доз).

## Пухлиноподібні стани і доброякісні пухлини

**Муцинозна метаплазія** трубного епітелію характеризується заміщенням нормального епітелію одним шаром доброякісних циліндричних муцинозних клітин

ендоцервікального типу. Муцинозна метаплазія маткових труб може спостерігатися при муцинозних пухлинах яєчників (цистаденомі або раку яєчників) і пухлинах шийки матки.

**Перехідно-клітинна метаплазія** є рідкісною і потребує диференціації з раком маткової труби цього клітинного типу.

**Гіперплазія трубного епітелію** виявляється в 18% усіх гістеректомій і може бути асоційована із стимуляцією естрогенами, з серозними пограничними пухлинами яєчників або бути ідіопатичною. Під час мікроскопічного дослідження відзначаються стратифікація епітелію, сочкова або решетоподібна структура, мітотична активність. Виразна клітинна атипія відсутня.

**Псевдокарциноматозна гіперплазія** — найбільш атипична форма трубної метаплазії, яка звичайно асоційована з туберкульозним або неспецифічним сальпінгітом і потребує диференційної діагностики з раком маткової труби. При туберкульозному сальпінгіті злиття складок слизової оболонки труби призводить до утворення численних залозоподібних просторів, що можуть мати решетоподібну структуру і бути вистеленими злегка або помірно атипичним епітелієм зі спорадичною мітотичною активністю. Гранульоми у стінці труби і відсутність малігнізуючих ядерних рис спростовують діагноз карциноми. Частіше, ніж при неспецифічному хронічному сальпінгіті, виразні псевдокарциноматозні зміни включають псевдоінвазію залозистоподібних структур у мiosальпінкс, наявність інтраваскулярних епітеліальних клітин, псамомних тілець, виразну реактивну гіперплазію підлеглого мезотелію, інколи з утворенням псевдозалозистих просторів. На користь доброякісної гіперплазії свідчить відсутність макроскопічно видимої пухлини труби, мікроскопічних атипичних ядерних рис, наявність виразних ознак хронічного сальпінгіту, поодинокі мітотичні фігури; відповідний імунний профіль клітин.

**Аденоматоїдна пухлина** (мезотеліома) — найчастіша з-поміж доброякісних пухлин маткових труб і звичайно є випадковою знахідкою у жінок середнього і

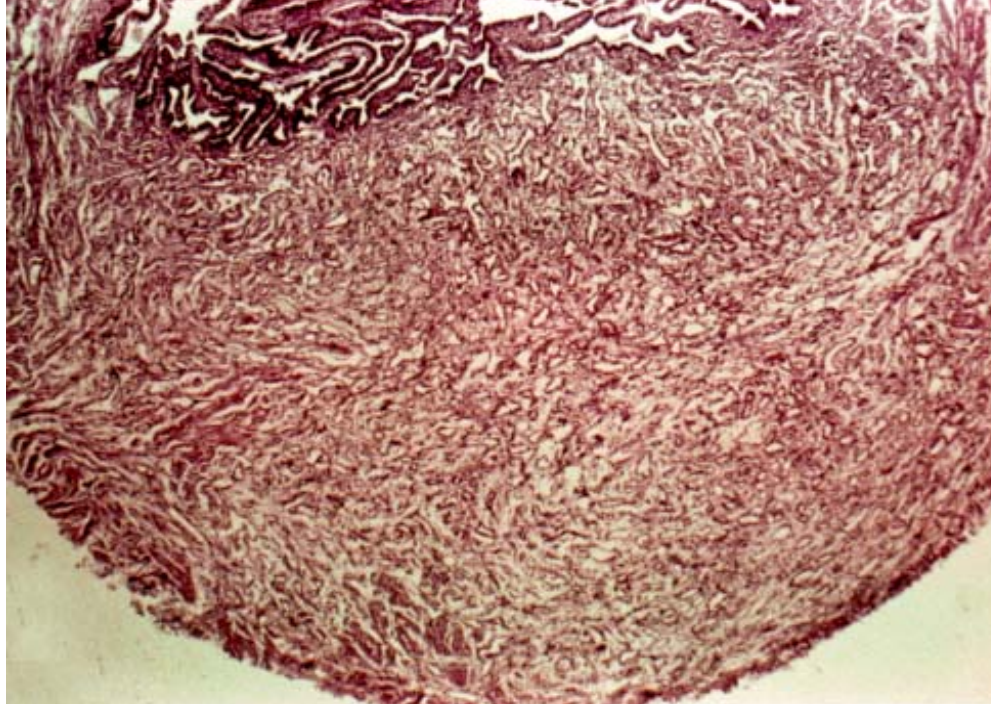


Рис. 7.24. Аденоматоїдна пухлина маткової труби (мезотеліома). Трубка часта структура

старшого віку. Ці пухлини можуть спостерігатися на поверхні матки і в дугласовому просторі.

**Макроскопічне дослідження:** пухлина округлої форми, твердої консистенції, жовтого або білуватосірого кольору діаметром 1–2 см, розміщується поблизу кутів матки і, в рідкісних випадках, може бути білатеральною.

**Мікроскопічне дослідження:** структура аналогічна аденоматоїдній пухлині матки. Спостерігаються маленькі кістозні простори, трубочки, вистелені сплосченим або низьким кубоїдальним епітелієм (рис. 7.24). Пухка міксоматозна сполучна тканина утворює строму між кістозними просторами (рис. 7.25).

**Диференційний діагноз** проводять з лейоміомою, лімфангіомою. У складних випадках допомагає імуногістохімічна діагностика (ендотеліальні маркери). Позитивний імунопрофіль на цитокератин і *Ulex europaeus* полегшує встановлення діагнозу аденоматоїдної пухлини. На відміну від злоякісної мезотеліоми і аденокарциноми, пухлина є чітко окресленою, зі слабкими цитологічними рисами і поодинокую мітотичною активністю.

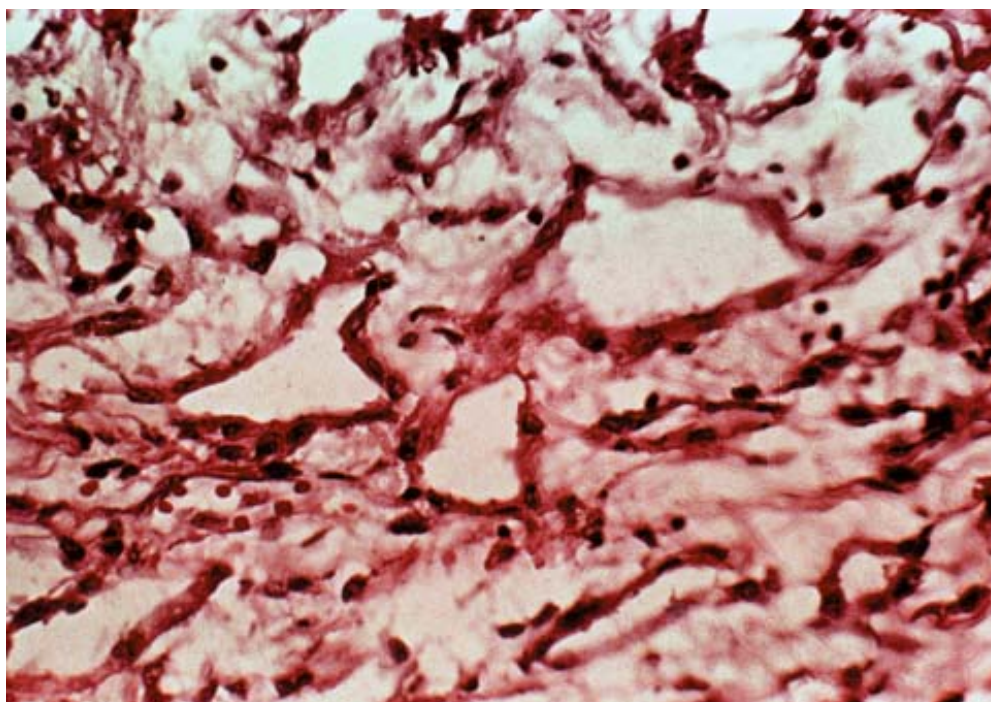
**Лікування** полягає в ексцизії пухлини.

**Ендометріюїдний поліп** є найчастішою доброякісною пухлиною маткових труб (11 % випадків гістеректомій, 1,2–2,5 % у безплідних жінок). Поліп може призводити до безплідності або ектопічної вагітності внаслідок обструкції просвіту труби. Він звичайно локалізується в інтерстиціальній частині труби і може бути асоційований з ендометріозом. Хоча більшість поліпів є мікроскопічними утвореннями, діаметр їх може досягати 1,3 см. Поліп нерідко прикріплюється до епітелію труби широкою основою і нагадує поліп ендометрія.

До **рідкісних доброякісних пухлин** маткових труб належать папілома, цистаденома, лейоміома (може бути субмукозною, інтрамуральною або субсерозною і збільшувати ризик трубної вагітності), метастатична папілярна пухлина, неврилемома, ангіоміоліпома, ліпома, лімфангіома, гангліоневрома, гемангіома.

**Пограничними пухлинами маткових труб** вважають серозні та ендометріюїдні пухлини, аналогічні таким в яєчниках. Деякі з них виникають між торочками маткової труби, інші можуть бути асоційовані з псевдо-міксомою очеревини.

Рис. 7.25. Аденоматоїдна пухлина маткової труби (мезотеліома). Маленькі кістозні простори вистелені одним шаром плоских клітин. Строма представлена пухкою міксоматозною сполучною тканиною



## Рак маткової труби

Первинні злоякісні пухлини маткової труби є рідкісними і становлять близько 0,3–1,1 % гінекологічного раку. Приблизно 80–90 % злоякісних уражень маткових труб є метастатичними, переважно з яєчників, матки і гастроінтестинального тракту. Низька частота первинного раку дещо пояснюється тим, що пухлина, яка уражає трубу і яєчник, звичайно класифікується як оваріальна пухлина. Співвідношення частоти раку маткових труб до раку яєчників, за даними гістологічних досліджень, дорівнює 1:150, тимчасом як за результатами імунологічного скринінгу з СА-125 воно збільшується до 1:5. Зростання частоти раку маткових труб у пацієток, хворих на рак яєчників, може бути наслідком незалежного росту первинної пухлини внаслідок системних порушень або ураження труби виникає в результаті імплантації оваріальної карциноми.

Вік пацієток варіює від 14 до 87 років (середній вік — 57 років). Хворі на рак маткової труби мають підвищений ризик розвитку раку ендометрія і молочної залози.

**Етіологія** раку маткової труби нез'ясована. Вважають, що факторами ризику можуть у деяких випадках бути хронічний сальпінгіт і попередні запальні захворювання органів таза. Захворювання частіше уражає жінок старшого віку, в анамнезі яких нерідко відзначаються безплідність, низький паритет, епізоди тазової інфекції. При молекулярно-генетичних дослідженнях у пацієток, хворих на рак маткової труби, виявлені аномалії р53 і с-erbB-2 протоонкогенів, а також мутації гена BRCA1, подібні до таких при раку яєчників. Це дало підстави припустити можливість схожої біологічної поведінки раку маткової труби і раку яєчників. Останніми дослідженнями встановлено, що вживання оральних контрацептивів і вагітність можуть зменшувати ризик раку маткової труби та раку яєчників.

**Клініка і діагностика.** Основними скаргами хворих можуть бути аномальні вагінальні виділення, кровотечі або тазовий біль (у кожному другому випадку). У 10 % пацієток клінічна картина може імітувати симптоматику порушеної трубної вагітності. Аномальні піхвові виділення і біль внаслідок блокади дистальної частини маткової труби дістали назву *hydrops tubae profluens*.

При гінекологічному дослідженні інколи виявляють збільшені придатки на ураженому боці. Захворю-

вання є складним для діагностики, і лише в 3 % випадків можна встановити доопераційний етіологічний діагноз. З метою діагностики використовують цитологічне дослідження вагінальних мазків (інформативність — 60 %), ультрасонографію і визначення рівня СА-125 у сироватці крові.

Існують чіткі макро- і мікроскопічні критерії для визначення первинного походження раку маткової труби (табл. 7.1).

Під час діагностики рак маткової труби звичайно має меншу стадію, ніж рак яєчників. Так, I стадія виявляється в 21–56 %, II — в 9–20 %, III — в 16–55 %, IV — у 4–12 % пацієток.

**Макроскопічне дослідження:** двобічне ураження маткових труб відзначається в 3–20 % випадків. Співвідношення частоти локалізації пухлини в ампулярному та істмічному відділах становить 2:1. Близько 8 % пухлин обмежені торочками (фімбріями) маткової труби. Вся труба або її частина може бути ковбасоподібно розширеною внаслідок накопичення водявої рідини або крові в її просвіті й за макроскопічними ознаками нагадувати гідросальпінкс або гематосальпінкс (рис. 7.26). Тому в усіх подібних випадках слід проводити інтраопераційне дослідження видалених маткових труб з розкриттям їх порожнини.

Може спостерігатися проростання пухлиною серозної оболонки труби або інфільтрація прилеглих внутрішніх органів або стінки таза. В просвіті труби виявляють локалізовану або дифузну, сірувато-рожевого кольору, м'яку і крихку пухлину або кілька пухлин. На розрізі тканина пухлини є солідною або частково кістозною. Часто спостерігаються розповсюдження пухлини на стінки труби, геморагії і некротичні маси жовтого кольору. Деякі пухлини розростаються на яєчник («тубооваріальна карцинома»), що ускладнює діагноз.

**Гістопатологічне дослідження:** найбільш частим гістологічним типом раку маткової труби є серозна папілярна аденокарцинома, яка виявляється в 50 % випадків. Ендометріодний рак діагностується у 1/4 хворих, перехідно-клітинний або недиференційований рак — у 1/5 пацієток. Близько 8 % пухлин усіх клітинних типів мають гістопатологічний I ступінь, 20 % — II ступінь і 72 % — III ступінь.

**Карцинома *in situ*** обмежується плоским або дещо сосочковим, макроскопічно невидимим ураженням, яке призводить до стовщення трубного епітелію і заміщен-

Таблиця 7.1

Критерії первинного раку маткової труби

| Макроскопічні   | Мікроскопічні  |
|---|--|
| <p>Дистальний кінець труби є аномальним, можливо з оклюзією фімбріального відділу труби</p> <p>Спостерігається ріст сосочкової пухлини в ендосальпінксі</p> <p>Матка і яєчники є нормальними або виявляють ознаки уражень, відмінних від раку</p> | <p>Епітелій ендосальпінксу повністю або частково заміщений аденокарциномою</p> <p>Карцинома представлена пухлиною, що виникла з трубного епітелію</p> <p>Яєчники й ендометрій є нормальними; якщо в них наявна карцинома, ураження є метастатичним за своїм розміром, розповсюдженням і гістологічним типом</p> <p>Первинне ураження ендосальпінксу (перисальпінкс і лімфатична система міосальпінксу і мезосальпінксу втягуються рідко)</p> <p>Слід виключити туберкульоз</p> |



**КЛАСИФІКАЦІЯ РАКУ МАТКОВОЇ ТРУБИ ЗА СИСТЕМОЮ TNM І FIGO**

| TNM- категорії | FIGO- стадії | Опис   |
|----------------|--------------|--|
| T              |              | Первинна пухлина   |
|                | Стадія 0     | Карцинома <i>in situ</i> (пухлина обмежена ендосальпінксом)  |
| T1             | Стадія I     | Ріст пухлини обмежений матковою трубою   |
| T1a            | IA           | Ріст пухлини обмежений однією трубою з розповсюдженням на підслизовий і (або) м'язовий шар без пенетрації серозної поверхні; асцит відсутній   |
| T1b            | IB           | Ріст обмежений двома трубами з розповсюдженням на підслизовий і (або) м'язовий шар без пенетрації серозної поверхні; асцит відсутній   |
| T1c            | IC           | Пухлина в стадії IA або IB з розповсюдженням через серозну оболонку або на неї, з асцитом із злюкисними клітинами або з позитивними змивами з очеревини*   |
| T2             | Стадія II    | Пухлина уражає одну або дві маткові труби і розповсюджується на органи таза  |
| T2a            | IIA          | Розповсюдження і (або) метастази в матку і (або) в яєчники   |
| T2b            | IIB          | Розповсюдження на інші тазові тканини  |
| T2c            | IIC          | Злюкисні клітини в асцитичній рідині чи перитонеальних змивах  |
| T3             | Стадія III   | Пухлина уражає одну або обидві маткові труби з перитонеальними імплантами за межами таза і (або) ураження ретроперитонеальних або пахвинних лімфовузлів. Поверхневі печінкові метастази свідчать про III стадію. Пухлина візуально обмежена тазом, але відзначається мікроскопічне розповсюдження на тонку кишку і сальник |
| T3a            | IIIA         | Пухлина макроскопічно обмежена тазом з відсутністю ураження лімфовузлів, але має мікроскопічне розповсюдження на абдомінальні перитонеальні поверхні   |
| T3b            | IIIB         | Пухлина урає ретри, слизовий шар сечового міхура, слизовий шар прямої кишки, кістки таза (фіксована до лонної кістки), і (або) піхву, і (або) анусжає одну або обидві труби з гістологічно підтвердженими імплантами на абдомінальних перитонеальних поверхнях діаметром менше 2 см. Ураження лімфатичних вузлів немає     |
| T3c            | IIIC         | Абдомінальні імпланти діаметром більше 2 см і (або) ураження ретроперитонеальних або пахвинних лімфовузлів   |
| M1             | Стадія IV    | Ріст пухлини в одній або двох маткових трубах з віддаленими метастазами. Злюкисні клітини в плевральному випоті свідчать про IV стадію. Метастази в паренхіму печінки свідчать про IV стадію   |

\*Інколи виділяють стадію I(F) — пухлина обмежена торочками (фімбріями)

| Групування за стадіями |     |    |    | Стадія IIB  | T2b        | N0         | M0 |
|------------------------|-----|----|----|-------------|------------|------------|----|
| Стадія 0               | Tis | N0 | M0 | Стадія IIIA | T3a        | N0         | M0 |
| Стадія IA              | T1a | N0 | M0 | Стадія IIIB | T3b        | N0         | M0 |
| Стадія IB              | T1b | N0 | M0 | Стадія IIIC | T1, T2, T3 | N1         | M0 |
| Стадія IC              | T1c | N0 | M0 | Стадія IVA  | T4         | Будь-яке N | M0 |
| Стадія IIA             | T2a | N0 | M0 | Стадія IVB  | Будь-яке T | Будь-яке N | M1 |

Рис. 7.26. Рак маткових труб. Створення стінок труби





**Рис. 7.27.** Рак маткових труб (серозна папілярна карцинома). Пухлинні сосочки контактують зі стінкою труби і пенетрують м'язовий шар або перитубарні тканини

ня його злоякісними клітинами (ядерний плеоморфізм, мітози). Базальна мембрана є інтактною. При поєднанні з подібними пухлинами в інших органах ураження труби в більшості випадків є вторинним (імплант).

**Серозна папілярна аденокарцинома** нагадує свій яєчниковий варіант і має сосочкову структуру (рис. 7.27), клітинні бруньки, щілиноподібні залозисті простори, солідні смуги і, рідко, велетенські пухлинні клітини і псамомні тільця. Сосочки вистелені циліндричним багат шаровим мітотично активним атипичним епітелієм (рис. 7.28). Пухлина звичайно має високий ступінь диференціації і може бути асоційована з суміжною карциномою *in situ*. Часто спостерігаються некрози і судинна інвазія.

**Папілярно-альвеолярну карциному** вважають більш пізнім варіантом папілярної карциноми, з аглютинацією сосочкових складок (рис. 7.29).

**Ендометріодна карцинома** за гістологічною структурою подібна до такої в ендометрії. Пухлина звичайно є неінвазивною або має лише поверхневу інвазію. До рідкісних гістопатологічних рис належать плоско-

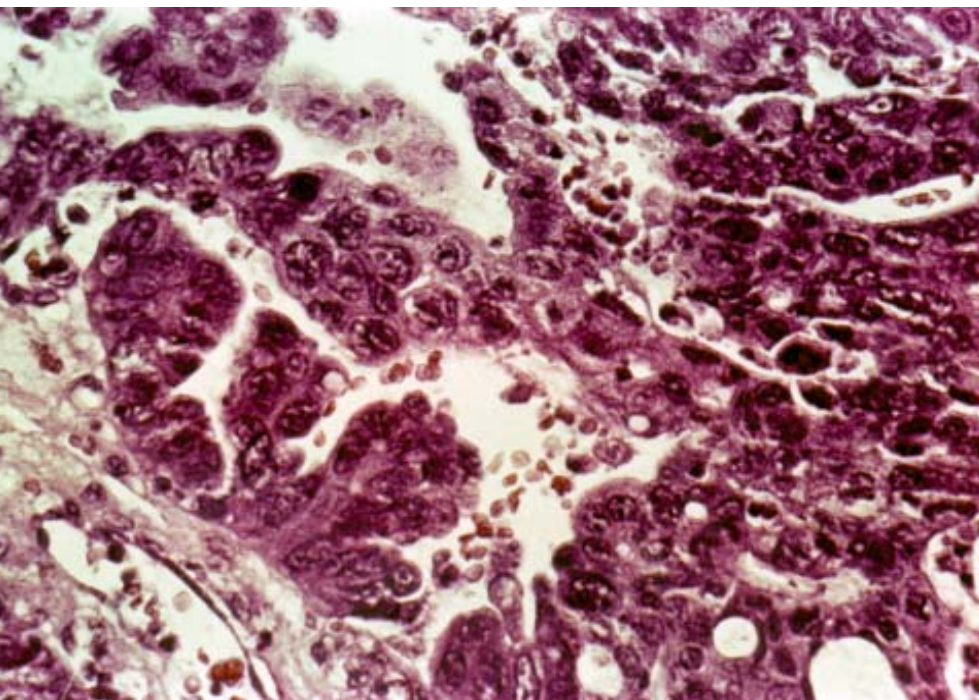
клітинна диференціація, трабекулярна структура, наявність веретеноподібних та оксифільних клітин. Можливе походження цієї пухлини з ендометріозу.

Муцинозний тип пухлини, ідентичний ендодермальній карциномі, можливий у 6% випадків, недиференційований — у 8%. Рідкісними типами раку маткової труби є також світлоклітинний, плоскоклітинний, склоклітинний, лімфоепітеліомоподібний і гепатоїдний рак.

*Диференційний діагноз* проводиться з раком яєчників, що розповсюджується на маткову трубу (переважно ураження яєчничкової тканини) і з псевдокарциноматозною гіперплазією трубного епітелію.

*Лікування* полягає у радикальній абдомінальній гістеректомії з двобічною сальпінгооваріоектомією, оментектомією з подальшою хімотерапією (доксорубіцин, цисплатин тощо) і, за необхідності, опроміненням парааортальних і тазових лімфовузлів.

*Біологічна поведінка і прогноз.* Рак маткової труби розповсюджується перитонеальним (на суміжні органи) і лімфогенним шляхами (парааортальні, тазові та пахвинні лімфатичні вузли). Віддалені метастази можливі в 50% випадків при екстратубарному розповсюдженні пухлини і їх частота більша, ніж при раку яєчників.



**Рис. 7.28.** Рак маткових труб (серозна папілярна карцинома). Циліндричні мітотично активні пухлинні клітини

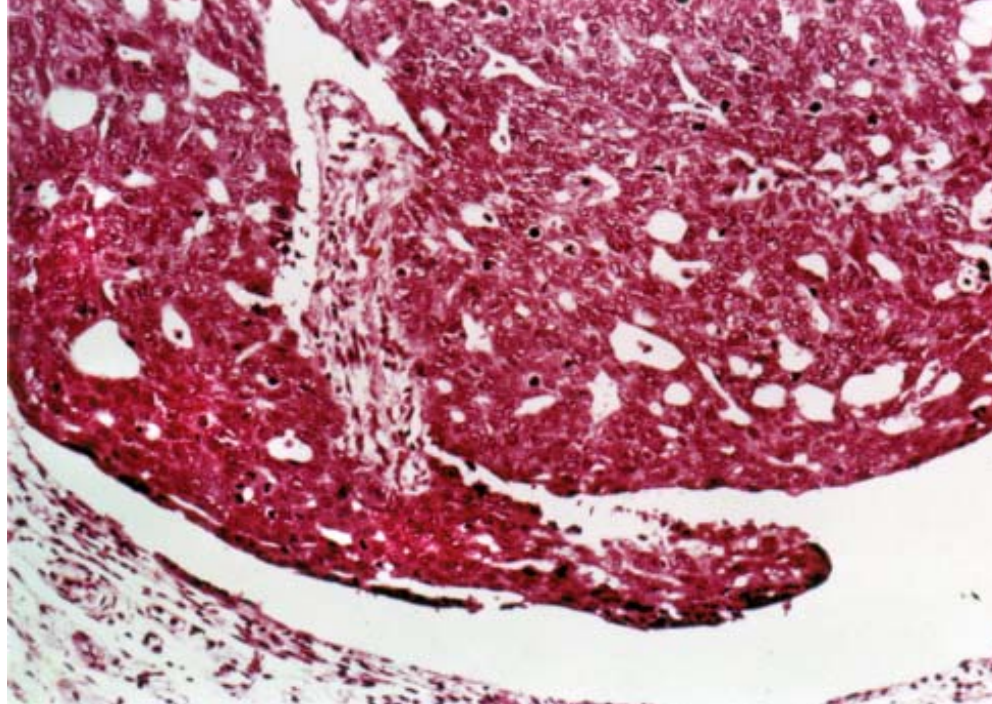


Рис. 7.29. Папілярно-альвеолярна карцинома маткової труби, помірно-диференційована

Рецидиви можливі через 2–3 (максимум 9) роки після операції.

Найбільш важливим прогностичним фактором є стадія, а не гістопатологічний ступінь пухлини. Так, п'ятирічне виживання хворих з I–II стадією раку маткової труби дорівнює 50 %, з III–IV — 15–20 %. Стадію I інколи розділяють на субтипи залежно від глибини інвазії: стадія IA0 (інвазія відсутня); стадія IA1 (інвазія лише у власній пластинці — *lamina propria*); стадія IA2 (глибока інвазія без розповсюдження на серозну оболонку). Більш глибока інвазія супроводжується гіршим прогнозом. Стадія I(F) — пухлина обмежена торочками (фімбріями) труби — має прогноз, подібний до стадії IC (інвазивна пухлина з розповсюдженням на серозну оболонку).

Несприятливими прогностичними ознаками є старший вік хворих; відкритий отвір труби; судинна інвазія, великий об'єм резидуальної пухлини.

**Інші типи пухлин маткової труби.** Враховуючи спільне походження стромальної стінки маткових труб з іншими частинами генітального тракту, їх пухлини можуть мати аналогічні гістопатологічні риси. Хоча мезенхімальні пухлини в трубах є рідкісними, описані випадки саркоми (переважно лейоміосаркома і аденосаркома) і змішаних епітеліально-мезенхімальних пухлин. Подібно до таких пухлин інших локалізацій, вони мають агресивний перебіг і звичайно широке розповсюдження під час встановлення діагнозу.

**Змішані епітеліально-мезенхімальні пухлини** можуть бути представлені доброякісною **аденофібромою** або **цистаденофібромою** (серозного або ендометріюїдного типів), які нагадують подібні пухлини в яєчниках. Ураження може бути білатеральним. Діаметр пухлини інколи досягає 3 см. Пухлина розміщується в просвіті труби або прикріплюється до її торочок чи серозної оболонки. Поверхня пухлини гладка або сосочкова. Деякі пухлини можуть мати пограничні риси.

**Злоякісні (малігнізуючі) змішані мюллерові пухлини** звичайно розвиваються в постменопаузі (середній вік хворих — 60 років) і можуть проявлятися кров'янистими вагінальними виділеннями і (або) больовим синдромом.

У більшості випадків під час лапаротомії пухлина є розповсюдженою на таз або в черевну порожнину.

**Макроскопічне дослідження:** пухлина звичайно виповнює просвіт труби, має осередки некрозів і геморагій.

**Мікроскопічне дослідження** як при змішаних мюллерових пухлинах матки: сосочкова структура злоякісного епітелію в комбінації з атипovими стромальними змінами або наявністю гетерогенної мезодермальної тканини (хрящ, рабдоміобласти тощо).

**Диференційний діагноз** проводять з аденосаркомою, ендометріюїдним раком з виразним веретенклетинним компонентом і незрілою тератою.

**Прогноз** дуже поганий, виживання хворих обмежується місяцями (в середньому 16–20 місяців). П'ятирічне виживання хворих не перевищує 15 %.

**Зародковоклітинні пухлини** (трубні тератоми) рідкісні. Діаметр їх може досягати 20 см. Більшість із них є дермоїдними кістами, але описані випадки солідних, зрілих і незрілих тератом.

**Трофобластична хвороба.** Міхуровий занос, трофобластичні пухлини і хоріокарциноми можуть мати трубне походження і симулювати клінічну і макроскопічну картину ектопічної вагітності.

**Хоріокарцинома маткової труби** виникає у віці 16–56 років (середній вік 33 роки) приблизно в 4 % випадків усіх хоріокарцином.

При інтраопераційному або **макроскопічному дослідженні** виявляють крихкі пухлинні маси з осередками геморагій, нерідко в асоціації з гемоперитонеумом.

При **мікроскопічному дослідженні** виявляються типові риси гестаційної хоріокарциноми. Патогномонічною рисою є інвазія трофобласта в міосальпінкс (диференційний діагноз із трубною вагітністю).

**Лікування** комбіноване (хірургічне та хіміотерапія), є ефективним у 94 % випадків.

При **злоякісній лімфомі і лейкомії** маткова труба уражається вторинно внаслідок розповсюдження пухлини з яєчника. Гістопатологічні риси характерні для пухлин цього типу.

## Захворювання широкої зв'язки матки

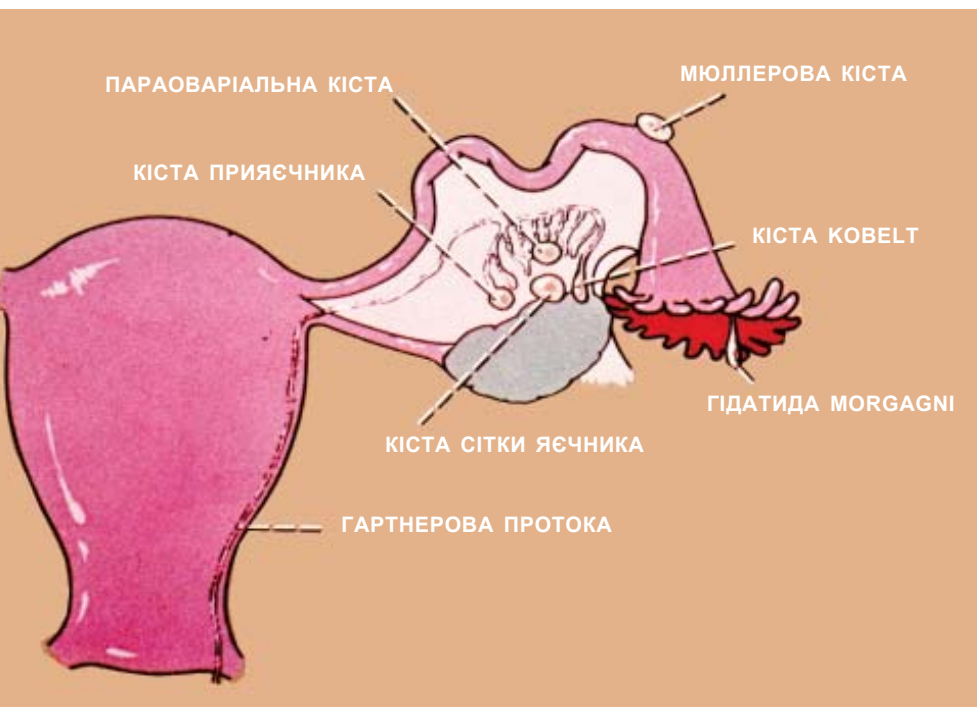
### Пухлиноподібні ураження

Вторинний метастатичний рак маткової труби є приблизно в 10 разів частішим, ніж первинна карцинома, і розвивається при розповсюдженні раку яєчників, ендометрія, перитонеальних серозних пухлин, мезотеліоми, раку молочної залози, гастроінтестинального або сечового тракту.

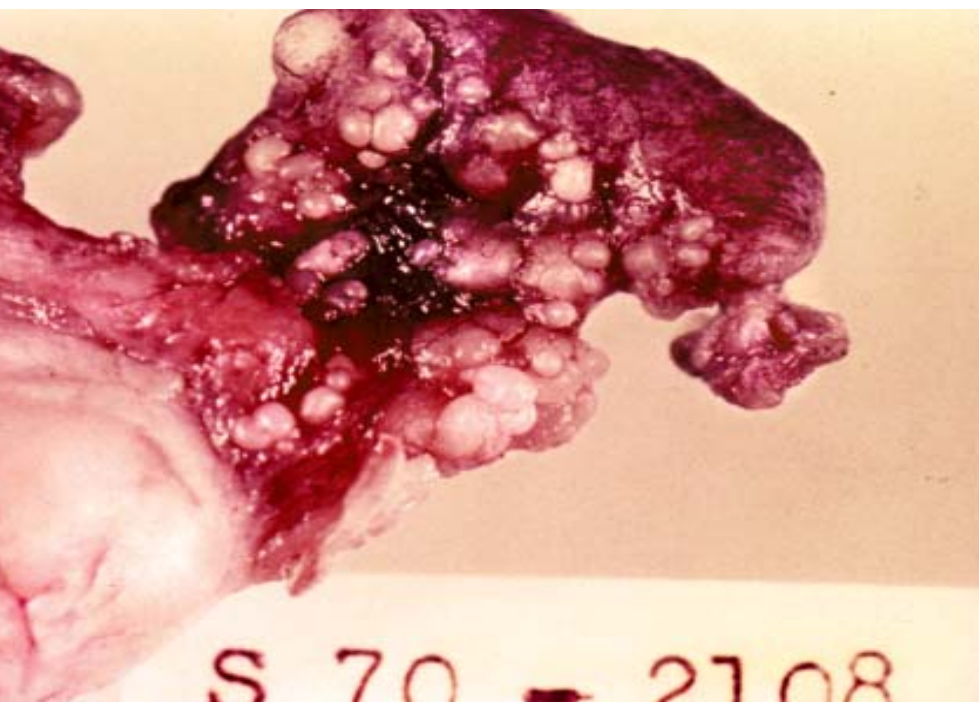
На відміну від первинного раку, метастатична карцинома не розповсюджується на просвіт труби або трубний епітелій, але інфільтрує лімфатичні та кровоносні судини *lamina propria* і стінки труби. В судинах мезосальпінксу можуть спостерігатися емболи злоякісних клітин. Навіть якщо первинна пухлина є обмеженою, інфільтрація тканин свідчить про поганий прогноз. Морфологічні риси залежать від первинного походження пухлини. Діагноз базується на клінічних, інтраопераційних і гістопатологічних даних.

**Ембріональні залишки.** Найбільш частими ембріональними залишками в широкій зв'язці матки є залишки мезонефральних (вольфових) проток: головної мезонефральної протоки і групи з 12–16 трубочок, які прямують до воріт яєчника (рис. 7.30). З головної мезонефральної протоки і додаткових трубочок можуть утворюватися кісти різного діаметра.

*Мікроскопічне дослідження:* просвіт кіст вистелений кубоїдальним епітелієм і оточений шаром м'язової тканини. Більшість великих кіст утворюються внаслідок дилатації додаткової власної пластинки (*lamina propria*), просвіт кіст вистелений типовим трубним епі-



**Рис. 7.30.** Діаграма параоваріальних кіст: гідатида *Morgagni* з епітелію торочкового відділу труби; мюллерові кісти з серозних клітин труби і широкої зв'язки матки (Вальтардових залишків); кісти *Kobelt* з епоофорона і пареофорона, кіста сітки яєчника. Тонкостінні кісти містять світлу рідину



**Рис. 7.31.** Залишки серозних (Вальтардових) клітин утворюють численні маленькі кісти на поверхні маткової труби і широкої зв'язки матки

## 7. Маткові труби...

телієм, який містить війчасті і невійчасті клітини і розміщується на базальній мембрані.

Адренкортикальні залишки виявляються в 25 % випадків і інколи зазнають гіперплазії, наприклад, у разі кортикотропінсекретуючих гіпофізарних пухлин (синдром *Nelson*). Рідко відзначається скупчення в широкій зв'язці гілюсних клітин.

**Кісти широкої зв'язки матки** мають мюллерове, мезонефральне або мезотеліальне походження (див. рис. 7.30). Епітелій, що вистилає кісти, може бути неспецифічним. Діаметри кіст варіюють від мікроскопічних до 20 см. Ускладненнями кіст широкої зв'язки матки можуть бути перекручування кісти, інфаркт або інфікування.

Кісти «на ніжці» (гідатиди *Morgagni*) мають мюллерове походження. Це найчастіші парамезонефральні кісти. Вони розміщуються поблизу торочок маткової труби (рис. 7.31). Ці кісти звичайно вистелені епі-

телієм трубного типу, який може мати складки, подібні до трубних (можливе походження з додаткової маткової труби). Кісти на широкій основі, але подібні до гідатид *Morgagni*, можуть розміщуватись між листками широкої зв'язки. Гідатиди, на відміну від цистаденоми, не мають стромального компонента. Деякі кісти вистелені кубоїдальними або сплюсненими мезотеліальними клітинами і можуть мати вигляд багатокамерних перитонеальних інклюзійних кіст. Кісти мезонефрального типу вистелені кубоїдальним, звичайно невійчастим епітелієм і можуть мати виразну базальну мембрану і рудиментарні залишки, з яких вони походять (рис. 7.32).

**Параоваріальна кіста** розміщується між матковою трубою і яєчником, вистелена одним шаром кубоїдального або циліндричного війчастого або невійчастого епітелію (рис. 7.33, 7.34). Параоваріальна кіста може виникати з мюллерових (парамезонефральних), з воль-

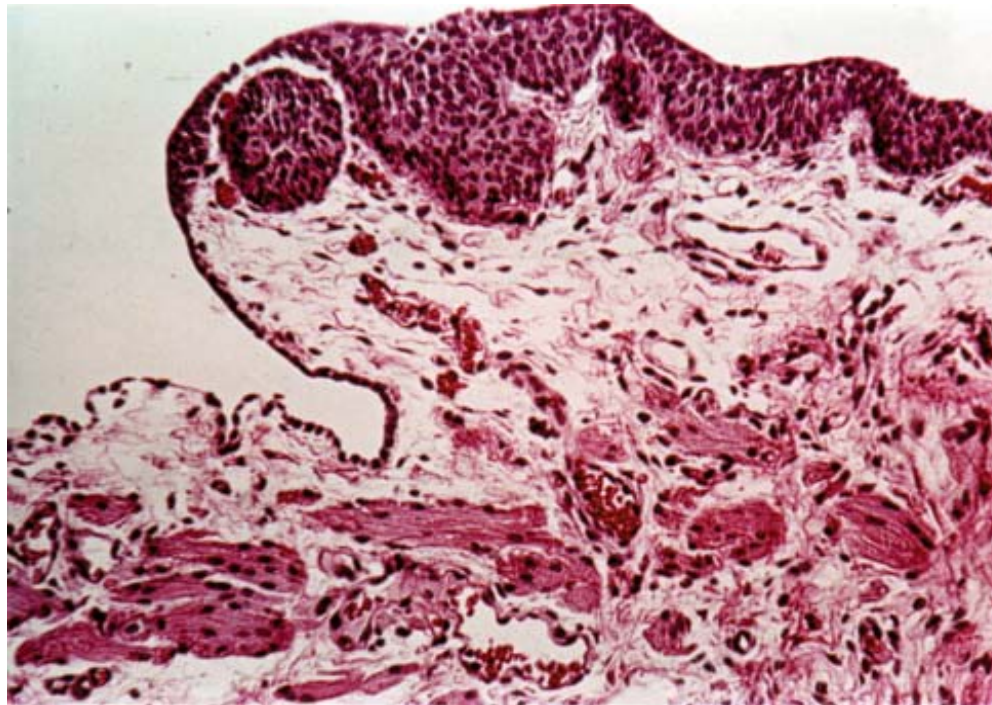


Рис. 7.32. Клітинна проліферація в Вальгардових залишках

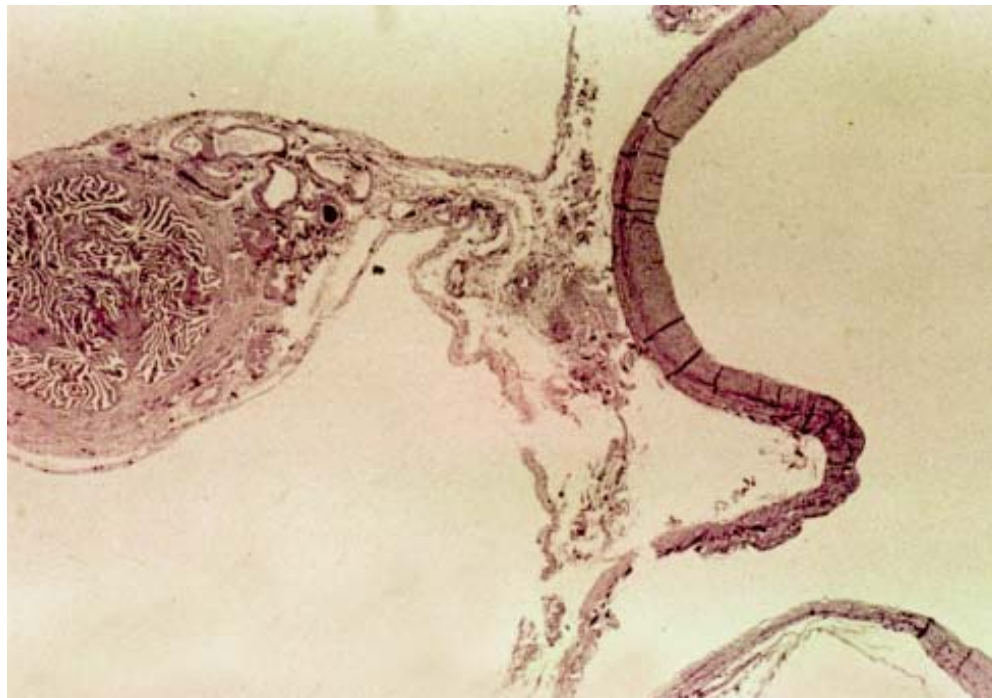
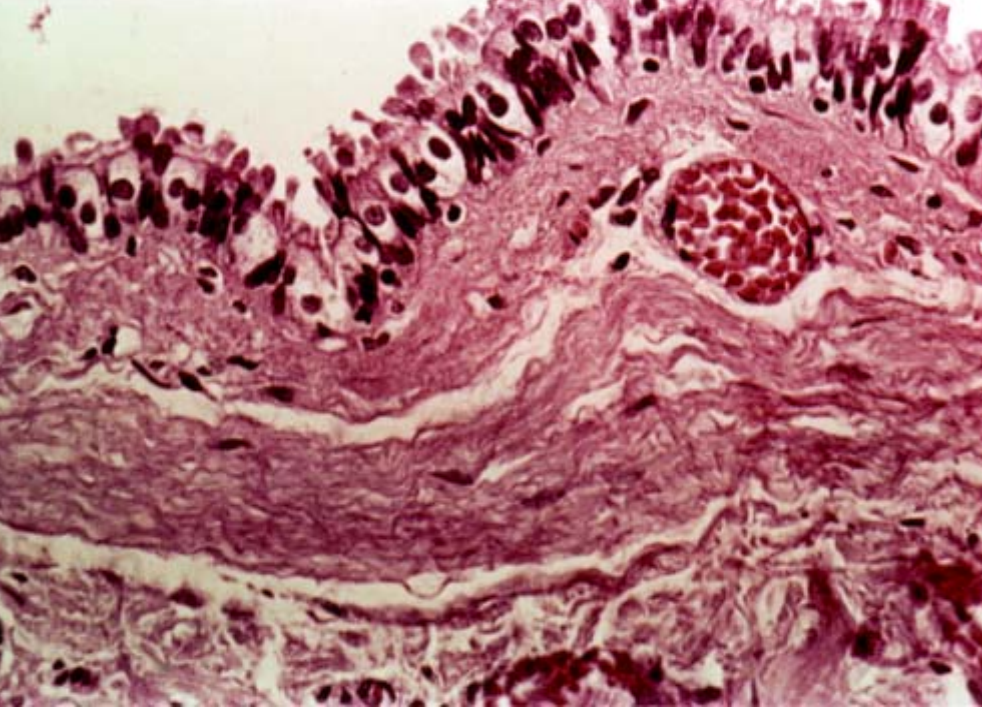


Рис. 7.33. Параоваріальна кіста. Великий кістозний простір



**Рис. 7.34.** Параоваріальна кіста. Просвіт кісти вистелений високими циліндричними війчастими клітинами. У стінці кісти помітні м'язові волокна

фових (мезонефральних) елементів або утворюватися внаслідок перитонеальної (мезотеліальної) інклюдії. Інколи кіста розвивається внаслідок існування додаткової власної пластинки маткової труби. Малігнізація параоваріальних кіст спостерігається рідко (3–4 % випадків). Звичайно злоякісні кісти мають діаметр понад 5 см. Інколи при ультрасонографії виявляються сопочкові включення всередині кісти. Більшість цих пухлин є пограничними або з низьким малігнізуючим потенціалом, хоча деякі можуть мати інвазивний характер росту.

Інші пухлиноподібні стани широкої зв'язки матки включають ендометріоз (часто поєднується з іншими локалізаціями тазового ендометріозу); запальні ураження, малакоплакію тощо.

## Пухлини широкої зв'язки матки

Пухлини широкої зв'язки матки становлять 1/5 частину від пухлин яєчників і лише 2 % можуть бути інвазивними. Величина пухлин широкої зв'язки матки варіює від 3 до 40 см (у середньому 5–12 см); близько 15 % є двобічними. Клінічні симптоми аналогічні таким при пухлинах яєчників.

### Епітеліальні пухлини мюллерового типу

**Серозна цистаденома** є найбільш частою епітеліальною пухлиною мюллерового типу. Вона звичайно відрізняється від серозної кісти наявністю товстої стінки, що складається з клітинної строми яєчникового типу, і відсутністю складок епітеліальної вистілки.

**Серозні пограничні пухлини** широкої зв'язки матки є другими за частотою пухлинами цієї локалізації. Вони мають клінічні і гістопатологічні риси, ідентичні таким для аналогічних оваріальних пухлин. Виявляються у жінок віком 19–67 років (середній вік — 33 роки), однібічні і не мають тенденції до розповсюдження.

Інші доброякісні та пограничні пухлини, що розвиваються у широкій зв'язці матки, включають муци-

нозні пухлини інтестинального типу, пухлини Бреннера, змішані пухлини епітеліального типу.

До карцином мюллерового типу належать, відповідно до частоти, ендометріюідний, світлоклітинний, серозний, муцинозний або перехідно-клітинний рак. Деякі з ендометріюідних і світлоклітинних карцином можуть виникати з фокусів ендометріозу.

Злоякісні пухлини інколи розвиваються із залишків мезонефральних проток (так звані **придаткові, або яєчникові пухлини можливо мезонефрального (вольфового) походження**). Ці пухлини описані у пацієток від 15 до 81 року; вони є однібічними, розміщуються між листками широкої зв'язки або мають ніжку від широкої зв'язки чи маткової труби. Розмір їх варіює від 0,5 до 18 см.

**Макроскопічне дослідження:** на розрізі пухлина є солідною або містить невеликі кістозні простори. Солідна тканина може бути сірувато-білого або жовтого кольору, твердою або каучукоподібною. Геморагії і некрози звичайно не спостерігаються.

**Мікроскопічне дослідження:** зовнішній вигляд пухлини варіює від кістозної і решетоподібної (з еозинофільною секрецією в просвіті кіст) до переважно солідної. Солідні ділянки складаються з гнізд клітин або щільно розміщених солідних або порожнинних трубочок. Виразна фіброзна строма може розділяти трубочки або утворювати часточкову структуру. Клітини мають рясну еозинофільну цитоплазму й епітеліюідний вигляд; інколи трапляються веретеноподібні клітини. Ядра звичайно уніформні, невиразні, з рідкісними міотичними фігурами або без них. На користь вольфового походження пухлини свідчать локалізація в широкій зв'язці; відсутність війок клітин і комплексу Гольджі, секреторних гранул і глікогену, наявність перитубулярної базальної пластинки.

**Імуногістохімічне дослідження:** характерною є негативна імунореактивність до епітеліального мембранного антигену, Tag72 і карціоємбріонального антигену на відміну від мюллерових пухлин.

Рідкісні пухлини широкої та крижово-маткових зв'язок — це **епендимома** (гістологічно подібна аналогічній пухлині в центральній нервовій системі, утворює периваскулярні клітинні розетки і виявляє імунореактивність до гліального фібрилярного кис-

лого протейну) і змішані епітеліально-мезенхімальні пухлини (аденоміома з залозами і, в деяких випадках, стромою ендометріального типу в оточенні м'язових волокон).

### Пухлини м'яких тканин широкої зв'язки

**Лейоміоми** (в тому числі інтравенозний лейоміоматоз) і ліпоми є найбільш частими доброякісними мезенхімальними пухлинами широкої зв'язки. Утворення звичайно маленькі; тільки великі пухлини є симптомними. Зв'язок із походженням пухлини можна встановити лише після обережного відсепарування пухлини від маткової труби або міометрія.

Описані поодинокі випадки лейоміосаркоми (з поганим прогнозом), ембріональної рабдоміосаркоми (два фатальних випадки) і саркоми ендометріальної стромы, яка розвинулася з фокусів ендометріозу, злоякісної фіброзної гістіоцитомы, міксоїдної ліпосаркоми тощо.

У широкій зв'язці матки можуть виникати різні типи **змішаних пухлин**. Деякі з них походять з додаткового яєчника.

**Зародковоклітинні пухлини** включають дермоїдні кісти, пухлини жовткового мішка, хоріокарциному (зародковоклітинного або гестаційного походження).

**Пухлини стромы статевого тяжа** можуть бути представлені гранульозоклітинними пухлинами, текомама і фібромама. Деякі з цих пухлин мають зв'язок з естрогенною стимуляцією.

**Стероїдоклітинні пухлини** широкої зв'язки походять з адренортикальних залишків і мають виразні гормонозалежні клінічні прояви (передчасний пубертатний розвиток, вірилізм). Рідко в широкій зв'язці виявляють аденоматоїдну пухлину, феохромоцитому (асоційована з гіпертензивним синдромом) і карциноїдні пухлини.

Будь-яка злоякісна пухлина, що виникає в матці, маткових трубах тощо може розповсюджуватися на широку зв'язку матки перитонеальним (континуальним), лімфогенним або гематогенним шляхом.

У **круглих зв'язках** матки рідко можуть розвиватися доброякісні пухлини: лейоміома, ліпома, аденоміома, кісти каналу *Nuck*, що переходить у пахвинний канал (дилатація перитонеальної оболонки круглої маткової зв'язки).

Злоякісні пухлини круглої маткової зв'язки (карциноми, аденосаркоми) є рідкісними.

## Розділ 8. ЯЄЧНИК

### Ембріологія

Яєчник розвивається з трьох джерел: целомічного епітелію, мезенхіми і первинних зародкових клітин.

Розвиток яєчників починається після 4–6 тижнів ембріонального життя з недиференційованої тканини, аналогічної для чоловічих і жіночих геніталій. Недиференційована гонада складається з груп мезенхімних клітин, вкритих целомічним епітелієм. Епітелій утворює витягнуті виступи на вентральній поверхні мезонефроса. Звичайно до 32-го дня розвитку первинні (примордіальні) зародкові клітини мігрують з ентодерми жовткового мішка в мезенхіму медіальної стінки уrogenітальної складки. Відповідно у плода хромосомної жіночої статі (XX) починається проліферація целомічного епітелію, що сприяє розвитку як кори, так і воріт яєчника. Якщо аберантні («помилкові») зародкові клітини мігрують в інші субцеломічні епітеліальні зони, в них можуть утворюватись аномальні гонади. Якщо ж міграції гермінативних клітин у зону первинних гонад не відбувається або якщо вони мігрують, але невдовзі гинуть, трапляються різного ступеня недорозвинення гонад (яєчникові смужки). Яєчникові смужки складаються з невеликої кількості гонадної стромы і розміщуються безпосередньо під целомічним епітелієм. Клітини інтерстиціального або гілюсного типу є виразними серед мозкової речовини яєчникових смужок і можуть реагувати на дію гонадотропінів.

У разі нормального розвитку інвазія зародкових клітин спричинює проліферацію раннього компонента поверхневого епітелію, що призводить до утворення рудиментарних трубочок, аналогічних стромы статевого тяжа в яєчках, але дещо іншої структури. В яєчниках ці рудиментарні структури ніколи повністю не розвиваються, вкриваються сплющеним або кубоїдальним епітелієм і залишаються у вигляді сітки яєчника (*rete ovarii*). Іноді *rete ovarii* асоційована з трубочками мезонефральних залишків, які відрізняються від яєчникових розвинутих стромальним компонентом. Окремо, або в асоціації з цими тубулярними структурами, з'являються нервові клітини органів-мішеней, аналогічні інтерстиціальним клітинам яєчок — так звані гілюсні клітини яєчника. Вони не мають клінічного значення протягом більшої частини репродуктивного періоду, але можуть зазнавати гіперплазії в жінок у постменопаузі або бути джерелом виникнення пухлин. У разі гіперплазії інтерстиціальні клітини можуть містити значну кількість коричневого пігменту. Хоча «чисті» гілюсноклітинні пухлини звичайно виникають в постменопаузі, інколи у дівчаток-підлітків гілюсні структури служать джерелом розвитку аренобластоми з обох типів тубулярних елементів й інтерстиціальних клітин.

Подальша проліферація целомічних епітеліальних клітин та інвазія зародкових клітин призводять до утворення товстого кіркового шару на медіальній поверхні уrogenітальної складки. На початку другого триместру вагітності мозкова речовина (мезенхіма) уrogenітальної складки пенетрує ці клітинні маси, розділяючи їх на «гнізда» епітеліальних і зародкових клітин. Цей процес відбувається від мозку яєчника до поверхні уrogenітальної складки. Клітини інтерстиціального типу чітко вирізняються в мезенхімі протягом другого триместру, але зникають у терміні пологів. Якщо «гнізда» епітеліальних і зародкових клітин успішно розділені, утворюються *примордіальні яєчникові фолікули*. Це відбувається спочатку в мозковій речовині, а пізніше — поблизу поверхні гонади. Примордіальні фолікули складаються з однієї зародкової клітини, оточеної одним шаром епітеліальних клітин. Випадково один фолікул може містити дві зародкові клітини. Диференціація примордіальних фолікулів у первинні відбувається близько 19–20-го тижня ембріогенезу.

Отже, яєчник має мезодермальне походження, за виключенням зародкових клітин, які походять з ентодерми.

В яєчнику 6–7-тижневого ембріона міститься 6 млн зародкових клітин, кількість яких зменшується до 1–2 млн до терміну пологів і до 400–600 тис. ооцитів перед менархе. У новонародженій дівчинки розвиток примордіальних фолікулів майже, але не повністю завершений, тобто деякі нерозділені «гнізда» епітеліальних і зародкових клітин все ще розміщуються безпосередньо під поверхневим епітелієм. У мозковій частині майже всі зародкові клітини перебувають у формі примордіальних фолікулів. Високий рівень материнських гормонів у крові новонародженій може спричинити неабиякий розвиток деяких фолікулів, утворення фолікулярних кіст і, рідко, виявляти гістологічні ознаки ймовірної овуляції (гормональний криз). Деякі з таких кіст можуть викликати виразні симптоми: біль, кровотечу, пухлиноподібні маси в черевній порожнині. Ці зміни звичайно регресують при елімінації з крові материнських стероїдних гормонів.

### Анатомія та гістологія

Яєчник (*ovarium, oophoron*) — жіноча статева залоза, що продукує жіночі статеві клітини і жіночі статеві гормони (естрогени та прогестерон). Це парний овальний орган сірувато-білого кольору, який за формою і конфігурацією нагадує великий мигдаль. Поверхня яєчника у дорослих жінок має ямки і заглибини внаслідок овуляції. Протягом репродуктивного періоду життя жінки близько 8000 фолікулів починає розвиток.



## 8. Яєчник

Ріст багатьох фолікулів переривається на різних стадіях розвитку, але приблизно 300 яйцеклітин звичайно дозрівають.

Розмір і позиція яєчників залежать від віку і паритету жінки. Протягом репродуктивного періоду маса яєчників становить 3–6 г, а середні розміри — 1,5×2,5×4 см. У репродуктивному періоді яєчники в нормі можуть досягати 5 см, а при розвитку невеликих функціональних кіст — 6–7 см. Зі збільшенням віку жінки яєчники стають меншими і більш твердими за консистенцією. В постменопаузі яєчники не повинні пальпуватися при гінекологічному обстеженні.

В яєчнику розрізняють: дві поверхні — *присередню*, повернуту в бік черевної порожнини, і *бічну*, повернуту до стінки таза; два кінці — *матковий* і *трубний*; два краї — опуклий *вільний* (*margo liber*) і *брижовий* (*margo mesovarica*). У ділянці брижового краю є *ворота яєчника* (*hilum ovarii*), через які в яєчник проходять судини і нерви (рис. 8.1).

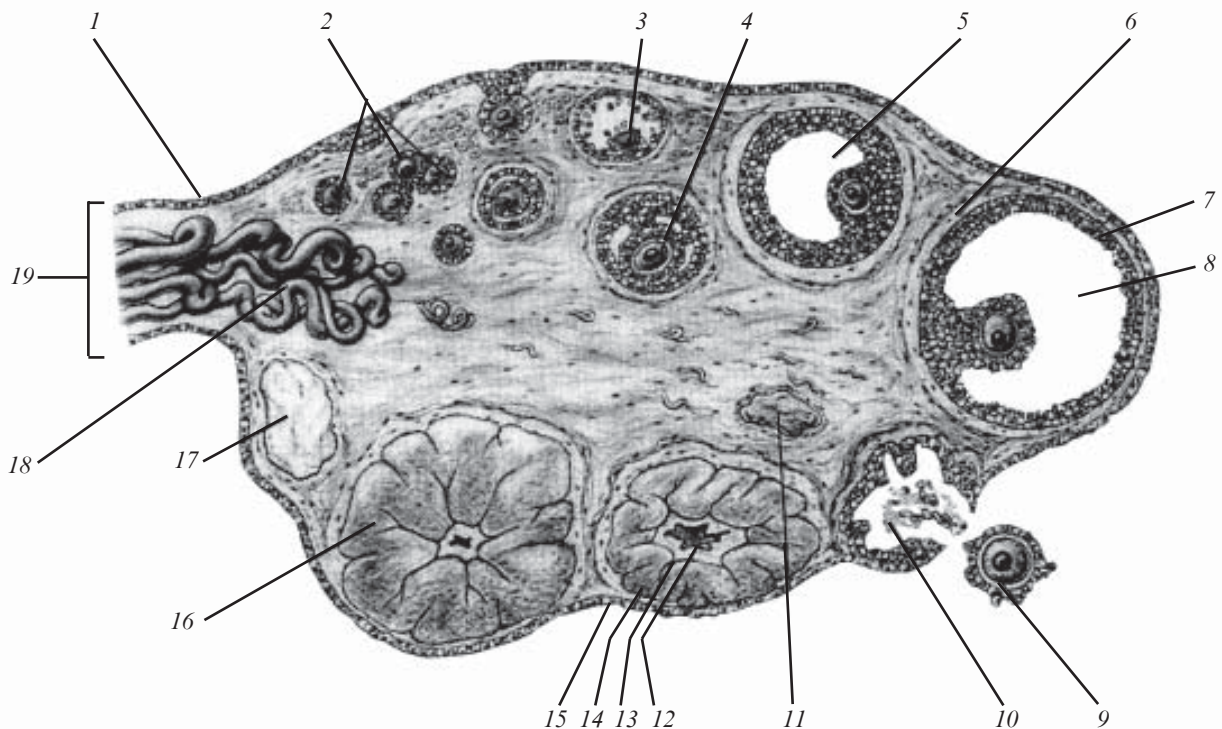
У жінок, які не народжували, довга вісь яєчників (у положенні жінки стоячи) є вертикальною; яєчники розміщуються в заглибині очеревини, яка дістала назву *яєчничової ямки*. До яєчничової ямки безпосередньо примикають зовнішні клубові судини, сечовід, обтураторні судини і нерви (рис. 8.2).

Анатомічна мобільність яєчника забезпечується трьома зв'язками. Задній листок широкої зв'язки матки утворює *брижу яєчника* (*mesovarium*), яка прикріплюється до його переднього (брижового) краю.

Брижа яєчника містить артеріальні анастомозуючі гілки маткової та яєчничової артерій, венозне сплетення і латеральний кінець власної зв'язки яєчника. *Власна зв'язка яєчника* є вузьким, коротким фіброзним валиком, що проходить від нижнього полюса яєчника до матки (рис. 8.3). *Зв'язка, що підвищує яєчник, або ліккотазова зв'язка*, утворює верхньо-бічну частину широкої зв'язки матки. Ліккотазова зв'язка містить яєчничові артерію, вену і нерви і проходить від верхнього полюса яєчника до бічної стінки таза.

Кожна яєчничова артерія бере початок безпосередньо від аорти нижче рівня відходження ниркових артерій. Вона опускається в ретроперитонеальному просторі, пересікає передню поверхню *m. psoas major* та внутрішні клубові судини, потім входить у ліккотазову зв'язку і досягає брижі яєчника (мезоваріума) в широкій зв'язці матки. Яєчничові судини входять у ворота яєчника. Яєчничові вени супроводжують однойменні артерії. Ліва яєчничова вена впадає в ліву ниркову вену, тимчасом як права яєчничова вена сполучається безпосередньо з нижньою порожнистою веною.

Лімфатичний дренаж яєчників здійснюється в парааортальні лімфатичні вузли на рівні ниркових судин. Метастази раку яєчників можуть мати дуже короткий шлях у клубові лімфовузли. Автономні й сенсорні нервові волокна супроводжують яєчничові судини у ліккотазовій зв'язці і сполучаються з яєчничовим, гіпогастральним і аортальним сплетеннями. Найявністю сенсорних нервових волокон і нервових закінчень пояс-



**Рис. 8.1.** Будова яєчника:

1 — одношаровий кубоїдальний поверхневий епітелій; 2 — первинні фолікули; 3 — атретичний фолікул; 4 — початок формування порожнини фолікула (*antrum*); 5 — пухирчастий фолікул, що досягає зрілості; 6 — сполучна тканина яєчника; 7 — зрілий пухирчастий (Граафа) фолікул з яйцеклітиною; 8 — порожнина фолікула (*antrum*), наповнена фолікулярною рідиною; 9 — звільнена яйцеклітина; 10 — розірваний фолікул; 11 — атретичний фолікул; 12–15 — молоде жовте тіло (12 — згусток крові; 13 — фібриновий згусток; 14 — лютеїнові клітини; 15 — сполучна тканина); 16 — повністю сформоване жовте тіло; 17 — біле тіло; 18 — кровonosні судини; 19 — брижа яєчника (*mesovarium*)

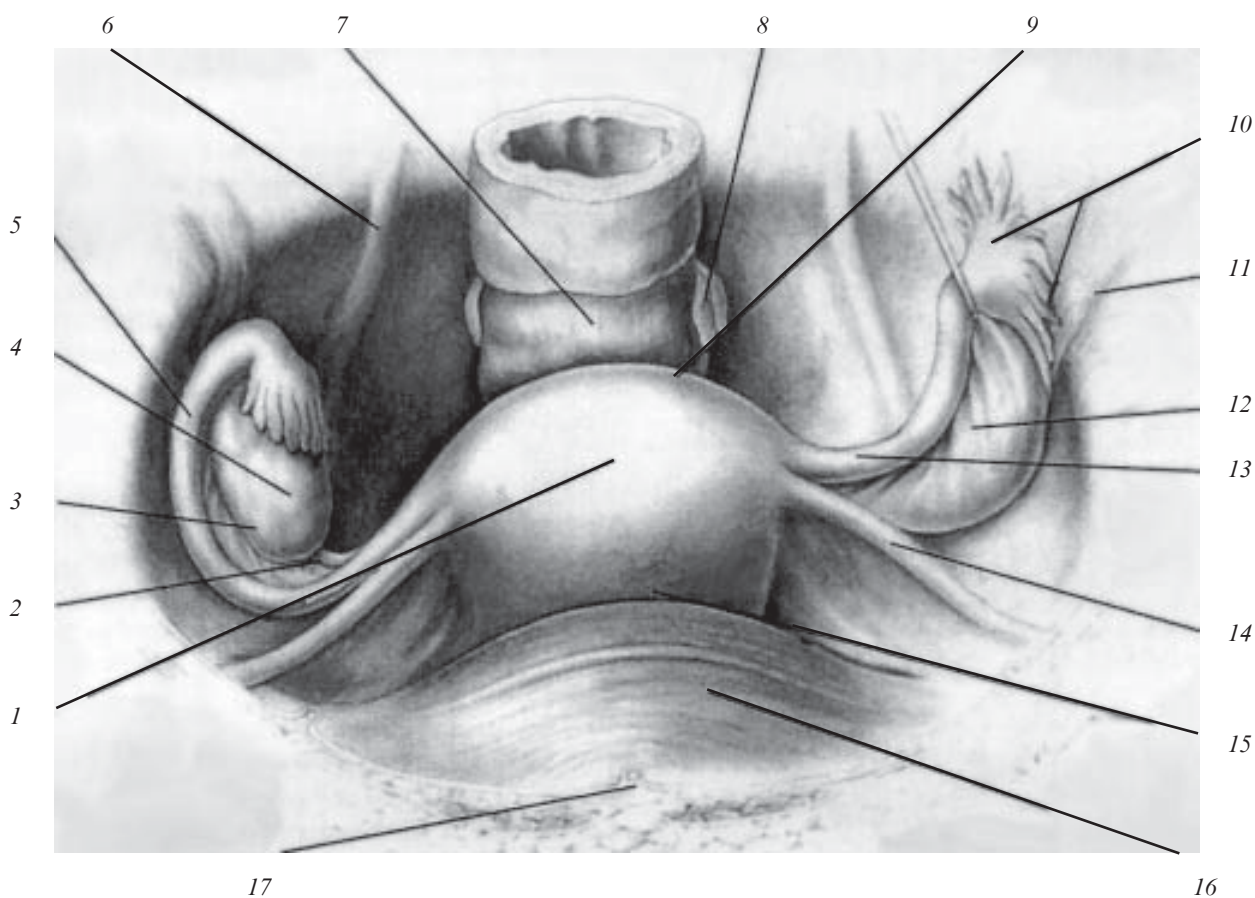
нюється чутливість або болісність нормальних яєчників під час пальпації.

**Будова яєчника.** Гістологічно яєчник поділяється на зовнішню *коркову речовину (кору)* і внутрішню *мозкову речовину (мозок)* (рис. 8.4, див. рис. 8.1). Яєчник зовні вистелений одним шаром *поверхневого целомічного кубоїдального (циліндричного) епітелію* (стара назва зародковий, або гермінальний епітелій) (рис. 8.5). Втім пізніше термін «зародковий епітелій» було спростовано, оскільки клітини поверхневого епітелію яєчника аналогічні клітинам целомічного мезотелію, з якого походить очеревина, а також тому, що цей поверхневий епітелій не причетний до гістогенезу пухирчастих граафових фолікулів. Епітелій відокремлюється від підлеглої стромі за допомогою виразної базальної мембрани. Під епітелієм міститься *stroma*, білкова оболонка (*tunica albuginea*), яка складається з колагенових й еластичних волокон і невеликої кількості гладких міоцитів. Поверхневий целомічний епітелій яєчника може диференціюватись у трубний, ендометріальний, цервікальний або перехідний епітелій і є джерелом більшості оваріальних пухлин. На поверхні розрізу яєчника в його корі спостерігаються численні про-

світи, наповнені рідиною кісти. Це пухирчасті фолікули в різній стадії розвитку, активне або регресуюче жовте тіло, атретичні фолікули (див. рис. 8.1). Фолікули містять *зародкові клітини* — великі, круглі, зі світлою цитоплазмою і крупним везикулярним ядром з ніжно дисперсним хроматином, одним чи двома ядрами.

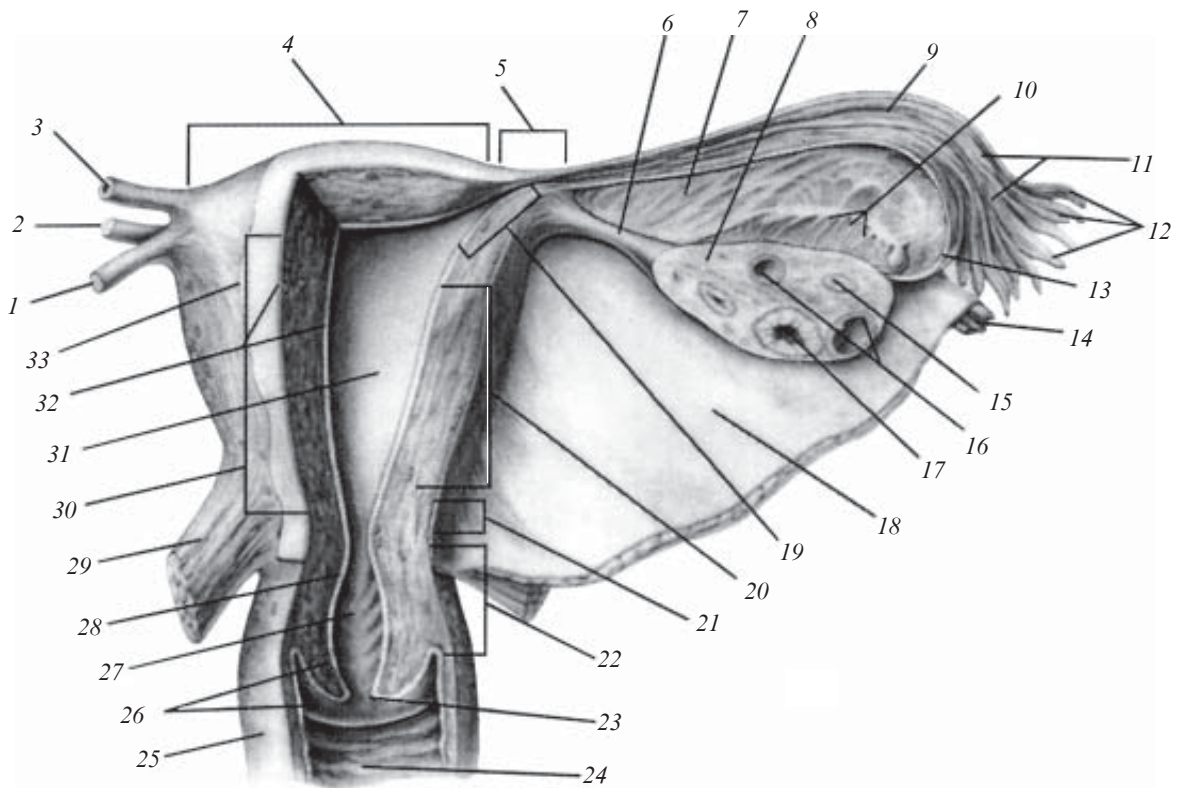
*Строма кори яєчника* широка і складається переважно зі щільно розміщених веретеноподібних сполучнотканинних клітин, які оточують фолікули. Клітини стромі можуть зазнавати лютеїнізації, утворювати «гнізда» і синтезувати стероїдні гормони (дегідроепіандростерон, андростендіон, тестостерон).

*Мозкова речовина* містить сполучнотканинний матрикс (stroma), який оточує яєчникові судини. Строма складається з еластичних волокон, судин, нервових волокон, нервових закінчень, має спеціалізовані багатогранні гілюсні клітини, подібні до інтерстиціальних клітин яєчок і (в 93 % випадків) — так звану *сітку яєчника (rete ovarii)* — залишки ранньої проліферації поверхневих епітеліальних клітин у воротах яєчника (аналог *rete testis*) (рис. 8.6). Сітка яєчника представлена вузькими щілиноподібними трубочками, вистеленими плоским епітелієм без м'язово-клітинного ото-



**Рис. 8.2.** Положення яєчників у малому тазі:

1 — передня поверхня матки; 2 — власна зв'язка яєчника; 3 — брижовий край яєчника; 4 — присередня (медіальна) поверхня яєчника; 5 — ампула маткової труби; 6 — сечовід; 7 — пряма кишка; 8 — жирові підвіски (*appendices epiploicae*); 9 — дно матки; 10 — лійка і торочки маткової труби; 11 — зв'язка, що підвішує яєчник (лійкотазова зв'язка, *lig. suspensorium ovarii*) і яєчникові судини; 12 — брижа маткової труби (мезосальпінкс); 13 — перешийок (істмус) маткової труби; 14 — кругла зв'язка матки; 15 — міхурово-маткова заглибина; 16 — сечовий міхур; 17 — серединна пупкова зв'язка



**Рис. 8.3.** Схематичне зображення задньої поверхні тазових органів:

1, 6 — власна зв'язка яєчника; 2 — кругла зв'язка матки; 3 — маткова труба; 4 — дно матки; 5 — перешийок (істмус) маткової труби; 7 — мезосальпінкс; 8 — строма яєчника; 9 — ампула маткової труби; 10 — поперечні протоки яєчника; 11 — складки слизової оболонки маткової труби; 12 — торочки (фімбрії) маткової труби; 13 — яєчникова торочка; 14 — яєчникові судини; 15 — біле тіло; 16 — яєчникові фолікули; 17 — жовте тіло; 18 — широка зв'язка; 19 — інтерстиціальна частина маткової труби; 20 — параметрій; 21 — перешийок матки; 22 — шийка матки (надпівкова частина); 23 — зовнішній зів матки; 24 — складки слизової оболонки піхви; 25 — піхва; 26 — шийка матки (півкова частина); 27 — шийковий (цервікальний) канал; 28 — внутрішній зів матки; 29 — крижово-маткова зв'язка; 30 — тіло матки; 31 — ендометрій, порожнина матки; 32 — міометрій; 33 — параметрій

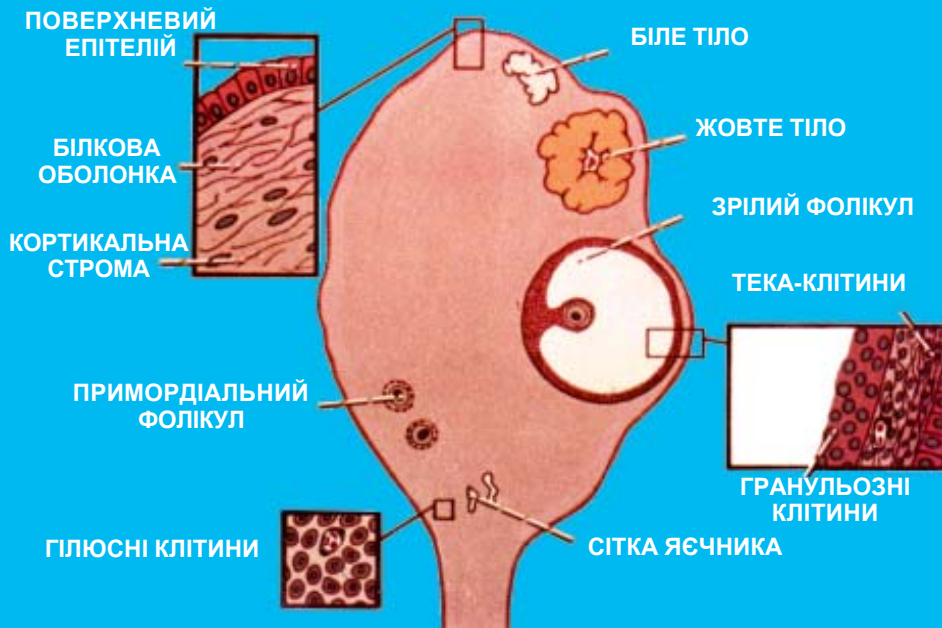
чення. На відміну від *rete ovarii*, мезонефральні трубочки — кластери маленьких пластинок, вистелених кубоїдальним епітелієм, — завжди оточені товстою м'язовою зоною.

*Гліосні клітини* (рис. 8.7) локалізуються в зоні воріт яєчника і зібрані в мозаїчні структури. Ці невеликі клітини наявні в усіх випадках, мають багатогранну або овоїдну форму, оксифільну цитоплазму і містять кристали Рейнке (*Reinke*). За гістологією вони подібні до клітин Лейдига в яєчках. Інколи (15–20 % випадків) поблизу воріт яєчника або вздовж яєчникових судин міститься ектопічна тканина кори надниркових залоз.

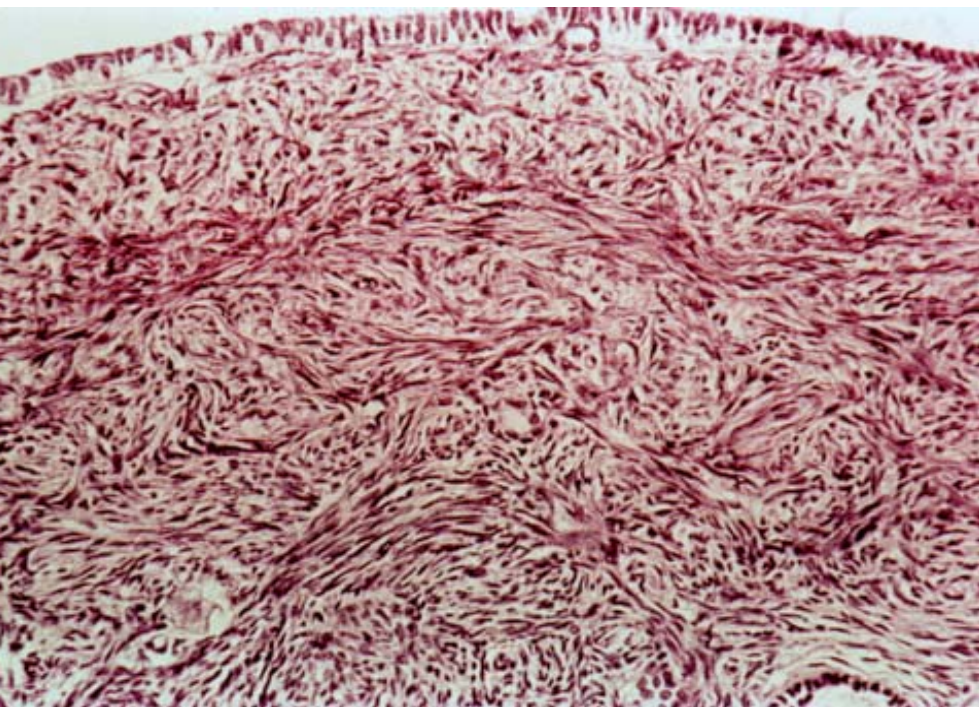
**Яєчниковий (оваріальний) цикл.** Овогенез починається в житті плода, коли примордіальні зародкові клітини мігрують у генітальні складки. Кількість цих зародкових клітин (овогоній) збільшується шляхом мітотичного ділення з 600 тис. на другому місяці ембріогенезу до 7 млн на сьомому місяці ембріонального життя. Овогонії потім зазнають мейотичного ділення і називаються первинними овоцитами. Перед народженням дитини первинні овоцити, кількість яких коливається між 2 і 4 млн, піддаються мейозу до досягнення стадії диплотени в профазі. Між народженням і пе-

ріодом статевого дозрівання овоцити стають неактивними і зазнають атрезії. В пубертатному періоді деякі з овоцитів досягають зрілості і підлягають мейотичному діленню під стимулювальною дією фолітропіну гіпофіза (фолікулостимулювального гормону, ФСГ). Лептин — пептид, що секретується жировою тканиною, — відіграє роль периферичного месенджера як для початку накопичення жиру, так і для передачі в центральну нервову систему сигналу про досягнення критичного рівня секреції гіпоталамічних рилізінг-гормонів (ГнРГ), необхідного для статевого дозрівання.

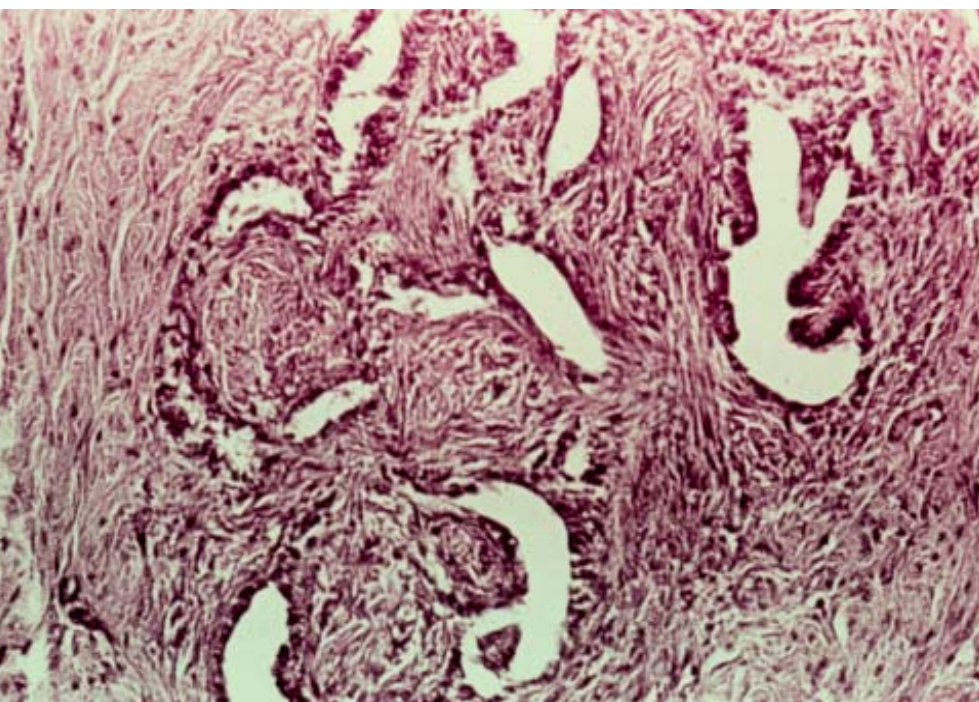
Первинний овоцит, який перебуває ще в стадії диплотени першого мейотичного ділення, оточується кільцем з одного шару низького кубоїдального епітелію — гранульозних (фолікулярних) клітин (*membrana granulosa*) — й утворює примордіальний фолікул. Навіть без стимуляції гонадотропінами деякі примордіальні фолікули розвиваються у первинні (преантральні) фолікули, овоцит в яких оточується кількома шарами гранульозних клітин. Цей ФСГ-незалежний процес триває в усіх жінок до менопаузи: як при ан-овуляції (в дитинстві, під час вагітності, протягом застосування оральних контрацептивів), так і під час оволяторних циклів. Але лише наявність ФСГ в ову-



*Рис. 8.4.* Діаграма яєчника в репродуктивному періоді. Поверхневий епітелій, білкова оболонка, кортикальна строма, примордіальний фолікул, гілусні клітини, сітка яєчника, гранульозні і тека-клітини в зрілому фолікулі, жовте тіло, біле тіло

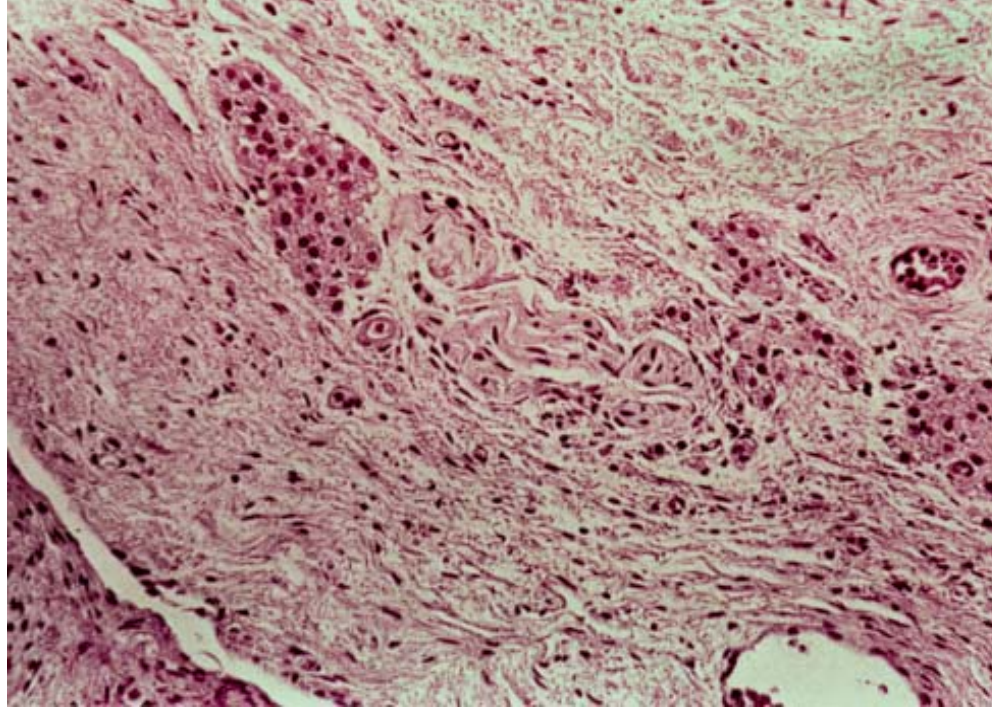


*Рис. 8.5.* Високий циліндричний поверхневий епітелій яєчника (мезотелій). Під епітелієм помітна сполучнотканинна білкова оболонка. Стромальний матрикс складається з веретеноподібних клітин і ретикулінових волокон. У нижньому правому куті — примордіальний фолікул



*Рис. 8.6.* Rete ovarii. Мозкова речовина яєчника складається з пухкої сполучної тканини, еластичних гладком'язових волокон, серед яких помітна сітка яєчника

**Рис. 8.7.** Гілюсні клітини (клітини Лейдига). За ходом нервових волокон розміщуються групи багатогранних клітин з оксифільною цитоплазмою



ляторному циклі дозволяє первинному фолікулу розвиватися до антральної стадії й утворювати центральну порожнину — фолікулярну печеру (*antrum*). Без ФСГ-стимуляції всі фолікули піддаються атрезії. Лише з початком пубертатного періоду починається циклічне дозрівання первинних фолікулів. Рідко в препубертатному періоді можливе спорадичне дозрівання поодиноких фолікулів і навіть утворення фолікулярних кіст.

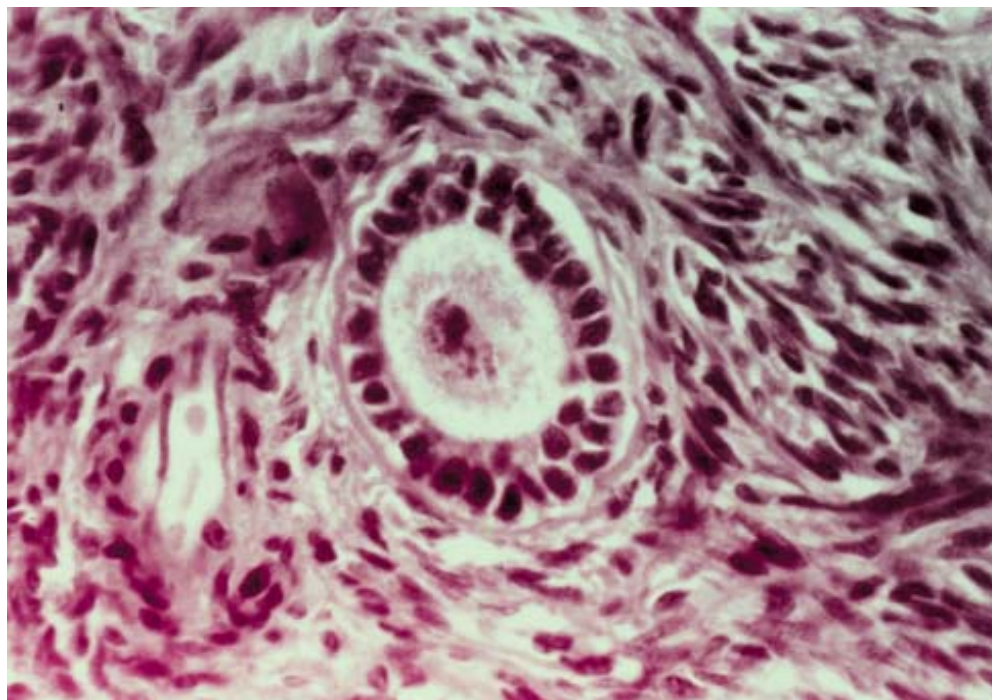
Під впливом ФСГ кількість гранульозних клітин навколо овоцита різко зростає, і примордіальний фолікул дозріває у первинний (преантральний) фолікул (рис. 8.8). Якщо кількість гранульозних клітин зростає під дією ФСГ і лютропіну (лютеїнізуючого гормону гіпофіза, ЛГ), це призводить до супровідного паралельного зростання продукції естрадіолу. Крім того, ФСГ активує синтез ферменту ароматази. Естрадіол стимулює ріст преантральних фолікулів, запобігає атрезії фолікулів і посилює дію ФСГ на гранульозні клітини. Тестостерон сприяє атрезії фолікулів і запобігає росту преантральних фолікулів. Вважають, що місцева концентрація естрогенів й андрогенів у фолікулі визначає шлях його розвитку: дозрівання або атрезію.

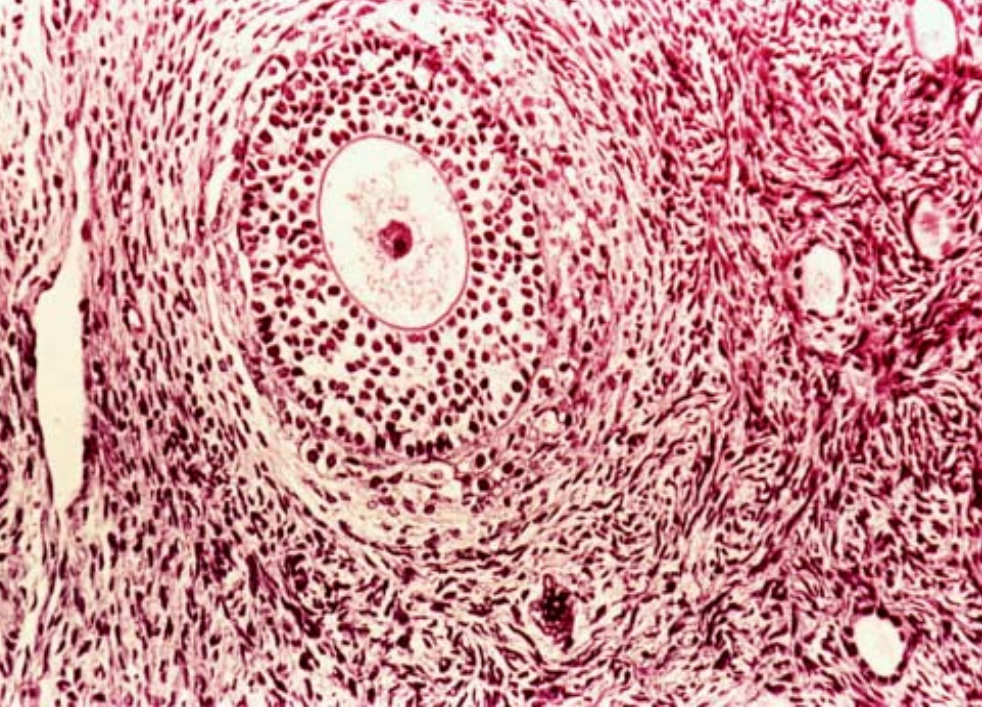
Фолікул, якому призначено бути домінантним, секретує велику кількість естрадіолу, що, в свою чергу,

сприяє збільшенню питомої ваги рецепторів ФСГ. Крім того, зростає кількість гранульозних клітин та їх мітична активність. Зовні фолікула з клітин спеціалізованої сполучної тканини утворюється тека (тека-оболонка, «дах») фолікулів (рис. 8.9). Тека складається з внутрішнього та зовнішнього шарів і базальної мембрани. Внутрішня тека (*theca interna*) містить судини, колагенові волокна та клітини текоцити (інтерстиціальні клітини). Текоцити набувають рис епітеліальних клітин, накопичують рясну стероїдпродукуючу цитоплазму; в них відбуваються мітози. Зовнішня тека побудована із щільної сполучної тканини, клітини якої не зазнають змін.

Підвищення концентрації естрадіолу викликає ефект негативного зворотного зв'язку щодо виділення ФСГ гіпофізом. Розвиток усіх інших фолікулів припиняється (відбувається їх атрезія). Гранульозні клітини домінантного фолікула починають секрецію глікопротеїнових субстанцій та інгібіну, які також пригнічують секрецію ФСГ. Домінантний фолікул продовжує свій розвиток під дією високої концентрації ФСГ-рецепторів. Його тека-клітини (текоцити) стають більш васкуляризованими, ніж в інших фолікулах, дозволяючи більшій кількості ФСГ досягти своїх рецепторів.

**Рис. 8.8.** Незрілий граафів фолікул з центрально розміщеною яйцеклітиною, оточеною шаром гранульозних клітин





**Рис. 8.9.** Незрілий граафів фолікул. Збільшення фолікула внаслідок проліферації гранульозних клітин. Прилегла оваріальна строма утворює «дах» навколо фолікула — теку з двох концентричних шарів: внутрішнього з багатограничних і зовнішнього — з веретеноподібних клітин

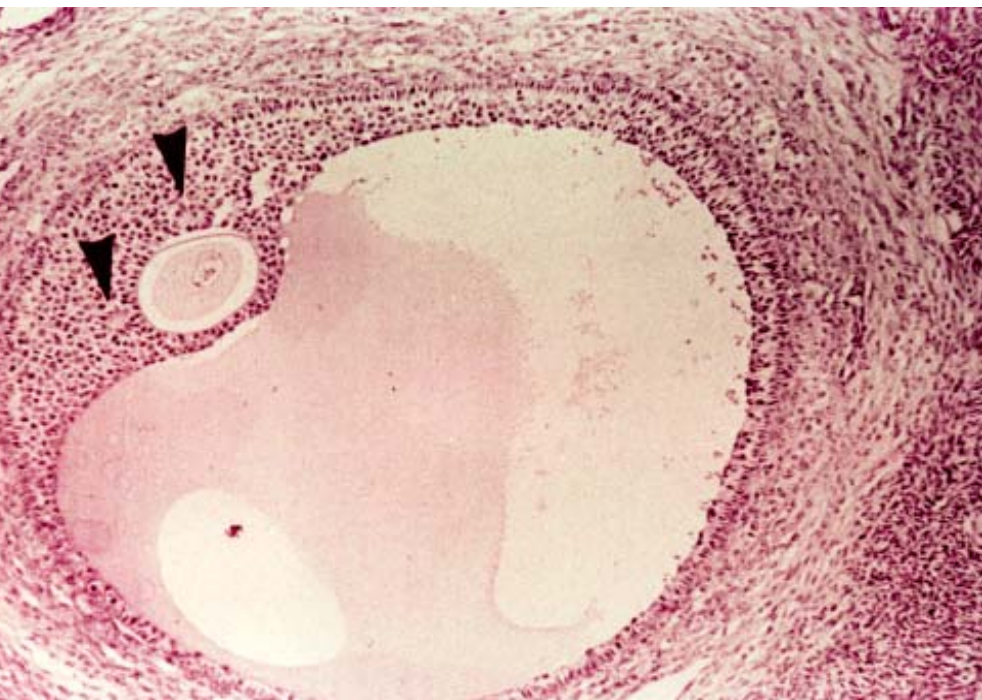
Розвиток овоцита триває, його оточують прозора оболонка — блискуча зона (*zona pellucida*) та променистий вінець (*corona radiata*); у фолікулі починається накопичення рідини. Коли кількість гранульозних клітин досягає певної «критичної» маси, утворюється порожнина, виповнена фолікулярною рідиною — фолікулярна печера (*antrum*), що переміщує овоцит на бік фолікула. В місці знаходження овоцита гранульозні клітини нагромаджуються й утворюють яйценосний горбик, або кумулюс (*cumulus oophorus*). Кумулюс містить овоцит, оточений кількома шарами гранульозних клітин (рис. 8.10).

Блискуча зона — це оболонка з мукополісахаридів, яка містить специфічні білкові локуси, що дозволяють лише сперматозоонам того самого біологічного виду пенетрувати й фертилізувати яйцеклітину. Під блискучою зоною розміщується мембрана, яка оточує овоплазму. Кортикальні гранули утворюються під мембраною в процесі дозрівання овоцита. Якщо *zona pellucida* пенетрується одним сперматозооном, ці гранули звільнюються і блокують подальшу пенетрацію сперматозоонів. Фолікулярна рідина містить естрогени, андрогени, різні протеїни. Гранульозні клітини не є простими реципієнтами регуляторних білкових гор-

монів. Вони також секретують різні пептиди, які регулюють синтез гормонів в яєчнику за допомогою аутокринних і паракринних механізмів. Деякі з цих регуляторних протеїнів, наприклад інгібін, чинять ендокринний вплив на вивільнення гонадотропінів гіпофізом. Протягом фолікулінової фази циклу циркулюючий рівень інгібіну низький, але він зростає одночасно з рівнем прогестерону в лютеїнову фазу. На противагу цьому рівень активіну в плазмі крові залишається майже постійним протягом усього менструального циклу. Під час проліферації гранульозних клітин в їхніх поверхневих мембранах з'являються рецептори до ЛГ. Коли молекули ЛГ зв'язують ці рецептори, проліферація гранульозних клітин припиняється і клітини починають виділяти прогестерон.

За даними ультразвукографії, перед овуляцією домінуючий фолікул досягає діаметра в середньому 19 мм (18–25 мм). Максимальний об'єм фолікула в цей час дорівнює 3,8 мл (3,1–8,2 мл) і може варіювати як у різних жінок, так і у однієї жінки під час різних менструальних циклів.

Близько 80 % усього естрадіолу (500 мкг) продукується домінуючим фолікулом протягом дня перед овуляцією. Швидко зростаючий рівень естрадіолу в



**Рис. 8.10.** Зрілий граафів фолікул. Збільшення фолікула внаслідок накопичення фолікулярної рідини (утворення печери). Яйценосний горбик (кумулюс) містить овоцит. Гранульозні клітини, які оточують яйцеклітину, стають кубоїдальними й утворюють променистий вінець



**Рис. 8.11.** Стигма овуляції, початок утворення жовтого тіла. Колапс фолікула після експульсії яйцеклітини. Місце розриву фолікула (стигма) заміщується фібрином і, пізніше, фіброзною сполучною тканиною

комбінації з невеликим, але суттєвим підвищенням рівня прогестерону, які продукуються домінантним фолікулом, подають сигнал у гіпоталамо-гіпофізарну систему, що фолікул є підготовленим для овуляції. Коли рівень естрадіолу істотно зростає в середині циклу (приблизно до 200 пг/мл і вище протягом двох і більше днів), це стимулює секрецію ЛГ (позитивний зворотний зв'язок). Очевидно, невелике преовуляторне зростання рівня прогестерону також стимулює вивільнення ЛГ і може бути відповіддю на хвилю ФСГ у середині циклу. Отже, шляхом позитивного зворотного зв'язку ці стероїди викликають хвилю виділення ЛГ і ФСГ гіпофізом.

Підвищення рівня ЛГ у середині циклу ініціює процес *овуляції* — розриву стінки зрілого фолікула та стінки яєчника з виходом овоцита, оточеного клітинами кумулюса, в черевну порожнину і далі в просвіт яйцепроводу. За даними дослідницької групи ВООЗ, овуляція виникає через 24 год після досягнення піку секреції естрадіолу; через 32 години після початкового підйому рівня ЛГ і між 12 і 16 год після сироваткового піка ЛГ.

Хвиля ЛГ у середині циклу ініціює розрив гермінальних пухирців і завершення метафази I ділення.

Овоцит вступає в метафазу II ділення і виникає перше полярне тільце. Завершення мейозу і виникнення другого полярного тільця відбувається лише тоді, коли сперматозоон пенетрує яйцеклітину. Підготовляючись до розриву фолікула, ЛГ стимулює синтез простагландинів  $F_2\alpha$  і  $E_2$  ( $PGF_2\alpha$  і  $PGE_2\alpha$ ) і протеолітичних ензимів (колагенази). Підвищення рівня ФСГ стимулює продукцію активатора плазміногену, що конвертує плазміноген у протеолітичний фермент плазмін. Плазмін допомагає відділити кумулюс від парієтальних гранульозних клітин, тобто сприяє процесу виштовхування овоцита і кумулюса під час розриву фолікула. Звільнений овоцит завдяки дії торочок маткової труби майже завжди потрапляє відразу в її просвіт і далі в матку.

Після виштовхування овоцита кількість фолікулярної рідини значно зменшується, фолікулярна стінка скручується, діаметр і об'єм фолікула суттєво зменшуються, місце розриву фолікула — *стигма овуляції* — закривається фібрином (рис. 8.11, 8.12). Якщо запліднення не відбувається, утворюється *менструальне жовте тіло (corpus luteum)*, у розвитку якого виділяють кілька стадій. Спочатку, при розриві зрілого фолікула, відбувається крововилив з ушкоджених судин

**Рис. 8.12.** Стигма овуляції, початок утворення жовтого тіла. Лютеїнізація проліферуючих гранульозних клітин. Фібрин і згустки крові виповнюють стигму овуляції і порожнину фолікула

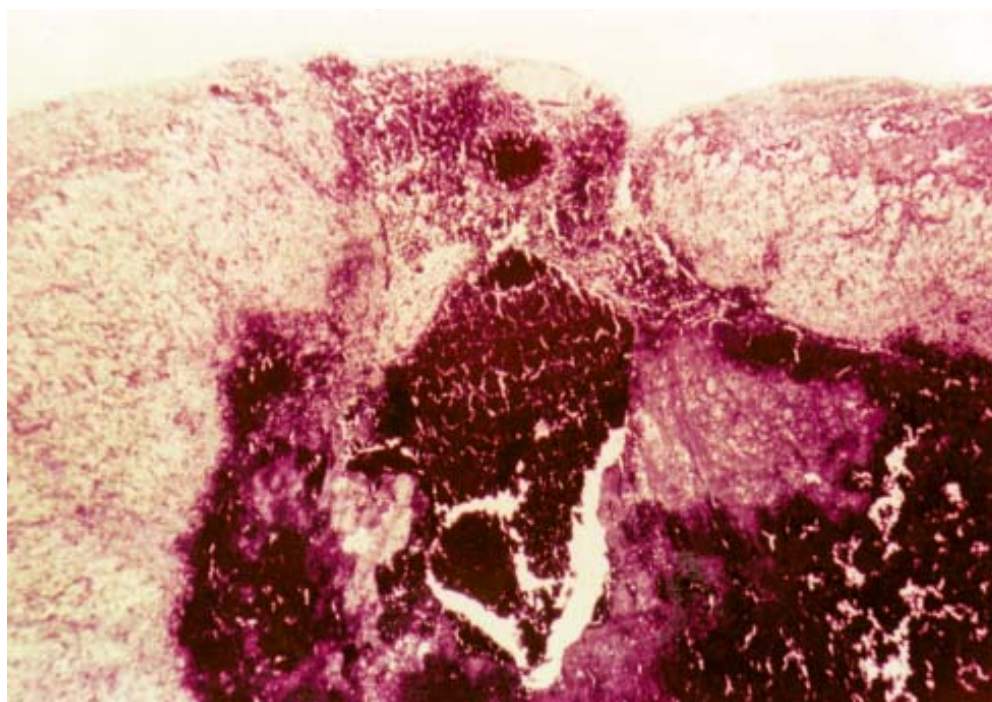




Рис. 8.13. Кров у порожнині жовтого тіла

теки; кров накопичується в центрі майбутнього жовтого тіла (рис. 8.13). Кров'яний згусток поступово організується і на його місці утворюються зона з фібробластів (сполучнотканинний рубець). Гранульозні клітини розмножуються і васкуляризуються шляхом penetрації судин з внутрішньої теки (стадія проліферації та васкуляризації) і разом з текоцитами піддаються лютеїнізації: накопичують ліпіди і лютеїновий пігмент, який надає їм жовтого забарвлення. Клітини стають великими, багатограничними, з рясною еозинофільною цитоплазмою і маленькими темними ядрами (лютеїнові клітини). Внутрішня тека-оболонка поступово регресує. Якщо під час овуляції виникає інтраперитонеальна кровотеча, клінічна картина може нагадувати таку при позаматковій вагітності (гострий живіт при «апоплексії яєчника»).

Під дією ЛГ жовте тіло, що утворилось на місці розірваного фолікула, продукує прогестерон у кількості 20 мкг за 24 год і також секретує естрадіол (стадія розквіту жовтого тіла). Прогестерон забезпечує фазу секреції в менструальному циклі, сприяє підготовчим змінам у слизовій оболонці матки, спрямованим на здійснення імплантації; забезпечує нормальний перебіг перших місяців вагітності. Лютеїнові клітини проду-

кують переважно прогестерон, тимчасом як клітини внутрішньої теки — переважно естрогени. Високий рівень ЛГ необхідний для підтримки секреторної функції жовтого тіла. Стадія розквіту жовтого тіла триває близько 12–14 діб; діаметр менструального жовтого тіла досягає 1,5–2 см.

Якщо не настає вагітність, жовте тіло зазнає зворотного розвитку. Клітини жовтого тіла гинуть (піддаються жировій дегенерації), розростаються фіброзні клітини, які формують гіалінові маси (сполучна тканина центрального рубця) й утворюється так зване *біле тіло (corpus albicans)* (рис. 8.14), яке поступово піддається резорбції оваріальною стромою. Сполучна тканина центрального рубця може містити гемосидерин.

Рівень прогестерону рівномірно зростає в сироватці крові після овуляції і досягає плато через 1 тиждень, потім знижується, якщо вагітність не виникає. Зростаючі рівні естрадіолу і прогестерону за механізмом негативного зворотного зв'язку пригнічують секрецію ФСГ і ЛГ. Естрадіол інгібує переважно ФСГ (негативний зворотний зв'язок), тимчасом як прогестерон головним чином інгібує дію ЛГ. Доведено також, що продукція естрадіолу жовтим тілом спричинює місцевий

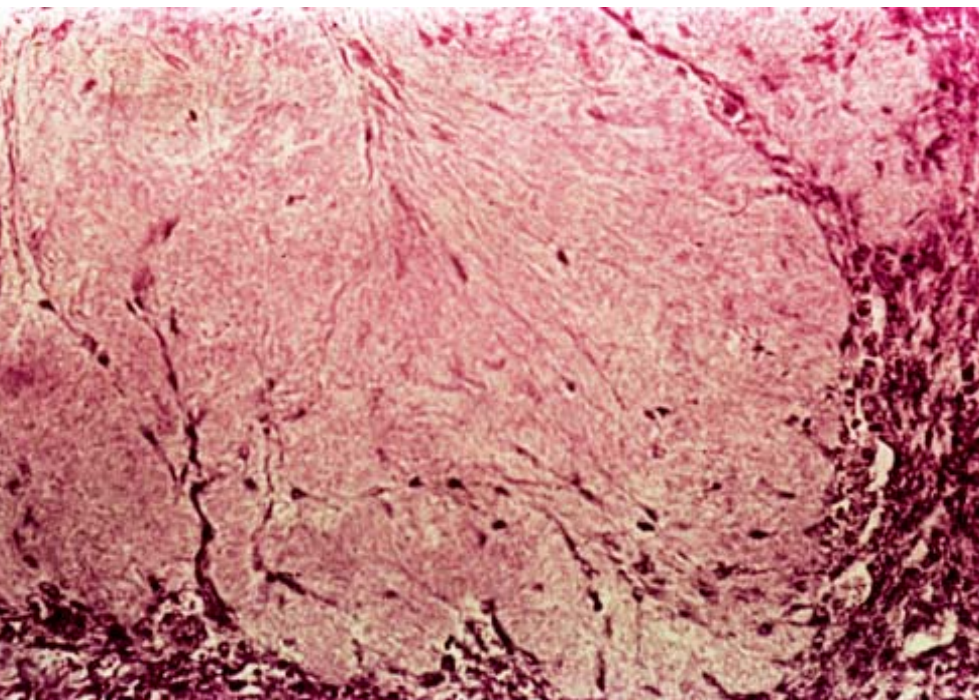


Рис. 8.14. Біле тіло. Лютеїнові клітини з жировою дегенерацією. Строма утворює гіалінові маси



лютеолітичний ефект. Зростання яєчникової концентрації прогестерону запобігає дозріванню фолікула в цьому ж яєчнику в наступному циклі.

Після закінчення лютеолізу і зменшення рівнів естрадіолу й прогестерону виникає слабший негативний зворотний зв'язок. Перед початком менструації починають зростати рівні ФСГ і ЛГ для стимуляції росту фолікулів у наступному циклі.

Естрадіол і прогестерон чинять пряму інгібіторну дію на синтез і секрецію гіпофізарних гонадотропнів, а також на вивільнення гонадотропін-релізінг-гормонів (ГнРГ), змінюючи частоту й амплітуду їх пульсації. Стероїдний зворотний зв'язок на вивільнення ГнРГ здійснюється через прямий ефект на нейротрансмітери (дофамін і норепінефрин) і нейромоделютори (β-ендорфін) в аркуатних ядрах гіпоталаму. Пульсуючий викид ГнРГ відбувається кожні 10 хв. Під час сну спостерігаються чіткі взаємовідношення між частотою пульсуючого викиду ГнРГ у портальну кров і частотою пульсації ЛГ у периферичній циркуляції. В ранню фолікулярну фазу пульсація ЛГ відбувається кожні 90 хв, припиняючись під час сну. Частота пульсуючого викиду ЛГ значно зростає в середній та пізній фолікулярній фазі (1 імпульс за годину вдень і вночі). Амплітуда ЛГ-імпульсів є низькою і зменшується між раною і середньою фолікулярними фазами. Протягом пізньої фолікулярної (преовуляторної) фази амплітуда ЛГ значно зростає. Частота пульсації ЛГ прогресивно уповільнюється від 1 імпульсу кожні 90 хв у ранню лютеїнову фазу до 1 імпульсу за 3 год в пізню лютеїнову фазу. Середній рівень ЛГ вищий у лютеїнову фазу, ніж у фолікулярну. Подібні зміни пульсації ФСГ у периферичній крові не відбуваються, можливо, у зв'язку з його довгим періодом напівжиття.

Зростання частоти імпульсів ЛГ у пізню фолікулярну фазу є важливим для стимуляції фолікулярної секреції естрадіолу. Близько 80 % пульсуючих викидів ЛГ відбувається після підйому рівня естрадіолу в циркулюючій крові. Зростання амплітуди ЛГ-пульсації спостерігається протягом середини циклу, можливо, у зв'язку зі збільшенням частоти ГнРГ-пульсації або завдяки позитивній зворотній відповіді на зростання рівнів естрадіолу і прогестерону внаслідок посилення реакції гонадотропнів на ГнРГ. Пульсація ЛГ у середню і пізню лютеїнову фази стимулює продукцію прогестерону. На початку середньої лютеїнової фази прогестерон секретується шляхом пульсації, яка зростає безпосередньо після викиду ЛГ. Варіації амплітуди й уповільнення частоти секреції ЛГ протягом середньої лютеїнової фази, можливо, пов'язані з негативною зворотною дією прогестерону й естрадіолу. Ймовірно, що зменшення частоти секреції ЛГ виникає завдяки впливу прогестерону на гіпоталамічне вивільнення ГнРГ. Роль медіатора цього процесу може відігравати зростаючий рівень β-ендорфінів, тимчасом як зменшення амплітуди імпульсів ЛГ відбувається внаслідок негативного зворотного ефекту прогестерону на гіпофіз. Величина екскреції ФСГ і ЛГ з сечею коливається від 1 до 10 МО за 24 год, а сироватковий рівень — від 1 до 100 мМО/мл.

Екскреція трьох класичних естрогенів — еструну, естрадіолу й естріолу — є найнижчою протягом ранньої фолікулярної фази, досягає максимуму безпосередньо перед піком ЛГ, після цього швидко зменшується

і потім підвищується в лютеїнову фазу, після якої знову знижується. Зростання рівня цих естрогенів у лютеїнову фазу має меншу амплітуду, але більшу тривалість, ніж під час преовуляторного піка. Пік екскреції з сечею всіх трьох естрогенів становить 50–75 мкг за 24 год. Сироватковий рівень естрадіолу знає схожих змін протягом циклу, зростаючи з менш ніж 50 пг/мл у ранню фолікулярну фазу до 200–500 пг/мл в середині циклу з підйомом у лютеїнову фазу до 100–150 пг/мл.

Головним метаболітом прогестерону, який екскретується з сечею, є прегнандіол. Рівень прегнандіолу менше 0,9 мкг за 24 год перед овуляцією (в середньому 0,4 мкг за 24 год і значно більше 1 мкг за 24 год після овуляції (в середньому 3–4 мкг за 24 год)). Рівень прогестерону в сироватці крові менше 1 нг/мл перед овуляцією і в середині лютеїнової фази досягає 10–20 нг/мл. У циклах, які відбуваються після запліднення, рівень прогестерону завжди менше 9 нг/мл. Але враховуючи, що прогестерон секретується в пульсуючому ритмі з широкими коливаннями його рівня в сироватці крові, поодинокі низькі значення цього гормону не є індикаторами порушення утворення жовтого тіла або недостатності його функції.

Рівень стероїдного метаболіту 17-гідроксипрогестерону зростає одночасно з підвищенням кривої ЛГ, відбиваючи переміщення стероїдогенезу з шляху  $\Delta^5$  до  $\Delta^4$ . Рівень 17-гідроксипрогестерону потім знижується і знову підвищується в середині лютеїнової фази, коли зростають рівні естрогенів і прогестерону. За 4–6 днів до початку менструації рівні естрадіолу, прогестерону і 17-гідроксипрогестерону починають знижуватися.

У середині циклу першою подією є підвищення рівня естрадіолу. Коли рівень естрадіолу досягає піка, це викликає раптовий підйом хвилі ЛГ і ФСГ. Зростання секреції ЛГ досягає піка приблизно через 18 год й утримується у вигляді плато близько 14 год, а після цього знижується. Середня тривалість хвилі ЛГ становить близько 24 год. За 12 год до початку хвилі ЛГ відмічається зростання рівнів прогестерону і 17-гідроксипрогестерону. Разом з піком ЛГ спостерігається зниження концентрації естрадіолу й подальше зростання рівня прогестерону. Цей зсув стероїдогенезу на користь прогестерону замість продукції естрадіолу здійснюється завдяки лютеїнізації гранульозних клітин під дією ЛГ.

Рівні численних інших гормонів протягом яєчникового циклу зазнають різноманітних змін. Так, сироваткові рівні андростендіону й тестостерону незначно змінюються протягом циклу, хоча їх середні рівні є значно більшими протягом фолікулярної, ніж лютеїнової фази. Рівень тиротропіну (тиреотропного гормону, ТТГ) також залишається відносно стабільним, тимчасом як адренкортикотропін (адренкортикотропний гормон, АКТГ) і гормон росту (ГР) мають преовуляторний пік. Рівень пролактину дещо підвищується протягом лютеїнової фази.

Якщо відбувається запліднення, продукція прогестерону жовтим тілом триває під стимулювальним впливом хоріонічного гонадотропіну, який секретується синцитіотрофобластом. Утворюється так зване *жовте тіло вагітності*. Воно є більшим, ніж менструальне жовте тіло, і містить кістозний компонент з виразними лютеїновими і паралютеїновими клітинами. Ці кліти-

ни можуть піддаватися проліферації й утворювати *текалютеїнові кісти*, подібні до таких при трофобластичній хворобі. Діаметр жовтого тіла вагітності досягає 5 см і зазнає зворотного розвитку через 11–12 тижнів. Децидуальні клітини розміщуються під поверхнею яєчника.

Протягом кожного менструального циклу кілька фолікулів розвиваються до антральної стадії і беруть участь у продукції стероїдних гормонів. Лише один фолікул досягає овуляції; решта піддаються атрезії. Процес атрезії фолікулів має кілька стадій: загибель яйцеклітини, дегенерація зернистої зони, формування фолікулярної кісти в *theca interna*, рубцева облітерація й утворення фіброзного, або атретичного, тіла (*corpus fibrosum*, *s. corpus atreticum*) (рис. 8.15). При утворенні атретичного тіла після загибелі овоцита продовжують розростатися клітини внутрішньої теки, які продукують естрогени. Отже, процес атрезії фолікулів є необхідним не лише для елімінації зайвих яйцеклітин, а й для забезпечення організму естрогенами. Якщо гранульозні і тека-клітини дегенерують, фіброзне тіло визначається як відносно тонке гіалінове еозинофільне кільце.

Якщо овуляції не відбувається (*ановуляторний цикл*), наприклад, при застосуванні оральних контрацептивів, синдромі полікістозних яєчників, деяких хронічних захворюваннях, фолікули звичайно піддаються атрезії. При персистуючій (хронічній) ановуляції можуть утворюватися численні кістозні фолікули.

Морфологічна структура яєчника зазнає певних змін: кора яєчника стовщується і містить варіабельну кількість фолікулів у різних стадіях розвитку від зрілості до атрезії. Численні фолікули характеризуються виразною лютеїнізацією внутрішньої теки, можлива також лютеїнізація інших стромальних клітин. В інших випадках яєчник може містити неабияку кількість тека-тканини з яскравою лютеїнізацією деяких клітин і невелику кількість слабо розвинених фолікулів (так званий гіпертекоз). Інколи з гіпертекозом пов'язують розвиток деяких функціональних кіст яєчників. Синдром едематозного яєчника також характеризується виразною лютеїнізацією стромальних клітин.

У *постменопаузі* зміни в яєчниках характеризуються відсутністю примордіальних і зрілих фолікулів,

жовтих тіл й атретичних фолікулів. Внаслідок відсутності фолікулів яєчник припиняє відповідь на дію гіпоталамо-гіпофізарних гормонів; рівень гонадотропінів зростає. Строма яєчника стає менш клітинною або зазнає гіперплазії. Спостерігається стовщення тека-оболонки, лютеїнізація ізольованих гнізд стромальних клітин. Крім того, у відповідь на зростання рівня гонадотропінів може відбуватися гіперплазія гілюсних клітин з утворенням кристалів Рейнке. Більшість гілюсноклітинних пухлин розвиваються в постменопаузі.

**Аномалії розвитку.** Природжена відсутність одного або обох яєчників є рідкісною. Такі пацієнтки мають хромосомну жіночу стать і вторинні жіночі статеві ознаки.

**Агенезія яєчників** (агенезія гонад, чиста форма дисгенезії гонад) — генетичне захворювання, яке характеризується наявністю рудиментарних гонад і значними соматичними аномаліями (stenoz пілоруса, коарктація аорти, катаракта, остеопороз тощо).

**Зайвий яєчник** виникає внаслідок редуплікації первісних гонадних попередників і трапляється виключно рідко.

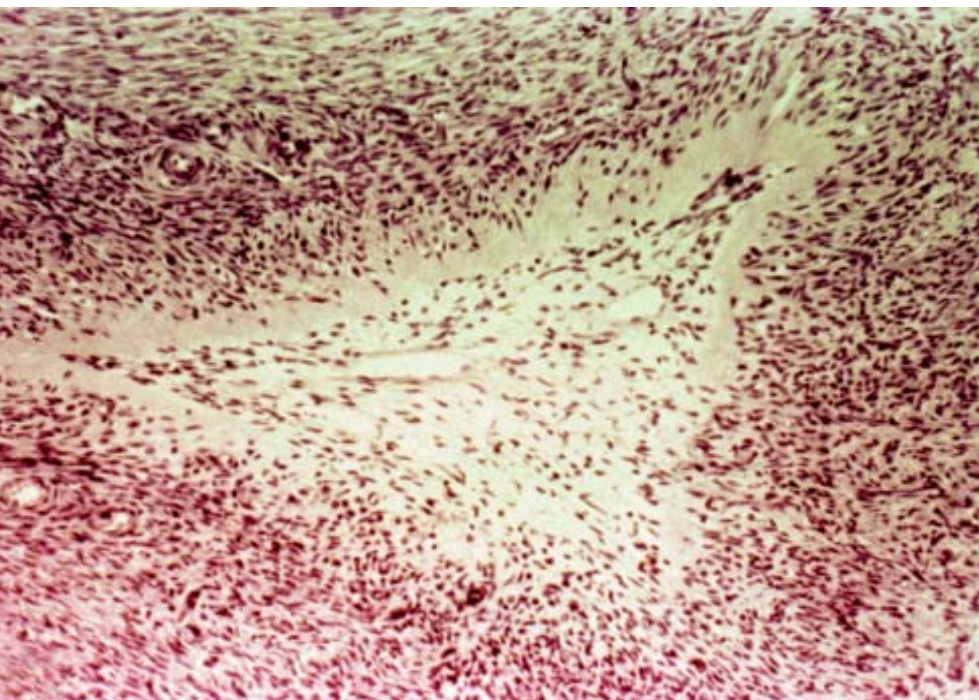
**Додатковий яєчник** є більш частою знахідкою і складається з острівців яєчкової тканини, прикріплених або прилеглих до нормального яєчника.

**Селезінково-гонадне з'єднання** — рідкісна аномалія, що виникає внаслідок злиття ембріональних зачатків обох органів протягом ембріогенезу. Співвідношення між ураженнями жінок і чоловіків дорівнює 9:1. Хворі можуть мати частково неопущені яєчники та інші природжені аномалії. Хордоподібна структура з'єднує селезінку з лівим яєчником; або виявляються інтраоваріальні селезінкові вузлики. Супровідною аномалією може бути перегородка в матці.

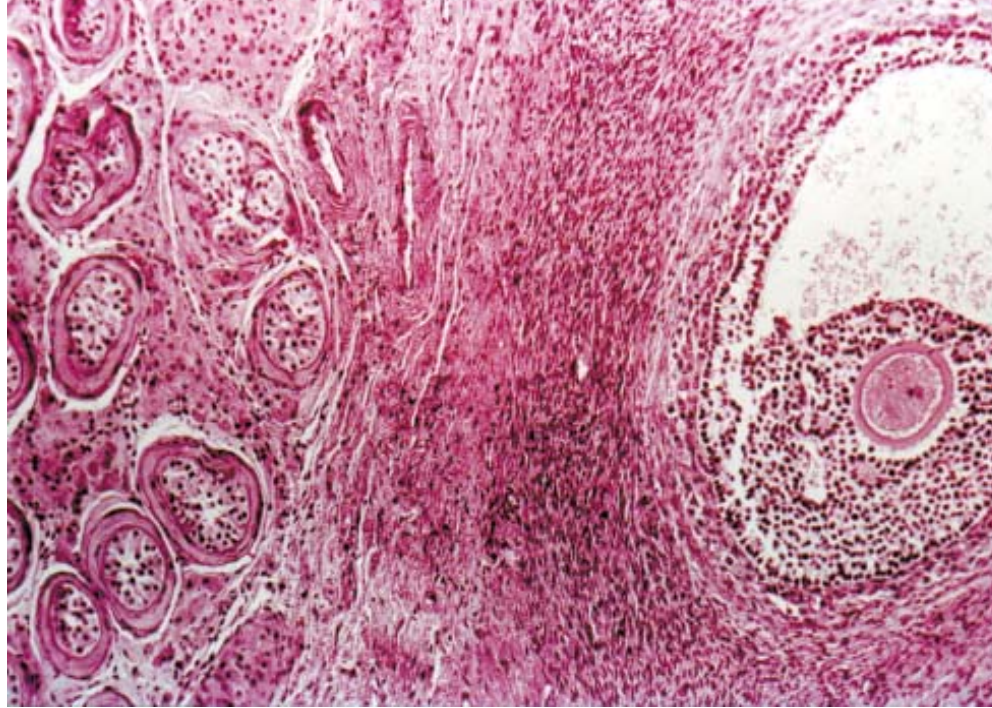
**Диференційний діагноз** проводять з травматичним спленозом.

**Ектопічна тканина простати** в яєчнику виникає з гілюсних мезонефральних залишків.

**Синдром Тернера (Шерешевського — Тернера)** — хромосомне захворювання, яке є аномалією статевої диференціації і характеризується каріотипом 45X0 або мозаїцизмом. Частота синдрому в дітей становить



**Рис. 8.15.** Атрезія фолікула (*corpus atreticum*). Гранульозні клітини втрачають зв'язок зі стінкою фолікула, порожнина фолікула вивопнюється фібробластами. Внаслідок дегенерації гранульозних і тека-клітин утворюються гіалінові еозинофільні маси



**Рис. 8.16.** Овотестис. Наявність яєчкової тканини (зліва) і яєчкової тканини з фолікулом (справа) у внутрішніх геніталіях

1:2000–1:3000 народжених живими; серед абортусів вона є значно вищою. Клінічними проявами синдрому є низький ріст, крилоподібні шийні складки, низька лінія росту волосся, низько розміщені вуха, щитоподібна грудна клітка з широко розміщеними сосками, короткий 5-й палець. Гонадні смужки мають вигляд стрічок або кілець, складаються з фіброзної тканини, яка не містить зародкових клітин. У сполучній тканині можуть виявлятися гілюсні клітини та мезонефральні залишки.

**Справжній гермафродитизм** характеризується наявністю як яєчкової (з одного боку), так і яєчкової тканини (з другого боку) або овотестиса (*ovotestis*) (рис. 8.16). Більшість справжніх гермафродитів виховуються як чоловіки. Визначення паспортної статі базується на вигляді зовнішніх геніталій.

У більшості випадків справжні гермафродити мають позитивний статевий хроматин і цитогенетичну конституцію 46XX. Гонади звичайно локалізуються в черевній порожнині; матка майже завжди наявна. Діагноз справжнього гермафродитизму базується на морфологічному підтвердженні наявності оваріальної і тестикулярної тканини.

*Овотестис* мають індивідуми з НУ-антигеном, у яких є яєчники. Ступінь розвитку мюллерових і мезонефральних проток залежить від кількості тестикулярної тканини в овотестисі та спорідненості розвитку цих систем.

Якщо кількість тестикулярної тканини значна, вона має тенденцію до опущення в лабіоскротальну ділянку і може промацуватися в пахвинному каналі. Якщо ж розвинута мюллерова система, можуть відбуватися овуляція й менструація. Тестикулярна тканина підлягає обов'язковому хірургічному видаленню у зв'язку з високим ризиком малігнізації. З яєчкової частини овотестиса можуть виникати зародковоклітинні пухлини — дисгерміноми.

## Захворювання яєчників

### Запальні захворювання

Запальні захворювання яєчників виникають рідше, ніж сальпінгіти, і в більшості випадків вони є частиною клініко-патологічної картини запальних захворювань органів таза (висхідної інфекції). Більшість запальних процесів яєчника виникає вторинно при розповсюдженні інфекції з маткових труб: етіологічні фактори аналогічні таким при сальпінгітах. Рідко запалення яєчників виникає при гематогенній дисемінації мікроорганізмів з інших місць (апендикс, сигмоподібна кишка). Запальні ураження яєчника звичайно охоплюють лише його перитонеальні поверхні.

### Бактеріальні інфекції

**Гострий оофорит** — поверхневе ураження яєчника, що інколи називають також серозно-фібринозним або фібринозним оофоритом. Гострий оофорит може супроводжувати гострий сальпінгіт. Спостерігається збільшення, гіперемія яєчника, утворюються запальний екссудат, адгезії навколо яєчника, маткових труб, прилеглої черевини.

**Лікування** полягає в антибактеріальній терапії, за необхідності (при розповсюдженій тазовій інфекції) — в лапароскопічному адгезіолізісі, санації й дрениванні черевної порожнини.

Ізольований оваріальний абсцес є більш рідкісним, ніж **тубооваріальний абсцес**. Більшість абсцесів яєчника виникають після хірургічних процедур або абортів і спричинюються змішаною бактеріальною флорою. Тубооваріальний абсцес часто білатеральний; нерідко він є ускладненням внутрішньоматкової контрацепції. Клінічна симптоматика тубооваріального абсцесу включає абдомінальний або тазовий біль, збільшення придатків матки, гарячку, піхвові виділення або кровотечі, і, інколи, дизуричні симптоми. Близько 50 % пацієнток мають в анамнезі запальні захворювання органів таза, решта випадків припадає на ускладнення субклінічної (латентної) інфекції. Рідко ту-

бооваріальний абсцес утворюється внаслідок лімфогенного розповсюдження кишкової інфекції (дивертикуліт, апендицит); післяопераційної інфекції (наприклад, при вагінальній гістеректомії) або гематогенної дисемінації.

Під час лапароскопії виявляють численні тубооваріальні фіброзні адгезії. Ускладненням абсцесу може бути його розрив з вилиттям гною в черевну порожнину і розвитком перитоніту. Тяжкими ускладненнями тубооваріального абсцесу можуть бути утворення фістул з товстою кишкою, сечовим міхуром або піхвою. В деяких випадках абсцес зазнає зворотного розвитку (резорбції і фіброзу); інколи після регресу абсцесу утворюються кісти яєчника.

**Мікроскопічне дослідження:** в абсцесі виявляють поліморфноядерні лейкоцити, лімфоцити, плазматичні клітини, гістіоцити і некротичний клітинний детрит всередині добре васкуляризованої сполучнотканинної капсули.

**Лікування** полягає в антибактеріальній терапії і, за необхідності, хірургічному втручанні. У молодих жінок з репродуктивними намірами бажане лапароскопічне консервативне хірургічне лікування.

**Хронічний оофорит** характеризується наявністю маленького яєчника з фіброзними змінами в оточенні адгезій із суміжними органами. Частим ускладненням хронічного оофориту є безплідність.

**Макроскопічне дослідження:** яєчник оточений масою численних спайок, що можуть утворювати фіброзний блок разом з матковою трубою.

**Мікроскопічне дослідження:** шар сполучної тканини розповсюджується на поверхню яєчника. Спостерігається метаплазія поверхневого епітелію (мезотелію) яєчника в кубоїдальний, циліндричний епітелій з секреторними й війчастими елементами та псамомними тільцями або в плоский епітелій.

**Лікування:** антибактеріальне і хірургічне.

**Туберкульоз яєчника** є варіантом генітального туберкульозу, хоча ураження яєчників спостерігається значно рідше (лише 10 % випадків), ніж маткових труб і ендометрія. Яєчник звичайно «підпаяний» до ампули труби. Ураження яєчника в більшості випадків обмежується його корою.

**Актиномікоз яєчника** може мати вигляд абсцесу сірого кольору, який містить гнійну зернисту тканину, оточену фіброзною стінкою. Актиномікоз яєчника звичайно є вторинним і виникає як ускладнення актиномікозу ендометрія (після абортів, при застосуванні внутрішньоматкової спіралі (ВМС) понад три роки). Близько 90 % жінок, у яких виявлені актиномікозні «сірчані гранули» при дослідженні ендометрія або цервіковагінальних мазків, можуть мати абсцес яєчника. Актиномікозні абсцеси звичайно є численними і розповсюджуються на яєчник і маткову трубу, частіше з одного боку.

При **мікроскопічному дослідженні** виявляється гранульома, у центрі якої — базофільні грампозитивні бактерії з розгалуженими філаментами, а на периферії розміщуються нейтрофіли, пінні гістіоцити, епітеліодні клітини, кілька велетенських клітин, плазмо- і лімфоцитів.

**Ксантогранулематозний оофорит (ксантогранульома)** дуже рідко виникає внаслідок хронічного абсцесу яєчника. При **мікроскопічному дослідженні** виявляють пінні гістіоцити, багатоядерні велетенські клітини, плазмоцити, нейтрофіли, фокуси некрозів і фіброзу. Інколи цей процес дифузно охоплює придатки матки.

**Сифілітичний оофорит** (яєчничова гума) є виключно рідкісним.

**Малакоплакія яєчника** — рідкісне ускладнення, яке характеризується появою на поверхні одного або обох яєчників крихких жовтих мас з осередками геморагій і некрозів і може розповсюджуватися на маткові труби, тонку і товсту кишку, симуюючи злоякісне ураження. Мікроскопічні риси ідентичні таким при малакоплакії інших локалізацій: гістіоцити з рясною еозинофільною цитоплазмою і тільцями *Michaelis — Guttman*. З метою диференційного діагнозу зі злоякісними пухлинами використовують імуногістохімічний аналіз.

## Паразитарні захворювання

**Шистосоміаз яєчника** — паразитарне захворювання, яке може бути ендемічним у деяких країнах світу. В запальний процес часто залучається маткова труба. Симптомами можуть бути болі внизу живота, збільшення придатків матки і, рідко, порушення ритму менструацій і безплідність.

**Мікроскопічне дослідження:** яйце шистосоми знаходиться всередині епітеліальної гранульоми в оточенні еозинофілів; на пізніх стадіях розвиваються різні фіброзні зміни.

**Ентеробіоз** — ураження яєчника *Enterobius vermicularis* — може бути випадковою знахідкою при оперативному втручанні. Можливе симультанне ураження тазової очеревини, що нагадує метастатичний процес. Утворюються гранульоми, які можуть піддаватися казеозним некрозам. Гельмінти жіночої статі або їхні яйця звичайно локалізуються в оточенні еозинофілів. Гельмінти можуть мігрувати з промежини інтраканалікулярним шляхом і досягати черевної порожнини.

**Грибкова (мікотична) інфекція** рідко спостерігається в яєчнику, навіть у пацієнток з дисемінованим захворюванням. Етіологічними факторами тубооваріального абсцесу можуть бути *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidium* та *Aspergillus*. Захворювання пов'язують з внутрішньоматковою контрацепцією. Описані випадки розриву грибкових абсцесів яєчника з розвитком тазового перитоніту.

**Гранульома** — реакція яєчника на сторонні матеріали, може інтраопераційно імітувати злоякісне захворювання. Ізольована палісадоподібна гранульома часто є мікроскопічною знахідкою і виникає у відповідь на будь-які оперативні втручання на яєчниках у минулому. Гранульоми звичайно є численними і можуть бути білатеральними.

**Мікроскопічне дослідження:** виявляється центральна зона некрозу або гіалінізації, оточена частоколом з мультіядерних гістіоцитів та інших запальних клітин

— лімфоцитів, плазматичних клітин, еозинофілів. У деяких випадках утворюється фіброзна псевдокапсула. Інколи гранульоми, які містять карбоновий (вуглецевий) пігмент, можуть утворюватись у відповідь на електрокаутеризацію або лазерну фульгурацію тканини яєчника.

*Диференційний діагноз* проводять з некротичним псевдоксантоматозним вузлом й ендометріозом.

У рідкісних випадках гранульоми в яєчниках можуть виявлятися при системних хворобах (саркоїдоз, хвороба Крона).

## Пухлиноподібні ураження

### Функціональні кісти

До функціональних кіст яєчника належать фолікулярні кісти, кісти жовтого тіла і текалютеїнові кісти.

**Фолікулярна кіста.** Солітарні фолікулярні кісти є найбільш частими у невагітних жінок репродуктивного віку, особливо в перші роки після менархе і в останні роки перед менопаузою; вони рідко виявляються в жінок у постменопаузальному періоді. Інколи фолікулярні кісти можуть виникати у дітей (як компонент синдрому *McCune — Albright*). У новонародженої можливо виникнення фолікулярної кісти, її перекручування, розрив або крововилив у порожнину кісти.

Фолікулярні кісти можуть бути поодинокими або численними і варіюють за розмірами від кількох міліметрів до 15 см, але рідко перевищують 8 см у діаметрі (рис. 8.17). Навіть нормальний фолікул може ставати фізіологічно кістозним. Кістозне утворення діаметром понад 2,5–3 см вважають фолікулярною кістою, менше 2–2,5 см — кістозним фолікулом.

*Етіологія і патогенез.* Фолікулярні кісти не є неопластичними (пухлинними) ураженнями; їх утворення вважають наслідком аномальної секреції гонадотропінів. Вони утворюються при тимчасових варіаціях нормального фізіологічного процесу. Фолікулярні кісти можуть виникати як внаслідок відсутності розриву зрілого домінантного фолікула (персистенція фолікула), так і нормального процесу атрезії незрілого фолікула. В останньому випадку неповністю розвине-

ний фолікул втрачає здатність до реабсорбції фолікулярної рідини. Деякі фолікулярні кісти припиняють продукувати естрогени, інші продовжують їхню секрецію завдяки функціонуванню гранульозних клітин. Численні фолікулярні кісти, вистелені лютеїнізованими клітинами, розвиваються при екзогенному або ендогенному зростанні рівня гонадотропінів.

*Клініка і діагностика* може характеризуватися порушенням ритму менструацій або аномальними матковими кровотечами (у зв'язку зі збільшенням рівня естрогенів), болем внизу живота, збільшенням яєчника, що потребує диференційної діагностики з неопластичним процесом. Характерним синдромом, асоційованим з фолікулярними кістами, є регулярний менструальний цикл зі збільшеним міжменструальним інтервалом, який настає за епізодами менорагії. Але більшість фолікулярних кіст є безсимптомними і діагностуються лише при ультрасонографії. Внаслідок своєї тонкої стінки кісти можуть розриватися під час гінекологічного обстеження, але рідко спричиняють значну кровотечу. Ультрасонографічне дослідження допомагає відрізнити фолікулярну кісту від кістозного утворення складної структури, підозрілого на пухлинний процес.

*Макроскопічне дослідження:* фолікулярна кіста розміщується в корі яєчника. Вона є напівпрозорою, гладкою, тонкостінною, виповненою водяною світлою або трохи забарвленою рідиною, яка може містити домішки крові. Деякі так звані прості кісти в жінок у репродуктивному періоді можуть являти собою кінцеву стадію розвитку фолікулярних кіст. Якщо порожнини кіст заповнює кров із васкуляризованої теки, фолікулярні кісти перетворюються на фолікулярні гематоми. При невеликому порушенні цілості капсули рідини під тиском б'є струменем з фолікулярної кісти.

*Гістопатологічне дослідження:* стінка кісти вистелена щільно розміщеними круглими гранульозними клітинами й лютеїнізованими веретеноподібними клітинами внутрішньої теки, які локалізуються глибоко в стромі (рис. 8.18). Гранульозні клітини також можуть зазнавати лютеїнізації. В деяких кістах їх важко розпізнати внаслідок пресорної атрофії; виявляється лише шар гіалінізованої сполучної тканини.

*Диференційний діагноз* інколи проводять з гранульозоклітинними пухлинами.

Рис. 8.17. Велика фолікулярна кіста яєчника





**Рис. 8.18.** Фолікулярна кіста. Порожнину кісти вистилають кілька шарів гранульозних клітин

Лікування при невеликих безсимптомних кістах є консервативним (спостереження або застосування комбінованих оральних контрацептивів протягом щонайменше 1–2 міс). Більшість фолікулярних кіст регресують спонтанно шляхом реабсорбції або безсимптомного розриву через 4–8 тижнів від моменту встановлення діагнозу. Близько 80 % фолікулярних кіст діаметром 4–6 см регресують внаслідок застосування оральних контрацептивів. Але персистуючі кісти потребують оперативного втручання (лапароскопічна цистектомія), в тому числі з метою диференційної діагностики з пухлиною яєчника. Якщо діаметр кісти збільшується або залишається стабільним протягом більш ніж 10 тижнів, слід виключити пухлинний процес. Визначення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ) інколи може бути корисним для оцінки характеру патологічного процесу.

**Великі солітарні лютеїнізовані фолікулярні кісти вагітності й нуерперію** можуть бути діагностовані під час кесаревого розтину або першого післяпологового обстеження і не супроводжуються ендокринними порушеннями. Їх розмір може досягати 8–25 см; вони звичайно однобічні, тонкостінні й містять водяну рідину.

**Мікроскопічне дослідження:** стінка кісти вистелена одним або кількома шарами лютеїнізованих гранульозних і тека-клітин, які часто мають схожий вигляд. Клітини характеризуються рясною еозинофільною або, менш часто, вакуолізованою цитоплазмою. Вони демонструють локальний ядерний плеоморфізм і гіперхромазію. Мітози відсутні.

**Диференційний діагноз** у деяких випадках проводять з гранульозоклітинними пухлинами.

**Лікування.** Ці кісти підлягають оперативному лікуванню; післяопераційний період звичайно неускладнений.

**Кісти жовтого тіла.** Під кістою жовтого тіла розуміють його збільшення понад 3 см в діаметрі (рис. 8.19–8.21). Ці кісти виникають внаслідок центрального крововиливу в жовте тіло. Кісти жовтого тіла є менш частими, ніж фолікулярні, але вони мають більше клінічне значення. Ці кісти рідко виникають у новонароджених і в постменопаузі.

**Етіологія і гистогенез.** Кісти жовтого тіла можуть бути асоційовані як з нормальною ендокринною функцією яєчників, так і з тривалою секрецією прогестерону. Кіста жовтого тіла розвивається зі зрілого граа-



**Рис. 8.19.** Кіста жовтого тіла з крововиливом



Рис. 8.20. Кіста жовтого тіла. Геморагії в стінці кісти

фового фолікула. Інтрафолікулярна кровотеча не виникає під час овуляції. Але на 2–4 дні пізніше, протягом стадії васкуляризації жовтого тіла, тонкостінні капіляри з внутрішньої теки інвазують шар гранульозних клітин. Спонтанний, але обмежений крововилив вповнює центральну порожнину дозріваючого жовтого тіла. Поступово ця кров абсорбується й утворюється невеликий кістозний простір. Якщо відбувається інтенсивна кровотеча, кістозний простір розширюється. У разі раптової кровотечі під впливом різкого зростання внутрішнього тиску може відбутися розрив кісти. За відсутності розриву розмір кісти жовтого тіла збільшується від 3 до 10–15 см. Якщо кістозна порожнина персистує, кров заміщується світлою рідиною й утворюється гормонально неактивна *кіста білого тіла*. Кісти жовтого тіла вагітності звичайно мають розміри від 3 до 5 см з центральною порожниною і займають щонайменше 50 % об'єму яєчника.

**Клініка і діагностика.** Кісти жовтого тіла можуть бути безсимптомними або супроводжуватися порушенням ритму менструацій, менорагією або аменореєю, болем внизу живота з ураженого боку. Залежно від кількості прогестерону, що секретується кістою, менструації можуть бути нормальними або затримуватись

на кілька днів або тижнів з подальшою менорагією. Збільшений яєчник звичайно болісний під час гінекологічного обстеження. При розриві кісти виникає масивна внутрішньочеревна кровотеча з симптомами гострого живота. Передувати розриву кісти можуть статевий акт, травма, фізичні вправи, гінекологічне дослідження.

Класичною тріадою клінічних симптомів кісти жовтого тіла є:

- 1) затримка нормальної менструації з подальшими кров'янистими виділеннями;
- 2) біль внизу живота з одного боку;
- 3) болісність придатків при пальпації.

**Диференційний діагноз** проводять з перекрученням кісти, порушеною позаматковою вагітністю (тест з  $\beta$ -ХГ, трансвагінальна ультрасонографія). Класична клінічна тріада ектопічної вагітності включає:

- 1) аномальну менструацію або затримку нормальної менструації;
- 2) кров'яністі виділення;
- 3) односторонній тазовий біль.

Епізоди кровотечі, на відміну від позаматкової вагітності, звичайно не повторюються. Кровотеча виникає між 20-м і 26-м днями менструального циклу; ці

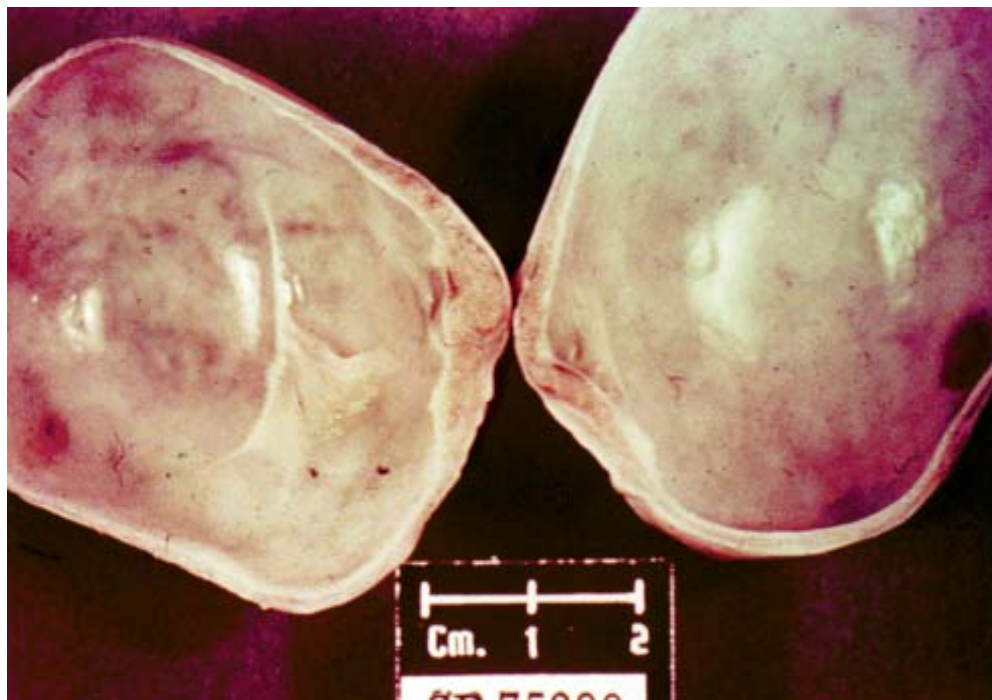
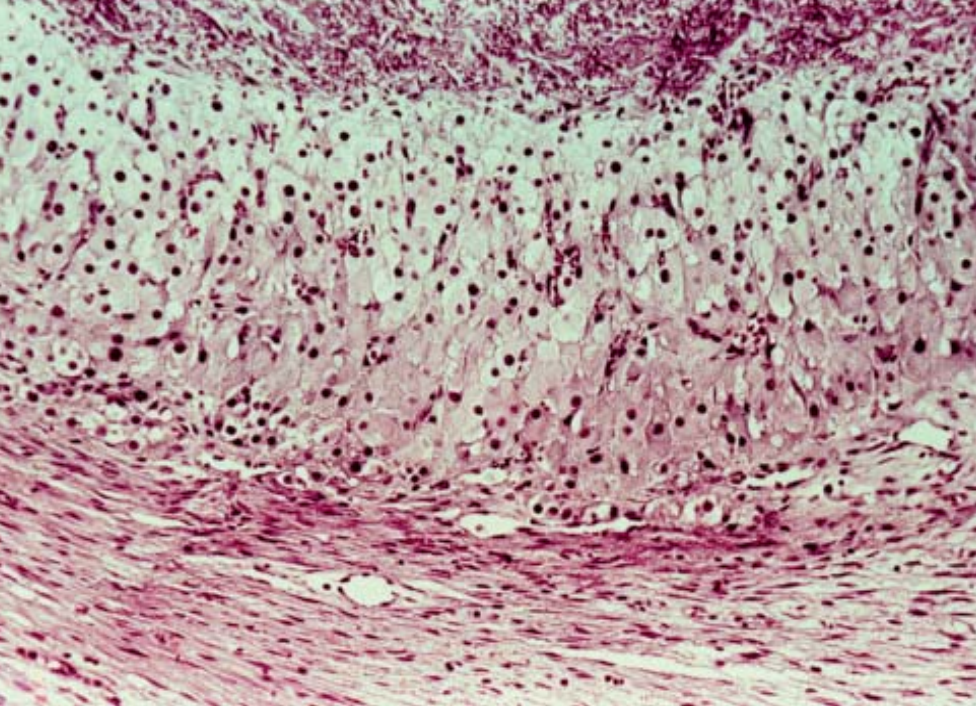


Рис. 8.21. Кіста жовтого тіла. Гладка блискуча вистілка кісти



**Рис. 8.22.** Залишки кісти жовтого тіла. Помітні зони геморагії, оточені лютеїновими клітинами

пацієнтки мають понад 30 % ризик утворення кісти жовтого тіла з геморагією в наступному циклі.

**Макроскопічне дослідження:** середній діаметр кіст жовтого тіла близько 4 см, вони мають гладку поверхню (див. рис. 8.21) і, залежно від характеру геморагії (гостра чи хронічна), червоний або коричнюватий колір. На розрізі виявляється типова зморщена товста жовто-оранжева стінка кісти з порожниною, що містить кров (згусток крові) або фібрин. При тривалій персистенції кісти жовтого тіла (хронічна кіста жовтого тіла) стінка її набуває сіро-білого забарвлення.

**Мікроскопічне дослідження:** стінка кісти вистелена великими лютеїнованими гранульозними клітинами, які на периферії перериваються клинами менш лютеїнованих клітин внутрішньої теки (рис. 8.22). При тривалій персистенції кісти жовтого тіла полігональні лютеїновані клітини часто піддаються пресорній атрофії.

**Лікування** кісти жовтого тіла за відсутності її розриву може бути консервативним (оральні контрацептиви) або оперативним, бажано лапароскопічним (при великих симптомних кістах). При розриві кісти показано хірургічне лікування (цистектомія). З метою профілактики повторних кіст жовтого тіла рекоменду-

ють післяопераційне призначення комбінованих оральних контрацептивів.

**Текалютеїнові кісти** (*hyperreactio luteinalis*) є найменш частими серед усіх трьох типів кіст яєчника. На відміну від кіст жовтого тіла, текалютеїнові кісти майже завжди є білатеральними і спричинюють помірне або значне збільшення яєчників (рис. 8.23). Близько 50 % випадків міхурового заносу і 10 % хоріокарцином асоційовані з двобічними текалютеїновими кістами.

Стан, пов'язаний зі збільшенням яєчників внаслідок утворення численних лютеїнованих фолікулярних кіст вторинно до стимуляції хоріонічним гонадотропіном, дістав назву *hyperreactio luteinalis*. Близько 60 % випадків *hyperreactio luteinalis*, які не асоційовані з гестаційною трофобластичною хворобою, розвиваються при нормальній одноплідній вагітності.

**Етіологія і гистогенез.** Текалютеїнові кісти виникають при масивній або тривалій стимуляції яєчника ендогенними або екзогенними гонадотропінами. У цих пацієнток під дією хоріонічного гонадотропіну (ХГ), що продукується трофобластом, відбувається лютеїнізація клітин зрілих, незрілих й атретичних фолікулів. Такі кісти можуть виявлятися в останні місяці вагіт-



**Рис. 8.23.** Текалютеїнові кісти. Значне збільшення яєчників



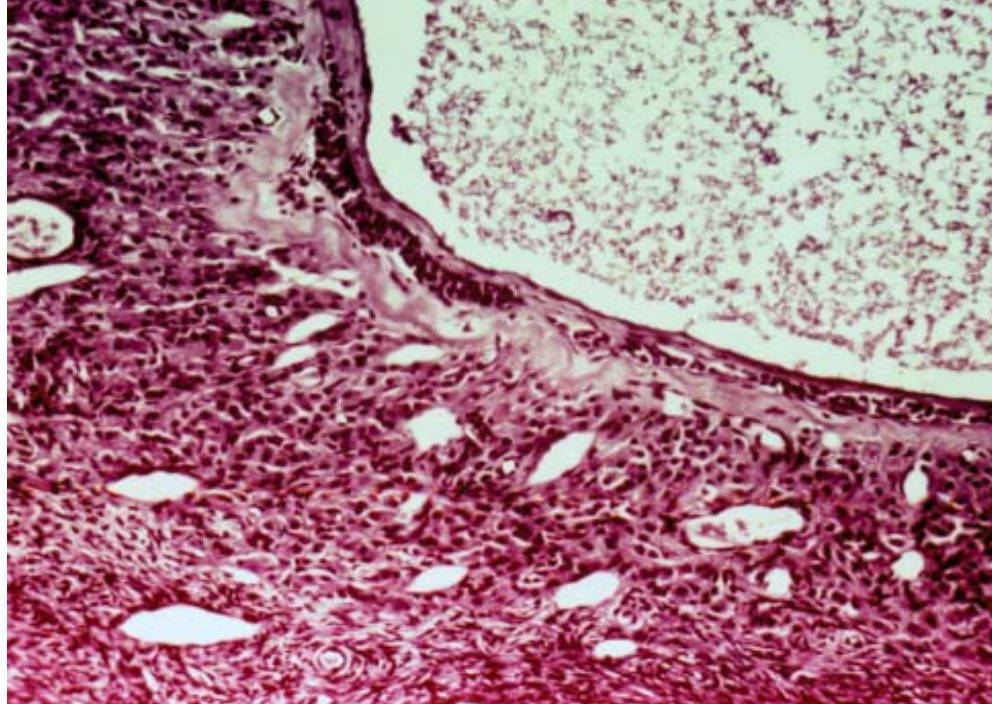


Рис. 8.24. Текалютеїнова кіста (*hyperreactio luteinalis*). Лютеїнізація текаклітин

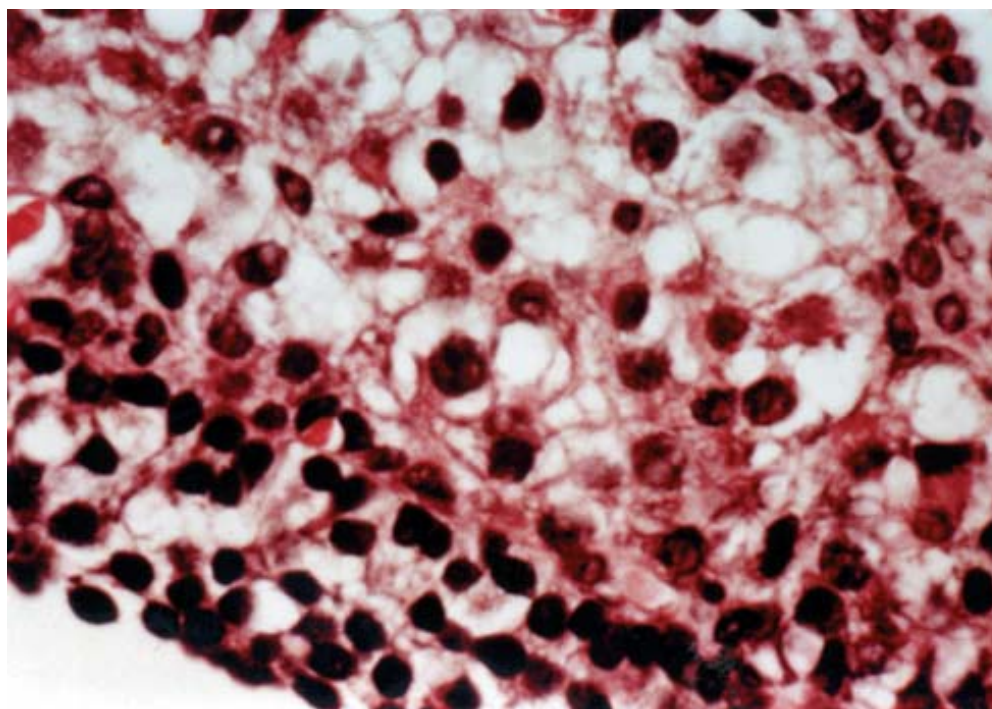


Рис. 8.25. Текалютеїнова кіста. Гіперпластичні лютеїнізовані гранульозні клітини і текоцити

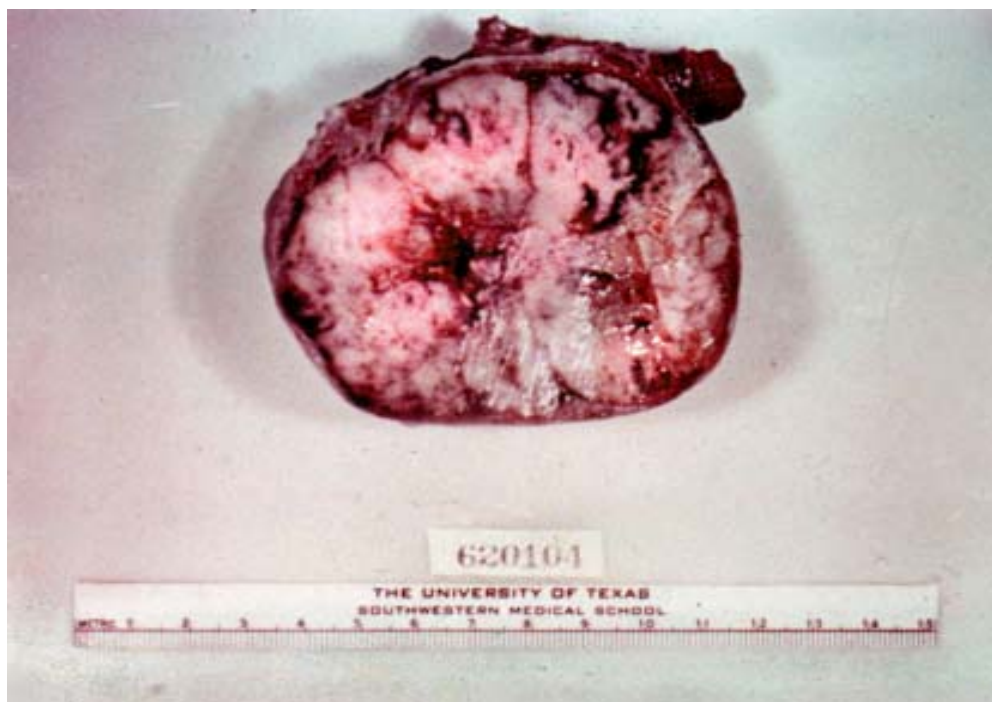


Рис. 8.26. Лютеома вагітності. Чітко окреслений вузол округлої форми, коричневатого забарвлення

ності, яка ускладнюється діабетом, резус-конфліктом, великою плацентою; при багатоплідній вагітності. Можливо виникнення *hyperreactio luteinalis* у новонародженої (вторинно внаслідок трансплацентарної дії материнських гонадотропінів). Інколи ці кісти виникають у дівчат з ювенільним гіпотиреоїдизмом. Ятрогенна *hyperreactio luteinalis* може розвинути у пацієнток внаслідок медикаментозної стимуляції овуляції, звичайно з використанням ФСГ і ХГ або кломіфену (*синдром гіперстимуляції яєчників*). Синдром виникає після овуляції й у разі настання вагітності є особливо тяжким. Вважають, що синхронна дія  $\alpha$ -субодиниці тиреотропного гормону ( $\alpha$ -ТТГ), ФСГ і ХГ викликає відповідь яєчників внаслідок біологічної подібності цих гормонів.

**Клініка і діагностика.** Текалютеїнові кісти можуть бути безсимптомними або, при великих розмірах, викликати відчуття тиску в порожнині таза. Кісти звичайно виявляють при гінекологічному та ультразвукографічному обстеженні. Лише в 1 % випадків можливе перекручування або розрив кісти з внутрішньочеревною кровотечею.

При тяжкій формі синдрому гіперстимуляції яєчників (у програмах допоміжної репродукції) *hyperreactio luteinalis* може супроводжуватись асцитом, інколи гідротораксом, збільшенням живота. У цьому разі спостерігається підвищення рівнів естрогенів, прогестерону і тестостерону в сироватці крові. Гемоконцентрація з вторинною олігурією і тромбоемболічним феноменом є життєво небезпечними ускладненнями.

Текалютеїнові кісти можуть персистувати протягом кількох тижнів, навіть після нормалізації рівня ХГ. У 15 % пацієнток з *hyperreactio luteinalis*, не пов'язаною з гестаційною трофобластичною хворобою, може виникати вірилізація; маскулінізація новонароджених не відбувається. Рівень тестостерону в сироватці крові цих пацієнток підвищений, як і у невірилізованих жінок з гестаційною трофобластичною хворобою.

**Макроскопічне дослідження:** яєчники можуть збільшуватися до 20–35 см в діаметрі внаслідок утворення численних білатеральних кіст сіруватого або синюватого кольору, які містять світлу або троху забар-

лену чи геморагічну рідину (див. рис. 8.23). Зовнішня поверхня яєчників має часточковий вигляд; сотні тонкостінних кіст надають яєчникам вигляду медових стільників.

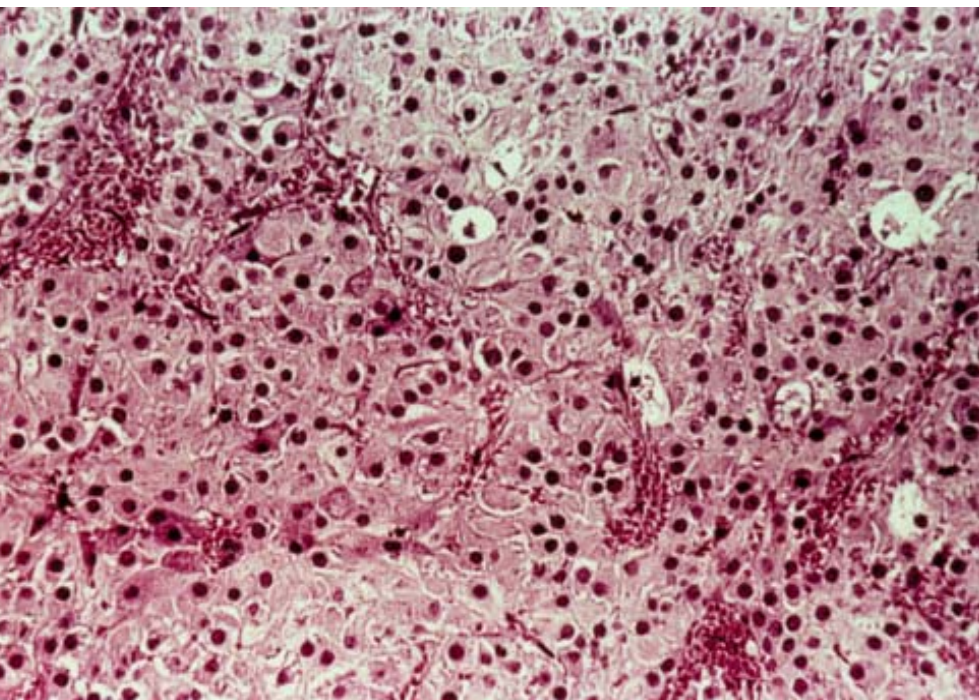
**Мікроскопічне дослідження:** виявляються численні великі фолікулярні кісти, вистелені клітинами внутрішньої теки і, меншою мірою, лютеїнованими гіперпластичними гранульозними клітинами (рис. 8.24–8.25). Типовим є набряк внутрішньої теки і міжфолікулярної стромы. Строма інколи містить лютеїновані клітини. При синдромі гіперстимуляції яєчників відмічаються схожі гістологічні риси; інколи виявляють одне або кілька жовтих тіл.

**Лікування** консервативне, враховуючи, що текалютеїнові кісти поступово спонтанно регресують протягом вагітності або через 6 місяців і більше після пологів. У пацієнток із гестаційною трофобластичною хворобою кісти регресують через 2–12 тижнів після евакуації вмісту матки, але інколи тривало персистують. Якщо ці кісти виявляються при кесаревому розтині, їх не слід піддавати пункції або резекції у зв'язку з можливістю неконтрольованої кровотечі.

Оперативне втручання при *hyperreactio luteinalis* та синдромі гіперстимуляції яєчників стає необхідним лише для видалення некротичної тканини, контролю за кровотечею або для зменшення продукції андрогенів у вірилізованих пацієнток.

Станом, пов'язаним з тека-лютеїновими кістами, вважають так звану **лютеому вагітності**. Це захворювання розвивається звичайно у третій-четвертій декаді життя, 80 % пацієнток становлять багатородящі жінки. Фактором ризику є чорна раса.

Цей рідкісний ненеопластичний процес пов'язаний зі специфічною доброякісною гіперпластичною реакцією текалютеїнових кіст яєчника. В більшості випадків захворювання є безсимптомним, але у 25–30 % жінок у другій половині вагітності можуть розвинути-ся гірсутизм і вірилізація; у 70 % цих випадків спостерігається маскулінізація зовнішніх геніталій новонародженої дівчинки. В плазмі крові зростає рівень андрогенів, в тому числі тестостерону. Лютеома вагітності може випадково виявлятися під час кесаревого розтину.



**Рис. 8.27.** Лютеома вагітності. Багатогранні клітини з зернистою або везикулярною ацидофільною цитоплазмою

**Макроскопічне дослідження:** в яєчнику утворюються чітко окреслені м'ясисті вузли коричневого або червоно-коричнюватого кольору, які можуть бути солідними або, рідше, кістозними (рис. 8.26). Інколи трапляються фолікули зі світлим або колоїдоподібним вмістом. Розмір лютеом варіює від мікроскопічного до більш ніж 20 см у діаметрі (середній розмір 6,6 см). Лютеома ніколи не виникає з жовтого тіла вагітності. Близько 50 % лютеом вагітності є численними і 30 % — білатеральними.

**Мікроскопічне дослідження:** виявляються солідні маси уніформних полігональних лютеїнізованих клітин середніх розмірів, лютеїнізовані гранульозні клітини та лютеїнізовані тека-клітини сусідніх фолікулів (рис. 8.27). Клітини мають рясну еозинофільну цитоплазму з центральним поверхнево розміщеним, дещо плеоморфним і гіперхромним ядром і виразними ядерцями. Мітотичні фігури (до 7 в 10 полях зору) можуть бути аномальними. Інколи відзначаються балоноподібна дегенерація цитоплазми і внутрішньоклітинні колоїдні краплини. Пухка строма складається з ретикулінових волокон, які оточують групи клітин.

Лютеома вагітності спонтанно регресує після пологів; розміри яєчників і сироватковий рівень андрогенів нормалізуються протягом кількох тижнів.

**Гранульозоклітинна проліферація при вагітності** може бути випадковою знахідкою в яєчниках вагітних і, рідко, невагітних жінок і новонароджених. Проліферація звичайно численна і спостерігається в атретичних фолікулах, які оточені товстим шаром лютеїнізованих тека-клітин. Гранульозні клітини можуть бути організовані в солідні, острівцеві, мікрофолікулярні або трабекулярні структури, містять невиразну цитоплазму і жолобкові ядра. Інколи проліферуючі клітини можуть нагадувати маленькі Сертолі-клітинні пухлини з солідною тубулярною структурою й помірною кількістю вакуолізованої цитоплазми, яка може містити ліпіди.

**Ектопічна децидуальна реакція** в яєчниках може бути відповіддю на гормональний вплив вагітності (з 9-го тижня до закінчення вагітності). Інколи оваріальна ектопічна тканина асоційована з трофобластичною

хворобою, лікуванням прогестинами, гормонально активними яєчковими і наднирковозалозними захворюваннями. Вона може розвинути після опромінення таза, інколи виявляється як ідіопатична знахідка в жінок у пре- і постменопаузі. Оваріальна децидуальна реакція звичайно є мікроскопічною і складається з рудувато-коричнюватих вузлів на поверхні яєчника і, рідко, з великих м'яких геморагічних мас. Децидуальна реакція також виникає в поверхневій кірковій стромі, у періоваріальних спайках і, інколи, в мозку яєчника.

### Синдром полікістозних яєчників

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — захворювання центрально-гіпоталамічного генезу, яке характеризується тонічним підвищенням рівня лютропіну, або ЛГ. Типовими ознаками СПКЯ є овуляторна дисфункція (хронічна ановуляція), клінічні прояви гіперандрогенії та (або) гіперандрогенемії при виключенні супровідних розладів, наприклад, природженого дефіциту гідроксилази з пізнім початком. Дискусійним залишається питання, чи є необхідною наявність специфічних морфологічних змін у полікістозних яєчниках для визначення діагнозу СПКЯ.

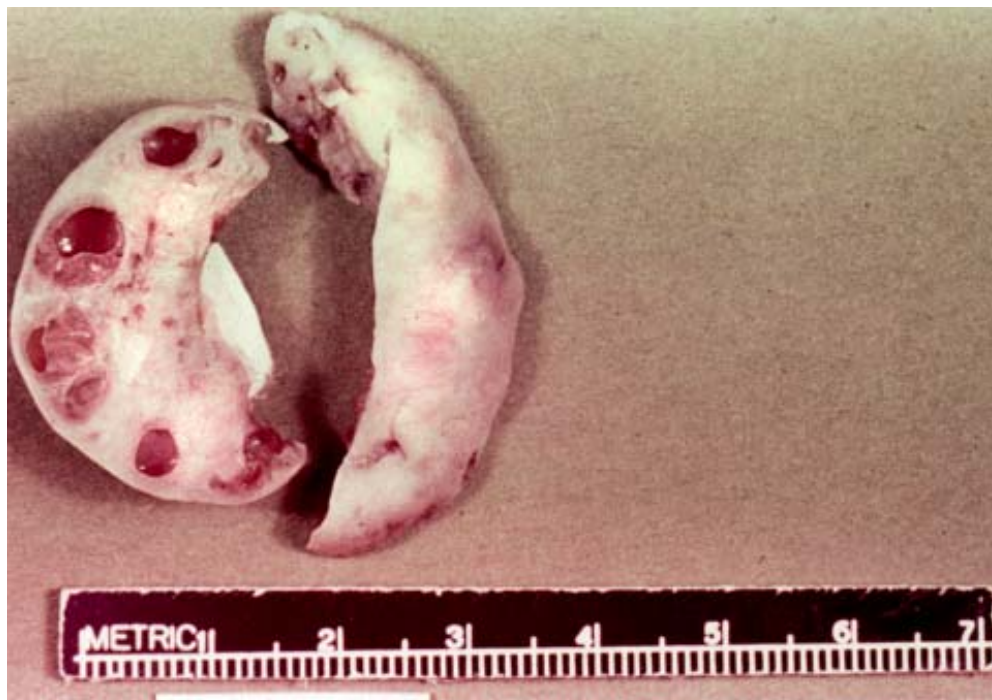
Хворобу полікістозних яєчників вперше було описано у 1935 році *Stein i Leventhal* (синдром Штейна — Левенталя) як тріаду класичних симптомів: аменорея, гірсутизм й ожиріння в асоціації зі збільшеними яєчниками, які мають численні фолікулярні кісти в корі та стовщени капсулу (рис. 8.28).

**Частота** СПКЯ в популяції становить 3–5 %.

**Етіологія і патогенез.** Етіологія ендокринних аномалій при СПКЯ остаточно не з'ясована. Вважають, що спадковість, центральні порушення продукції катехоламінів, психологічний стрес, резистентність до інсуліну можуть відігравати суттєву роль у патогенезі СПКЯ. Проте чітких доказів щодо первинної ролі будь-якого з цих порушень немає.

Синдром полікістозних яєчників вважають ендокринним захворюванням, що починається невдовзі після менархе і полягає в аномальній секреції гонадотропінів, спричиненій як підвищенням амплітуди пульсації гонадотропін-релізінг-гормону (ГнРГ), так і зро-

**Рис. 8.28.** Полікістозні яєчники. Численні маленькі (близько 1 см) фолікулярні кісти в корі збільшеного яєчника, стовщення білкової оболонки



станням чутливості гіпофіза до дії ГнРГ. Така аномалія призводить до підвищення рівня ЛГ у 2/3 пацієнток з цим синдромом. Після болюсного викиду ГнРГ спостерігається надмірна реакція ЛГ, на відміну від ФСГ. Крім того, зростає рівень циркулюючих яєчникових і наднирковозалозних андрогенів. Рівень тестостерону в сироватці крові коливається від 0,7 до 1,2 нг/мл, а рівень андростендіону — від 3 до 5 нг/мл. Отже, підвищення рівня ЛГ й андростендіону при низьких значеннях ФСГ мають високу чутливість і специфічність щодо СПКЯ. Крім того, кожна друга пацієнтка з цим синдромом має підвищений рівень дегідроепіандростерон сульфату (ДГЕАС > 4 мкг/мл).

Хоча майже всі пацієнтки з СПКЯ мають підвищений рівень сироваткових андрогенів, вважають, що виразність гірсутизму залежить від ступеня периферичної конверсії цих андрогенів за допомогою 5 $\alpha$ -редуктази в більш сильний андроген дегідротестостерон (ДГТ). Індикатором цього процесу є підвищений рівень циркулюючого 3 $\alpha$ -діол-Г. Пацієнтки з СПКЯ без гірсутизму мають підвищений рівень циркулюючого тестостерону та (або) ДГЕАС, але нормальні значення 3 $\alpha$ -діол-Г. Рівень ЛГ звичайно вище 15 мМО/мл; співвідношення ФСГ/ЛГ > 3, в тому числі для імунореактивних ЛГ і ФСГ. Рівень адренкортикотропного гормону (АКТГ) у цих жінок є нормальним. Втім виявлено, що у деяких жінок інфузія АКТГ викликає надмірну відповідь ДГЕАС, що свідчить про зростання чутливості до АКТГ ретикулярної зони надниркових залоз, тобто про участь надниркових залоз в патогенетичних механізмах СПКЯ.

Додатково до зростання рівня циркулюючих андрогенів, у таких пацієнток виявлено збільшення концентрації біологічно активного естрадіолу, хоча загальний рівень циркулюючого естрадіолу може не підвищуватися. Зростання вмісту вільного естрадіолу спричинюється зменшенням концентрації стероїдзв'язуючого глобуліну, який продукується первинно при зростанні рівня андрогенів і вторинно — внаслідок ожиріння у цих пацієнток. Збільшення рівня біологічно активного естрадіолу може стимулювати зростання пульсації ГнРГ і спричинювати підвищення рівня ЛГ й ановуляцію. Крім того, знижений рівень стероїдзв'язуючого глобуліну сприяє зростанню біологічно активної фракції циркулюючих андрогенів (рис. 8.29).

Близько 20 % жінок із СПКЯ мають трохи підви-

щений рівень пролактину (20–30 нг/мл). Це, можливо, пов'язано зі збільшенням пульсації ГнРГ і (або) відносним дефіцитом допаміну.

Чітко встановлено, що у більшості пацієнток із СПКЯ відзначається певний ступінь інсулінової резистентності. Інсулін й інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) посилює продукцію андрогенів яєчниками шляхом потенціювання стимулювальної дії ЛГ на яєчникову секрецію андростендіону і тестостерону. Високий рівень зв'язування інсуліну рецепторами ІФР-1 є результатом гомологічності рецепторів ІФР-1 та інсулінових рецепторів. Гранульозні клітини також продукують ІФР-1 і ІФР-зв'язуючі протеїни. Наслідком цієї локальної продукції ІФР-1 і ІФР-зв'язуючих протеїнів є паракринний контроль за збільшенням ЛГ-стимуляції, а також продукції андрогенів тека-клітинами у жінок із СПКЯ. У зв'язку з тим, що рівень ІФР-зв'язуючого протеїну у пацієнток із СПКЯ низький, рівень біодоступного ІФР-1 зростає, що в комбінації з ЛГ стимулює вироблення тека-клітинами андрогенів. Резистентність до інсуліну і, як наслідок, гіперінсулінемія також стимулюють продукцію андрогенів яєчниками.

Експериментально було встановлено, що навантаження андрогенами (андрогенний експес) не призводить до аномальної секреції інсуліну. Незрозуміло, чому жінки зі СПКЯ мають резистентність до інсуліну, тимчасом як здорові жінки цього ж віку і маси тіла, але без СПКЯ, не виявляють інсулінорезистентності. Гіперінсулінемія відзначається у пацієнток із СПКЯ з ожирінням або без нього, але лише пацієнтки з ожирінням і СПКЯ здебільшого мають порушену толерантність до глюкози. Негативний ефект ожиріння і СПКЯ на інсулінорезистентність сумується. Існує думка, що первинно гіперінсулінемія спричинює гіперандрогенізм у пацієнток із СПКЯ. Призначення антигіперглікемічних препаратів, наприклад метформіну, знижує рівні інсуліну й сироваткових андрогенів.

Отже, хоча яєчники при СПКЯ продукують надмірну кількість андрогенів, особливо андростендіону, в них відсутні природні ендокринні аномалії. Зростання пульсації ГнРГ спричинює тонічне підвищення рівня ЛГ, що, в свою чергу, стимулює стромальну тканину до продукції більшої кількості андростендіону та інших андрогенів, і, в свою чергу, призводить до передчасної атрезії фолікулів. Крім цього, в яєчниках відзначається дефіцит ароматази, що зменшує оваріальну

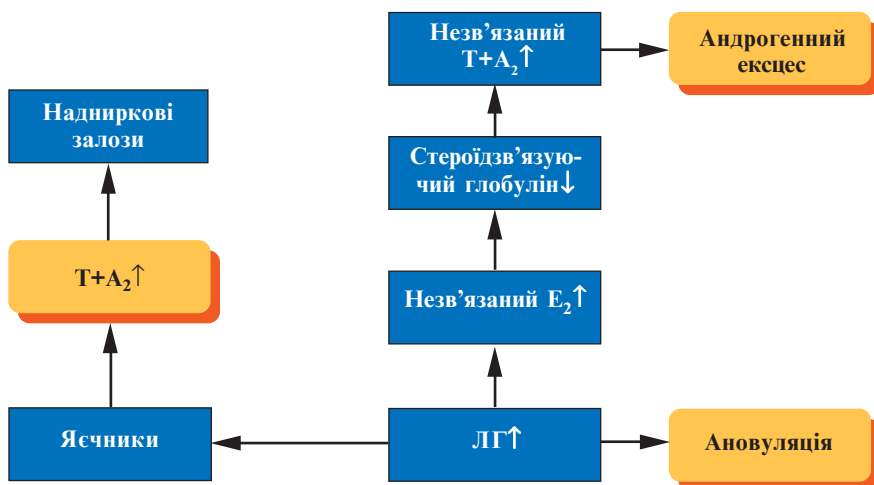


Рис. 8.29. Механізм можливої ролі наднирковозалозних андрогенів у розвитку андрогенного експесу й ановуляції: A<sub>2</sub> — андростендіол; T — тестостерон



рис. 8.28). Але ці морфологічні характеристики не є патогномонічними для СПКЯ. Вони також спостерігаються у пацієнток із синдромом Кушинга (Іценко — Кушинга), природженою гіперплазією кори і деякими пухлинами надниркових залоз.

**Гістопатологічне дослідження:** фолікулярні кісти вистелені тонким шаром нелютеїнізованих гранульозних клітин і звичайно товстим шаром лютеїнізованих клітин внутрішньої теки, які можуть розміщуватися навколо атретичних фолікулів (*фолікулярний гіпертекоз*) (рис. 8.31). Деякі лютеїнізовані стромальні клітини виявляються в більшості випадків, що нагадує картину стромального гіпертекозу. Зовнішня кора типова є гіпоцелюлярною, фібротизованою і містить численні, часто товстостінні кровоносні судини. Інколи виявляють супровідні пухлини яєчників різних типів.

**Диференційний діагноз.** Інколи полікістозні яєчники, які нагадують СПКЯ, виявляють у дівчаток у препубертатному і пубертатному періодах, а також у дівчат після 20 років з первинним гіпотиреоїдизмом. Диференційну діагностику проводять зі стромальним гіпертекозом.

**Лікування СПКЯ** залежить від клінічних проявів синдрому (гірсутизм, безплідність або аменорея чи дисфункціональні маткові кровотечі) і репродуктивних намірів. Якщо вагітність не є бажаною, методом вибору є призначення комбінованих оральних контрацептивів. Вживання оральних стероїдних контрацептивів (з низькодозованим естрогенним компонентом і слабким антиандрогенним прогестинним компонентом) сприяє зниженню рівня ЛГ і циркулюючого тестостерону і збільшує рівень стероїдв'язуючого глобуліну. Альтернативою може бути лікування аналогами ГнРГ, але воно не перериває патофізіологічний ланцюг СПКЯ (після відміни препаратів рівень гонадотропнів і андрогенів повертається до початкового). У разі аномальної толерантності до глюкози пацієнткам рекомендують редуційну дієту і фізичні вправи для запобігання або відстрочення розвитку цукрового діабету.

Пацієнткам, які бажають вагітності, призначають лікування, спрямоване на індукцію овуляції (кломіфенцитрат або гонадотропіни). При підвищеному рівні ДГЕАС додатково призначають 0,5 мг дексаметазону на ніч разом з кломіфенцитратом. Кломіфенрезистент-

ним хворим із СПКЯ рекомендують оперативне (лапароскопічне) лікування (часткова оваріальна електрокаутеризація або лазерна деструкція), яке майже повністю витіснило традиційну кліноподібну резекцію яєчників. Після часткової оваріальної деструкції рівень андрогенів звичайно нормалізується.

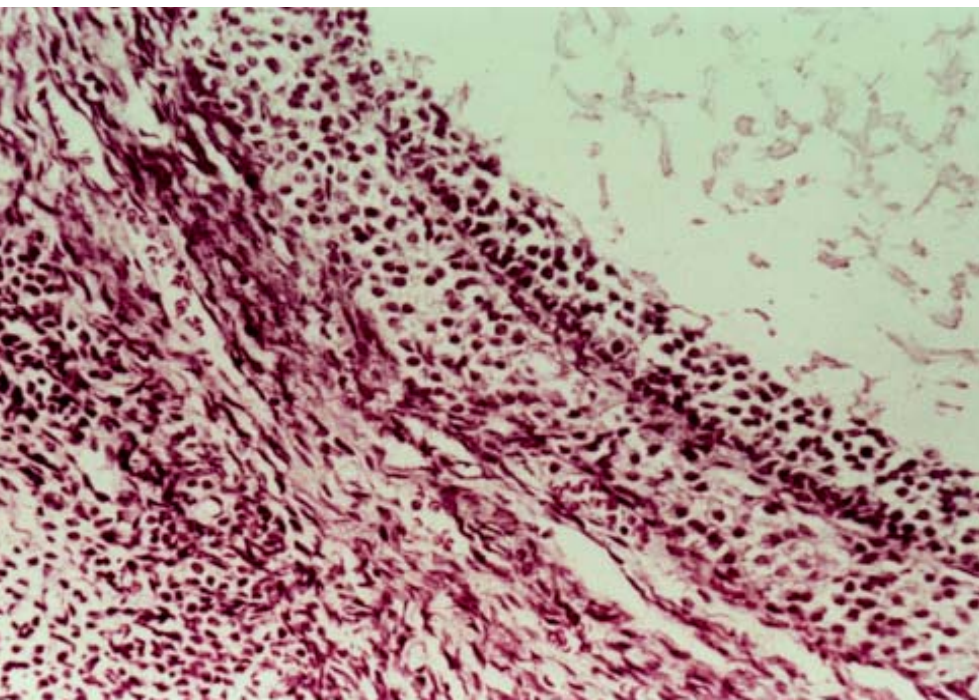
Жінкам віком понад 35 років з надмірною яєчковою продукцією андрогенів внаслідок СПКЯ, не зацікавленим у збереженні репродуктивної функції, які не бажають продовжити лікування, можливо виконання радикальної гістеректомії з білатеральною сальпінгоофоректомією з метою хірургічної профілактики раку ендометрія.

### Стромальний гіпертекоз

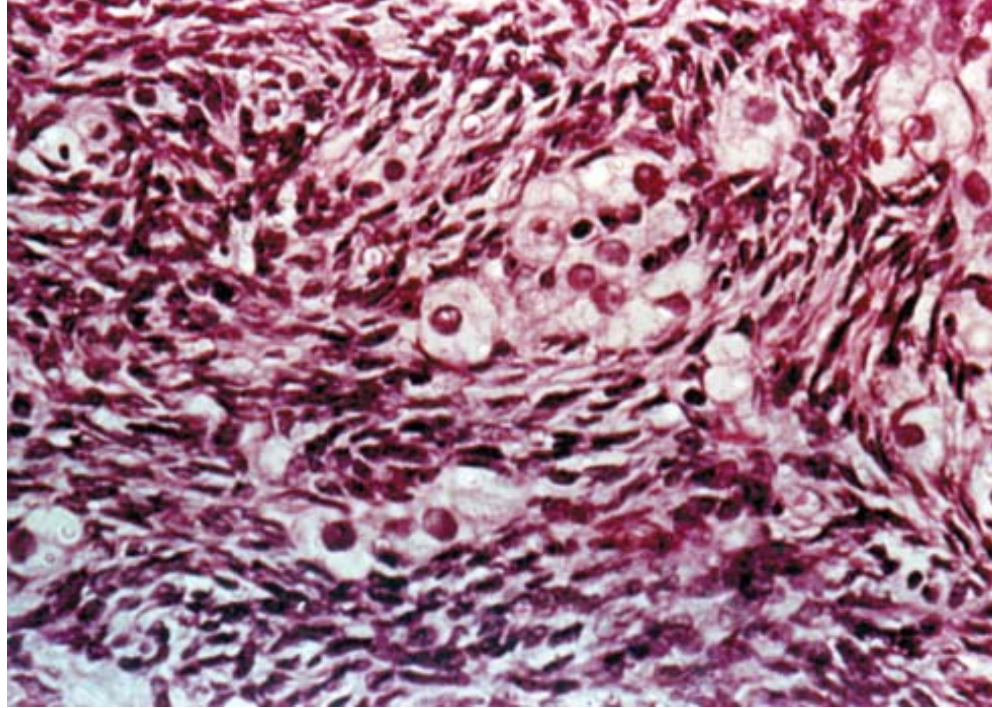
Стромальний гіпертекоз — доброякісне захворювання яєчників, яке характеризується їх білатеральним збільшенням до 5–7 см у діаметрі. Захворювання частіше діагностують у жінок в пременопаузі, які нерідко мають супровідне ожиріння, гіпертензію і знижену толерантність до глюкози.

**Етіологія і патогенез.** Захворювання може бути сімейним. У пацієнток нерідко діагностують синдром ГАІР-АН (гіперандрогенія, резистентність до інсуліну, інколи асоційована з цукровим діабетом і *acantosis nigrans*). У лютеїнізованих стромальних клітинах і прилеглих веретеноподібних стромальних клітинах з допомогою імуногістохімічних методів доведено наявність ензимів, які конвертують холестерол у стероїдні гормони, в тому числі в андрогени.

**Клініка і діагностика.** Захворювання нагадує СПКЯ, але стромальний гіпертекоз частіше супроводжується поступовою або раптовою вірилізацією з підвищенням рівня тестостерону, який продукується тека-клітинами. Початковими проявами можуть бути ановуляція, аменорея або гірсутизм. Але, на відміну від СПКЯ, зі збільшенням віку пацієнтки яєчники продукують більшу кількість тестостерону. Ознаками вірилізації можуть бути скроневе облісіння, збільшення клітора, зміна тембру голосу, зменшення молочних залоз. У цей час рівень тестостерону звичайно більше 2 нг/мл, як при яєчникових чи наднирковозалозних тес-



**Рис. 8.31.** Полікістозні яєчники. Лютеїнізація внутрішньої теки кісти (фолікулярний гіпертекоз), гіперплазія стромы



**Рис. 8.32.** Стромальний гіпертеккоз. «Гнізда» та вузли тека-клітин, збагачених ліпідами, серед гіперплазованої строми

тестеронпродукуючих пухлинах, хоча захворювання прогресує повільніше. Як і у пацієток з СПКЯ, виявляють підвищення рівня естрогену, що може сприяти розвитку гіперплазії або раку ендометрія.

**Макроскопічне дослідження:** діаметр обох яєчників збільшений звичайно понад 8 см. Капсула яєчників товста, але, на відміну від СПКЯ, субкапсулярні кісти майже не трапляються. Строма варіабельна, білувато-жовтого кольору, що інколи симулює білатеральні яєчникові пухлини. Рідко може бути однобічне ураження. Інколи виявляються супровідні яєчникові пухлини, які можуть бути гормоносекретуючими.

**Мікроскопічне дослідження:** на фоні гіперплазованої строми спостерігаються «гнізда» або вузли тека-клітин з різним вмістом ліпідів у цитоплазмі (рис. 8.32). У жінок в пременопаузі також можуть виявлятися фолікулярний гіпертеккоз і склероз кори яєчника, набряк і фіброз строми. В одному або обох яєчниках інколи виявляють гіперплазію гілосних клітин або гілосноклітинні пухлини.

**Лікування** аналогічно такому при СПКЯ.

### Стромальна гіперплазія

Мікроскопічний процес, який спостерігається в яєчниках жінок у пре- і постменопаузі (стромальна гіперплазія), інколи може мати андрогенну або естрогенну маніфестацію, а також супроводжуватись ожирінням, гіпертензією, порушенням метаболізму глюкози, хоча ці порушення є менш частими і менш виразними, ніж при стромальному гіпертеккозі.

**Макроскопічне дослідження:** яєчники можуть мати нормальні розміри або бути трохи збільшеними з нечітко окресленими білими або блідо-жовтими, інколи злитими вузликами в стромі мозкової речовини та (або) кори.

При **мікроскопічному дослідженні** виявляється заміщення мозкової речовини і, меншою мірою, кори проліферуючими маленькими стромальними клітинами з невиразною, нелютеїнізованою цитоплазмою. Деякі з гіперпластичних клітин містять окислювальні ензими, що важливо для продукції стероїдних гормонів. У деяких випадках гормони продукуються рідкісними лютеїновими або веретеноподібними клітинами пере-

хідного морфологічного типу (між стромальними і лютеїновими клітинами).

**Диференційний діагноз** інколи проводять з фібромою яєчника і саркомою ендометріальної строми низького ступеня злоякісності.

### Набряк яєчника

Описаний у пацієток віком від 6 до 33 років. У 75 % випадків захворювання проявляється абдомінальним болем, у тому числі гострим, та збільшенням живота. Іншими проявами можуть бути порушення менструального циклу та (або) андрогенізація. Під час лапаротомії виявляють збільшення яєчників (у 10 % випадків — білатеральне). Часткове або повне перекручування оваріальної ніжки наявне в кожному другому випадку, що свідчить про важливу роль цього процесу в патогенезі набряку яєчника.

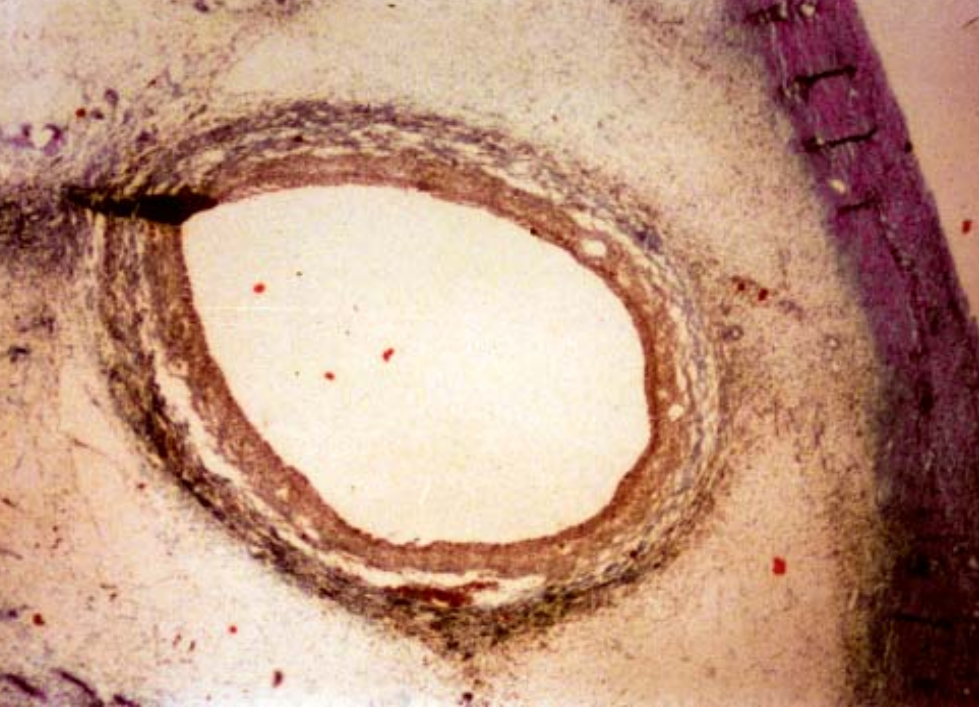
**Макроскопічне дослідження:** яєчники збільшені до 5,5–35 см у діаметрі (у середньому 11,5 см), мають непрозору білу зовнішню поверхню. Інколи в корі спостерігаються маленькі фолікулярні кісти. З поверхні розрізу яєчника, яка має едематозний або желатиновий вигляд, виділяється значна кількість водявої рідини.

**Мікроскопічне дослідження:** набрякла, гіпоцелюлярна стroma оточує поодинокі фолікули. Периферична кора типово складається зі щільної, неедематозної, колагенізованої тканини. У деяких випадках трапляються маленькі фокуси фіброматозної стромальної проліферації й лютеїнізованих стромальних клітин (рис. 8.33, 8.34).

**Диференційний діагноз** проводять з едематозною фібромою, лютеїнізованою текоюю, пухлиною Крукенберга (відсутність перснеподібних клітин й едематозної тканини).

### Фіброматоз яєчника

Виявляють у пацієток віком 13–39 років (середній вік 25 років) зі скаргами на нерегулярні менструації або аменорею і, рідко, вірилізацію. Під час операції виявляють збільшення яєчників (у 20 % випадків —



**Рис. 8.33.** Масивний набряк яєчника. Виразний набряк строми навколо фолікулярної кісти

двобічне ураження); в деяких випадках — перекручування ніжки яєчника.

**Макроскопічне дослідження:** яєчники збільшені до 8–14 см у найбільшому вимірі і мають гладку або часточкову зовнішню поверхню. Поверхня розрізу звичайно тверда, біло-сірого кольору, з кількома маленькими кістами. Спостерігається проліферація веретеноподібних клітин з виразним колагеновим оточенням дегенеруючих фолікулів (дериватів фолікулів). Фіброматозна проліферація звичайно є дифузною, але інколи переважно уражає кору (кірковий фіброматоз). Типовими знахідками є лютеїнізовані стромальні клітини, фокуси стромального набряку, і, в деяких випадках, локальні «гнізда» клітин типу строми статевого тяжа.

**Диференційний діагноз** проводять з фібромомою яєчника, гранулозоклітинною пухлиною з фіброматозним компонентом, пухлиною Бренера. Виявлення дериватів фолікулів свідчить на користь фіброматозу.

### Гілюсноклітинна гіперплазія

Характеризується наявністю в яєчнику вузлуватих структур, утворених гіперплазованими гілюсними клітинами (гілюсними клітинами Лейдига). Ці клітини

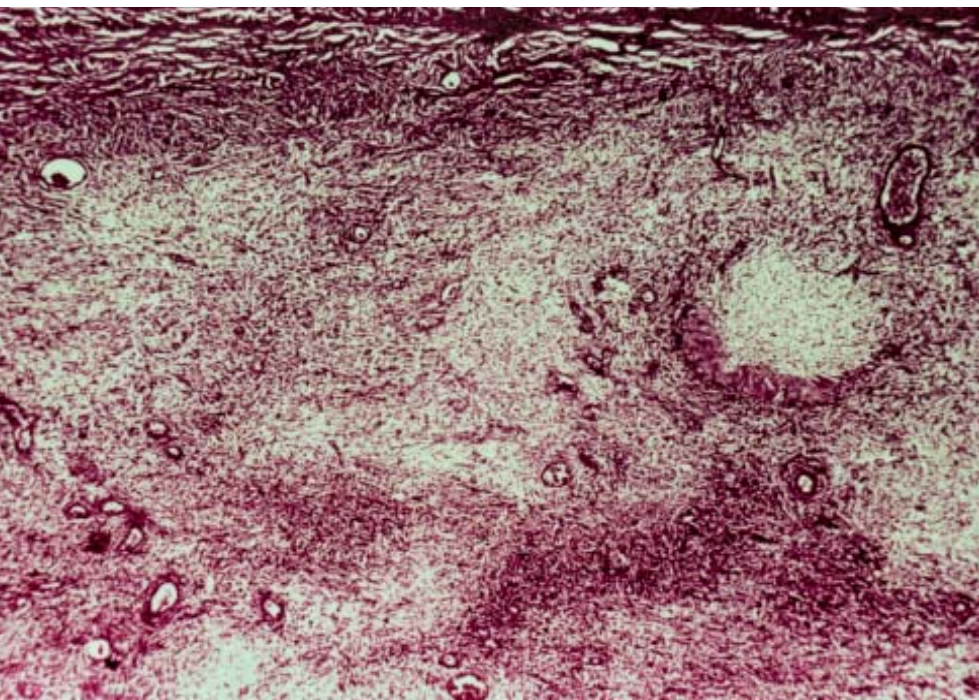
збільшені у розмірах, інколи багатоядерні, з ознаками ядерного плеоморфізму, гіперхромазії. Фізіологічна проліферація гілюсних клітин може відбуватися під час вагітності і після менопаузи й клінічно проявлятися легким ступенем гірсутизму. Андрогенна або естрогенна маніфестація цього стану може супроводжуватися підвищенням сироваткового рівня тестостерону.

Гілюсноклітинна гіперплазія часто асоційована зі стромальною гіперплазією, стромальним гіпертекозом чи гілюсноклітинними пухлинами або з іншими пухлинами і кістами яєчника, які виникають поблизу його воріт. Рідко вона асоційована з синдромом резистентних яєчників або дисгенезією гонад, а також із захворюваннями, які супроводжуються підвищенням рівня ЛГ.

Мікроскопічно досить складно відрізнити гілюсноклітинний вузол (проліферацію) від гілюсноклітинної пухлини (діаметр пухлини звичайно більше 1 см).

### Змішані захворювання

**Яєчником вагітність** становить близько 1 % усіх випадків ектопічної вагітності; частота її зростає у жінок, які користуються ВМС.



**Рис. 8.34.** Масивний набряк яєчника. Набряк строми в центральній частині кори яєчника



Клінічна симптоматика нагадує таку при трубній вагитності (гострий біль у животі, гемоперитонеум).

**Макроскопічне дослідження:** виявляють збільшений яєчник з осередками геморагій, що може нагадувати неопластичний процес. Ідентифікація ембріона полегшує діагноз, який підтверджується даними гістологічного дослідження. Імплантація плідного яйця звичайно відбувається в *corpus luteum*.

**Диференційний діагноз** проводять з яєчником гестаційною трофобластичною хворобою.

**Синдром залишків яєчника** може розвинути у жінок з наявністю в анамнезі технічно складної білатеральної оофоректомії (численні фіброзні адгезії внаслідок запальних захворювань органів таза або ендометріозу тощо). Клінічні симптоми можуть розвинути через місяці й роки після оофоректомії і включати тазовий біль, зокрема циклічний, та, в 50 % випадків, наявність мас, що пальпуються, в проекції придатків матки. Інколи маніфестацією захворювання є симптоми обструкції сечоводу або тонкої кишки. Під час релaparотомії нерідко виявляються кісти жовтого тіла.

**Мікроскопічне дослідження** підтверджує наявність яєчничкової тканини, яка може містити кістозні фолікули або жовті тіла, оточені фіброзною тканиною, або осередки ендометріозу.

**Мезотеліальна проліферація** — проліферація мезотеліальних клітин поверхні яєчника, в тому числі періоваріальні фіброзні адгезії, стінки ендометріодних та інших кіст; потребує диференціації з неопластичним процесом.

**Поверхнева стромальна проліферація** — поліпоїдна стромальна проліферація клітин поверхні яєчника в жінок у пізньому репродуктивному і постменопаузальному періоді.

При **макроскопічному дослідженні** може мати вигляд бородавчастих розростань. Частіше спостерігаються лише мікроскопічні зміни. Виступи (сосочки) складаються з оваріальної строми з різним ступенем гіалінізації; вони вистелені одним шаром поверхневого епітелію. Розмір утворень до 1 см свідчить на користь поверхневої стромальної проліферації, понад 1 см — серозної поверхневої папіломи. Осередки поверхневої стромальної проліферації часто є численними.

**Передчасне виснаження яєчників** характеризується припиненням менструацій у віці до 40 років. У яєчниках виявляють примордіальні або незрілі фолікули, що нагадує картину постменопаузального яєчника. Синдром розвивається внаслідок виснаження фолікулів або втрати здатності примордіальних фолікулів реагувати на дію гонадотропінів. Цей стан також дістав назву *гіпергонадотропного гіпогонадізму*.

Гіпогонадотропне ураження яєчників (*гіпогонадотропний гіпогонадізм*) є наслідком патології гіпофіза або гіпоталамуса, що призводить до порушення секреції гонадотропінів. У цих випадках яєчник містить численні примордіальні фолікули, але розвитку їх не відбувається. Близько 30–40 % пацієнток з первинним недорозвиненням яєчників мають аномальні статеві хромосоми чи дисгенезію гонад. Інколи ятрогенні фактори: радіаційна терапія, хіміотерапія, хірургічні втручання, що ускладнюються ушкоджен-

ням оваріальних судин, — можуть призводити до атрофії яєчників.

**Автоімунний оофорит.** У літературі описано 25 гістологічно підтверджених випадків автоімунного оофориту, субтипу первинного ураження яєчників. Вік пацієнток коливається між 17 і 48 роками (середній вік — 31 рік). Типовими симптомами є олігоменорея або аменорея, тазовий біль (може виникати внаслідок утворення численних фолікулярних кіст або перекручування придатків матки).

При імунологічному дослідженні виявляють сироваткові антитіла проти стероїдних клітин різних типів, у деяких випадках — супровідні автоімунні захворювання (хвороба Адісона, автоімунний тиреоїдит Хашимото тощо).

**Макроскопічне дослідження:** яєчники можуть бути зменшеними або мати нормальні розміри. В 1/3 випадків один або обидва яєчники збільшені внаслідок утворення численних фолікулярних кіст. Кісти більш характерні для ранніх стадій хвороби і, можливо, спричиняються підвищеним рівнем гонадотропінів.

**Мікроскопічне дослідження:** виявляють лімфоцити, плазматичні клітини, еозинофіли і, рідко, саркоїдоподібні гранульоми. Кількість запальних клітин збільшується одночасно зі зростанням ступеня зрілості фолікула. Інфільтрація внутрішньої теки часто є більш інтенсивною, ніж гранульозного шару. Інколи спостерігається часткова деструкція тека- і, в деяких випадках, гілусних клітин.

**Перекручування та інфаркт яєчника** частіше є ускладненням оваріальних і параоваріальних захворювань (кіст, доброякісних пухлин і, інколи, злоякісних пухлин). Перекручування нормального яєчника є рідкісним, частіше спостерігається у новонароджених і дітей і може бути білатеральним. Потенційну роль у перекручуванні яєчника може відігравати його масивний набряк.

Клінічна картина симулює напад гострого апендициту; біль у животі може стихати і поновлюватись. Інколи пальпуються збільшені придатки матки. Інтраопераційно виявляють перекручені збільшені тубооваріальні утворення з осередками геморагій та інфарктів. У поодиноких випадках безсимптомного перекручування або інфарктів може виникнути автоампутація тубооваріальних мас, які вільно розміщуються у черевній порожнині або приєднуються до прилеглих структур. Будь-які геморагічні маси з осередками інфарктів підлягають гістологічному дослідженню з метою виключення неопластичного процесу.

**Прості кісти** мають нез'ясоване походження, тому що їх вистілка атрофується або руйнується під час або після оперативного видалення кісти. Деякі прості кісти вистелені тонким шаром індіферентних клітин, які нагадують епітеліальні або мезотеліальні клітини. Стінка кісти утворена фіброзною тканиною. Ідентифікація в стінці кісти тека-клітин або серозного, ендометріодного чи іншого типу епітелію (трапляються навіть кістозні елементи струми яєчника) допомагає визначити більш специфічний діагноз.

**Ідіопатична кальцифікація** може призводити до утворення кам'янисто-твердого яєчника, який має нормальні розміри.

Фактори ризику розвитку раку яєчників

| Збільшення ризику                   | Зменшення ризику   |
|-------------------------------------|--|
| Вік                                 | Грудне годування   |
| Дієта                               | Оральні контрацептиви  |
| Сімейний анамнез                    | Вагітність   |
| Індустріалізована країна проживання | Перев'язка маткових труб і гістеректомія зі збереженням яєчників |
| Безплідність                        |  |
| Відсутність пологів в анамнезі      |  |
| Овуляція                            |  |
| Медикаментозна стимуляція овуляції  |  |
| Тальк                               |  |

При мікроскопічному дослідженні виявляють численні пластинчасті кальцифіковані фокуси без оточуючих епітеліальних клітин.

Диференційний діагноз проводять з серозними пухлинами, що містять псамомні тільця (неопластичні клітини), кальцифікованою гонадобластою (виявляють Y-хромосоми).

**Маткоподібні придаткові маси** — рідкісне захворювання, яке характеризується наявністю в яєнику або в місці його локалізації центральної порожнини, вистеленої ендометрієм, оточеним товстою гладком'язовою стінкою. Вказівки на супровідні аномалії верхніх сечових шляхів у деяких випадках дозволяють припустити можливість мюллерового походження цієї аномалії. Патогенетичний механізм у більшості випадків пов'язують з виразною гладком'язовою метаплазією в осередках ендометріозу яєчників (так званий *ендоміометріоз*). У деяких пацієнток захворювання супроводжується підвищенням сироваткового рівня СА-125. В анамнезі деяких пацієнток є вказівки на перенесений рак молочної залози.

## Пухлини яєчників

Доброякісні пухлини яєчників є найбільш частими у віці 20–29 років. Ризик малігнізації пухлин яєчників зростає після 40–45 років і у жінок віком понад 45 років дорівнює 33 %, тимчасом у віці 20–45 років — менше ніж 1:15. Причини розвитку оваріальних пухлин не є визначеними і найбільш досліджені для раку яєчників.

## Рак яєчників

Посідає друге за частотою місце серед усіх злоякісних новоутворень жіночої статеві системи після раку ендометрія. Смертність від раку яєчника є найвищою серед усіх гінекологічних малігнізацій. У США в 2000 році було зареєстровано близько 23 100 нових випадків раку яєчників і близько 14 000 жінок померли. Важливим фактором, що пояснює високу смертність, є відсутність ранніх діагностичних критеріїв хвороби. В більшості випадків захворювання діагностується після розповсюдження пухлини за межі яєчників та (або) таза. Частота раку яєчників зростає після 50 років.

Незважаючи на численні епідеміологічні дослідження, етіологія раку яєчників залишається невідомою. Запропоновані численні теорії патогенезу раку яєчників (табл. 8.1).

Вважають, що захворювання може бути пов'язано з частою овуляцією (щомісячна травма яєчника), відсутністю пологів в анамнезі або з пологами в більш старшому віці. Висловлюється думка, що на розвиток хвороби впливає «овуляторний вік» — кількість років, протягом яких відбувалась овуляція. Це число може бути зменшено шляхом вагітностей, грудного годування, застосування оральних контрацептивів (індукція ановуляції). Доведено, що надмірна експресія мутантного білка p53 при раку яєчників має зв'язок з частою овуляцією. Застосування оральних контрацептивів

протягом щонайменше 5 років знижує ризик раку яєчників на 50 % (на 10–12 % щорік). Протекція зростає при використанні оральних контрацептивів протягом 10 років.

Існує точка зору, що експозиція тальку в ділянці промежини збільшує ризик оваріальної карциноми, хоча цей зв'язок є слабким. Висловлюється думка, що трубна стерилізація і, в меншому ступені, гістеректомія зі збереженням яєчників можуть зменшувати ризик оваріальної карциноми. Наводяться дані, що застосування медикаментозних препаратів, які стимулюють овуляцію (кломіфен) більше 1 року, підвищує ризик раку яєчників. Інші дослідники доводять, що застосування гонадотропінів у циклі фертилізації *in vitro* не призводить до зростання частоти раку яєчників.

Вважають, що збільшення частки насичених тваринних жирів у харчовому раціоні збільшує ризик розвитку раку яєчників, а рослинні харчові волокна зменшують його. Рак яєчників частіше виявляється у жінок білої раси в багатих індустріально розвинених країнах (США, Західна Європа), ніж в азіатських й африканських жінок.

Пацієнтки з раком яєчників становлять групу ризику розвитку раку ендометрія та молочної залози. Наводяться дані, що профілактична оофоректомія знижує ризик розвитку раку молочної залози.

Спадковий рак яєчників є рідкісним, але звичайно летальним захворюванням. Термін «сімейний рак яєчників» використовується при наявності генетичних передумов до його розвитку. Родичами першого ступеня спорідненості вважають матерів, сестер або дочок хворої; другого ступеня — материнських або батьківських тіток і бабусь. У разі сімейного раку яєчників захворювання має тенденцію розвиватися в більш ранньому віці, ніж у загальній популяції. Вважають, що гермінативна мутація гена-супресора пухлини BRCA на хромосомі 17q є відповідальною за значну частину випадків спадкового раку яєчників. Проте спадковий рак становить лише невелику частку всіх випадків оваріальної карциноми. Є повідомлення, що застосування оральних контрацептивів у пацієнток з мутацією BRCA може знижувати ризик раку яєчників.

Очікуваний ризик розвитку раку при мутаціях BRCA1 і BRCA2

| Генетичні мутації | Ризик раку яєчників, % | Ризик раку товстої кишки, % | Ризик раку молочної залози, % |
|-------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| BRCA1             | 40–60                  | 8                           | 80–90                         |
| BRCA2             | 20                     | Зростає                     | 80–90                         |
| Відсутні          | 1–2                    | 2                           | 10–12                         |

Клонування гена BRCA1, який локалізується на 17q21 хромосомі, розширило уявлення про молекулярну генетику раку яєчників, хоча його роль не зовсім зрозуміла. BRCA1 вважають геном-супресором, який виявляє надмірну експресію при пограничних карциномах яєчника. Мутації генів BRCA1 і BRCA2 мають сильний зв'язок зі зростанням ризику раку молочної залози та яєчників (табл. 8.2).

Цікавим є той факт, що мікроскопічні ракові пухлини, виявлені у пацієток з мутаціями BRCA і візуально нормальними яєчниками, при дослідженні виявляються розвинутими *de novo* серозними або недиференційованими карциномами.

За даними сучасних досліджень, більш ніж у 90 % випадків рак яєчників розвивається спорадично. Жінкам із сімейним раком яєчників (не домінуючого генетичного типу), рекомендують трансвагінальне ультразвукове дослідження кожні 6 місяців після 35-річного віку. Альтернативним варіантом є використання профілактичної гістеректомії з білатеральною оофоректомією у пацієток, матері яких хворіли на рак яєчників. Деякі дослідники вважають, що спадковий рак яєчників може мати кращий прогноз, ніж спонтанні ракові пухлини.

Останніми дослідженнями встановлено, що більшість випадків раку яєчників (переважно, серозного) розвивається з мікроскопічного, «мініатюрного» раку (рання карцинома яєчника *de novo*), який розповсюджується за межі яєчника до початку їх помітного збільшення. Деякі пухлини яєчників можуть розвиватися з ендометріозу (ендометріїдний рак) або кіст (муциозна карцинома). Для цих варіантів раку яєчників, можливо, більш ймовірним є кістозне походження, ніж розвиток раку *de novo* (тому ендометріюми і муцинозні кісти слід піддавати особливо ретельному гістологічному дослідженню).

Дослідженнями за допомогою проточної цитометрії встановлено, що анеуплоїдія пухлини є несприятливим прогностичним фактором. Іншими незалежними прогностичними чинниками є ДНК-індекс і фракція S-фази. Кращий прогноз спостерігається, якщо клітини S-фази становлять менш ніж 11 % або ДНК-індекс (відносний вміст ДНК в анеуплоїдних клітинах порівняно з диплоїдними) менше 1,3. Генетичний аналіз показав, що при раку яєчників (30 % випадків епітеліального раку), а також раку молочної залози спостерігається надмірна експресія онкогена *HER-2/neu*, що пов'язано з гіршим прогнозом. Мутація гена-супресора пухлини *p53* відбувається в 50 % випадків епітеліального раку яєчників. Надмірна експресія *C-myc* онкогена є більш характерною для серозної карциноми, *K-ras* онкогена — при пограничному раку яєчників.

Таблиця 8.3  
Частота пухлин яєчників згідно з класифікацією ВООЗ

| Клас пухлини  | Частота, % |
|---|------------|
| Епітеліально-стромальні (звичайно епітеліальні) пухлини | 65         |
| Зародковоклітинні (герміногенні) пухлини                | 20–25      |
| Пухлини строми статевого тяжа                           | 6          |
| Ліпідноклітинні пухлини                                 | < 0,1      |
| Гонадобластома  | < 0,1      |
| Пухлини м'яких тканин (неспецифічні для яєчника)        |            |
| Пухлини, що не класифікуються                           |            |
| Вторинні (метастатичні) пухлини                         |            |
| Пухлиноподібні стани (несправжні пухлини)               |            |

Отже, молекулярно-генетичні події навколо раку яєчників інтенсивно вивчаються, але сьогодні розвиток і біологічна поведінка пухлини не є остаточно зрозумілими.

**Гістогенез.** У жодному іншому органі тіла людини не утворюється стільки різноманітних пухлин, як в яєчниках. Це пов'язано зі складністю ембріо- та гістогенезу яєчника та його гормональною активністю. Більшість пухлин яєчника мають гістологічну структуру, подібну до інших похідних мюллерового тракту: серозні пухлини нагадують слизову оболонку маткових труб, ендометріїдні пухлини подібні до ендометрію, муцинозні демонструють риси ендодермальних пухлин. Початок розвитку більшості пухлин яєчника дають три основні клітинні типи:

- 1) поверхневий епітелій;
- 2) зародкові клітини;
- 3) строма статевого тяжа.

Найбільш розповсюдженою є гістологічна класифікація пухлин яєчників, запропонована ВООЗ. Найчастішими є епітеліально-стромальні пухлини яєчників (табл. 8.3).

**Клініка і діагностика.** Пухлини яєчника можуть бути безсимптомними або спричинювати абдомінальний чи тазовий біль, збільшення живота. Звичайно клінічні прояви захворювання невиразні. Деякі пухлини, в тому числі рак яєчників, характеризуються деякими абдомінальними симптомами, нездужанням, гастроінтестинальними розладами, аномальними матковими кровотечами, дизуричними розладами, втратою маси тіла. Гормонопродуруючі пухлини викликають

## КЛАСИФІКАЦІЯ РАКІВ ЯЄЧНИКІВ ЗА СИСТЕМОЮ TNM I FIGO

| TNM-категорії  | FIGO-стадії |   |
|----------------|-------------|---|
| T              |             | Первинна пухлина  |
| Tx             |             | Не досить даних для оцінки первинної пухлини  |
| T0             |             | Первинна пухлина не визначається  |
| T1             | I           | Ріст обмежений яєчниками (одним або двома)  |
| T1a            | IA          | Пухлина обмежена одним яєчником, капсула інтактна, немає ознак пухлини на зовнішній поверхні яєчника, відсутні злякисні клітини в асцитичній рідині або змивах з очеревини                      |
| T1b            | IB          | Пухлина обмежена двома яєчниками, капсула інтактна, відсутні ознаки пухлини на зовнішній поверхні яєчника, відсутні злякисні клітини в асцитичній рідині або змивах з очеревини                 |
| T1c            | IC          | Пухлина обмежена одним або двома яєчниками з будь-якою з таких ознак: розрив капсули, ознаки пухлини на поверхні яєчника, наявність злякисних клітин в асцитичній рідині або змивах з очеревини |
| T2             | II          | Пухлина уражає один або два яєчники з розповсюдженням у таз   |
| T2a            | IIA         | Розповсюдження і (або) імплантація пухлини на матку і (або) маткову трубу (труби); відсутність злякисних клітин в асцитичній рідині або змивах з очеревини                                      |
| T2b            | IIB         | Розповсюдження на інші тканини таза; відсутність злякисних клітин в асцитичній рідині або змивах з очеревини  |
| T2c            | IIC         | Розповсюдження в таз (IIA або IIB) з наявністю злякисних клітин в асцитичній рідині або змивах з очеревини  |
| T3 i (або) N1  | III         | Пухлина охоплює один або обидва яєчники з мікроскопічно підтвердженими перитонеальними метастазами за межами таза і (або) метастази в регіонарні лімфатичні вузли                               |
| T3a            | IIIA        | Мікроскопічні перитонеальні метастази поза межами таза  |
| T3b            | IIIB        | Макроскопічні перитонеальні метастази поза межами таза, жоден з них не перевищує 2 см у найбільшому вимірі  |
| T3c i (або) N1 | IIIC        | Перитонеальні метастази поза межами таза розмірами понад 2 см у найбільшому вимірі і (або) метастази в регіонарні лімфатичні вузли  |
| M1             | IV          | Віддалені метастази (за виключенням перитонеальних метастазів)*   |

\*Метастази в капсулу печінки належать до T3/стадії III, в паренхімі печінки — до M1/стадії IV. У разі плеврального випоту необхідне цитологічне підтвердження для зарахування до M1/стадії IV.

N — Регіонарні лімфатичні вузли

Nx Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів

N0 Немає ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів

N1 Наявні метастази в регіонарних лімфатичних вузлах

M — Віддалені метастази

Mx Не досить даних для визначення віддалених метастазів

M0 Віддалені метастази не визначаються

M1 Наявні віддалені метастази

#### pTNM Патоморфологічна класифікація

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

pN0 матеріал для гістологічного дослідження після тазової лімфаденектомії повинен включати не менше 10 лімфатичних вузлів

#### G Гістопатологічна градація

G Гістопатологічна градація

Gx Ступінь диференціації не може бути визначений

GB Погранична злякисність

G1 Високий ступінь диференціації

G2 Середній ступінь диференціації

G3–4 Низький ступінь диференціації або недиференційована пухлина

#### Групування за стадіями

|             |            |            |    |
|-------------|------------|------------|----|
| Стадія 0    | Tis        | N0         | M0 |
| Стадія IA   | T1a        | N0         | M0 |
| Стадія IB   | T1b        | N0         | M0 |
| Стадія IC   | T1c        | N0         | M0 |
| Стадія IIA  | T2a        | N0         | M0 |
| Стадія IIB  | T2b        | N0         | M0 |
| Стадія IIC  | T2c        | 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 |

ознаки фемінізації або дефемінізації та маскулінізації. Інколи скарги хворих пов'язані з метастатичним розповсюдженням новоутворення.

Під час гінекологічного обстеження виявляють маси, які пальпуються в ділянці придатків матки. У жінок з надмірною масою гінекологічний огляд утруднений. Більш інформативним гінекологічний огляд є після очищення кишечника. Малі та середнього розміру пухлини звичайно локалізуються в порожнині таза, позаду матки, великі — спереду матки, інтралігаментарні відтісняють матку вбік і догори. Інколи немає можливості окремо розпізнати контури матки, належність пухлини до одного чи обох яєчників. Злоякісні пухлини звичайно двобічні, неоднорідної консистенції, часто мають горбкувату поверхню. При раках III–IV стадії нерідко через заднє склепіння піхви пальпуються окремі дисемінати, які легше визначити при ректальному або ректовагінальному дослідженні. За допомогою пальпації та перкусії оцінюють стан печінки, сальника, визначають асцит.

Частота білатерального ураження яєчників при різних типах пухлин є різною (табл. 8.4).

Асцит є доказом перитонеального розповсюдження пухлини. Він може виявлятися у пацієнок з пограничними та злоякісними пухлинами. Нерідко збільшення живота й асцит є першими симптомами раку яєчників.

Інколи клітини оваріальної карциноми наявні в цитологічних цервіковагінальних мазках, що є наслідком трансміграції пухлини через маткові труби, тіло і шийку матки в піхву.

Збільшення яєчників у дівчаток до менархе звичайно пов'язано з розвитком герміногенної (зародковоклітинної) пухлини.

Важливе значення в діагностиці пухлин яєчників

Таблиця 8.4

## Частота білатеральних пухлин яєчників, %

| Тип пухлини                                | Частота, % |
|--|------------|
| Поверхневі епітеліально-стромальні пухлини |            |
| серозна цистаденома                        | 10         |
| серозна цистаденокарцинома                 | 33–66      |
| муциозна цистаденома                       | 5          |
| муциозна цистаденокарцинома                | 10–20      |
| ендометріоїдний рак                        | 13–30      |
| доброякісні пухлини Бреннера               | 6          |
| Зародковоклітинні пухлини                  |            |
| доброякісна кістозна тератома (дермоїд)    | 12         |
| незріла тератома (злоякісна)               | 2–5        |
| дисгермінома                               | 5–10       |
| інші злоякісні зародковоклітинні пухлини   | Рідко      |
| Пухлини строми статевого тяжа              |            |
| текома                                     | Рідко      |
| пухлини Сертолі — Лейдига                  | Рідко      |
| гранульозотеклітинні пухлини               | Рідко      |

належить ультрасонографії, особливо трансвагінальній. Збільшення яєчника понад 5 см вважається патологічним. У менопаузі розміри яєчників у нормі не перевищують 1,5×2 см.

Трансвагінальне ультрасонографічне дослідження дозволяє виявити яєчники діаметром більше 1–1,5 см. Вважають, що верхня межа об'єму яєчника в постменопаузі дорівнює 8–10 см<sup>3</sup>, у пременопаузальному періоді — 18–20 см<sup>3</sup>.

Однокамерні кістозні утворення яєчників, які збільшують їх розміри від 5 до 8 см у жінок з регулярними менструаціями, в більшості випадків представлені функціональними кістами яєчників (фолікулярними або кістами жовтого тіла). Великі розміри (> 10 см), багатокамерність, часточковість кістозного утворення яєчників, наявність у ньому солідної тканини, сочкових наростів, нерівних контурів і перегородок, зміни ехогенності є рисами, підозрілими щодо неопластичного процесу.

Підвищений рівень експресії СА-125 (>35 Од/мл) спостерігається в 80% оваріальних епітеліальних карцином (рідше — при муцинозних пухлинах) і при деяких доброякісних процесах.

До скринінгової програми щодо виявлення раку яєчників входить щорічне вагінальне ультрасонографічне дослідження та визначення рівня СА-125 у всіх жінок віком понад 45 років (на цю програму США витрачають близько 10 млн доларів на рік).

Але останні спостереження свідчать про низьку інформативність навіть трансвагінальної сонографії для виявлення початкових стадій раку яєчників (так звана *рання карцинома de novo* — мікроскопічні фокуси раку в яєчнику). Так, наприклад, серозна оваріальна карцинома часто розповсюджується за межі яєчників до початку їх збільшення, яке може бути виявлено за допомогою трансвагінальної ультрасонографії. З метою ранньої діагностики впроваджують трансвагінальне пульсуюче доплерівське кольорове дослідження швидкості кровотоку в яєчниках. У разі неоваскуляризації (злоякісна пухлина) спостерігаються низькі значення індексу резистентності. Метод ґрунтується на тому, що судини, утворені шляхом неоангіогенезу, мають аномальний розподіл крові внаслідок їх дезорганізованого розгалуження і відсутності м'язового шару, тому демонструють зменшення резистентності кровотоку. Більшість (75–100%) злоякісних пухлин яєчника мають центральний потік крові порівняно з 5–40% доброякісних пухлин. Вважають, що використання кольорового доплерівського дослідження у поєднанні з тримірною ультрасонографією буде сприяти покращанню діагностики аномального ангіо-

## Доброякісні стани, що характеризуються підвищенням рівня СА-125

Ендометріоз  
Запалення очеревини, в тому числі запальні захворювання органів таза  
Лейоміома  
Вагітність  
Геморагічні кісти яєчників  
Захворювання печінки

генезу в пухлинах яєчників (нерегулярність, звивистість, розгалуження судин).

Важливе значення у діагностиці, диференційній діагностиці і лікуванні пухлин яєчників належить лапароскопії. Лапароскопія дозволяє визначити характер пухлини, провести прицільну біопсію, оцінити стан регіонарних лімфатичних вузлів, виконати лімфаденектомію, оцінити ефективність хіміотерапії і необхідність повторних операцій.

**Диференційний діагноз.** Використовуються додаткові методи обстеження: фіброгастроскопія, колоноскопія, флебографія, екскреторна урографія, іригоскопія, рентгеноскопія грудної клітки і шлунково-кишкового тракту, лімфографія, комп'ютерна томографія і ядерно-резонансна томографія (стан лімфатичних вузлів, наявність віддалених метастазів).

### Поверхневі епітеліально-стромальні пухлини

Ці пухлини звичайно походять з поверхневого епітелію яєчника або епітеліальних інклюзійних залоз чи кіст у ньому (рис. 8.35) та прилеглої оваріальної строми. Вони становлять понад 65 % усіх оваріальних пухлин і 90 % випадків раку яєчників. Поверхневі епітеліально-стромальні пухлини посідають п'яте за частотою місце серед усіх пухлин у жінок і асоційовані з високою смертністю при злоякісних процесах.

Термін «епітеліально-стромальні» використовується тому, що стромальні елементи наявні в усіх цих пухлинах, а в деяких з них домінують. У більшості випадків стромальні елементи пухлин походять з оваріальної строми. Деякі муцинозні та плоскоклітинні пухлини мають зародковоклітинне походження і виникають з компонентів тератому.

Поверхневі епітеліально-стромальні пухлини поділяються на кілька категорій:

— за типом епітеліальних клітин (*серозні, муцинозні, ендометріюїдні, світлоклітинні, перехідноклітинні (Бреннера), плоскоклітинні, змішані епітеліальні, недиференційовані*);

— за співвідношенням епітеліальних і стромальних компонентів;

— за локалізацією епітеліальних елементів: *поверхневі (екзофітні), кістозні (ендофітні) або поєднані*;

— за структурою й особливостями ядерних рис: *доброякісні* (з відсутньою або мінімальною стратифікацією чи атипією; відсутністю інвазії); *пограничні або пухлини з низьким малігнізуючим потенціалом* (епітеліальна стратифікація й атипія, відсутність інвазії); *злоякісні* (інвазивні).

Якщо пухлина утворена клітинами двох типів і другий компонент становить більш ніж 10 % об'єму пухлини, використовується термін *змішана пухлина*.

За винятком пухлин Бреннера, які звичайно містять предомінантний стромальний елемент, якщо строма поверхневих епітеліально-стромальних пухлин займає більшу площу, ніж в залозах, додається слово *фіброма* (наприклад, серозна аденофіброма). Якщо часто трапляються кісти діаметром понад 1 см, додається префікс *цист-* (наприклад, серозна цистаденофіброма).

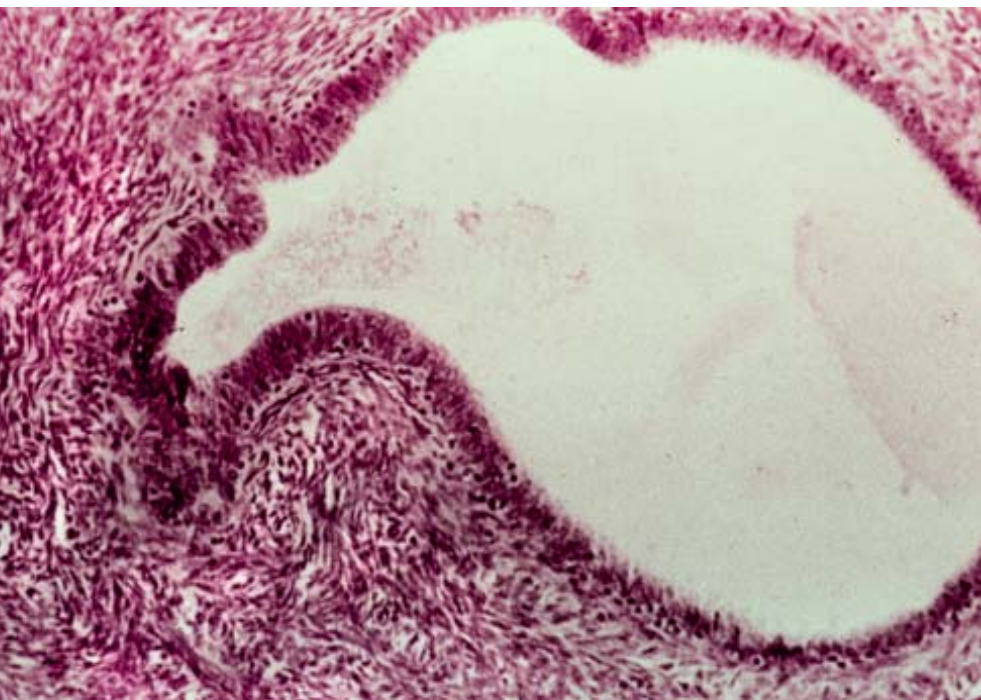
**Частота** найбільш розповсюджених епітеліальних пухлин яєчника подана в табл. 8.5.

Стромальний компонент цих пухлин може секретувати естрогенні або андрогенні гормони з відповідною ендокринною маніфестацією (функціонуюча строма). Стероїдпродукуючі стромальні клітини в деяких випадках мають типову лютеїнізовану структуру.

Таблиця 8.5

Частота поверхневих епітеліально-стромальних пухлин яєчників, %

| Клітинний тип пухлини          | Усі пухлини | Рак яєчників |
|--------------------------------|-------------|--------------|
| Серозні                        | 20–50       | 35–40        |
| Муцинозні                      | 15–25       | 6–10         |
| Ендометріюїдні                 | 5           | 15–25        |
| Світлоклітинні (мезонефроїдні) | <5          | 5            |
| Перехідно-клітинні (Бреннера)  | 2–3         | Рідко        |



**Рис. 8.35.** Епітеліальна інклюзійна кіста яєчника. Секвестрація поверхневого епітелію під поверхнею яєчника. Кіста вистелена типовим циліндричним епітелієм

## Серозні пухлини

Серозні пухлини є найбільш частими (30–60 % усіх пухлин яєчників). Близько 60 % з них є доброякісними, 10 % — пограничні та 30 % — злоякісні. Пограничні та інвазивні серозні пухлини становлять 40–45 % раку яєчників.

Доброякісні серозні пухлини можуть виникати в будь-якому віці, але найчастіше вони розвиваються в репродуктивному періоді. Пограничні й злоякісні серозні пухлини є рідкісними у віці до 20 років. Середній вік хворих з пограничними серозними пухлинами і серозними карциномами дорівнює, відповідно, 46 і 56 років.

**Серозна цистаденома** складається з однієї або кількох тонкостінних кіст, виповнених водявою рідиною і вистелених переважно стромальною тканиною: гладкою або з м'якими чи твердими поліпоподібними наростами (рис. 8.36, 8.37). Серозні цистаденоми за розмірами приблизно вдвічі менші, ніж муцинозні цистаденоми, і є білатеральними в 7–20 % випадків.

### Класифікація серозних пухлин яєчників (ВООЗ)

- I. Доброякісні
  1. Цистаденома і папілярна цистаденома.
  2. Поверхнева папілома.
  3. Аденофіброма і цистаденофіброма.
- II. Пограничні (з низьким малігнізуючим потенціалом)
  1. Цистаденома і папілярна кістозна пухлина.
  2. Поверхнева папілярна пухлина.
  3. Аденофіброма і цистаденофіброма.
- III. Злоякісні
  1. Аденокарцинома, папілярна аденокарцинома, папілярна цистаденокарцинома.
  2. Поверхнева папілярна цистаденокарцинома.
  3. Аденокарцинофіброма і цистаденокарцинофіброма (злоякісна аденофіброма і цистаденофіброма).

**Серозна поверхнева папілома** (папілярна серозна цистаденома) характеризується поліпоподібними наростами на зовнішній поверхні одного або обох яєчників (рис. 8.38).

**Серозна аденофіброма і цистаденофіброма** мають тверду консистенцію, жовтий або жовто-білий колір і є переважно солідними, фіброматозними пухлинами, які містять залози або кісти, виповнені рідиною. Вистілка кіст може мати сосочкові нарости. Через сосочкові нарости і тверду консистенцію пухлина може складати враження карциноми.

*Мікроскопічне дослідження:* кісти або поліпоїдні стромальні нарости, які можуть бути твердими чи желатиноподібними й едематозними й звичайно вистелені епітелієм трубного типу, що містить війчасті, безвійчасті та секреторні клітини (рис. 8.39). Інколи трапляються псамомні тільця. Пухлини, вистелені неспецифічним, кубоїдальним або циліндричним, безвійчастим епітелієм, класифікуються як серозні. Серозна цистаденофіброма містить фіброзну строму з кістами різних розмірів, вистелених епітелієм серозного або, рідше, муцинозного типу (рис. 8.40).

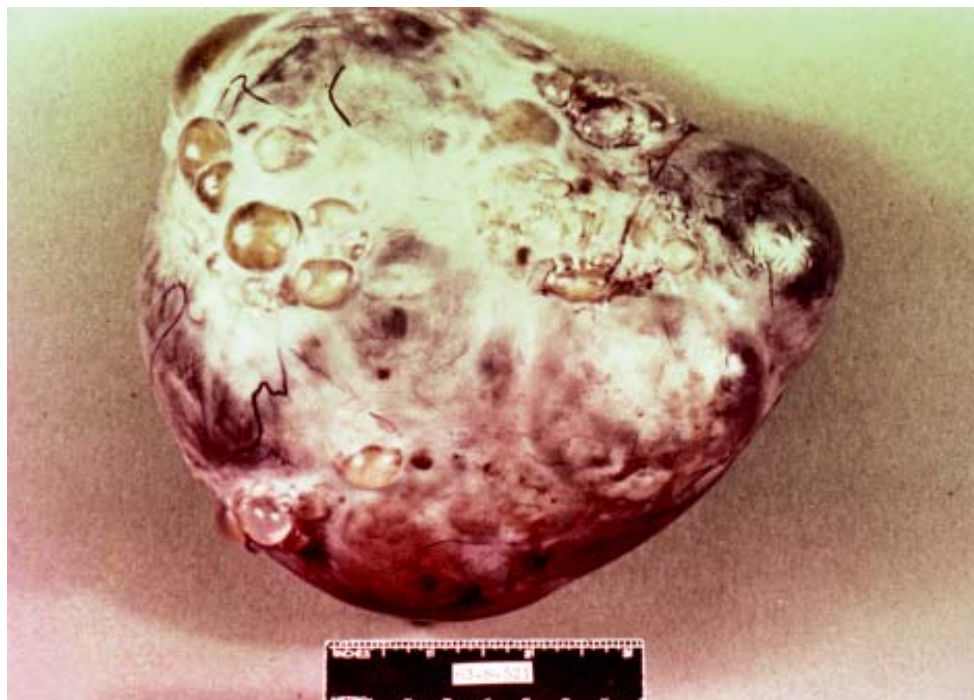
*Диференційний діагноз.* Епітеліальна інклюзійна кіста має діаметр менше 1 см (неопластичними вважаються ураження діаметром більше 1 см). Кістозна струма яєчника містить фолікули з колоїдною рідиною, яка є імунореактивною до тироглобуліну. Ендоетріодна аденофіброма стратифікована і складається переважно з безвійчастих епітеліальних клітин з ендотріодними рисами. Папілярні поверхневі нарости в серозній цистаденомі, на відміну від поверхневої серозної папіломи, звичайно є мікроскопічними і мультифокальними. Діаметр макроскопічно видимих уражень менше 1 см.

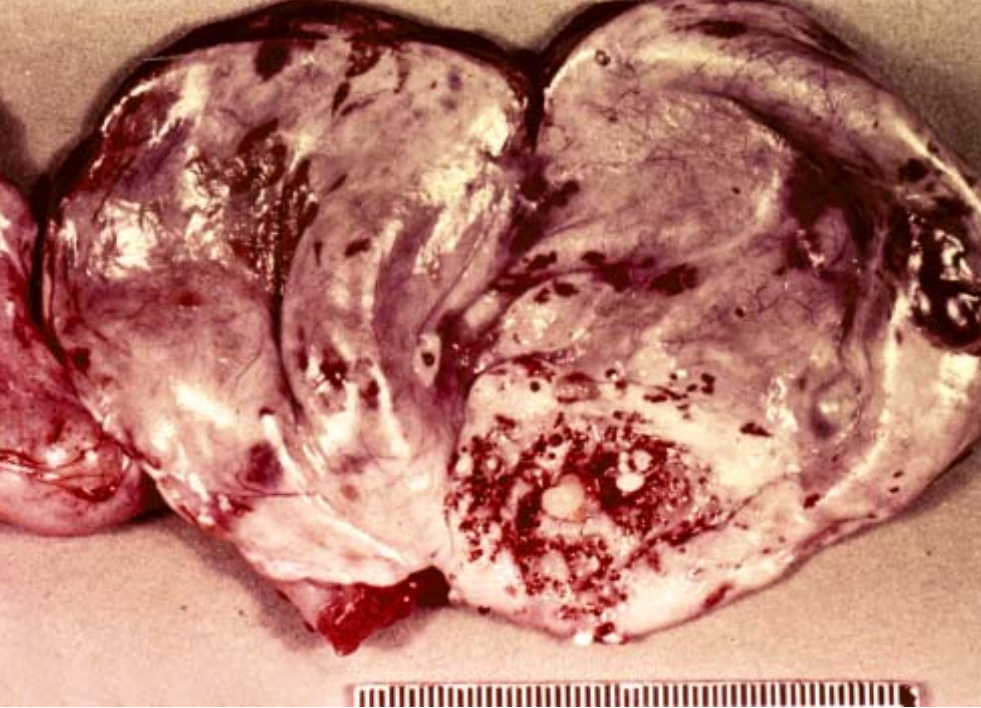
*Лікування* звичайно полягає у видаленні пухлини або оваріоектомії; у жінок постменопаузального віку можливе виконання гістеректомії з білатеральною сальпінгоофоректомією.

Пограничні (з низьким малігнізуючим потенціалом) серозні пухлини є білатеральними в 25–35 % випадків.

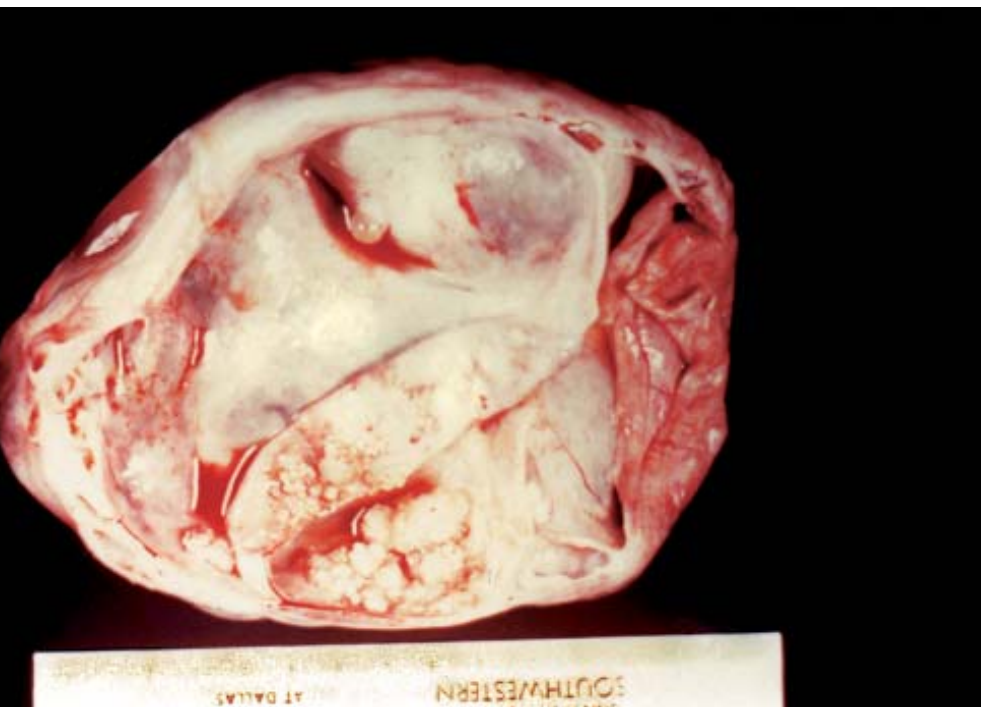
**Погранична серозна поверхнева папілома** характеризується наявністю поліпоїдних наростів, які мають ніжний бархатистий вигляд і локалізуються в одній

Рис. 8.36. Серозна цистаденома яєчника. Гладка блискуча капсула кісти

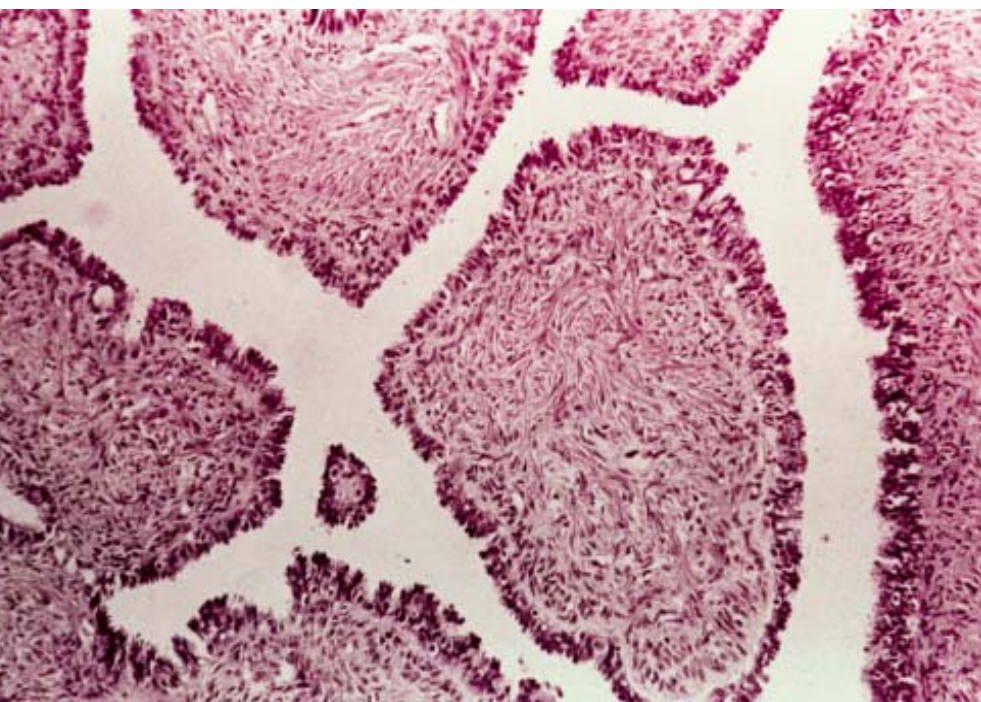




*Рис. 8.37.* Серозна цистаденома яєчника. Сосочкові нарости на стінці пухлини

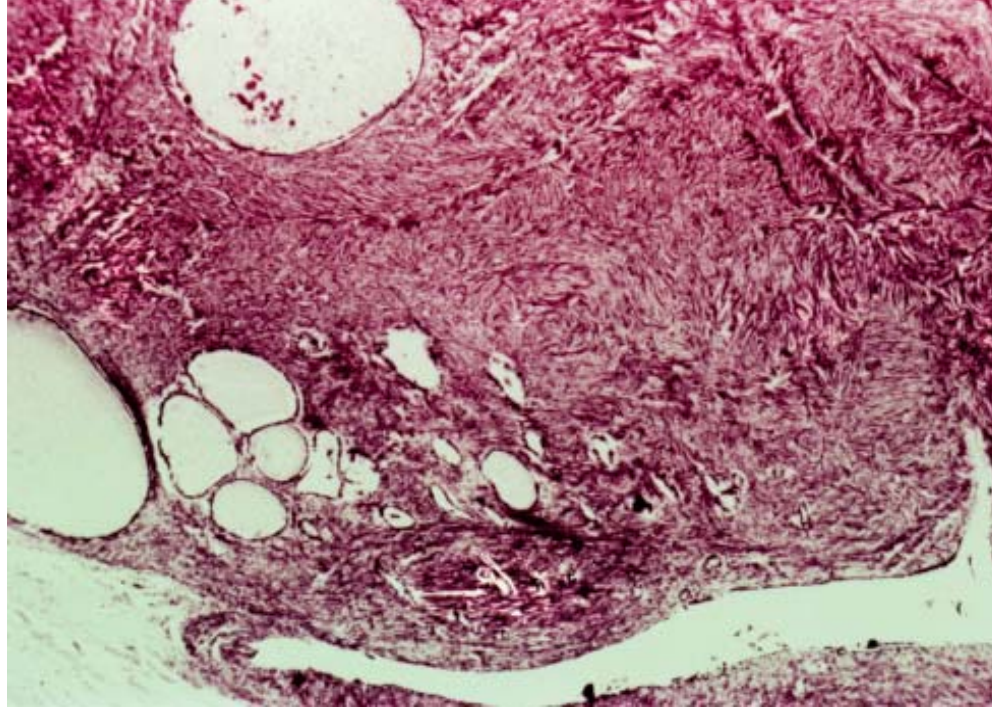


*Рис. 8.38.* Папілярна серозна цистаденома. Поліпоподібні нарости на поверхні яєчника



*Рис. 8.39.* Серозна цистаденома яєчника. Кісти вистелені циліндричним епітелієм трубного типу





**Рис. 8.40.** Серозна цистаденофіброма. Кісти різного розміру, вистелені серозним або муцинозним епітелієм

або декількох кістах та (або) на зовнішній поверхні яєчника.

У **пограничній серозній цистаденофібромі** солідні зони можуть виникати внаслідок заповнення кіст сопочками або, здебільшого, наявності фіброматозного компонента.

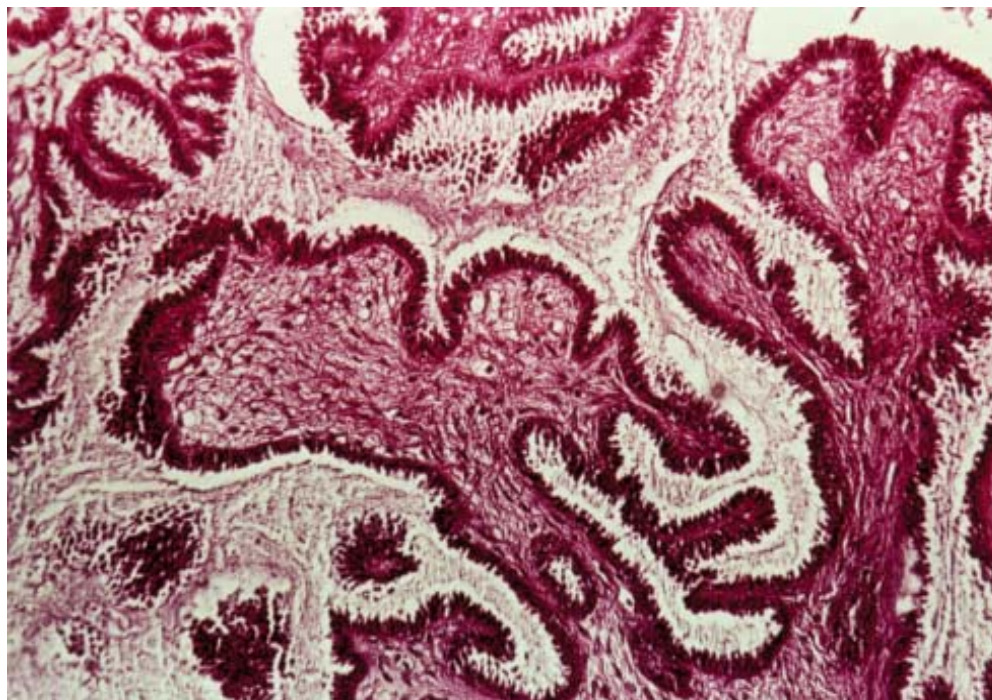
**Мікроскопічне дослідження:** у первинних пухлин поліпоїдні стромальні вирости, вкриті клітинними сопочками, вистилають кісти та (або) розростаються на зовнішній поверхні яєчника (рис. 8.41). Клітинні сопочки часто виглядають відокремленими від поверхні яєчника (місце їх приєднання знаходиться за межею розрізу). Можуть виявлятися псамомні тільця. Епітеліальні клітини демонструють легкий або помірний ступінь ядерної атипії (рис. 8.42), поодинокі мітотичні фігури, стратифікацію з утворенням клітинних бруньок, які можуть здаватися відокремленими. Пухлинні клітини переважно мають обмежену цитоплазму, інколи — рясну еозинофільну (більш виразні у вагітних пацієнток). Неопластичні клітини можуть секретувати муцин, який концентрується в цитоплазмі поблизу верхівки клітини. Пограничні пухлини мають високий ступінь диференціації (ступінь 0, за даними

товариства (групи) гінекологічних онкологів, GOG) (табл. 8.6).

Патогномонічною мікроскопічною рисою пограничних пухлин є відсутність стромальної інвазії. Диференціювати з інвазією слід випадки складної проліферації зі стромальною пенетрацією залоз, трубочок і мікроцист із сопочками, але без стромальної реакції, а також внутрішньокістозну або поверхневу ситоподібну, мікропапілярну структуру без чіткої ієрархії, що нагадує «голову медузи»; солідну інтракістозну проліферацію.

«Автоімплантація» характеризується наявністю чітко обмежених десмопластичних дисків на зовнішній, або, інколи, внутрішній кістозній поверхні пухлини, схожих з неінвазивними десмопластичними імплантатами на позаяєчниковій очеревині.

Мікроінвазія в строму можлива в 10–15 % випадків і характеризується одним або більше дискретними фокусами пухлинних клітин з пограничними рисами в стромі, причому жоден з цих фокусів не повинен перевищувати 10 мм<sup>2</sup>. Фокуси складаються з поодиноких епітеліальних клітин, часто з еозинофільною цитоплазмою, маленькими групами сопочкових агрегатів цих клітин, інколи з псамомними тільцями;



**Рис. 8.41.** Погранична серозна цистаденофіброма яєчника. Численні кісти з поліпоїдними стромальними виростами, вкритими клітинними сопочками

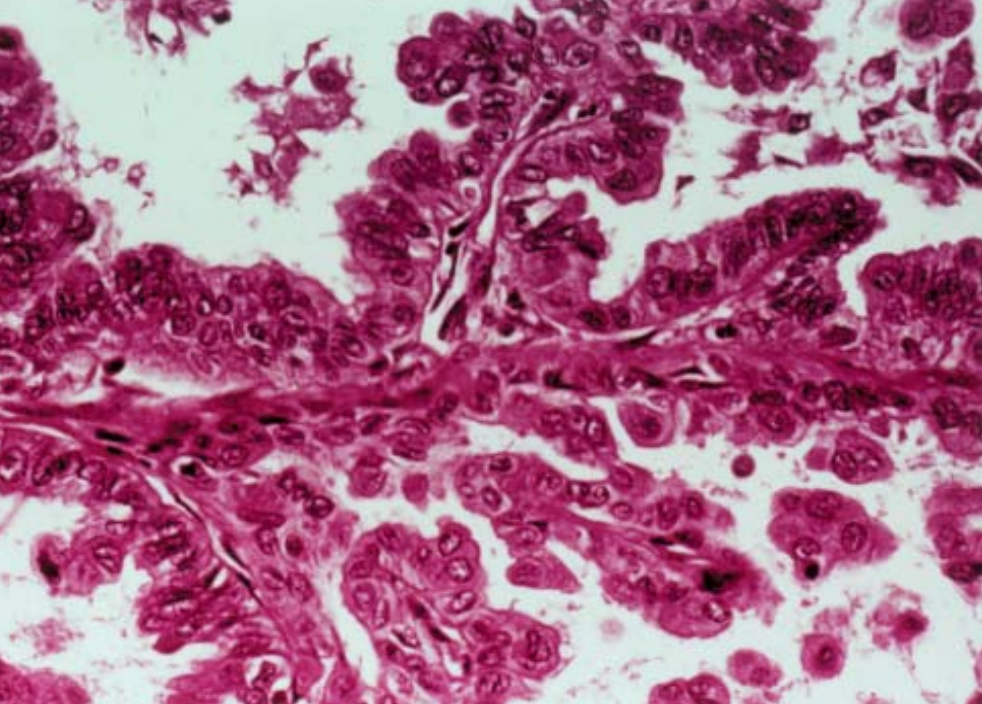


Рис. 8.42. Погранична серозна цистаденофіброма яєчника. Анапластичні ядерні риси

стромальна відповідь звичайно відсутня. Інвазивні клітини можуть розповсюджуватися на лімфатичні простори.

Екстраєичникові перитонеальні ураження, асоційовані з пограничними серозними пухлинами, включають ендосальпінгоз, неінвазивні та інвазивні імпланти (останні не мають відмінностей від серозної карциноми низького ступеня злоякісності).

Неінвазивні імпланти, які становлять близько 90 % випадків усіх імплантів, складаються переважно з неопластичних епітеліальних клітин (так звані епітеліальні імпланти) або десмопластичних стромальних клітин (десмопластичні імпланти). Неінвазивні епітеліальні імпланти нагадують сосочкову проліферацію в первинних яєчникових пухлинах. Десмопластичні імпланти утворюють чітко окреслені диски або вузлики на поверхні очеревини, інколи з розповсюдженням між часточками сальника (перегородки). На ранніх стадіях розвитку імплантів можуть виявлятися осередки некрозів і гострого запалення; на пізніх стадіях —

щільна фіброзна десмопластична строма містить невелику кількість різних за розмірами «гнізд» пухлинних клітин і псамомні тільця.

Інвазивні й неінвазивні імпланти слід ретельно дослідити (вони можуть співіснувати в різних місцях); деякі імпланти серозної карциноми можуть бути неінвазивними. В останньому випадку їх епітеліальний компонент, на відміну від неінвазивних десмопластичних імплантів пограничних пухлин, звичайно займає понад 25 % поверхні пухлини і характеризується виразним ядерним плеоморфізмом.

Пограничні серозні пухлини нерідко розповсюджуються на слизову оболонку та просвіт маткової труби (псамомні тільця в оточенні неопластичних епітеліальних пухлин).

Диференційний діагноз проводять з ретиформними пухлинами Сертолі — Лейдига, екстраєичниковими серозними пограничними пухлинами, неінвазивними імплантами серозної карциноми, метастатичним ураженням лімфовузлів при інших захворюваннях, муци-

Таблиця 8.6

#### Ступінь диференціації серозних пухлин яєчників (GOG)

| Ступінь   | Гістопатологічні риси   |
|-----------|---|
| Ступінь 0 | <b>Низький злоякісний потенціал (пограничні пухлини)</b><br>Неінвазивна серозна пухлина з ознаками клітинної стратифікації з кількома клітинними шарами, нагромадженими один над одним; утворення клітинних пучків та бруньок; маленькі «гнізда» клітин виступають із сосочкових утворень і часто виглядають відокремленими групами поблизу кінця сосочків; клітинна атипія; мітотична активність. Клітини не виявляють очевидних ознак малігнізації за цитологічними стандартами |
| Ступінь 1 | <b>Високодиференційована карцинома</b><br>Інвазивна серозна пухлина з чітко окресленими сосочковими відростками й залозами. Відзначається лише мінімальна дезорієнтація ядер і легка стратифікація. Мінімальний ступінь ядерного плеоморфізму і гіперхроматизму   |
| Ступінь 2 | <b>Помірnodиференційована карцинома</b><br>Пухлина утворює більш складну сосочкову й залозисту структуру з виразнішими ядерними рисами. Можуть виявлятися невеликі солідні клітинні зони  |
| Ступінь 3 | <b>Низькодиференційована карцинома</b><br>Пухлина лише віддалено нагадує серозну і містить великі солідні клітинні зони з виразним ядерним плеоморфізмом, гіперхроматизмом й утворенням велетенських клітин. Сосочкові та залозисті структури є мінімальними  |

нозними пограничними пухлинами ендцервікального типу. Останні характеризуються наявністю клітин, які містять інтрацелюлярний муцин.

**Біологічна поведінка.** Пограничні серозні пухлини обмежені одним або двома яєчниками в 70 % випадків; розповсюджуються за межі таза, що виявляється під час діагностики у 10 % пацієток, і у верхні відділи черевної порожнини та (або) лімфовузлів в 20 % випадків і мають віддалене розповсюдження лише в 1 % хворих (це свідчить про рідкість їх гематогенної дисемінації). Ризик екстраоваріальних імплантів значно збільшується при наявності екзофітного серозного компонента (62 % проти 4 %). Ураження тазових і парааортальних лімфатичних вузлів відзначається в 23–50 % випадків. П'ятирічне виживання хворих коливається в межах 90–95 %.

**Лікування** пограничних серозних пухлин яєчника залежить від віку і репродуктивних намірів пацієтки.

**Прогноз.** Пограничні серозні пухлини рецидивують у 10–15 % випадків і майже всі з них мають II або більшу стадію. Середній інтервал між оофоректомією і рецидивом пухлини дорівнює 16 рокам; майже кожна рекурентна пухлина є серозною карциномою. Важливим предиктором рецидивів і тривалості життя хворих є макроскопічне резидуальне ураження. Пацієтки з неінвазивними імплантатами мають кращий прогноз (30 % рецидивів через 10,3 року). Погіршувати прогноз можуть такі характеристики імплантів, як тяжкий ступінь ядерної атипії, мітотична активність, анеуплоїдія. Прогностичне значення нетипової структури первинної пухлини (солідна, ситоподібна, мікропапілярна) й ураження лімфовузлів остаточно не визначено. Пухлини з мікроінвазією в строму мають прогноз, як при неінвазивних пухлинах. Наявність фокусів серозної карциноми (< 50 %) у пограничній серозній пухлині надає захворюванню більш агресивних рис; прогноз подібний до такого при серозній карциномі яєчника.

**Серозна карцинома (цистаденокарцинома)** варіює від переважно кістозної папілярної пухлини до цілковито солідних, твердих чи м'яких мас, часто з сосочковою поверхнею (рис. 8.43). Вона є білатеральною в

2/3 випадків. Лише 1/4 пацієток мають під час діагностики I стадію хвороби.

**Макроскопічне дослідження:** пухлину важко відрізнити від інших типів низькодиференційованого раку яєчників. Рідко вона може бути повністю екзофітною (серозна поверхнева карцинома) з м'якими білими або червоними бархатистими латками або дисками на поверхні яєчника.

**Мікроскопічне дослідження:** майже завжди виявляється стромальна інвазія (крім деяких випадків серозної поверхневої папілярної карциноми), більш екстенсивне утворення клітинних бруньок, більш злита клітинна структура, і звичайно більш виразні атипові ядерні риси, ніж при серозних пограничних пухлинах (рис. 8.44, 8.45).

Морфологічні критерії стромальної інвазії у серозних пухлинах включають:

- 1) звивисту форму залоз в едематозній стромі;
- 2) нерівні маленькі клітинні виступи, що інфільтрують строму;
- 3) скупчення залоз «спина до спини» без проміжної стромі;
- 4) нерівномірно розподілені кластери (групи) клітин, оточені світлими просторами;
- 5) маленькі кластери клітин або окремі клітини, що інфільтрують строму.

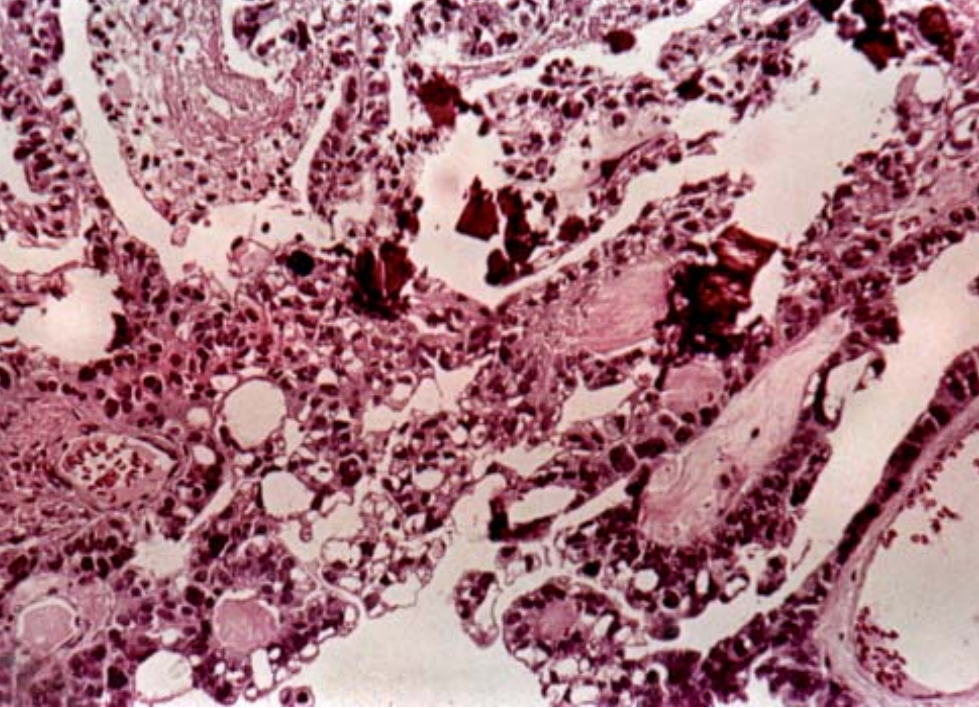
Інші критерії стромальної інвазії: безладна penetрація стінки кісти або наявність стромального карциноматозного клітинного компонента в переважно фіброзних пухлинах з (або без) стромальної реакції; злиття карциноми в стінці кісти або в стромальному компоненті переважно фіброматозної пухлини.

Якщо зона інвазії не перевищує 10 мм<sup>2</sup>, цей стан визначають як мікроінвазію. Мікроінвазивну карциному слід диференціювати з пограничною пухлиною, яка відрізняється особливостями структури та виразністю ядерних рис. Розповсюдженість сосочкових структур варіює від рідкісних до таких, що займають майже всю поверхню пухлини. Сосочки переважно маленькі, але трапляються і великі, з виразними судинами в стромальному ядрі.

Помірно- і низькодиференційовані пухлини складаються з солідних смуг клітин, залоз і, частіше, нерівномірних щілиноподібних просторів. Трапляються ана-



Рис. 8.43. Серозна цистаденокарцинома яєчника. Солідна пухлина



**Рис. 8.44.** Серозна цистаденокарцинома яєчника. Проліферація клітинних сосочків і маленьких ацинусів з інвазією строми

пластичні велетенські клітини. Інші структурні варіанти включають маленькі «гнізда» помірнодиференційованих епітеліальних клітин або трубочок з подібних клітин в оточенні колагенізованої строми. Клітини більшості серозних карцином мають неспецифічні ознаки. Інколи виявляються навіть цвяхоподібні клітини або клітини з рясною еозинофільною цитоплазмою. Ступінь диференціації пухлини визначається переважно ядерними рисами.

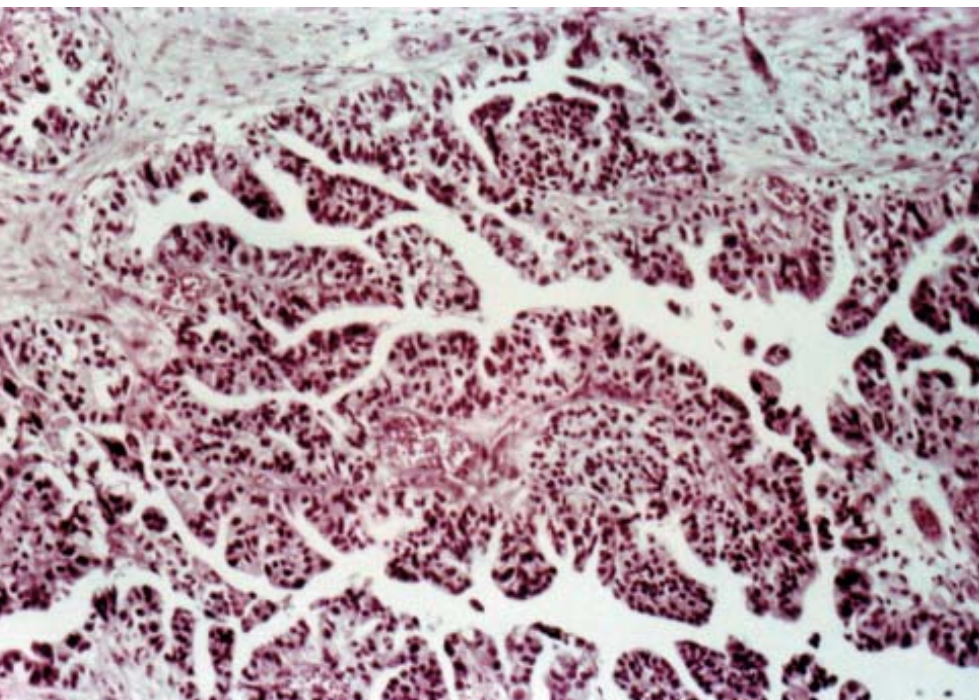
Пластинчасті псамомні тільця (*psammoma bodies*) можуть траплятися в різній кількості і навіть утворювати великі, аморфні, кальцифіковані агрегати (рис. 8.46). Так звані псамокарциноми є інвазивними, високодиференційованими серозними пухлинами. Вони характеризуються деструктивною стромальною інвазією; не більш ніж помірною ядерною атипією; відсутністю солідних ділянок епітеліальної проліферації, наявністю більш ніж 75 % сосочків або «гнізд» з псамомними тільцями.

Серозні поверхневі карциноми варіюють від виразної папілярної структури до майже солідної архітектури і можуть інвазувати підлеглу яєчникову строму. Рідкісними рисами серозної карциноми може бути на-

явність фокусів, що нагадують аденоїдну кістозну карциному, локальної плоскоклітинної диференціації та велетенських синцитіотрофобластних клітин. Вузли гомологічної або гетерологічної саркоми або анапластичної карциноми рідко можуть виявлятися в асоціації з доброякісними, пограничними або злоякісними серозними кістозними пухлинами.

**Диференційний діагноз.** Ендометріїдна аденокарцинома має більш залозисту або сосочково-залозисту типову структуру, плоскоклітинну диференціацію, відсутні або рідкісні псамомні тільця. Папілярна світлоклітинна карцинома має тубуло-кістозну структуру з наявністю світлих, цвяхоподібних або оксифільних клітин і гіалінізацією папілярного ядра. Ретиформні Сертолі — Лейдига пухлини характеризуються розвитком у молодому віці (до 30 років) й андрогенною маніфестацією. Епендимомома утворює периваскулярні псевдорозетки і є імунореактивною до гліального фібрилярного кислого протеїну.

Диференційний діагноз проводять також з ураженням яєчника при злоякісній епітеліальній мезотеліомі (кубоїдальні клітини, тубуло-папілярна структура, відсутність псамомних тілець та імунореактивності до



**Рис. 8.45.** Папілярна серозна цистаденокарцинома яєчника. Стромальна інвазія, проліферація епітелію

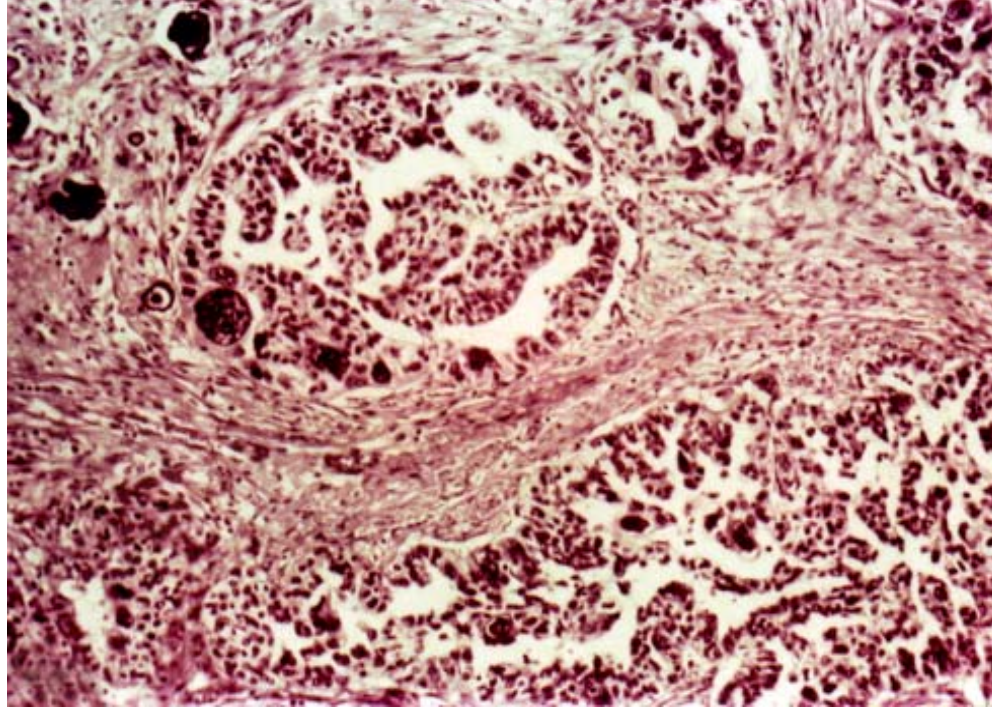


Рис. 8.46. Псамомні тільця (*psammoma bodies*) у папілярній серозній цистаденокарциномі

більшості епітеліальних антигенів); екстраоваріальною серозною карциномою (ендометрія), метастазами раку молочної залози тощо.

**Біологічна поведінка.** Серозні карциноми обмежені одним або двома яєчниками в 16 % випадків; є розповсюдженими за межі таза під час діагностики в 11 % випадків, на верхню частину живота, тазові та (або) парааортальні лімфатичні вузли — у 55–63 % випадків, мають більш дистантне розповсюдження у 18 % пацієнток.

**Прогноз.** П'ятирічне виживання хворих з I стадією серозної карциноми яєчників дорівнює 76 %, II — 56 %, III — 25 % і IV — 9 %. Вагомим незалежним індикатором прогнозу є гістопатологічний ступінь пухлини.

### Муцинозні пухлини

Муцинозні пухлини яєчників становлять 12–15 % усіх оваріальних пухлин. Муцинозні цистаденоми становлять 10 % доброякісних пухлин яєчників, а муцинозні карциноми — 10 % випадків раку яєчників.

Близько 75 % муцинозних пухлин є доброякісними. Пограничні муцинозні пухлини трапляються набагато рідше, ніж інвазивні муцинозні карциноми. Деякі з муцинозних пухлин можуть мати герміногенне походження. Це підтверджується асоціацією муцинозних пухлин в 5 % випадків із дермоїдними кістами, а також наявністю в багатьох муцинозних пухлинах клітин інтестинального типу. Часте виявлення муцинозного епітелію в пухлинах Бреннера і випадкове — маленьких пухлин Бреннера в стінці муцинозних кістозних пухлин — свідчить про можливість розвитку пухлин Бреннера в муцинозні.

Муцинозні цистаденоми трапляються в будь-якому віці, але найчастіше — після 30–40 років. Муцинозні пограничні пухлини і карциноми розвиваються у жінок старшого віку (перша половина шостого десятка). На другому десятку життя вони є рідкісними, але все-таки частішими, ніж аналогічні серозні. Муцинозні пухлини можуть супроводжуватися гормональною маніфестацією, пов'язаною з секрецією стероїдних гормонів стромальними клітинами. Інколи розвивається синдром

*Zollinger — Ellison*, пов'язаний з продукцією гастрину нейроендокринними клітинами з епітелію стінки кісти, та карциноїдний синдром.

Рівень СА-125 підвищений у 67 % випадків муцинозної карциноми, карциноембріональний антиген (CEA) — у 88 %, карбогідратний антиген (CA19-9) — у 83 % випадків. Підвищення сироваткового рівня інгібіну відзначається в 90 % пограничних і в 80 % злоякісних муцинозних пухлин.

За винятком псевдоміксоми очеревини, первинні яєчникові муцинозні пухлини під час діагностики в 80–90 % випадків мають I стадію. При виявленні II стадії пухлини слід виключити муцинозну аденокарциному інших локалізацій з вторинним розповсюдженням на яєчники. Муцинозні пухлини яєчників можуть співіснувати з муцинозною аденокарциномою шийки матки (*adenoma malignum*).

**Макроскопічне дослідження:** муцинозні пухлини є найбільшими за розмірами серед усіх яєчникових новоутворень. Їх діаметр може перевищувати 30 см, а маса досягати 3–4 кг. Вони є однокамерними або, частіше, багатокамірними, мають тонкі стінки і містять муцинозну рідину (рис. 8.47). Пограничні та злоякісні

#### Гістологічна класифікація муцинозних пухлин яєчників (ВООЗ)

Муцинозні пухлини яєчників, ендocerвікально-подібного й інтестинального типу

##### I. Доброякісні

1. Цистаденома.
2. Аденофіброма і цистаденофіброма.

##### II. Пограничні (з низьким малігнізуючим потенціалом)

1. Кістозні пухлини.
2. Аденофіброма і цистаденофіброма.

##### III. Злоякісні

1. Аденокарцинома і цистаденокарцинома.
2. Аденокарцинофіброма і цистаденокарцинофіброма (злоякісна аденофіброма і цистаденофіброма).

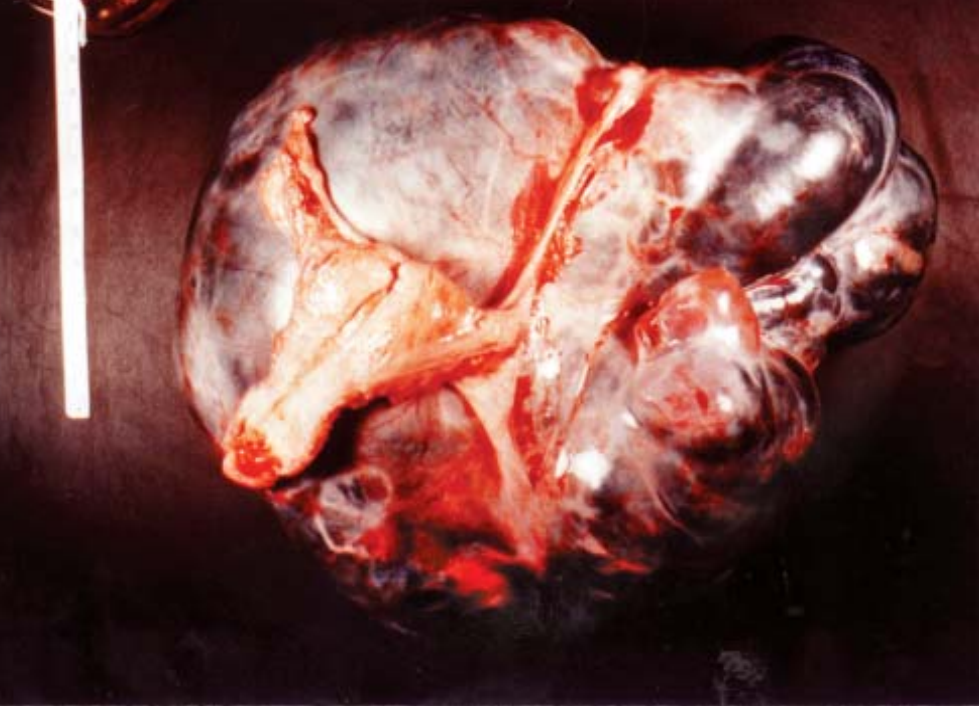


Рис. 8.47. Велика багатокамерна муцинозна цистаденома яєчника

муцинозні пухлини здебільшого містять сосочки, м'які та тверді зони, осередки некрозів і геморагій (карциноми). Муцинозні пухлини інтестинального типу мають доброякісні, пограничні і злоякісні зони, що свідчить про необхідність ретельного гістологічного дослідження. Доброякісні муцинозні пухлини є білатеральними в 2–5 % випадків, пограничні та злоякісні муцинозні пухлини інтестинального типу — у 6 % випадків, а пограничні муцинозні пухлини ендометріального типу — у 40 % випадків.

*Мікроскопічне дослідження:* структура доброякісних пухлин включає залози, кісти, які можуть інколи містити сосочки з фіброваскулярним ядром, вистелені муцинозним епітелієм. Епітелій складається з одного ряду уніформних, виповнених муцином циліндричних клітин з базально розміщеним ядром (рис. 8.48). Нерідко трапляються келихоподібні, аргірофільні клітини, а також клітини, які містять серотонін і пептидні гормони. Інколи виявляють аргентафінні клітини і клітини Панета (*Paneth*), що дає підстави запідозрити в більшому ступені гастроінтестинальне, ніж ендометріальне походження неопластичних клітин.

Строма цих пухлин звичайно нагадує колагенізовану оваріальну строму. В муцинозних аденофібромах

стромальний компонент нагадує такий у фібромах яєчника. Незвичайними рисами є наявність у стромі басейнів муцину (часто з гістіоцитарною запальною відповіддю), лютеїнізованих клітин (при вагітності), кальцифікатів, пучків гладких м'язів, десмопластичної відповіді на зони некрозів. Інколи в стінці кіст виявляються солідні (муральні) вузли різних типів. Ці вузли звичайно містять доброякісні реактивні веретеноподібні клітини з запальною інфільтрацією, але інколи можуть спостерігатися зони саркоми (карциносаркома, фібросаркома, рабдоміосаркома, недиференційована саркома), анапластичної карциноми або лейоміоми.

Більшість пограничних муцинозних пухлин мають більш виразні інтестинальні риси (інтестинальні пограничні муцинозні пухлини), ніж доброякісні пухлини подібного типу. Лише 10 % з них належать до ендометріальноподібного або «мюллерового» типу (ендометріальноподібні пограничні муцинозні пухлини).

**Інтестинальні пограничні муцинозні пухлини** не мають сосочків або сосочки є короткими чи ниткоподібними. Кісти і сосочки вистелені епітелієм з варіабельною кількістю келихоподібних та інших клітин інтес-

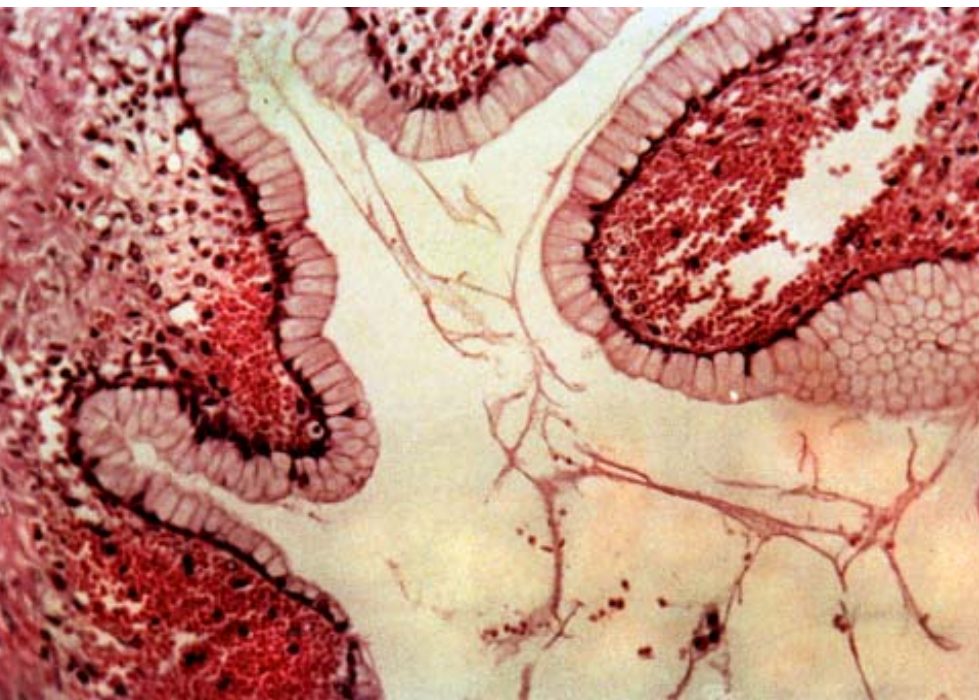
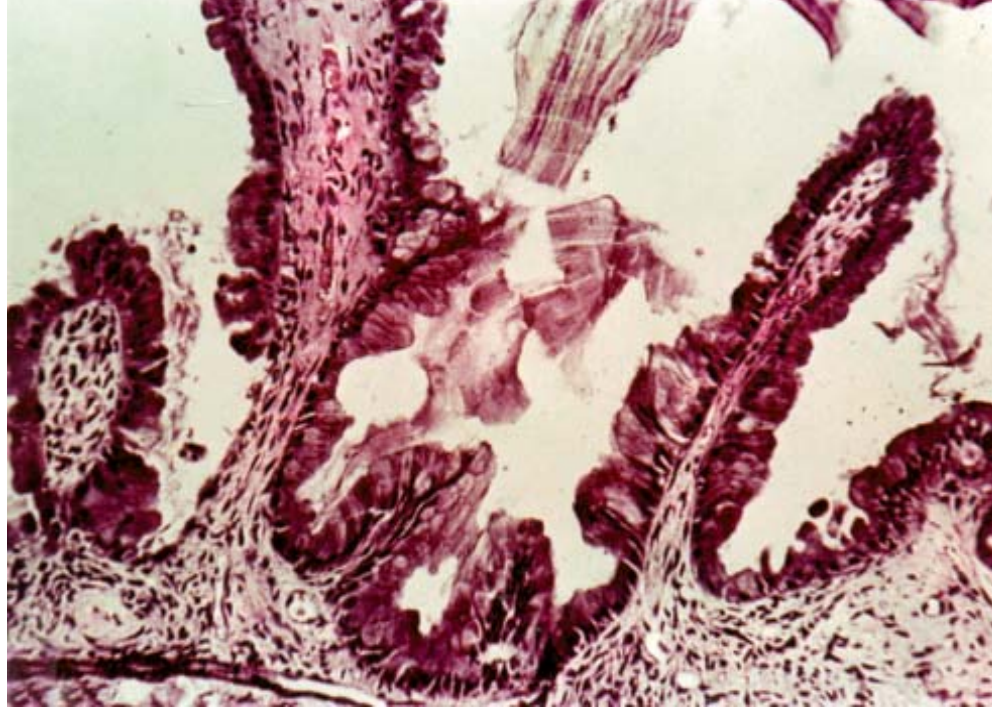


Рис. 8.48. Муцинозна цистаденома яєчника. Високі циліндричні муцин-секретуючі клітини з базально розміщеними ядрами



**Рис. 8.49.** Інтестинальна погранична муцинозна пухлина. Складна сочкова структура з деяким ступенем ядерної атипії, поодинокими мітозами

тиального типу (рис. 8.49). Епітелій варіює від атипового до карциноматозного (інтестинальні пограничні муцинозні пухлини з інтраепітеліальною карциномою) (табл. 8.7).

Інтенсивної стромальної інвазії немає при обох типах інтестинальних муцинозних пограничних пухлин, але може траплятися мікроінвазія (кожний фокус інвазії менше 10 мм<sup>2</sup>). У цьому разі наявна мікроінвазивна інтестинальна муцинозна погранична пухлина з інтраепітеліальною карциномою.

Строма може бути десмопластичною, екстенсивно інфільтрованою запальними клітинами; може нагадувати оваріальну строму і містити групи лютеїнізованих клітин. Добраякісні та пограничні зони часто співіснують. Інтенсивна стромальна інвазія часто пов'язана з наявністю інтраепітеліального карциноматозного компонента.

Ступені диференціації муцинозних пухлин розробила Група гінекологічних онкологів (табл. 8.8).

**Муцинозні цистаденокарциноми** (рис. 8.50) звичайно складаються з уніформних неспецифічних муцинозних клітин з різною кількістю муцину в цитоплазмі. Клітини з мінімальною кількістю муцину можуть на-

гадувати такі при високодиференційованій ендометріюїдній аденокарциномі. Інколи виявляються так звані «брудні» некрози, але вони є більш типовими для метастатичного раку товстої кишки в яєчнику. Рідко можуть траплятися фокуси перснеподібних клітин або коллоїдної карциноми. Пограничні та злоякісні муцинозні пухлини в 25 % випадків містять стромальні озера муцину, який витікає з залоз і кіст. У них часто спостерігається велетенськоклетинна і гістіоцитарна реакція. Інколи наявність муцину в стромі (так звана псевдоміксома яєчника) пов'язана з псевдоміксомою очеревини.

**Диференційний діагноз** проводиться з серозною та ендометріюїдною карциномою, що містять муцин у просвіті залоз. Муцинозна карцинома, на відміну від цих пухлин, містить келихоподібні клітини зі збагаченою муцином цитоплазмою і є СЕА-імунопозитивною, тимчасом як серозний та ендометріюїдний рак проявляє імунореактивність до віментину. Пухлини Сертолі — Лейдига з гетерогенним муцинозним епітелієм мають специфічну структуру. Муцинозні карциноми такої диференціюють з метастатичними аденокарциномами гастроінтестинального тракту, жовчних шляхів, підшлункової залози й шийки матки.

Таблиця 8.7

**Диференційні мікроскопічні риси двох субтипів інтестинальних пограничних муцинозних пухлин**

| Характеристика                                   | Звичайний тип  | З інтраепітеліальною карциномою   |
|--|--|---|
| Пухлинні клітини<br>Внутрішньокістозна структура | Атипові ядерні риси, рясний цитоплазматичний муцин<br>Сосочки є короткими, товстими або ниткоподібними, часто розгалуженими, з мінімальною кількістю строми<br>Вторинне утворення залоз з мінімальною кількістю строми<br>Клітинна стратифікація на три або менше шари | Злоякісні ядерні риси, розсіяний або відсутній цитоплазматичний муцин<br>Вільні від стромі клітинні сосочки<br>Решетоподібна структура (стромальна підтримка стромі відсутня)<br>Клітинна стратифікація на 4 або більше шари клітин |

Ступені диференціації муцинозних пухлин яєчників (GOG)

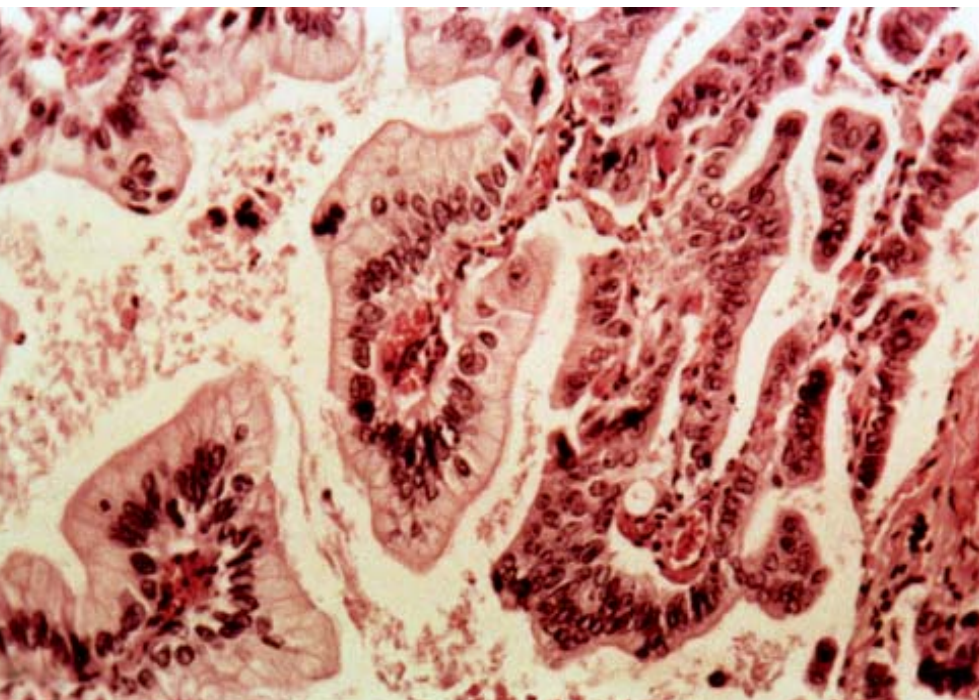
| Ступінь   | Характеристика пухлини  |
|-----------|---|
| Ступінь 0 | <b>Низький малігнізуючий потенціал (погранична пухлина)</b><br>Муцинозна пухлина зі складною залозистою структурою, але без стромальної інвазії. Залози вистелені трьома шарами клітин з легкою або помірною атипією. Пухлини з надмірним ростом атипових клітин, виразними анапластичними ядерними рисами, солідними зонами, сосочковою або решетоподібною внутрішньозалозистою проліферацією не слід класифікувати як пограничні пухлини  |
| Ступінь 1 | <b>Високодиференційована карцинома</b><br>Залозиста пухлина із стратифікацією епітелію на 4 або більше клітинних шари з помірною або значною атипією. Залози звичайно добре сформовані, але сосочкова і решетоподібна структура без сполучнотканинної підтримки свідчить про злоякісний процес. Стромальна інвазія звичайно наявна, але може бути невиразною, тому ці пухлини розділяють на два субкласи, що відрізняються біологічною поведінкою:<br>IA: Відсутність стромальної інвазії<br>IB: Ідентифікується стромальна інвазія |
| Ступінь 2 | <b>Помірнодиференційована карцинома</b><br>Пухлина має звичайно більш складну залозисту структуру або маленькі залози зі зростанням ступеня ядерної атипії.<br>Стратифікація та інвазія є більш виразними   |
| Ступінь 3 | <b>Низькодиференційована карцинома</b><br>Пухлина характеризується значною ядерною атипією, плеоморфізмом, наявністю мультиядерних клітин. Залози нечіткої структури, спостерігаються широкі смуги пухлинних клітин без залоз. У більшості клітин може не виявлятися мукозної секреції  |

**Біологічна поведінка.** Найголовнішими прогностичними факторами є стадія і гістопатологічний ступінь муцинозних пухлин яєчників.

**Прогноз.** П'ятирічне виживання хворих з I стадією інтестинальної муцинозної пограничної пухлини, в тому числі з мікроінвазією, і (або) з інтраепітеліальною карциномою, дорівнює 100 %, з II стадією — 90–100 %, з III стадією — 50 %. П'ятирічне виживання хворих з муцинозною карциномою становить 83–90 % при I стадії, 55 % — при II стадії, 21 % — при III стадії і 9 % — при IV стадії.

**Ендоцервікальноподібні муцинозні пограничні пухлини** становлять близько 15 % усіх муцинозних пограничних пухлин і можуть виникати з ендометриодних

кіст. Так, у 20 % випадків вони асоційовані з ендометріомою того самого яєчника і в 30 % — з тазовим ендометріозом інших локалізацій. Ці пухлини є меншими і частіше монокістозними, ніж інтестинальні. За будовою ендоцервікальноподібні муцинозні пограничні пухлини нагадують серозні пограничні пухлини з цибулиноподібними сосочками і клітинними бруньками і складаються з помірно та значно атипових клітин з різною кількістю муцину й еозинофільною цитоплазмою. Клітини можуть утворювати 20 і більше клітинних шарів. У стромі, серед неопластичних епітеліальних клітин і в просвіті залоз серед муцину, майже завжди наявні численні нейтрофіли. Інколи виявляються фокуси мікроінвазії. Ізольовані перитонеальні імпланти або метастази в лімфатичні вузли відзначаються в



**Рис. 8.50.** Муцинозна цистаденокарцинома яєчника. Кістозні нарости, вистелені атиповими муцинсекретуючими клітинами. Псевдостратифікація клітин, втрата полярності, ядерна атипія, мітози



20 % випадків, але вони, як і мікроінвазія, суттєво не впливають на прогноз.

**Псевдоміксома очеревини** — накопичення в черевній порожнині желеподібного муцину при наявності кістозної муцинозної пухлини яєчника, можливо, внаслідок її спонтанного розриву (II або III стадія пограничної пухлини або карциноми). Псевдоміксома очеревини може розвинутися також вторинно внаслідок розповсюдження апендикулярної муцинозної пухлини. Інколи при псевдоміксомі очеревини оваріальна муцинозна пухлина співіснує з апендикулярною муцинозною пухлиною. Вони мають ідентичні *K-ras* мутації і є імунонегативними до НАМ-56 і СК 7 — маркерів первинних інтестинальних пухлин.

Клінічно захворювання часто маніфестує симптомами обструкції кишок. Муцин у черевній порожнині може бути представлений кількома типами:

1) вільний муцин (муцинозний асцит);

2) маленькі або великі депозити муцину, що щільно прилягають до перитонеальної поверхні, які містять запальні і мезотеліальні клітини, інколи організовані капіляри і фіброласти; неопластичні клітини звичайно відсутні;

3) маси, які складаються з басейнів муцину, оточені щільною колагенізованою тканиною (розділений муцин).

**Прогноз.** Псевдоміксома очеревини, що містить доброякісні та пограничні клітини (перитонеальний аденомуциноз), супроводжується кращим прогнозом, ніж при наявності злоякісних клітин (перитонеальний муцинозний карциноматоз). Десятирічне виживання хворих становить відповідно 80 і 10 %.

### Ендометріюїдні пухлини

Ендометріюїдні пухлини яєчників характеризуються наявністю епітеліальних і стромальних елементів, які дуже подібні до таких в ендометрії. Вони є третіми за частотою після серозних і муцинозних пухлин (2–4 %) і становлять 10–20 % випадків раку яєчників. Цей тип пухлин більш характерний для неоплазій ендометрія. Ендометріюїдні пухлини становлять лише 1 % доброякісних і 2–3 % пограничних яєчникових новоутворень. Ці пухлини частіше виявляються у жінок пізнього репродуктивного і постменопаузального віку (середній вік — 50–60 років).

**Гістогенез, фактори ризику.** Вважають, що ендометріюїдні пухлини можуть виникати з осередків ендометріозу яєчників, поверхневих інклюзійних залоз та кіст і (або) стромі. В ендометріомах яєчників у деяких випадках виявляють моноклональну інактивацію Х-хромосоми. Співіснування ендометріюїдних пухлин з ендометріозом того самого яєчника або іншим тазовим ендометріозом відзначається в 38 % випадків, причому в 25 % спостерігається співіснуючий атипичний ендометріоз.

У 15–20 % хворих ендометріюїдний рак яєчників асоційований (синхронний або, рідко, метакхронний) з раком ендометрія. Враховуючи гормонозалежність ендометріюїдної карциноми, вважають, що фактори ризику ендометріюїдного раку яєчника є ідентичними до таких при раку ендометрія.

**Клініка і діагностика** ендометріюїдного раку яєчника не відрізняються від типових для інших типів ова-

### Гістологічна класифікація ендометріюїдних пухлин яєчника (ВООЗ)

#### I. Доброякісні

1. Цистаденома.
2. Цистаденома з плоскоклітинною диференціацією.
3. Аденофіброма і цистаденофіброма.
4. Аденофіброма і цистаденофіброма з плоскоклітинною диференціацією.

#### II. Пограничні

(з низьким малігнізуючим потенціалом)

1. Кістозні пухлини.
2. Кістозні пухлини з плоскоклітинною диференціацією.
3. Аденофіброма і цистаденофіброма.
4. Аденофіброма і цистаденофіброма з плоскоклітинною диференціацією.

#### III. Злоякісні

1. Аденокарцинома і цистаденокарцинома.
2. Аденокарцинома і цистаденокарцинома з плоскоклітинною диференціацією.
3. Аденокарцинофіброма і цистаденокарцинофіброма (злоякісна аденофіброма і цистаденофіброма).
4. Аденокарцинофіброма і цистаденокарцинофіброма з плоскоклітинною диференціацією (злоякісна аденофіброма і цистаденофіброма з плоскоклітинною диференціацією).

#### IV. Епітеліально-стромальні і стромальні

1. Аденосаркома, гомологічна і гетерологічна.
2. Мезодермальна (мюллерова) змішана пухлина (карциносаркома), гомологічна і гетерологічна.
3. Стромальна саркома.

ральної карциноми, включаючи підвищення рівня СА-125. Інколи, при секретії пухлиною стероїдних гормонів, може спостерігатися ендокринна маніфестація.

**Макроскопічне дослідження:** ендометріюїдні пухлини (рис. 8.51) можуть бути кістозними, великими (діаметром 15–20 см), містять кров'янисту рідину, солідні зони (ендометріюїдні аденофіброми), інколи м'які сосочки і нерідко поєднуються з ендометріозом ураженого яєчника. Доброякісні та пограничні пухлини майже завжди є однобічними. На розрізі вони тверді або м'ясисті залежно від кількості фіброзної стромі.

**Мікроскопічне дослідження доброякісних пухлин.** Рідкісні ендометріюїдні цистаденоми вистелені стратифікованим, звичайно безвійчастим епітелієм, який не містить муцину. Інколи спостерігається внутрішньокістозна сосочкова проліферація ендометріюїдного епітелію.

**Ендометріюїдні аденофіброми** складаються з залоз, вистелених стратифікованим епітелієм, який не має муцину, і в деяких випадках містять плоскоклітинні морули (інколи з центральними некрозами), відокремлені від переважно фіброматозного стромального компонента. Інколи трапляються фокуси простого циліндричного, кубоїдального або плоского епітелію, що потребує диференціації з серозною аденофібромою. Деякі доброякісні, пограничні або злоякісні пухлини мають надзвичайно клітинну, мітотично активну строму, що погіршує прогноз.



**Рис. 8.51.** Ендометріюїдний рак яєчника. Пухлина діаметром 18 см, виповнена кров'янистою рідиною. М'які солідні маси інвазують стінку кісти

**Мікроскопічне дослідження пограничних пухлин.** Більшість цих пухлин мають аденофіброматозну структуру з наявністю атипівних клітин ендометріюїдного типу, які утворюють «гнізда» або вистилають залози чи кісти, розділені фіброматозною стромою. Стромальної інвазії звичайно немає. При виявленні осередків карциноматозного епітелію діагностується погранична пухлина з інтраепітеліальною карциномою з відповідним ступенем диференціації (табл. 8.9).

Стромальну інвазію слід відрізнити від мікроінвазії (один або більше фокусів, кожний по 10 мм<sup>2</sup> або менше) і більш екстенсивної інвазивної карциноми, яка може співіснувати з пограничною пухлиною (наприклад, карцинома в аденофібромі). Пограничні ендометріюїдні аденофіброми, в тому числі з мікроінвазією, мають доброякісний клінічний перебіг. Інколи внутрішньокістозна сосочково-залозиста пухлина вистелена атипівним ендометріюїдним епітелієм (так звана погранична ендометріюїдна пухлина з епітеліальною атипією) або злоякісним епітелієм (погранична ендометріюїдна пухлина з інтраепітеліальною карциномою).

Під час мікроскопічного дослідження більшість яєчникових ендометріюїдних карцином нагадують за структурою ендометріюїдні карциноми тіла матки (рис. 8.52–8.54). Високодиференційовані пухлини або зони характеризуються наявністю інвазивних круглих, овальних або трубчастих залоз, вистелених псевдостратифікованим епітелієм, який не містить муцину. Нерідко трапляються змішані аденофіброматозні фокуси; ситоподібна, сосочково-залозиста структура. Плоскоклітинна диференціація (метаплазія) виявляється в 33–50 % ендометріюїдних карцином у вигляді морул маленьких незрілих, але з доброякісними рисами клітин або «гнізд» чи дифузних зон цитологічно злоякісного плоского епітелію.

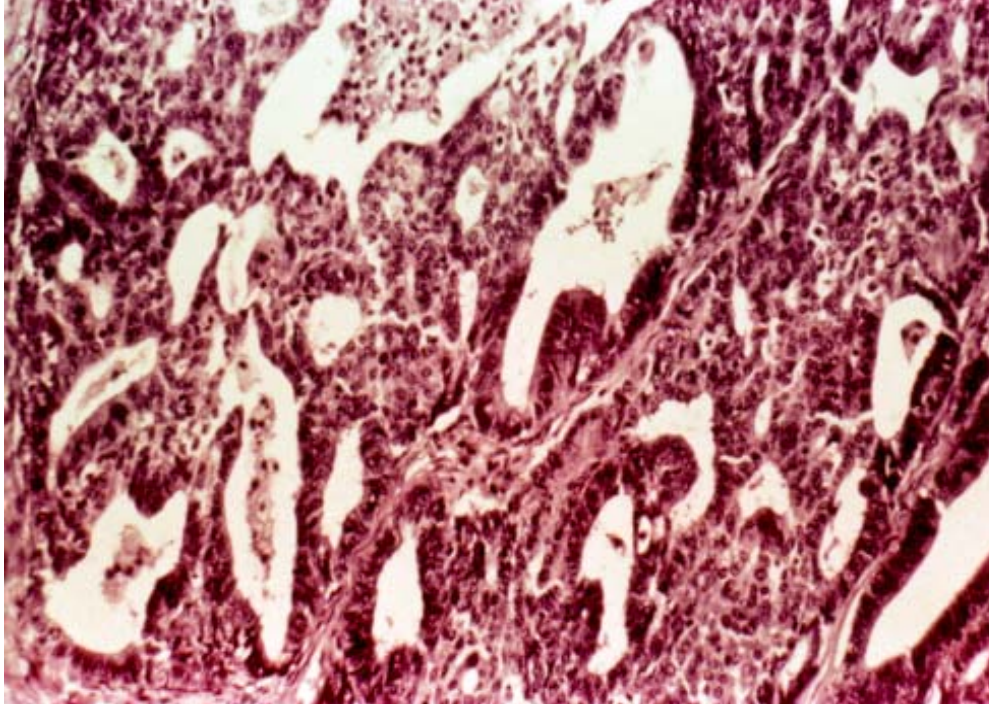
Гістопатологічний ступінь ендометріюїдних клітин із плоскоклітинною диференціацією визначають виключно на основі характеристики залозистого компонента. Кератинізація в цих пухлинах може спричинювати реакцію велетенських клітин і кальцифікацію. Інколи виявляються муцин у просвіті залоз й апікальній частині клітин ендометріюїдної карциноми яєч-

Таблиця 8.9

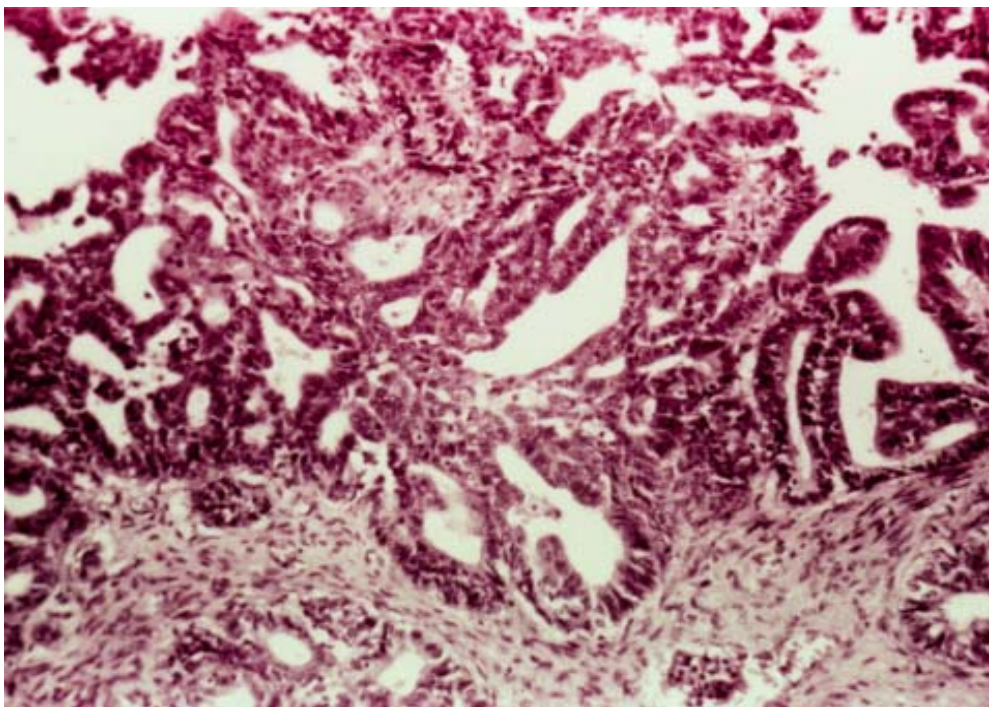
### Ступінь диференціації ендометріюїдних пухлин (GOG)

| Ступінь   | Характеристика пухлини   |
|-----------|--|
| Ступінь 0 | <b>Низький малігнізуючий потенціал (пограничні пухлини)</b><br>Неінвазивна пухлина, що нагадує атипівну гіперплазію ендометрія. Часто наявна плоскоклітинна диференціація  |
| Ступінь 1 | <b>Високодиференційована карцинома</b><br>Пухлина нагадує типову аденокарциному ендометрія. Залози чітко сформовані; клітини з базально розміщеними ядрами та м'якими атипівними рисами. Мінімальні клітинна стратифікація і плеоморфізм. Відсутні солідні смуги пухлинних клітин. Може виявлятися доброякісний плоский епітелій |
| Ступінь 2 | <b>Помірнодиференційована карцинома</b><br>Залози мають більш складну структуру, зростають стратифікація клітин і ядерні аномалії. Інколи трапляються нечисленні маленькі солідні «гнізда» пухлинних клітин і сосочкові зони. Може виявлятися атипівний плоский епітелій   |
| Ступінь 3 | <b>Низькодиференційована карцинома</b><br>Пухлина складається з залоз нечіткої форми, «гнізд» і широких смуг плеоморфних клітин. Численні клітини демонструють плоскоклітинну проліферацію і виразну мітотичну активність  |

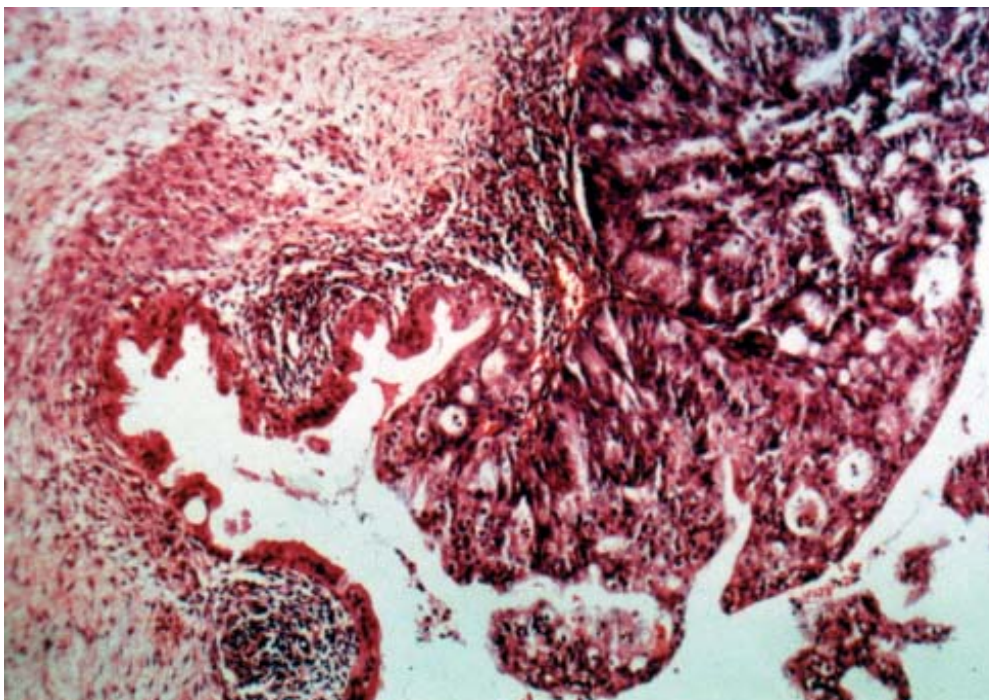
*Рис. 8.52.* Ендометріюїдний рак яєчника. Аденокарцинома з фокусами плоскоклітинної метаблазії, подібна до такої в ендометрії



*Рис. 8.53.* Ендометріюїдний рак яєчника. Аденокарцинома з виразною залозистою структурою



*Рис. 8.54.* Ендометріюїдний рак яєчника, який розвинувся з ендометріозу. Фокуси ендометріозу й аденокарциноми



ника; залози з еозинофільним колоїдоподібним вмістом.

До незвичних рис ендометріодних пухлин яєчника належать фокуси елементів стромы статевого тяжа, які нагадують пухлини Сертолі і Сертолі — Лейдига (фокуси недиференційованих залоз, солідних, трубчастих структур з цитоплазматичним псевдосинцитієм, ліпідофільними й лютеїнізованими стромальними клітинами, що інколи можуть призводити до вірилізації). Інколи трапляються солідні зони трубчастих, круглих, розеткоподібних залоз, що симулюють гранулозоклітинні пухлини; зони веретеноподібних епітеліальних клітин, які можуть трансформуватись у фібробласти. Пухлинні клітини можуть бути оксифільними, вакуолізованими (як на 16-й день менструального циклу в ендометрії), війчастими (утворюють ситоподібну структуру). Близько 10 % ендометріодних карцином яєчника містять аргірофільні й нейроендокринні клітини (рідко можуть спричинювати нейроендокринні симптоми).

*Диференційний діагноз* проводять із серозними і муцинозними пухлинами, пухлинами Бреннера (муцинозний внутрішньозалозистий компонент і наявність ядерних жолобків); світлоклітинною аденокарциномою (вакуолізована цитоплазма, ексцентричні ядра); злоякісними змішаними мюллеровими пухлинами, Сертолі-стромальними й гранулозоклітинними пухлинами (типова структура, імунореактивність до інгібіну та відсутність реактивності до епітеліального мембранного антигену (ЕМА) й цитокератину 7).

Ендометріодноподібна пухлина жовткового мішка розвивається в більш молодому віці (до 30 років), має характерну структуру й імунореактивність до  $\alpha$ -фетопротеїну (АФП). Оваріальні пухлини можливого вольфового походження не містять муцину в просвіті залоз і не мають плоскоклітинної диференціації (метаплазії), імунонегативні до ЕМА і TAG-72, на відміну від ендометріодної карциноми.

Епендиміома яєчника характеризується наявністю периваскулярних псевдорозеток, клітин з базальною фібрилярною цитоплазмою, які проявляють імунну реактивність до гліального фібрилярного кислого протеїну (GFAP) частіше, ніж ендометріодні карциноми. Метастатична ендометріодна карцинома яєчника

#### Ендометріодні пухлини яєчників і міометрія: первинна пухлина в ендометрії і вторинна — в яєчнику

Гістологічна подібність пухлин  
Велика пухлина в ендометрії — маленька оваріальна пухлина (пухлини)  
Наявна атипова гіперплазія ендометрія  
Глибока інвазія в міометрій:  
а) безпосереднє розповсюдження на придатки;  
б) інвазія васкулярних просторів у міометрії  
Пухлинні зони інших локалізацій мають структуру ендометріального раку  
Оваріальні пухлини білатеральні та (або) багатовузлові  
Локалізація в зоні воріт яєчника, інвазія судинних просторів, поверхневі імпланти в яєчнику  
Відсутній ендометріоз яєчника  
Анеуплоїдія з однотипним індексом ДНК або диплоїдія обох пухлин  
Подібна молекулярна генетична структура або аномалії каріотипу обох пухлин

#### Ендометріодні пухлини яєчників і міометрія: первинна пухлина в яєчнику і вторинна — в ендометрії

Гістологічна подібність пухлин  
Велика пухлина в яєчнику — маленька пухлина в ендометрії  
Наявний ендометріоз яєчника  
Локалізація в паренхімі яєчника  
Безпосереднє розповсюдження з яєчника переважно на зовнішню поверхню матки  
Пухлинні зони інших локалізацій мають типову структуру раку яєчника  
Пухлина яєчника однобічна (у 80–90 % випадків) й утворює поодинокі маси  
Атипової гіперплазії в ендометрії немає  
Анеуплоїдія з подібним ДНК-індексом або диплоїдія обох пухлин  
Подібна молекулярна генетична структура або аномалії каріотипу обох пухлин

може походити з тонкої кишки. Найбільш складною може бути диференціація з метастатичною ендометріодною карциномою тіла матки.

Частіше виявляються незалежні пухлини яєчників й ендометрія, які характеризуються більш сприятливим клінічним перебігом; прогноз визначає глибина інвазії пухлини ендометрія в міометрії.

Ендометріодна карцинома (аденокарцинома) яєчника звичайно діагностується на нижчій стадії, ніж серозна карцинома. Розповсюдження її ідентично такому при інших типах раку яєчника. Звичайно в I стадії захворювання діагностується в 31 % випадків, у II стадії — в 20 %, у III стадії — у 38 % і в IV стадії — у 11 %.

*Прогноз.* П'ятирічне виживання хворих дорівнює 78 % при I стадії аденокарциноми яєчника, 63 % — при II, 24 % — при III і 6 % — при IV стадії. Високо-

#### Ендометріодні пухлини яєчників і міометрія: незалежні первинні пухлини в яєчнику і в ендометрії

Гістологічні відмінності пухлин  
Відсутня або поверхнева інвазія в міометрії пухлини ендометрія  
Відсутність інвазії васкулярних просторів у пухлині ендометрія  
Атипова гіперплазія ендометрія  
Відсутність інших доказів розповсюдження пухлини ендометрія  
Однобічна пухлина яєчника  
Пухлина яєчника локалізується в паренхімі  
Відсутність інвазії судинних просторів, поверхневих імплантів або предомінантної локалізації у воротах яєчника  
Відсутність інших доказів розповсюдження пухлини яєчника  
Ендометріоз яєчника  
Різна плоідність або ДНК-індекс у разі анеуплоїдії пухлин  
Різна молекулярно-генетична структура або аномалії каріотипу пухлин

помірнодиференційовані пухлини мають кращий прогноз, ніж низькодиференційовані.

### Злоякісні змішані мезодермальні пухлини

Злоякісні (малігнізуючі) змішані мезодермальні пухлини становлять лише близько 1 % випадків раку яєчників. У 75 % хворих захворювання розвивається між 6-м та 8-м десятками життя і є рідкісним до 40-річного віку. Ці пухлини переважно великі, солідні або кістозні, з осередками геморагій і некрозів. Рідко вони можуть виникати з ендометріюїдних кіст; в 1/3 випадків це білатеральні пухлини.

*Мікроскопічне дослідження:* епітеліальний компонент пухлин може бути серозним, ендометріюїдним або представлений недиференційованою карциномою. Рідше виявляються плоскоклітинний, світлоклітинний та муцинозний типи. Гомологічні варіанти (у 50 % випадків) саркоматозного компонента пухлини включають фібросаркому, злоякісну фіброзну гістіоцитому, міксосаркому, саркому ендометріальної строми високого ступеня злоякісності. 3-поміж гетерологічних форм в яєчнику здебільшого трапляється хондросаркома (в матці — рабдоміосаркома). Інколи виявляється тканина скелетних м'язів, остеюїдна, кісткова та жирова тканина.

*Диференційний діагноз* проводять з незрілою тератомаю (домінуючий компонент — незріла нейроектодермальна тканина), пухлинами Сертолі — Лейдига, саркомою ендометріальної строми, яка містить елементи строми статевого тяжа (більший ступінь диференціації), саркоматюїдною карциномою.

*Розповсюдженість.* Більш ніж 90 % злоякісних мезодермальних змішаних пухлин мають позаяєчникове розповсюдження під час діагностики; 60 % — III стадію і 10 % — IV стадію. Метастази часто містять карциноматозний і саркоматозний компоненти.

*Лікування* комбіноване (радикальне хірургічне з подальшою хімотерапією).

*Прогноз* дуже поганий.

**Аденосаркома** частіше розвивається у віці 50–60 років і майже завжди є білатеральною.

*Макроскопічне дослідження:* структура пухлини може бути солідною або кістозною, інколи з екзофітними поліпюїдними масами. Солідна тканина звичайно тверда, але може бути і м'якою, залежно від клітинності.

*Мікроскопічне дослідження:* стромальний компонент нагадує низько- або помірнодиференційовану фібросаркому або саркому ендометріальної строми і звичайно містить перигландулярний конденсат. Поліпюїдна стромальна тканина часто виступає в розширений просвіт залоз. Строма може бути локально гіпоцелюлярною і фібротизованою або едематозною. Інколи наявні гетерологічні стромальні елементи або елементи строми статевого тяжа. Стромальна ядерна атипія виражена різною мірою (2–40 мітотичних фігур у 10 полях зору). Епітелій залоз може бути ендометріюїдним, серозним, муцинозним або світлоклітинним, доброякісним або з різним ступенем ядерної атипії (можливі випадки карциноми *in situ*).

*Диференційний діагноз* проводять з аденофібромою (відсутність значної клітинної атипії та мітозів), полі-

пюїдним ендометріозом (інтракістозні поліпюїдні виступи в клітинну строму без архітектурних рис, ядерної атипії й мітотичної активності, характерних для саркоми).

*Розповсюдженість.* Аденосаркоми розповсюджуються за межі яєчників, у таз і (або) черевну порожнину в 1/3 випадків. Ці пухлини в яєчниках характеризуються більшою злоякісністю, ніж у тілі матки.

**Саркома ендометріальної строми** в яєчнику є рідкісною і майже в 50 % випадків виникає з ендометріозу яєчників. Середній вік хворих дорівнює 56 років (варіює від 11 до 76 років). Близько 30 % випадків цих пухлин в яєчнику асоційовані з подюїбною пухлиною в матці, виявленою як до, так і після діагностування пухлини в яєчнику (можливе метастатичне ураження яєчника при саркомі ендометріальної строми тіла матки). Близько 75 % сарком ендометріальної строми під час діагностики є розповсюдженими поза яєчники в таз і (або) верхню половину живота. Віддалені метастази інколи розвиваються в легенях.

*Макроскопічне дослідження:* у 80 % випадків пухлина є монолатеральною, середній діаметр її дорівнює 9,5 см. Вона може бути переважно солідною або солідною та кістозною. На розрізі солідні зони мають коричнювате або жовте забарвлення, зони некрозів і геморагій.

*Мікроскопічне дослідження:* типова дифузна проліферація представлена маленькими клітинами з ріденькою цитоплазмою, круглим або овальним ядром, які нагадують клітини саркоми ендометріальної строми. Наявні численні маленькі артерії, подюїбні до спіральних артерій у нормальному ендометрії фази пізньої секреції.

Кожна друга пухлина, на відміну від сарком тіла матки, має фіброматозні зони; рідше трапляються елементи строми статевого тяжа (хорди й «гнізда» клітин і маленьких трубочок), фокуси гладких м'язів, рідкісні доброякісні ендометріальні залози. Мітотична активність варіює від менш ніж 1 до 30 мітозів у 10 полях зору. Пухлини низького ступеня злоякісності мають менше 10 мітозів, високого ступеня злоякісності — більше 10 мітозів у 10 полях зору. Інколи трапляються пінні клітини з краплями ліпідів, гіалінові пучки, депозити колагену, перицелюлярні ретикулінові волокна.

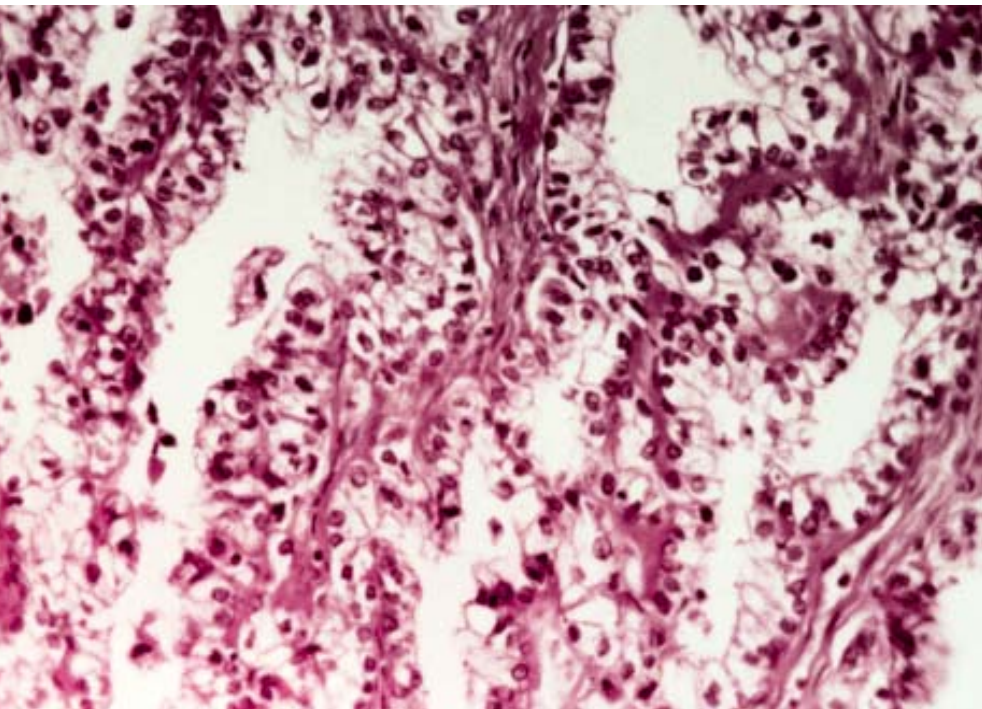
*Диференційний діагноз* проводять з дифузною гранульозоклітинною пухлиною (відсутність ендокринної маніфестації, ядерних жолобків, численні артеріоли, ретикулінові волокна, асоціація з ендометріозом, негативна реакція на інгібін); малігнізуючою мезодермальною змішаною пухлиною, стромальною гіперплазією, фібромою або текомою яєчника (естрогенна маніфестація, ліпідюїльні клітини); метастатичною саркомою ендометріальної строми тіла матки.

### Світлоклітинні пухлини

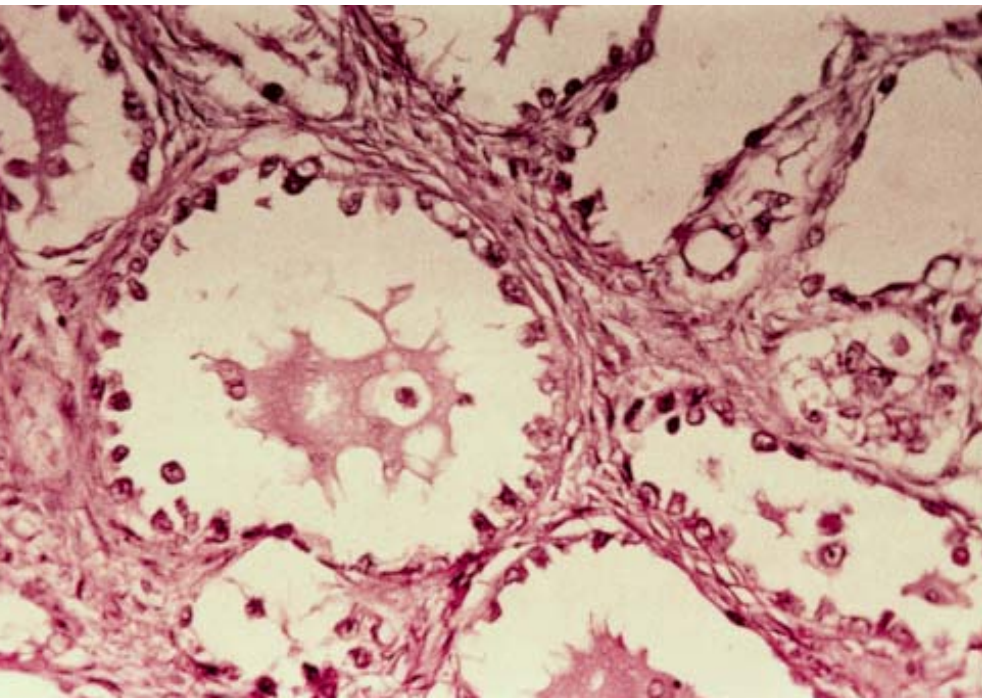
Доброякісні світлоклітинні пухлини є рідкісними, пограничні становлять лише 1 % усіх пухлин яєчника з низьким малігнізуючим потенціалом. Світлоклітинний рак (стара назва мезонефрома, мезонефрюїдна карцинома) становить близько 5–6 % усіх випадків раку яєчника. Майже 90 % усіх світлоклітинних карцином



*Рис. 8.55.* Світлоклітинний рак яєчника (мезонефрома). Солідна структура пухлини



*Рис. 8.56.* Світлоклітинний рак яєчника. Великі епітеліальні клітини зі світлою глікогенованою цитоплазмою й ексцентричними ядрами



*Рис. 8.57.* Світлоклітинний рак яєчника. Світлі клітини зібрані у «гнізда». Цибулиноподібні ядра випинаються в просвіт кіст

діагностуються у 50–70 років, і лише 10 % — на четвертому десятиріччі життя.

**Гістогенез.** Світлоклітинна карцинома має мюллерове походження і найбільший зв'язок (серед епітеліально-стромальних пухлин) з яєчниковим і тазовим ендометріозом.

**Клініка і діагностика** світлоклітинної карциноми подібні до таких при інших типах раку яєчників. Інколи захворювання супроводжується гіпертермією, парендокринною гіпокальціємією.

**Макроскопічне дослідження:** світлоклітинні доброякісні та пограничні аденофіброми можуть бути кістозними або солідними, м'якими, жовто-коричневого кольору (рис. 8.55). Інколи розширені залози надають пухлині губчастого вигляду на поверхні розрізу. Світлоклітинна карцинома може бути переважно солідною; інколи має вигляд однокамерної чи багатокамірної кісти з поліпоїдними масами, що виступають у її просвіт. Просвіт кіст може містити серозну або муцинозну рідину; у разі ендометріоїдного походження пухлини — «шоколадну», з коричнюватим забарвленням стінки кісти. Світлоклітинні пухлини майже в усіх випадках є однобічними (карцинома двобічна лише у 2 % пацієнток).

**Мікроскопічне дослідження:** світлоклітинні аденофіброми характеризуються доброякісними епітеліальними клітинами світлого або сплющеного типу; пограничні містять атипові клітини (погранична аденофіброма) або карциноматозний епітелій без інвазії (погранична аденофіброма з інтраепітеліальною карциномою).

Світлоклітинна карцинома може мати різноманітну структуру (рис. 8.56, 8.57), часто змішану: сосочкову, трубчасто-кістозну або солідну. Строма, а також ядро сосочків, мають виразну базальну мембрану. Трубочки і кісти містять муцин (на відміну від клітин, що вистилають кісти) і інколи можуть бути виповненими колоїдним матеріалом, що нагадує струму яєчника. Найбільш характерними є світлі та цвяхоподібні клітини, які зібрані у солідні «гнізда» або вистилають кісти, трубочки та сосочки. Світлі клітини мають круглу або багатогранну форму з ексцентрично розміщеним ядром і невиразними ядерцями. Цвяхоподібні клітини з майже відсутньою цитоплазмою містять цибулиноподібні, переважно темні ядра, які випинаються в просвіт кіст і залоз; мембрана стиснута ядром.

Інколи трапляються плоскі, кубоїдальні, оксифільні клітини з виразною еозинофільною цитоплазмою, персеподібні клітини з вакуолями, які містять муцин, недиференційовані епітеліальні клітини. У світлоклітинних карциномах часто наявний доброякісний та пограничний компонент, що свідчить про необхідність ретельного гістологічного дослідження пухлин.

Рідко світлоклітинна карцинома може мати виразний інфільтрат з плазмочитів, лімфоцитів і поліморфноядерних лейкоцитів; псамомні тільця. Світлі клітини містять глікоген і, інколи, ліпіди. Муцин звичайно локалізується у просвіті кіст і залоз або в апікальній частині цитоплазми клітин, що їх вистилають; він є найбільш виразним у персеподібних клітинах.

Світлоклітинна карцинома імунореактивна до ЕМА, Leu-Mi 1 і, інколи, до АФП.

**Диференційний діагноз** проводять з серозною карциномою, секреторною формою ендометріоїдної кар-

циноми; дисгерміною (вік хворих; центрально розміщені ядра й виразні ядерця, переважно лімфоцитарний інфільтрат, відсутність реактивності до ЕМА); пухлиною жовткового мішка (вік хворих; імунопозитивність до АФП, особливості структури); ювенільною гранульозоклітинною пухлиною (юний вік, естрогенна маніфестація, структура пухлини, імунореактивність до інгібіну); пухлиною Крукенберга (наявність позаяєчничкової первинної пухлини, білатеральність, уніформні персеподібні клітини, маленькі муцинозні залози в клітинній фіброматозній стромі); первинною або метастатичною яєчничковою пухлиною з оксифільними клітинами.

**Розповсюдженість.** Під час діагностики 43 % пацієнток мають I стадію світлоклітинної карциноми, 19 % — II стадію, 29 % — III стадію і 9 % — IV стадію. Пограничні світлоклітинні пухлини, навіть з інтраепітеліальною карциномою, майже завжди мають сприятливий клінічний перебіг.

**Прогноз.** П'ятирічне виживання хворих із світлоклітинною карциномою є меншим, ніж при епітеліальному раку інших типів, і при I стадії дорівнює 69 %, при II стадії — 55 %, при III стадії — 14 % і при IV стадії — 4 %. Відсутні певні докази щодо прогностичної ролі особливостей структури, клітинного типу, мітотичного індексу або гістопатологічного ступеня для світлоклітинної карциноми.

### Перехідно-клітинні пухлини

Перехідно-клітинні пухлини, більшість з яких є доброякісними пухлинами Бреннера, становлять лише 1–2 % усіх оваріальних новоутворень і 4–5 % доброякісних епітеліально-стромальних пухлин яєчника. Пограничні пухлини дорівнюють 3–5 %, а злоякісні — 0,5–5 % усіх пухлин Бреннера. «Чисті» перехідно-клітинні карциноми виявляються лише в 1 % випадків поверхневих епітеліально-стромальних пухлин яєчника, решта є домінуючим або змішаним компонентом. Близько 95 % пухлин Бреннера діагностуються між 30 і 70 роками життя (більшість — між 40 і 60 роками). Інколи пухлини Бреннера асоціюються з дермоїдними кістами, струмою яєчника, карциноідною пухлиною (можливе герміногенне походження в деяких випадках). Локалізація пухлин Бреннера поблизу воріт яєчника і *rete ovarii* свідчить про можливість їх ціломічно-епітеліального або мезонефрального походження.

**Макроскопічне дослідження:** доброякісні пухлини Бреннера (рис. 8.58) маленькі за розмірами і звичайно є випадковою знахідкою. Діаметр близько 50 % пухлин менше 2 см, 30 % діагностуються лише при мікроскопічному дослідженні. Тільки 10 % пухлин можуть перевищувати 10 см у діаметрі. У 7–8 % випадків пухлини є білатеральними. Пухлини Бреннера звичайно чітко окреслені, тверді, з гладкою або рельєфною серозною поверхнею і нагадують фіброми. На розрізі пухлина може бути білуватого, сіруватого або блідожовтого забарвлення і містить маленькі, або, рідше, великі кісти.

У 25 % випадків різні типи пухлин контактують з пухлиною Бреннера. В 2/3 випадків це співіснуючі переважно доброякісні муцинозні пухлини, решту становлять серозні цистаденоми та дермоїдні кісти.

Пограничні пухлини Бреннера майже завжди од-



*Рис. 8.58.* Пухлина Бреннера. Солідні, округлі пухлинні маси з переважанням стромального компонента

нобічні, з солідним і кістозним компонентом, можуть містити сосочки або поліпоподібні нарости. Злоякісні пухлини Бреннера в 12 % випадків є білатеральними і звичайно мають солідні та кістозні зони з сосочками та поліпами або внутрішньостінними (муральними) вузлами. Кальцифікація пухлин виявляється в кожному другому випадку.

Перехідно-клітинні карциноми є білатеральними в 15 % випадків, макроскопічно нагадують карциноми епітеліально-стромального типу. Кальцифікації, на відміну від злоякісних пухлин Бреннера, немає.

*Мікроскопічне дослідження:* ультраструктурні риси пухлин Бреннера подібні до таких при перехідно-клітинних пухлинах сечових шляхів. Характерним є утворення «гнізд», трабекул перехідних клітин, оточених виразним стромальним компонентом. «Гнізда» можуть бути солідними або мати центральну порожнину, вистелену муцинозними клітинами (рідко війчастими серозними або індивідуальними циліндричними) і вповнену конденсованим еозинофільним секретом. Рідко клітини в центрі «гнізд» нагадують плоскі. Епітеліальні перехідні клітини уніформні, круглі або циліндричні, з блідою або, рідко, світлою цитоплазмою. Ядра мають поздовжні жолобки («кавові зернятка») і вели-

козернистий хроматин. Можуть виявлятися суто муцинозні залози та кісти (рис. 8.59, 8.60).

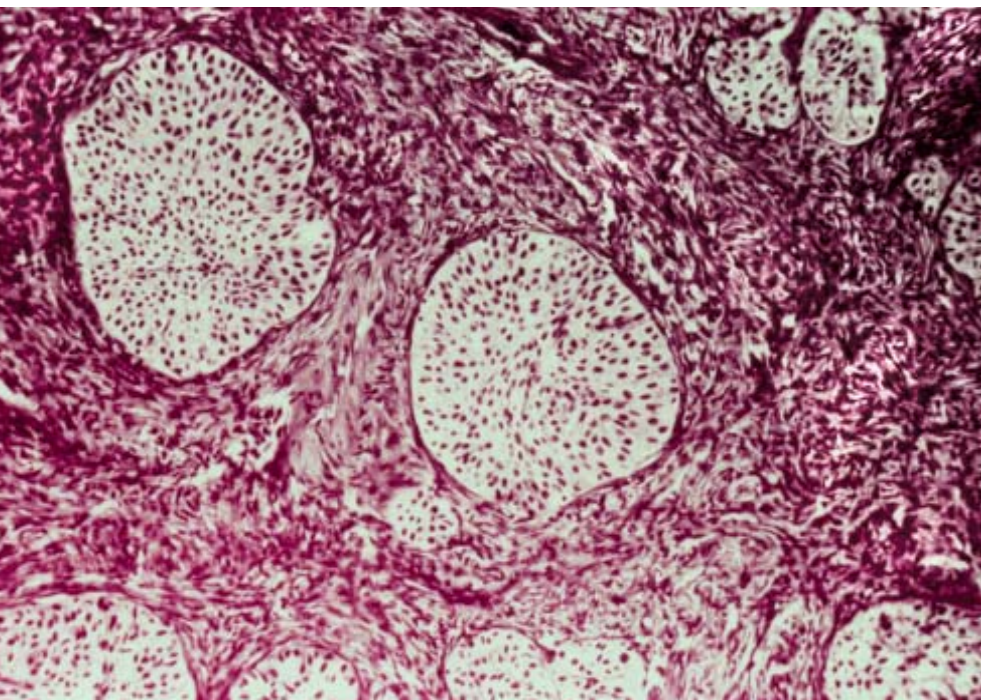
Строма фіброзна, гіпоцелюлярна (нагадує фіброму яєчника), але інколи має текоматозні риси (прямі клітини з рясною, збагаченою ліпідами цитоплазмою і великими блідими ядрами), «гнізда» лютеїнових клітин. Стромальна гіалінізація або кальцифікація наявна в кожній третій пухлині.

Аргірофільні гранули, часто імунореактивні до серотоніну і рідко — до стероїдних гормонів, спостерігаються в 1/3 випадків пухлин Бреннера.

Пограничні пухлини Бреннера мають сосочкову структуру, яка нагадує сосочкову перехідно-клітинну карциному (низького ступеня злоякісності) сечових шляхів. Стромальної інвазії немає, мітотична активність може бути виразною.

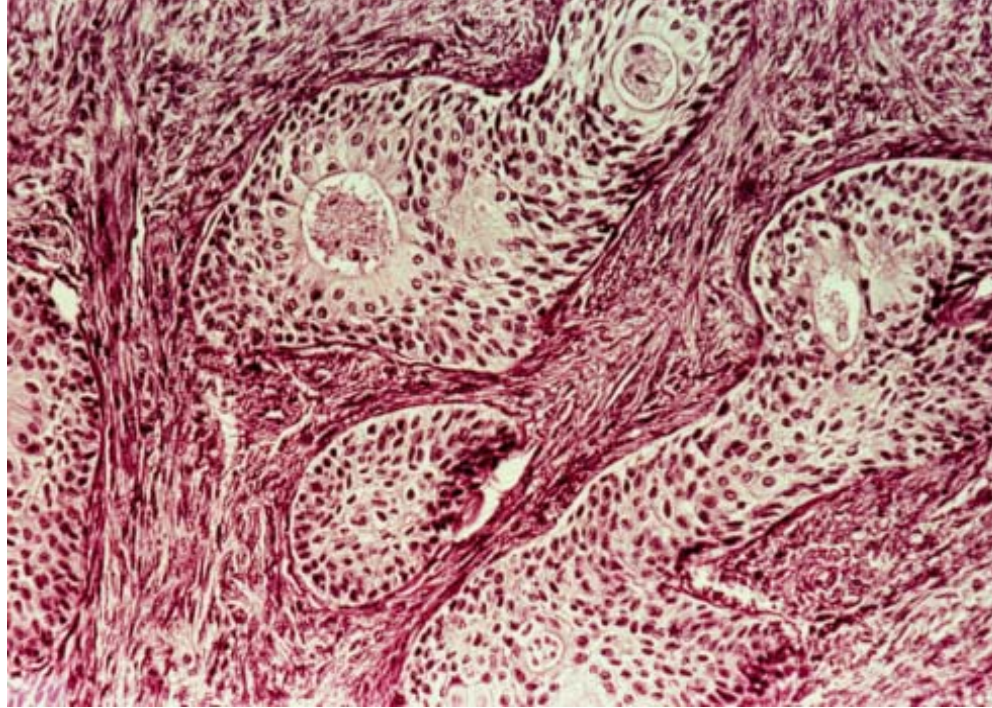
*Клініка і діагностика.* Пухлини Бреннера інколи супроводжуються ендокринною маніфестацією естрогенного або, рідше, андрогенного типу, що пов'язано з секрецією стероїдних гормонів їхнім стромальним компонентом.

Діагноз злоякісної пухлини Бреннера, що має елементи доброякісних або пограничних пухлин Бреннера і звичайно походить з них, базується на наявності



*Рис. 8.59.* Пухлина Бреннера. Круглі уніформні перехідні клітини утворюють «гнізда»





**Рис. 8.60.** Пухлина Бреннера. Ядра клітин з поздовжніми жолобками («кавові зернятка»)

стромальної інвазії. Інвазивна пухлина майже виключно представлена перехідно-клітинною або, рідше, плоскоклітинною чи муцинозною карциною. Інвазивний компонент звичайно має помірний ступінь диференціації.

Якщо доброякісні або пограничні елементи пухлини Бреннера відсутні, карцинома класифікується як перехідно-клітинна. Вона характеризується хвилястим вистеленням кіст, внутрішньокістозною сосочковою структурою (папілярний тип), наявністю «гнізд» атипових епітеліальних клітин у фіброзній стромі. Пухлина звичайно належить до II або III ступеня диференціації, але не має таких виразних ядерних рис, як серозні карциноми. У 50% пухлин виявляється муцин, оточений залозистим епітелієм. У більшості випадків пухлина є змішаною з іншими типами поверхневих епітеліальних карцином (найчастіше з серозною карциною).

**Диференційний діагноз** доброякісних пухлин Бреннера проводять з ендометріюдною аденофібромою, що має плоскоклітинну диференціацію (метаплазію); гранульозоклітинною та муцинозною пухлинами. Пограничні та злоякісні пухлини Бреннера диференціюють з метастатичною перехідно-клітинною карциною сечових шляхів (відсутність «гнізд» клітин, товстих сосочків і муцину); гранульозоклітинною пухлиною (юний вік, часта ендокринна маніфестація, типова ультраструктура).

**Прогноз.** Пограничні пухлини Бреннера звичайно не розповсюджуються за межі яєчників; злоякісні мають екстраоваріальні прояви в 20% випадків. Злоякісні перехідно-клітинні пухлини під час діагностики в 70% хворих мають розповсюдження в черевну порожнину і гірший прогноз, ніж злоякісні пухлини Бреннера (середнє 5-річне виживання хворих не перевищує 35%). П'ятирічне виживання хворих для IA стадії злоякісної перехідної карциноми дорівнює лише 43% порівняно з 88% для злоякісної пухлини Бреннера. Але вважають, що метастази перехідно-клітинної карциноми можуть бути більш чутливими до хіміотерапії.

### Плоскоклітинні пухлини

Плоскоклітинні пухлини яєчників є рідкісними і представлені епідермоїдними кістами і плоскоклітин-

ною карциною. Середній вік хворих становить 49–56 років. Інколи відзначається асоціація з плоскоклітинним раком шийки матки.

**Гістогенез.** Епідермоїдні кісти виникають у мозковій речовині яєчника. Вважають, що вони можуть походити з епітеліальних інклюзійних залоз, Вальтардових залишків або *rete ovarii*. Виявлення хрящової тканини в деяких кістах наводить на думку щодо їх можливого тератоматозного походження.

Плоскоклітинна карцинома переважно з епітелію, який вистилає дермоїдну кісту, менш часто — як компонент пухлини Бреннера або з ендометріюдної кісти. Виділяють і так звані чисті форми плоскоклітинного раку яєчників. До категорії поверхневих епітеліально-стромальних пухлин яєчників належать лише чисті та ендометріюдні оваріальні плоскоклітинні карциноми.

**Макроскопічне дослідження:** епідермоїдні кісти звичайно є однобічними, діаметром 0,2–4,6 см і містять жовто-білий, кремоподібний матеріал. Мікроскопічно стінка кісти вистелена зроговілим (кератинізованим) плоским епітелієм. У деяких випадках у стінці кісти трапляються Вальтардові клітинні «гнізда» або «гнізда», які нагадують пухлину Бреннера.

Плоскоклітинний рак яєчників є переважно солідним. Численні маленькі кісти виникають внаслідок некрозів пухлинної тканини. Інколи спостерігаються кістозні пухлини.

**Мікроскопічне дослідження:** картина плоскоклітинної карциноми варіює і характеризується як сосочкова, поліпоїдна, кістозна, острівцева, дифузно інфільтративна, бородавчаста, саркоматоїдна. Пухлина майже завжди є низькодиференційованою.

**Диференційний діагноз** проводять з ендометріюдною аденокарциною з екстенсивною плоскоклітинною диференціацією (особливості структури залозистого компонента); вторинним плоскоклітинним раком цервікального або іншого походження. Наявність доброякісного плоского епітелію, осередків ендометріозу і пухлини Бреннера свідчить на користь яєчникового походження карциноми.

**Прогноз.** Чистий та ендометріюдний плоскоклітинний рак мають гірший прогноз, ніж у разі його розвитку з дермоїдної кісти. Важливе прогностичне значен-

ня мають стадія і гістопатологічний ступінь диференціації пухлини. Хворі з чистим плоскоклітинним раком яєчників не доживають і 1 року, з ендометріїдним — однорічне виживання дорівнює 38 %.

### Змішані епітеліальні пухлини яєчників

До змішаних епітеліальних пухлин яєчників належать поверхневі епітеліально-стромальні пухлини, в яких макроскопічно виявляються різні пухлинні типи або при мікроскопічному дослідженні один або більше компонентів становлять щонайменше 10 % об'єму домінуючого компонента. Згідно з класифікацією ВООЗ, змішані епітеліальні пухлини яєчників поділяються на доброякісні, пограничні (з низьким малігнізуючим потенціалом) і злоякісні.

Найбільш частими комбінаціями пухлинних типів є:

— пухлина Бреннера з муцинозною кістозною пухлиною (змішана муцинозна — Бреннера пухлина);

— ендометріальноподібна погранична муцинозна кістозна пухлина, змішана з серозною, ендометріїдною або плоскоклітинною пухлиною;

— ендометріїдна карцинома (аденокарцинома), змішана зі світлоклітинною карциномою (пухлини мають схожий прогноз, тому він не погіршується у разі змішаної пухлини);

— перехідно-клітинний рак з іншою карциномою;

— ендометріїдна карцинома (аденокарцинома) з серозним або недиференційованим компонентом. Наявність серозного або недиференційованого компонента в III або IV стадії ендометріїдної карциноми зменшує 5-річне виживання хворих з 63 до 8 %, а 10-річне — з 45 до 0 %.

### Недиференційована карцинома

Недиференційована карцинома яєчників становить близько 5 % випадків епітеліального раку. На I стадії



Рис. 8.61. Недиференційований рак яєчників. Солідна пухлина

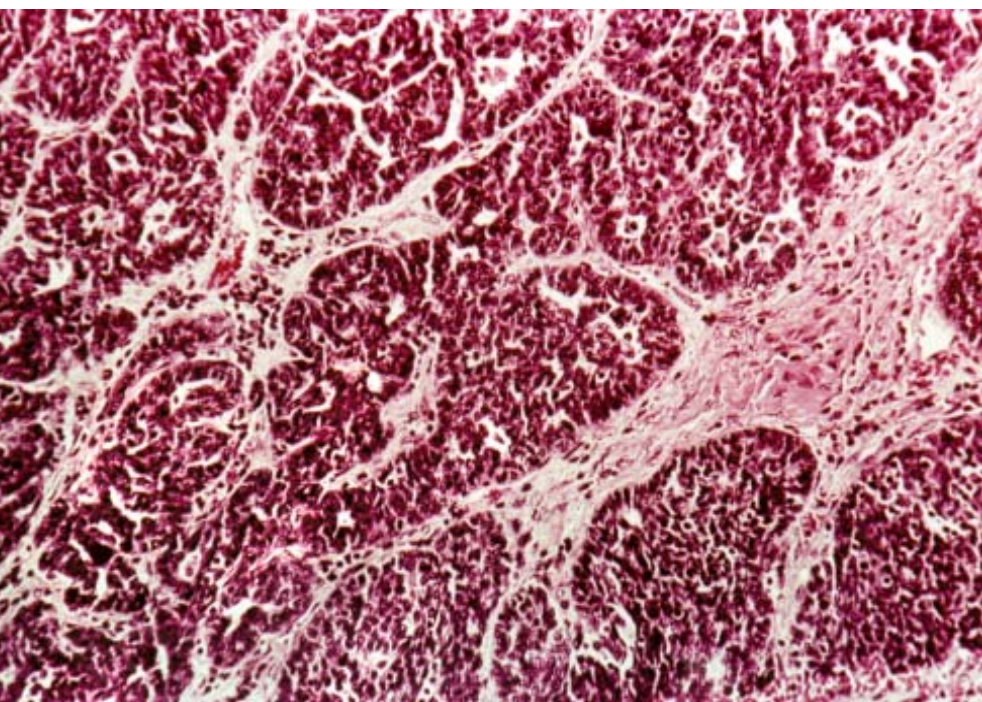


Рис. 8.62. Недиференційований рак яєчників. Маса злоякісних клітин, розділені фіброзною стромою

захворювання діагностується у 12 % пацієток (у 20 % випадків спостерігаються білатеральні пухлини), на II стадії — в 11 %, на III — у 51 % і на IV — у 26 % випадків.

**Макроскопічне дослідження:** пухлина є переважно солідною, з зонами геморагій і некрозів і може нагадувати низькодиференційовану серозну або ендометрію карциному (рис. 8.61).

**Мікроскопічне дослідження:** пухлина демонструє відсутність будь-якої диференціації або містить лише маленькі диференційовані зони (рис. 8.62). Виявляються солідні маси, або нерівні «гнізда», або смуги уніформних полігональних, або, рідше, веретеноподібних епітеліальних клітин з виразними ядерними рисами, що може нагадувати картину саркоматоїдної карциноми. Інколи в залозах є маленькі фокуси диференціації, клітини з інтрацитоплазматичним муцином, псамомні тільця. Рідко недиференційована карцинома може бути представлена дрібноклітинним типом і демонструвати нейроендокринні риси (дрібноклітинна карцинома пухлинозного типу) чи гіперкальціємію (дрібноклітинна карцинома гіперкальціємічного типу).

**Диференційний діагноз** проводять з перехідно-клітинною карциномою, низькодиференційованою саркомою, злоякісними мезодермальними змішаними пухлинами, лімфомами, дифузною гранульозоклітинною пухлиною. На користь недиференційованої карциноми свідчать розповсюджена стадія, ядерний плеоморфізм і гіперхроматизм, атипівні мітотичні фігури, імунопозитивність до ЕМА й імунонегативність до інгібіну, відсутність ендокринної маніфестації. Диференційна діагностика метастатичної недиференційованої карциноми базується на загальних критеріях щодо відокремлення первинних і метастатичних пухлин.

### Ведення хворих з пухлинами яєчників

Більшість доброякісних епітеліальних пухлин (безсимптомні однобічні ураження) яєчників підлягають хірургічному лікуванню шляхом оофоректомії або, рідше, цистектомії. Біопсія протилежного яєчника у разі доброякісної пухлини не є необхідною. У жінок нерепродуктивного віку, особливо при наявності серозної цистаденоми, яка має тенденцію до білатерального ураження, рекомендується виконання гістеректомії з двобічною аднексектомією.

При доброякісних і пограничних муцинозних пухлинах (є найбільшими з усіх епітеліальних пухлин) у молодих жінок виконують однобічну аднексектомію; у жінок старшого віку — гістеректомію з двобічною аднексектомією. Ускладненням може бути перфорація і розрив муцинозної кісти з затримкою і подальшим ростом муцинсекретуючого епітелію в черевній порожнині (псевдоміксому очеревини). Захворювання часто рецидивує і потребує повторних лапаротомій для ліквідації обструкції кишків. З метою профілактики рецидивів призначають хіміотерапію (циклофосфамід, доксорубіцин, цисплатин) і муколітичні засоби.

Доброякісні аденофіброми, які складаються з епітеліального (серозного, муцинозного, світлоклітинного, ендометріюідного) і фіброзного компонентів, підлягають хірургічному видаленню.

Пухлини Бреннера є переважно доброякісними і підлягають лікуванню шляхом простої оофоректомії.

При злоякісних пухлинах Бреннера (переважно двобічних) виконують гістеректомію з двобічною аднексектомією і подальшою хіміотерапією.

У репродуктивному віці пухлини частіше є доброякісними і підлягають хірургічному видаленню шляхом лапароскопії або лапаротомії за Пфанненштилем. Солідні пухлини з сосочковими виростами мають більше шансів бути злоякісними. Можливість лапароскопічного лікування злоякісних пухлин яєчників дискутується (існує ризик раннього розповсюдження пухлини). У жінок віком понад 40 років при підозрі на злоякісну пухлину або при великих розмірах пухлини яєчників більшість фахівців рекомендують виконувати лапаротомію з поздовжнім (вертикальним) розрізом та інтактним видаленням пухлини. В усіх випадках підозри щодо злоякісності ураження яєчників можливо використання інтраопераційної експрес-діагностики пухлини.

При пограничних пухлинах яєчників у молодих жінок із нереалізованою репродуктивною функцією у стадії IA (пухлина обмежена яєчником), відсутності ураження лімфатичних вузлів і негативних змивах з очеревини можливо проведення консервативних, в тому числі лапароскопічних операцій (однобічна аднексектомія). Якщо другий яєчник не має ознак ураження, його біопсія або резекція не є необхідною. У пацієток старшого віку або з розповсюдженою стадією хвороби виконують радикальну гістеректомію з двобічною аднексектомією. При більш ніж I стадії пограничної пухлини в комбінації з радикальним хірургічним лікуванням можна застосовувати хіміотерапію (6 курсів) і, можливо, променеви терапію, особливо при наявності інвазивних імплантів з виразною цитологічною атипією. Вважають, що пацієтки з доброякісними (неінвазивними) імплантами звичайно не потребують хіміо- або променевої терапії.

Як підготовка до оперативного лікування для оцінки стану печінки та регіонарних лімфатичних вузлів може бути використана комп'ютерна томографія. Важливими підготовчими заходами є профілактична антибіотикотерапія, механічне очищення кишків і компресія нижніх кінцівок (з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень).

Рак яєчників інфільтрує перитонеальні поверхні (парієтальна очеревина, серозна оболонка кишків, піддіафрагмальна поверхня), особливо з правого боку (рис. 8.63). Це слід враховувати, тому що пухлина, особливо серозна, яка під час операції обмежена яєчником, може супроводжуватися маленькими зонами позаяєчникового розповсюдження. Важливу роль у розповсюдженні хвороби відіграє також лімфогенна дисемінація (затулні, загальні та зовнішні клубові, крижові, парааортальні й здухвинні лімфатичні вузли, (рис. 8.64). Серозна карцинома має найгірший прогноз; кращий прогноз у муцинозної, ендометріюідної й світлоклітинної раку. Світлоклітинний рак може також мати поганий прогноз. Перехідно-клітинний рак (варіант серозної папілярної карциноми) більш чутливий до хіміотерапії. Ендометріюідний рак, асоційований з ендометріозом яєчників, має кращий прогноз, ніж типова ендометріюідна карцинома.

**Лікування раку яєчників** комбіноване (хірургічне з подальшою хіміотерапією або променевою терапією). Первинним лікуванням інвазивного епітеліального

раку яєчників є максимальне видалення пухлинної маси. Під час операції (лапаротомія з повздовжнім розрізом) виконується так зване хірургічне стадіювання, яке включає:

1) перитонеальні змиви (з дугласового простору, латеральних каналів, поверхні великого сальника, печінки, нижньої поверхні діафрагми справа і зліва) та дослідження асцитичної рідини;

2) пальпаторний контроль усіх перитонеальних поверхонь;

3) біопсію всіх підозрілих на метастази ділянок;

4) інфраколярну оментектомію.

Додатково, за необхідності, виконують біопсію здухвинних і парааортальних лімфатичних вузлів, рандомізовані біопсії з ретровезикальної очеревини, дугласового простору, латеральних каналів черевної порожнини.

За наявності технічних можливостей виконується радикальна гістеректомія з двобічною сальпінгоофоректомією та інфраколярною оментектомією, а також видалення всіх уражених лімфовузлів. Рекомендують одночасне виконання апендектомії. У разі обструкції кишок виникає необхідність їх резекції. При розповсюджених стадіях (III–IV) раку яєчників виконується максимальна хірургічна резекція пухлини (циторедуктивна операція).

Прогноз кращий у пацієток віком до 50 років, якщо резидуальне ураження не перевищує 1,5 см. Несприятливими прогностичними ознаками є наявність

великих метастазів до операції, асцит і перитонеальний карциноматоз. Розрив капсули пухлини (стадія IC), особливо до моменту операції, є несприятливою ознакою. При підвищенні рівня СА-125 понад 500 Од/мл оптимальне хірургічне втручання можливе лише в 20 % випадків.

У разі високодиференційованої епітеліальної карциноми, обмеженої одним яєчником (стадія IA), у молодих жінок з нереалізованою репродуктивною функцією можливе збереження матки і протилежного яєчника за таких умов:

1) пухлина обмежена одним яєчником;

2) пухлина є високодиференційованою (1-й ступінь) з відсутністю інвазії капсули, лімфатичних просторів або брижі яєчника;

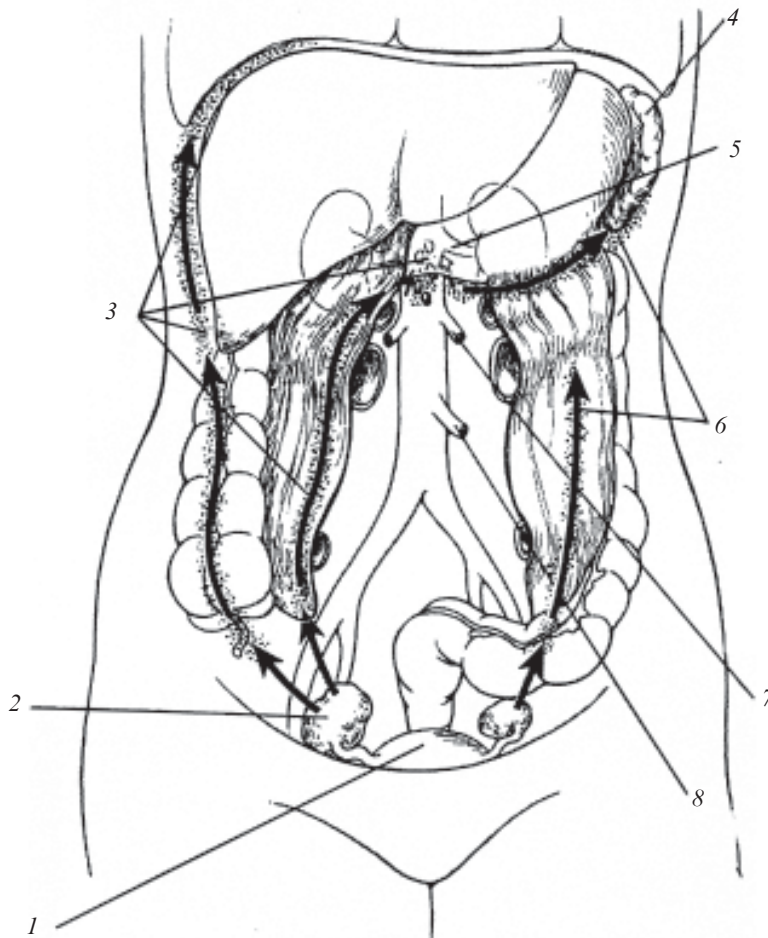
3) наявність негативних змивів з очеревини;

4) біопсія сальника негативна;

5) молодий вік жінки і бажання зберегти репродуктивну функцію.

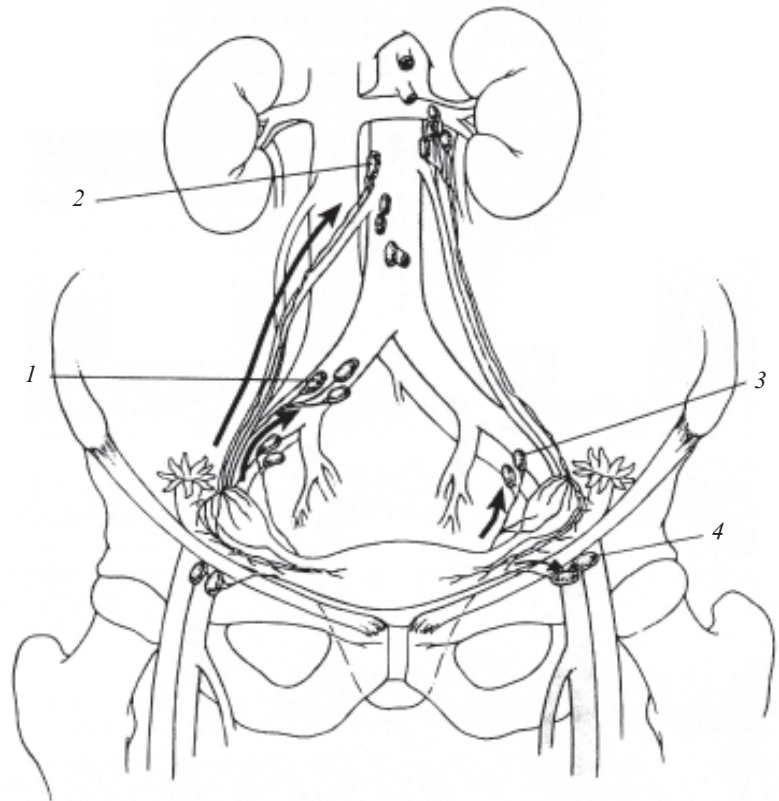
Широка резекція другого візуально нормального яєчника не є необхідною. Після операції таким пацієнткам показане динамічне ультрасонографічне спостереження, за необхідності — *second-look* лапароскопія.

Кахектичним хворим з раком яєчників III–IV стадії після екстенсивних операцій у післяопераційному періоді рекомендується тотальне парентеральне харчування (гіпераліментация) в об'ємі 2000–3000 ккал на день (20 % декстроза, амінокислоти, ліпіди).



**Рис. 8.63.** Перитонеальне розповсюдження раку яєчників. Частина великого сальника, тонкої кишки і поперечної кишки резекована:

1 — матка; 2 — яєчник; 3 — вузли метастатичної хвороби; 4 — селезінка; 5 — ниркова артерія; 6 — вузли метастатичної хвороби; 7 — яєчникова артерія; 8 — нижня мезентеріальна артерія



**Рис. 8.64.** Регіонарні лімфатичні вузли яєчника:

1 — загальні клубові; 2 — пара-аортальні; 3 — внутрішні клубові; 4 — здухвинні

Після оперативного видалення злоякісної пухлини пацієнтки звичайно отримують курси хіміотерапії (цисплатин, адриаміцин, циклофосфамід) або променевої терапії, особливо при значних розмірах резидуальної пухлини. Хіміотерапія призначається кожні 3 тижні. Можливо також використання інтраперитонеальної терапії цисплатином. Повторні (*second-look*) операції рекомендують після 6–12 курсів хіміотерапії (перевага віддається лапароскопії). Хіміотерапія, особливо з використанням алкілюючих агентів (цисплатин і доксорубіцин), може підвищувати ризик подальшого розвитку лейкемії (з 2 % через 4 роки до 10 % через 8 років після хіміотерапії). Післяопераційна променева терапія може застосовуватись у комбінації з хіміотерапією. Пацієнткам з рецидивним асцитом і (або) гідротораксом виконують парацентез або торакоцентез; у плевральну порожнину вводять склерозивні розчини для профілактики повторного накопичення рідини.

Імунотерапевтичні агенти, зокрема *Corynebacterium parvum* (*C. parvum*) і бацили *Calmette — Guerin* (*BCG*), призначаються з метою досягнення імунної відповіді та розвитку пухлинної резистентності у хазяїна. Ці агенти можуть застосовуватись в комбінації з цитотоксичною хіміотерапією з метою покращання її результатів. Для інтраперитонеальної імунотерапії використовують такі препарати, як інтерферон, кілерні клітини, активовані лімфокінами (LAK), інтерлейкін-2 (IL-2) і фактор некрозу пухлини (TNF).

Досліджуються можливості застосування моноклональних антитіл в якості місцевого лікування рецидивного раку яєчників (пухлино-асоційований антиген, зв'язаний з  $^{131}\text{I}$ , аутологічні Т-лімфоцити з біспецифічними моноклональними антитілами). Повідомляють, що трансфекція p53 в оваріальну карциному *in vitro* інгібує клітинну проліферацію.

### Зародковоклітинні (герміногенні) пухлини

Герміногенні пухлини виникають із зародкових клітин яєчника. Вони посідають друге за частотою місце серед усіх пухлин яєчника (20–30 %).

Доброякісні кістозні тератоми (дермоїдні кісти, дермоїди) є найбільш частими з-поміж герміногенних пухлин (95 %). Злоякісними є лише 1–3 % зародковоклітинних пухлин, серед них найчастішою є **дисгерміннома** (45 % усіх злоякісних герміногенних пухлин). Другою за частотою є **незріла тератома**, третьою — **пухлина ендодермального синуса**. У жінок віком до 30 років зародковоклітинні пухлини є найбільш частими (60 %) серед усіх пухлин яєчників у цій віковій категорії, причому понад 1/3 з них у пацієнток віком до 21 року є злоякісними. Близько 90 % цих пухлин є чистими і 10 % — змішаними.

Понад 60–75 % герміногенних пухлин яєчників під час діагностики мають I стадію, сприятливий прогноз відзначається в 90 % випадків при комбінованому лікуванні (хірургічне + хіміотерапія).

**Гістогенез.** Герміногенні пухлини походять від первинної зародкової клітини і поступово диференціюються аналогічно розвитку тканин ембріонального походження (ектодерма, мезодерма й ендодерма) та екстра-ембріональних тканин (жовтковий мішок і трофобласт) (рис. 8.65). Зародковоклітинні пухлини, які виникають в яєчнику, мають гомологічні варіанти в яєчках (дисгерміннома і семінома). Герміногенні пухлини звичайно є односторонніми, за виключенням тератом і дисгермінном. Більшість злоякісних зародковоклітинних пухлин належать до так званого «примітивного типу». Рідко ці пухлини виникають із соматичних тканин тератоми (плоскоклітинний рак); у цьому разі вони належать до так званого дорослого типу.

Таблиця 8.10

Маркери зародковоклітинних пухлин

| Пухлина                        | Маркер   |
|--------------------------------|----------|
| Пухлина ендодермального синуса | АФП      |
| Ембріональна карцинома         | АФП, ХГ  |
| Хоріокарцинома                 | ХГ       |
| Дисгермінома                   | ЛДГ      |
| Незріла тератома               | Відсутні |

- Класифікація зародковоклітинних (герміногенних) пухлин яєчника**
- I. Дисгермінома (варіант — з клітинами синцитіотрофобласта)
  - II. Пухлина жовткового мішка
    1. Пухлина ендодермального синуса.
    2. Полівезикулярний вітеліновий варіант пухлини.
    3. Гепатоїдний варіант.
    4. Залозистий варіант.
    5. Ендоетріодний варіант.
  - III. Ембріональна карцинома
  - IV. Поліембріома
  - V. Хоріокарцинома
  - VI. Тератоми
    1. Незрілі.
    2. Зрілі:
      - а) солідні;
      - б) кістозні (дермоїдні кісти);
      - в) з вторинною пухлиною (специфічний тип);
      - г) фетиформні (гомункулос).
    3. Монодермальні:
      - а) струма яєчника (варіант — з вторинною пухлиною, специфічний тип);
      - б) карциноїд (інсулярний, трабекулярний);
      - в) струмальний карциноїд;
      - г) муцинозний карциноїд;
      - д) нейроектодермальні пухлини (специфічний тип);
      - е) сальна пухлина;
      - ж) інші пухлини.
  - VII. Змішані форми (специфічний тип)

фобласта — хоріокарциноми або з ендодерми — пухлини жовткового мішка.

Кілька біологічних маркерів виявлено як у тканині герміногенних пухлин, так і в сироватці крові пацієнток (табл. 8.10).

Ці маркери можуть допомагати під час діагностики та диференційної діагностики герміногенних пухлин, а також здійснювати контроль за ефективністю лікування. Так, наприклад, пухлини жовткового мішка секретують АФП. Після видалення пухлини сироватковий рівень АФП нормалізується через 4–6 тижнів. Хоріонічний гонадотропін (ХГ) продукується в нормі плацентарним синцитіотрофобластом і проміжним трофобластом. Він також синтезується трофобластичними пухлинними клітинами (хоріокарцинома). Менш специфічні маркери включають лужну фосфатазу та ізофермент лактатдегідрогеназу (ЛДГ). Лужну фосфатазу ідентифікують у плазматичній мембрані зародкових клітин, що допомагає під час диференційної діагностики дисгерміноми з іншими пухлинами (наприклад, зі злоякісною лімфомаю). Лактатдегідрогеназа, яка в нормі продукується печінкою і центральною нервовою системою, може бути виявлена в дисгерміномах і пухлинах ендодермального синуса.

Пухлини, які виникають з клітин, не здатних до диференціації, класифікуються як дисгерміноми. Ембріональна карцинома, навпаки, розвивається з поліпотентних клітин, що можуть піддаватися диференціації. Пухлини, які складаються з ембріональних елементів, дістали назву тератом. Новоутворення, що розвиваються з екстраембріональних елементів, поділяють на 2 категорії: пухлини, які виникають з попередників тро-

**Дисгермінома** — нетератоматозна зародковоклітинна пухлина — є найбільш частою (50 %) злоякісною зародковоклітинною пухлиною і становить 1 % раку яєчників, а у віковій категорії до 30 років — 5–10 % оваріальної карциноми. Близько 80 % пухлин діагнос-

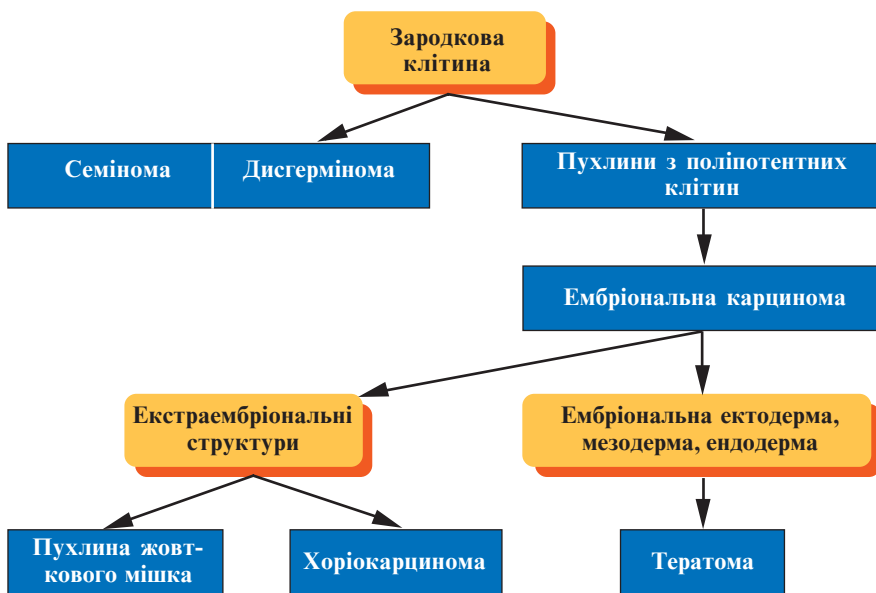


Рис. 8.65. Гістогенез зародковоклітинних (герміногенних) пухлин яєчника

туються у віці 20–30 років (середній вік хворих — 20 років), причому у 2/3 жінок — у I стадії. Описані випадки розвитку дисгерміноми під час вагітності. Пухлина рідко виникає до 5 і після 50 років.

**Гістогенез.** Можливо, деякі дисгерміноми виникають з дисгенетичної гонади (пухлина розвивається з гонадобластоми). Близько 5 % дисгерміном розвиваються у дівчаток із хромосомними аномаліями (46, XY або 45, X/46, XY мозаїцизм).

**Клініка і діагностика.** Звичайно симптоми пухлини пов'язані зі збільшенням яєчників і живота. При швидкому рості пухлини можливо виникнення симптомів її перекручування з розвитком гемоперитонеуму. Захворювання нерідко супроводжується естрогенною маніфестацією (передчасний ізосексуальний пубертатний розвиток, порушення ритму менструацій). Інколи відзначаються симптоми андрогенізації. Майже завжди спостерігається підвищення сироваткових рівнів ЛДГ. Сироватковий рівень ХГ підвищений у 3 % випадків. Позаяєчникове (перитонеальне й лімфогенне) розповсюдження — на очеревину, ретроперитонеальні лімфатичні вузли — спостерігається у 1/3 пацієнток.

Пацієнткам з дисгерміномою в пубертатному періоді рекомендується дослідження каріотипу. При дисгенезії гонад обидва яєчники підлягають видаленню.

**Макроскопічне дослідження:** пухлина є солідною, з гладкою, часточковою серозною поверхнею, середній діаметр — 15 см. Дисгермінома є білатеральною в 10–20 % випадків, причому в половині цих випадків ураження другого яєчника мікроскопічне. На розрізі пухлина м'ясиста, часточкова, кремовею, сірого, рожевого або рудувато-коричнюватого забарвлення. Інколи виявляються некрози і крововиливи (рис. 8.66). Кальцифікація свідчить про гонадобластомне походження пухлини.

**Гістопатологічне дослідження:** гістологічно дисгермінома є ідентичною семіномі яєчка у чоловіків. Вона складається з уніформних зародкових клітин і є найменш диференційованою серед усіх пухлин цієї групи. Пухлина утворена трьома клітинними типами: «гніздами» або трабекулами зародкових клітин, проміжною фіброзною стромою і лімфоцитарним інфільтратом (рис. 8.67). Трапляються зони казеозноподібних некрозів. Круглі пухлинні клітини мають чіткі мемб-

рани, світлу або еозинофільну цитоплазму, багату на глікоген. Ядра клітин великі, круглі або сплюснені, центрально розміщені; вони містять великозернистий хроматин і виразні ядерця, численні мітотичні фігури (рис. 8.68).

Строма утворює тонкі або широкі фіброзні пучки, які містять зрілі лімфоцити (переважно Т-лімфоцити й макрофаги) і, інколи, лімфоїдні фолікули. В 20 % випадків спостерігається гранулематозна стромальна реакція. У 3 % пухлин виявляються синцитіотрофобластні велетенські клітини (імунореактивні до ХГ), що не погіршує прогнозу. Лютеїнізовані стероїдсекретуючі стромальні клітини можуть бути перемішані з неопластичними клітинами або локалізуватися на периферії пухлини.

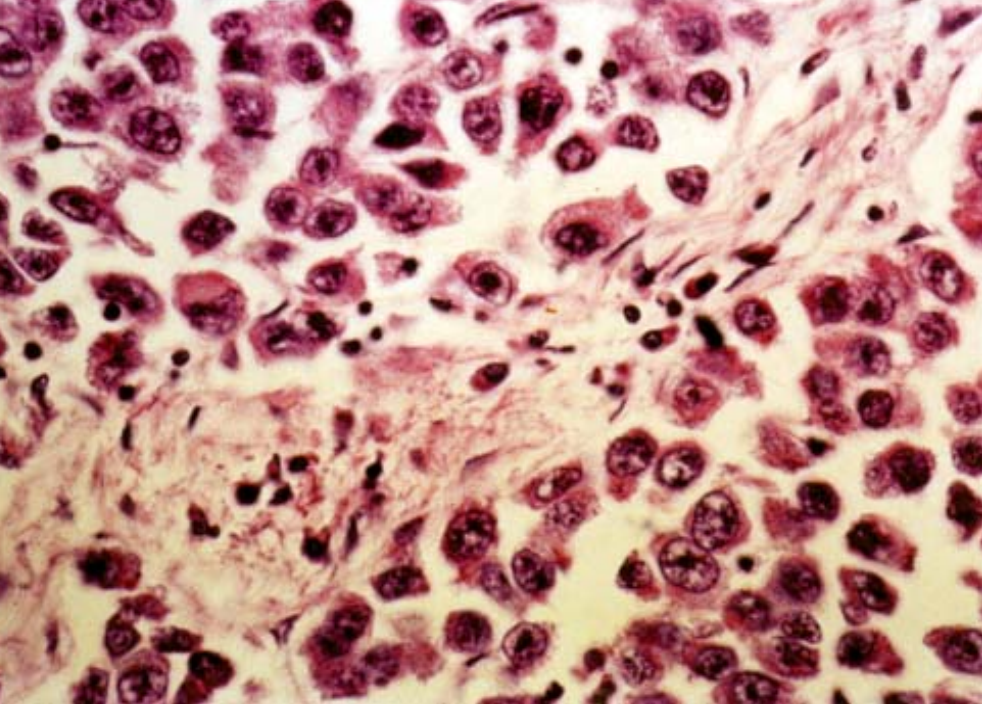
**Диференційний діагноз** проводять з пухлиною жовткового мішка (гіалінові тільця, відсутність стромальних лімфоцитів, імунореактивність до АФП); ембріональною карциномою (залозиста і сосочкова структура, темна цитоплазма, гіперхроматичні великі ядра, відсутність лімфоцитарного або гранулематозного інфільтрату); солідною світлоклітинною карциномою (трубчасто-кістозна і сосочкова структура, муцин, стромальні плазмоцити); великоклітинною лімфоною (відсутність глікогену, різні імуногістохімічні реакції).

**Імуногістохімічне дослідження:** дисгермінома звичайно є негативною до цитокератину, карціоембріонального антигену (СЕА), АФП і ХГ і демонструє мембранозв'язану позитивність до плацентарної лужної фосфатази (PLAP). Якщо рівень ХГ перевищує 100 мМО/мл, дисгермінома звичайно містить елементи хоріокарциноми і вважається змішаною зародково-клітинною пухлиною.

**Лікування.** У молодих жінок бажано збереження репродуктивної функції. Якщо пухлина обмежена яєчником, виконують однобічну аднексектомію після ретельного обстеження черевної порожнини з метою виявлення інтраперитонеального і ретроперитонеального розповсюдження пухлини. Але якщо розміри пухлини перевищують 15 см, після такої операції рецидиви можливі в 20 % випадків. З метою профілактики рецидивів застосовують післяопераційну хімотерапію або променеву терапію (якщо розмір пухлини перевищує 10 см). Пухлина є дуже радіочутливою (ефективність

Рис. 8.66. Дисгермінома. Зони геморагій і некрозів





*Рис. 8.67.* Дисгермінома. Уніформні атипові зародкові клітини, проміжна фіброзна строма і лімфоцитарний інфільтрат

при рецидивних пухлинах дорівнює 75 %). Пацієнткам після консервативного лікування виконують динамічне ультразвукографічне дослідження і комп'ютерну томографію, контролюють рівень ЛДГ у сироватці крові. З метою збереження (резервації) функції яєчників молодим пацієнткам протягом курсу хіміотерапії рекомендується призначення агоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів (ГнРГ).

*Прогноз.* П'ятирічне виживання хворих становить понад 90 % при IA стадії дисгерміноми, 60–90 % для інших стадій або рецидивної пухлини.

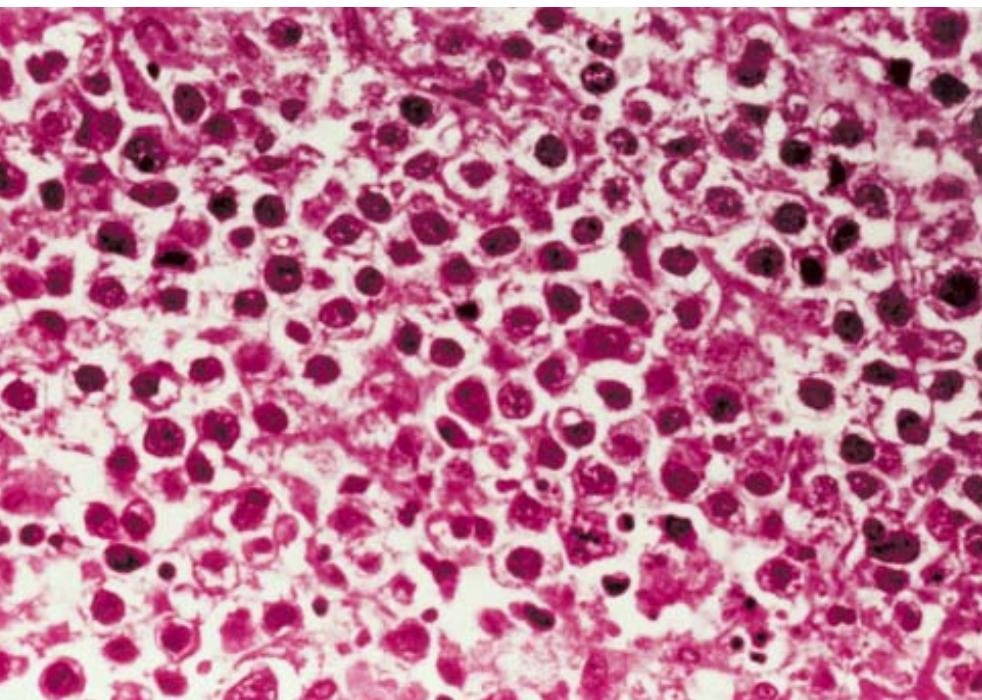
**Пухлини жовткового мішка** становлять 10–20 % злоякісних зародковоклітинних пухлин. Вони виникають переважно у дітей та підлітків (середній вік — 19 років) і є рідкісними після 40 років.

*Гістогенез.* Пухлина жовткового мішка частково нагадує так званий ендодермальний синус (жовтковий мішок) родентної плаценти, тобто повторює (резюмує) ембріональний розвиток екстраембріональної тканини — жовткового мішка. Жовтковий мішок людини має прямий зв'язок з первинною кишкою, яка належить до так званого вторинного пухирця жовткового мішка. Диференціація жовткового мішка може відбуватися за

парієтальним або вісцеральним типом; але більшість пухлин демонструють обидва типи диференціації. Парієтальна диференціація жовткового мішка характеризується накопиченням в екстрацелюлярному просторі матеріалу, подібного до базальної мембрани, що складається з ламініну і колагену (IV тип) і є негативним до АФП (мембрана *Reichert*, аналогічна базальній мембрані клітин парієтального жовткового мішка у щурів). Вісцеральна диференціація жовткового мішка асоційована з продукцією ним АФП і гіалінових крапель. Кишкова та гепатоїдна диференціація в деяких пухлинах жовткового мішка означає як ембріональну, так і екстраембріональну диференціацію. Ці дані узгоджуються з розвитком гепатобіліарних зачатків з первинної кишки.

Деякі пухлини жовткового мішка виникають у пацієнток з дисгенезією гонад. Рідко пухлини жовткового мішка розвиваються з поверхневих епітеліальних пухлин.

*Клініка.* Пацієнтки звичайно скаржаться на болі в животі. В тазовій або абдомінальній ділянці виявляють об'ємні придаткові маси. В сироватці крові підвищується рівень АФП. Позаяєчникове розповсюдження (очеревина, ретроперитонеальні лімфовузли) відзна-

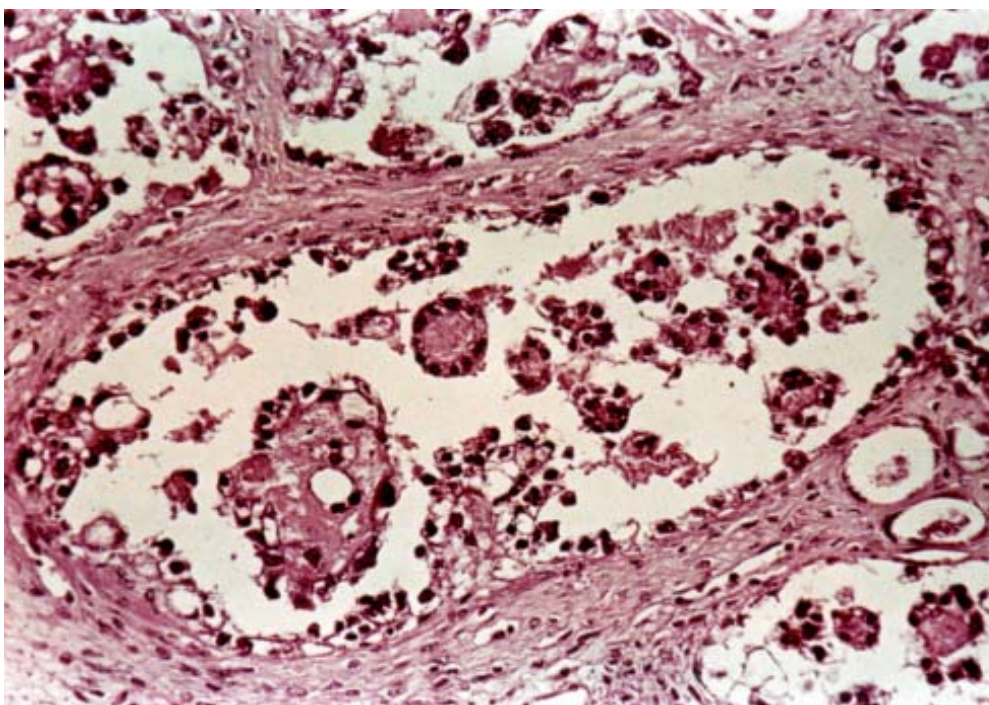


*Рис. 8.68.* Дисгермінома. Ядерна атипія, численні мітози

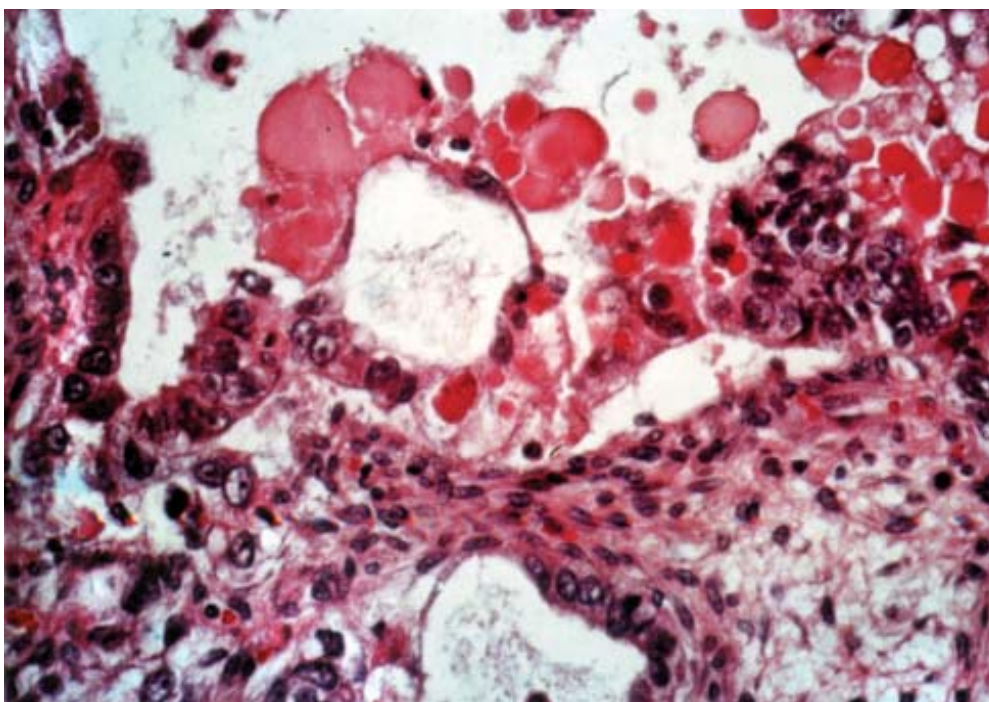




*Рис. 8.69.* Пухлина жовткового мішка (ендодермального синуса). Осередки некрозів і кістозної дегенерації



*Рис. 8.70.* Пухлина жовткового мішка. Примітивні мітотично активні ембріональні клітини утворюють сітку кістозних просторів



*Рис. 8.71.* Пухлина жовткового мішка. Сосочкові виступи в кістозних просторах пухлини

часться в 30–70 % випадків під час визначення діагнозу.

**Макроскопічне дослідження:** пухлина є солідною або кістозною, крихкою, жовтого кольору; середній діаметр її дорівнює 15 см. На поверхні розрізу помітні зони геморагій, некрозів, кістозної дегенерації (рис. 8.69). Макроскопічна картина «медових стільників» (численні маленькі кісти) часто пов'язана з полівезикулярним вітеліновим компонентом. У 15 % випадків виявляються інші елементи зародковоклітинних пухлин (дермоїдні кісти). Пухлина майже завжди є однобічною.

**Мікроскопічне дослідження:** структура пухлини жовткового мішка може бути варіабельною (рис. 8.70–8.72). Найчастіше це ретикулярна, або мікрокістозна структура, що характеризується ріденькою сіткою просторів і каналів, вистелених примітивними мітотично активними клітинами зі світлою цитоплазмою і нерівними гіперхромними ядрами з виразними ядерцями. У 50 % випадків у ретикулярних зонах можна помітити так звані тільця *Schiller — Duval*. Вони складаються з округлих або витягнутих сосочків з фіброваскулярним ядром і вистелені примітивними циліндричними, кубоїдальними сплюсненими або цвяхоподібними клітинами. Ці клітини продукують гіалінові краплі, які містять  $\alpha$ -фетопротеїн (АФП) та  $\alpha_1$ -антитрипсин і розміщуються як у цитоплазмі клітин, так і екстрацелюлярно.

Стромальні зміни включають так звану парієтальну й вісцеральну диференціацію. Парієтальна диференціація полягає у позаклітинному накопиченні речовини, подібної до матеріалу базальної мембрани, звичайно в ретикулярних і солідних зонах. Інколи мезенхімоподібний компонент бідної на колаген строми включає зірчасті або веретеноподібні клітини, тонкостінні судини і, рідко, скелетні м'язи та хрящ.

Вісцеральна диференціація може бути представлена кількома варіантами. **Полівезикулярна вітелінова структура** характеризується щільною веретеноклітинною строною, що містить кісти, які ексцентрично звужуються. Ці кісти мають гістологічну структуру нормального жовткового мішка людини і вистелені циліндричним, кубоїдальним або сплюсненим епітелієм. Фокуси кишкової (інтестинальної) диференціації наявні в чітко окреслених залозах із великих «гнізд» при-

мітивних псевдостратифікованих циліндричних клітин.

**Гепатоїдна структура** пухлини жовткового мішка нагадує гепатоцелюлярну карциному: великі полігональні клітини з рясною еозинофільною цитоплазмою, круглим центральним розміщеним ядром і одним виразним ядерцем утворюють компактні маси, відокремлені фіброзними пучками. Виявляються численні гіалінові тільця. Як і гепатоцелюлярна карцинома, пухлина є імунонеактивною до СЕА.

**Ендометріїдний варіант** нагадує високодиференційовану ендометріїдну карциному ендометрія (аденокарциному): трубчасті залози, клітини з під'ядерними і над'ядерними вакуолями.

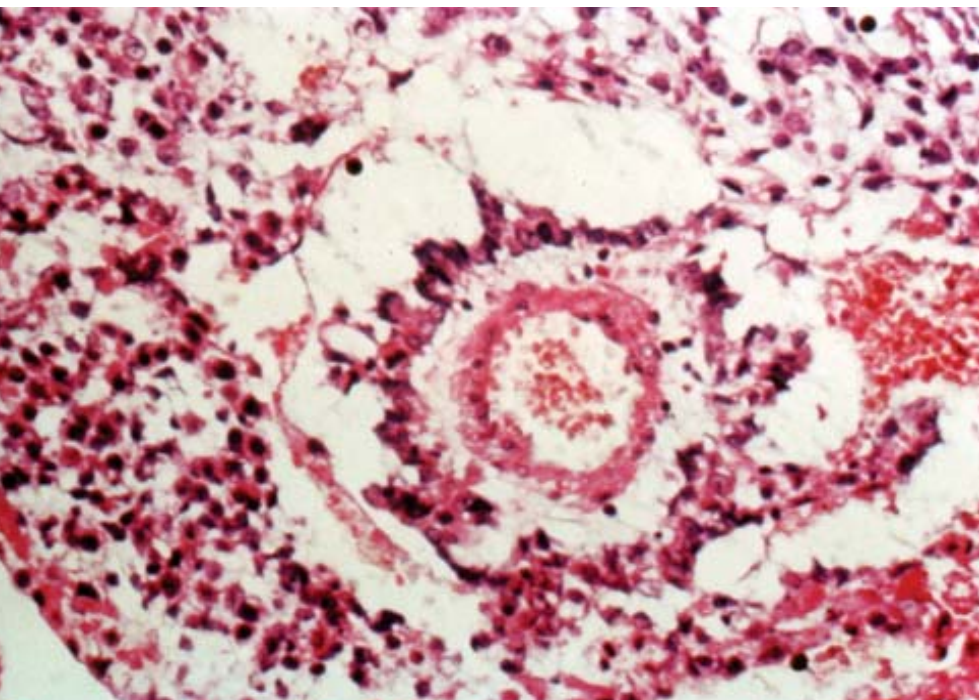
**Диференційний діагноз** проводять з дисгерміною, ембріональною карциною, ендометріїдною аденокарциною, світлоклітинною карциною, гепатоцелюлярною карциною (табл. 8.11, 8.12).

**Лікування.** Хірургічне лікування пацієток із стадією ІА може бути обмежене однобічною аднексектомією. До впровадження сучасної хіміотерапії пухлина ендодермального синуса вважалась фатальною. Тому всім пацієткам через 2 тижні після операції призначають курси хіміотерапії: VAC-вінкристин, адриаміцин D і циклофосфамід або більш токсичний VBP-вінбластин, блеоміцин, цисплатин, або Act-FU-Cy — актиноміцин D, 5-фторурацил і циклофосфамід (цитоксан) та інші режими.

**Прогноз.** П'ятирічне виживання після комбінованого хірургічного лікування й хіміотерапії для хворих з І стадією дорівнює 70–90 %, з іншими стадіями — 30–50 %. Сироватковий рівень АФП визначають для контролю за ефективністю лікування й виявленням рецидивної пухлини. Несприятливі прогностичні ознаки — це II і більша стадії, великий об'єм резидуальної пухлини після циторедуктивної хірургії; ураження печінки.

**Ембріональна карцинома** — рідкісна герміногенна пухлина (3 %), яка складається з примітивних зародкових клітин. Виникає в юному віці (4–28 років). Вона може містити елементи трофобласта; у цьому разі спостерігається імунонеактивність до ХГ і АФП.

**Клініка.** Відзначаються збільшення придатків матки; ендокринна маніфестація — в 50 % випадків. Гор-



**Рис. 8.72.** Пухлина жовткового мішка. Центральний капіляр у сосочковому виступі, вистеленому пухлинними клітинами

## Диференційно-діагностичні ознаки пухлини жовткового мішка і світлоклітинної карциноми яєчника

| Ознаки                      | Пухлина жовткового мішка                         | Світлоклітинна карцинома |
|-----------------------------|--|--------------------------|
| Вік                         | Звичайно менше 30 років                          | Звичайно понад 40 років  |
| Підвищений рівень АФП       | Типовий  | Відсутній                |
| Сосочки                     | Тільця <i>Schiller</i> — <i>Duval</i> з судинами | Гіалінізовані            |
| Гіалінові тільця            | Типові   | Нетипові                 |
| Імунореактивність до АФП    | Типова   | Нетипова                 |
| Імунореактивність до Leu-M1 | Нетипова   | Типова                   |
| Інші герміногенні елементи  | Звичайно   | Відсутні                 |

Таблиця 8.12

## Імуногістохімічні диференційно-діагностичні показники пухлини жовткового мішка

| Тип пухлини                | Цитокератин | Віментин | АФП |
|----------------------------|-------------|----------|-----|
| Пухлина жовткового мішка   | +           | –        | +   |
| Світлоклітинна карцинома   | +           | +        | –   |
| Дисгермінома               | –           | +        | –   |
| Гранульозоклітинна пухлина | –           | ±        | –   |

Примітка. + позитивна; – негативна; ± сумнівна

мональні симптоми включають ізосексуальний передчасний статевий розвиток, нерегулярні маткові кровотечі, аменорею, гірсутизм. Сироваткові рівні ХГ і АФП звичайно підвищені. Перитонеальне розповсюдження, зокрема ураження тазової та інтраабдомінальної очеревини, виявляється в кожному другому випадку.

**Макроскопічне дослідження:** пухлина звичайно велика (середній діаметр 17 см), солідна і має гладеньку зовнішню поверхню. Поверхня розрізу переважно солідна, різнокольорова (біла, коричнювата, жовта), з кістами, які містять мукоїдний матеріал, крововиливами і некрозами.

**Мікроскопічне дослідження:** пухлина є низькодиференційованою і містить смуги та «гнізда» клітин з центральними некрозами, залозоподібні простори і сосочки (рис. 8.73). Великі примітивні пухлинні клітини мають амфотільну, варіабельну вакуолізовану цитоплазму, чітко окреслені клітинні мембрани, круглі везикулярні ядра з великозернистим хроматином і нерівною мембраною; одне або два виразних ядерця і численні мітотичні фігури. Часто виявляються гіалінові краплі. Синцитіотрофобластні велетенські клітини наявні майже в усіх випадках. Інколи трапляються зрілі тератоматозні елементи (плоский епітелій, хрящ, кишкові залози).

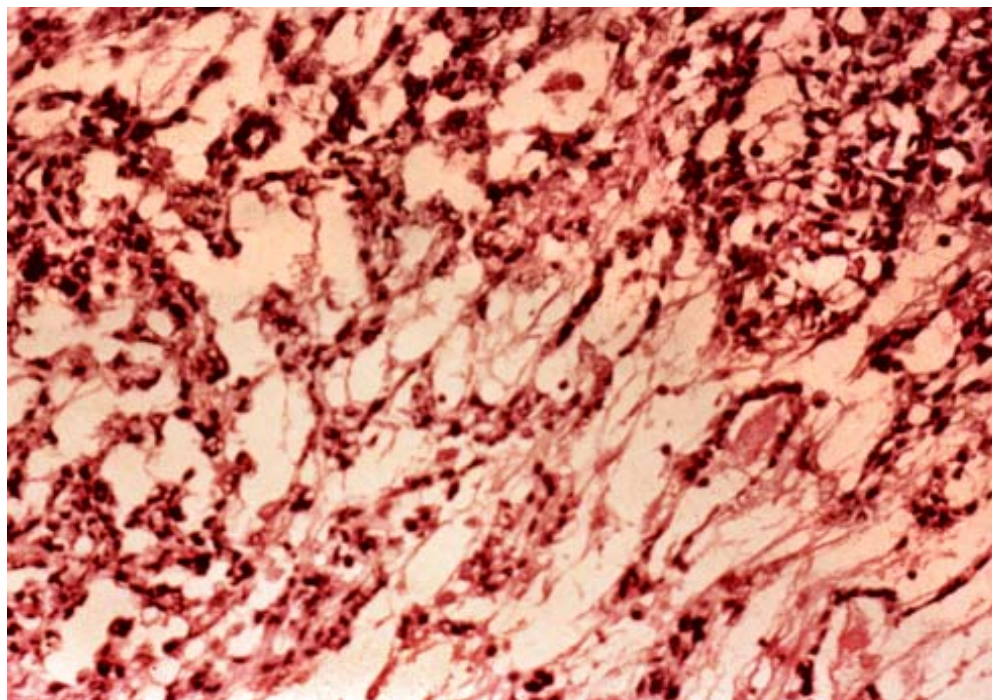
**Диференційний діагноз** проводять з дисгерміномою, пухлиною жовткового мішка, низькодиференційованою аденокарциномою або недиференційованою карциномою, ювенільною гранульозоклітинною пухлиною, пухлиною Сертолі — Лейдига. Слід зважати на вік хворих, наявність елементів синцитіотрофобласта, типovu імунореактивність (ХГ і АФП).

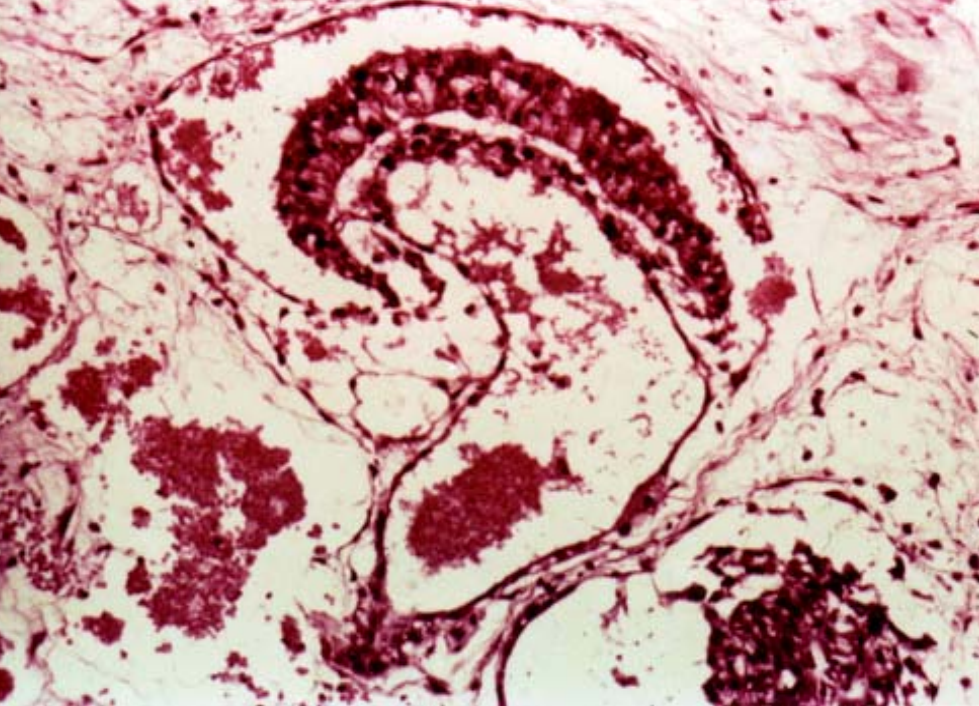
**Лікування** хірургічне з подальшою хімотерапією (VAC або VBP).

**Прогноз.** П'ятирічне виживання хворих становить 50 % для I стадії хвороби.

**Поліембріома** є виключно рідкісною пухлиною з примітивних зародкових клітин (описано 10 випадків), яка має аналог в яєчках. Захворювання розвивається в дитячому або молодому віці й клінічно може прояв-

Рис. 8.73. Ембріональна карцинома. Низькодиференційована структура пухлини. Залозоподібні простори





**Рис. 8.74.** Поліембріома яєчника. Ембріональний диск й амніотична порожнина

лятися болем внизу живота, збільшенням придатків матки, підвищенням сироваткових рівнів АФП та (або) ХГ і плацентарного лактогену (внаслідок наявності трофобластичних елементів). Інколи відзначається її екстраоваріальна презентація.

**Макроскопічне дослідження:** поліембріома — це велика пухлина з м'якою коричнювато-червоною, губчастою або кістозною поверхнею розрізу з крововиливами.

**Мікроскопічне дослідження:** пухлина складається з численних маленьких ембріональних структур (тілець), які нагадують ембріони людини на різних стадіях розвитку. Ці ембріональні тілця звичайно складаються з двох порожнин (амніотичної та жовткового мішка), відокремлених ембріональним диском (рис. 8.74).

Пухлина звичайно є імунореактивною до АФП. Часто виявляються ХГ-позитивні синцитіотрофобластні клітини, зрілі й незрілі тератоматозні елементи.

**Лікування** комбіноване (хірургічне та хіміотерапія).

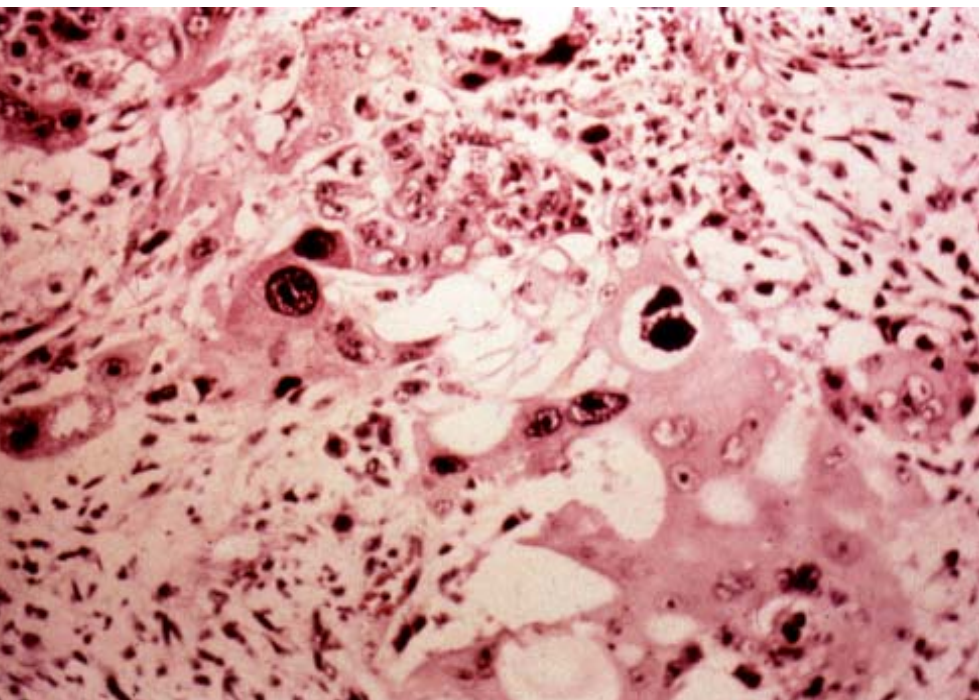
**Прогноз** поганий за відсутності післяопераційної хіміотерапії. Ця пухлина є нечутливою до променевої терапії.

**Хоріокарцинома** яєчника в чистому вигляді спостерігається лише в 1 % випадків усіх зародковоклітинних пухлин і в 20 % випадків виявляється у змішаних герміногенних пухлинах. На відміну від гестаційного аналога, хоріокарцинома яєчника звичайно розвивається у дітей та підлітків.

**Клініка.** У хворих можуть відзначитися абдомінальний біль, збільшення придатків матки і, інколи, гемоперитонеум. Сироватковий рівень ХГ звичайно підвищений, що призводить до передчасного ізогенезу статевих органів у дітей, порушень менструального циклу, збільшення молочних залоз, андрогенозалежних змін.

**Макроскопічне дослідження:** пухлина є солідною, геморагічною, крихкою і рідко буває білатеральною.

**Мікроскопічне дослідження:** елементи цитотрофобласта (великі округлі клітини зі світлою цитоплазмою) і синцитіотрофобласта (ХГ-позитивні клітини з цитоплазматичними вакуолями, темними ядрами) є змішаними (рис. 8.75, 8.76). Клітини синцитіотрофобласта можуть утворювати синцитіальні вузли. Трапляються зони низькодиференційованих неспецифічних клітин, розширені судинні синуси з масивними крововиливами. В деяких випадках спостерігається виразна судинна інвазія.



**Рис. 8.75.** Хоріокарцинома яєчника. Елементи синцитіотрофобласта і цитотрофобласта

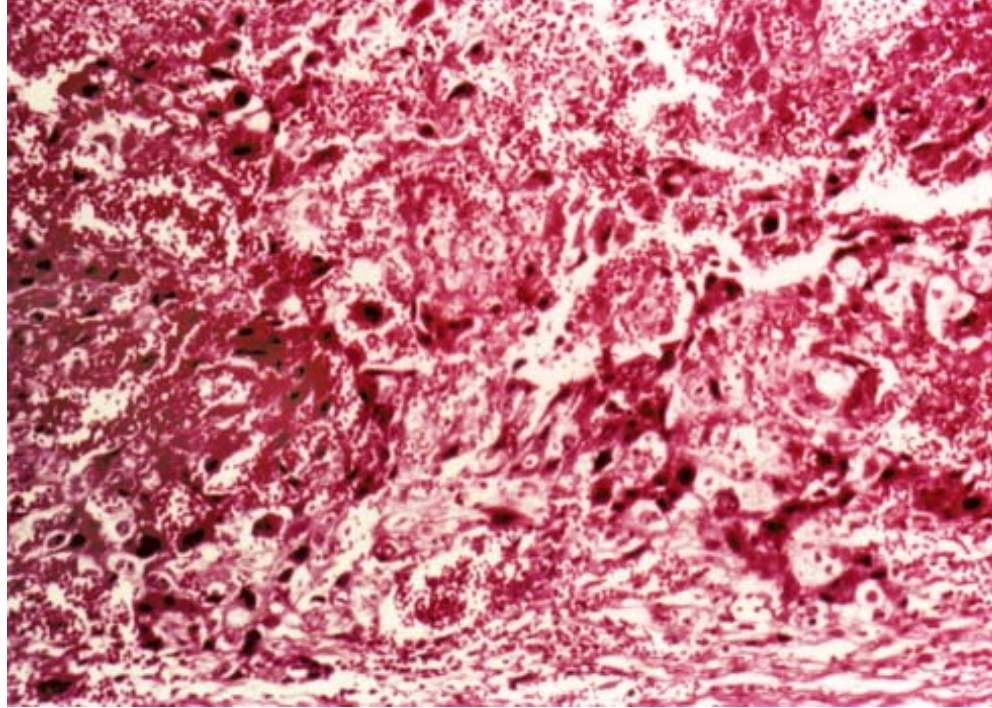


Рис. 8.76. Хоріокарцинома яєчника. Низькодиференційовані клітини, зони крововиливів

Диференційний діагноз проводять зі злюкисними герміногенними пухлинами з елементами синцитіотрофобласта, а саме: з ембріональною карциномою, дисгерміною, пухлиною жовткового мішка. Ці пухлини, на відміну від хоріокарциноми, не містять елементів цитотрофобласта. Поверхнева епітеліальна низькодиференційована аденокарцинома може містити елементи диференціації трофобласта, але розвивається у старшому віці.

Лікування комбіноване (хірургічне з подальшою хімотерапією).

Прогноз. Поганий прогноз пов'язаний з низькою чутливістю пухлини до хімотерапії, на відміну від гестаційної хоріокарциноми. Нерідко протягом року утворюються абдомінальні й легеневі метастази.

**Змішані злюкисні зародковоклітинні пухлини** містять два або більше типи герміногенних пухлин і становлять 8–10 % їх загальної кількості. Згідно з частотою, головними елементами змішаних злюкисних герміногенних пухлин є дисгермінома (75 %), пухлина жовткового мішка (64 %), незріла тератома (58 %), ембріональна карцинома (15 %) і хоріокарцинома (14 %). У більшості пухлин наявні два компоненти: дисгермі-

нома і пухлина жовткового мішка; деякі можуть містити 3–5 пухлинних типів. Так звана дифузна ембріома складається з елементів ембріональної карциноми й пухлини ендодермального синуса.

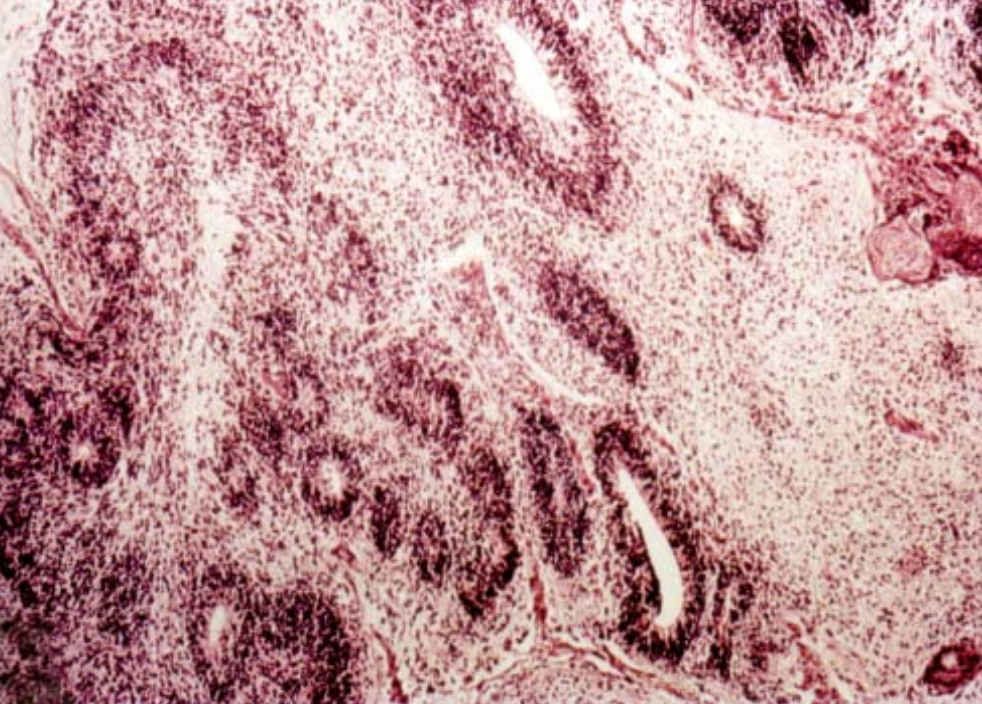
**Тератоми** складаються з тканин, які повторюють усі три типи клітинних шарів, з яких розвивається ембріон, а саме: ектодерму, мезодерму й ендодерму. В тератомі може виявлятися один або більше типів ембріональної тканини, яка може бути зрілою (доброякісною) або незрілою (злюкисною). Хромосомний аналіз свідчить, що тератоми виникають з однієї зародкової клітини і мають каріотип XX.

**Незріла тератома** становить лише 3 % усіх яєчникових тератом, але майже 20 % усіх зародковоклітинних пухлин, 10–20 % випадків раку яєчника у віці до 20 років і тільки 1 % усіх випадків оваріальної карциноми. Пухлина складається з незрілих ембріональних структур, які можуть бути змішаними зі зрілими елементами.

**Клініка.** Можуть бути болі внизу живота, збільшення придатків матки. У 2/3 випадків відзначається підвищення сироваткового рівня АФП, але він завж-

Рис. 8.77. Незріла тератома. Солідна тератома з маленькими кістами





**Рис. 8.78.** Незріла тератома. Клітинні фокуси мітотично активної глії

ди нижчий, ніж при пухлині жовткового мішка. В деяких випадках спостерігається підвищений рівень ХГ, що інколи супроводжується симптомами передчасного статевого розвитку. Позаяєчникове розповсюдження під час операції відбувається в 1/3 випадків, звичайно у вигляді перитонеальних імплантів, рідше — вузлових або гематогенних метастазів.

**Гістогенез.** Інколи незріла тератома може бути асоційованою з попередньою дермоїдною кістою ураженого яєчника (частіше при двобічних і численних дермоїдних кістах, розриві капсули кісти).

**Макроскопічне дослідження:** пухлина має середній діаметр 18 см. Розрив капсули спостерігається в кожному другому випадку. Переважно солідна поверхня розрізу є м'якою, м'ясистою, сірою або рожевою з крововиливами і зонами некрозів (рис. 8.77). У пухлині можуть виявлятися кісткова й хрящова тканина, а також кісти з муцинозним, серозним або геморагічним вмістом; супровідні дермоїдні кісти спостерігаються в 25 % випадків. Ці пухлини рідко є білатеральними; але другий яєчник у 10 % випадків містить іншу (доброякісну) пухлину або дермоїдну кісту.

**Мікроскопічне дослідження:** патогномонічною ознакою незрілої тератоми є наявність ембріональної, переважно нейроектодермальної тканини: розеток і трубочок, клітинних фокусів мітотично активної глії (рис. 8.78). Іншою незрілою тканиною, що часто виявляється, є незрілий, або ембріональний епітелій різних типів (ектодермальний або ендодермальний), в тому числі печінкова тканина, незрілі мезенхімальні елементи (хрящ, скелетні м'язи). Проте щоб визначити діагноз незрілої тератоми, потрібно виявити ембріональну

тканину, а не просто незрілу тканину фетального типу. В незрілій тератомі можуть міститися і зрілі тканини (як в зрілих тератомах), змішані з незрілими елементами.

Первинна та метастатична незріла тератома має градацію залежно від кількості незрілої невральної тканини (табл. 8.13).

Незріла тератома може утворювати гліальні імпланти (вузлові метастази) на очеревині. Звичайно вони є незрілими, але інколи представлені виключно зрілою (ступінь 0) гліальною тканиною, тобто можуть диференціюватися після імплантації (так званий *перитонеальний гліоматоз*). Інколи в імплантах виявляються епітеліальні елементи зрілого хряща або фокуси ендометріозу. Незрілі та зрілі імпланти можуть співіснувати.

**Диференційний діагноз** проводять зі зрілою солідною тератомою (відсутність фокусів незрілої тканини); оваріальною нейроектодермальною пухлиною; злоякісними мезодермальними змішаними пухлинами (старший вік, фокуси аденокарциноми).

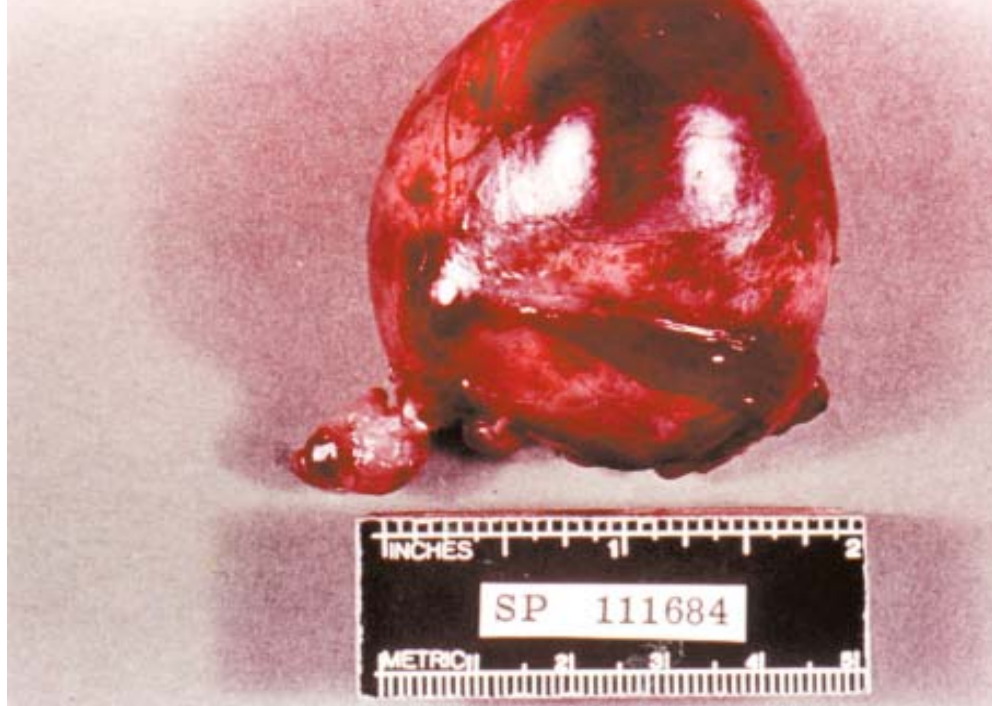
**Лікування** комбінуване: хірургічне (однобічна сальпінгоофоректомія, біопсія імплантів) з подальшою хімотерапією (VAC та ін.). Хімотерапія теоретично сприяє ретроконверсії незрілої пухлини в зрілі елементи й регресії імплантів. Імпланти, які залишаються після хімотерапії, складаються переважно зі зрілої тератоми й фіброзної тканини. В деяких випадках триває ріст зрілих імплантів, що потребує повторної операції («синдром зростаючої тератоми»).

**Прогноз** залежить від розміру, клінічної стадії й ступеня диференціації пухлини та гістопатологічного ступеня її метастазів (імплантів).

Таблиця 8.13

#### Ступені диференціації незрілої тератоми (GOG)

| Ступінь   | Характеристика пухлини   |
|-----------|--|
| Ступінь 0 | Усі тканини є зрілими, а мітотична активність рідкісна або відсутня<br>Первинна тератома ступеня 0 вважається доброякісною |
| Ступінь 1 | Пухлина містить не більше одного фокуса незрілого нейроепітелію (при збільшенні ×40)                                       |
| Ступінь 2 | Пухлина містить 1–3 фокуси незрілого нейроепітелію   |
| Ступінь 3 | Незрілість і нейроепітелій є виразними: 4 і більше фокуси незрілої нервової тканини  |



**Рис. 8.79.** Зріла тератома. Перекручування пухлини з інфарктом і некрозом

**Зріла солідна тератома** становить 15–20 % усіх солідних тератом і виникає у тому самому віці, що і незріла тератома. На відміну від дермоїдних кіст, вона є рідкісною в постменопаузі. В деяких випадках відбувається розвиток зрілих перитонеальних гліальних імплантів.

**Макроскопічне дослідження:** пухлина нагадує незрілу тератому; але м'які, некротичні й геморагічні фокуси трапляються менш часто.

**Мікроскопічне дослідження:** пухлина складається зі зрілої тканини, яка репрезентує три типи зародкових шарів. Домінуючим елементом може бути гліальна тканина. Мітотичні фігури рідкісні або відсутні.

**Лікування** хірургічне.

**Прогноз.** Пухлина має доброякісний клінічний перебіг.

**Зріла кістозна тератома**, чи доброякісна кістозна тератома, дермоїдна кіста, дермоїд, є найбільш частою зародковоклітинною пухлиною і становить 25–44 % усіх неоплазій яєчника і 58 % його доброякісних пухлин. Вона у 80 % випадків виникає протягом репродуктивного періоду, але інколи виявляється у дітей і жінок у постменопаузі. Ризик злроякісної трансформації різко зростає при

виявленні пухлини у жінок постменопаузального віку. Тератома має здатність продукувати зрілі тканини (шкіру, кістки, зуби, волосся, дермальну тканину).

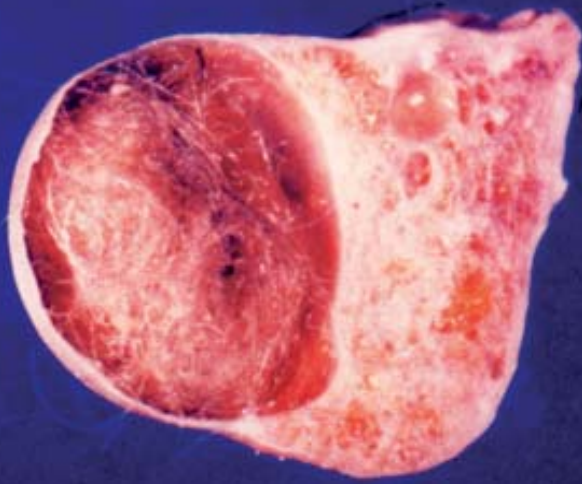
**Клініка і діагностика.** Пухлина в 60 % випадків є безсимптомною. При розриві капсули або перекручуванні кисти (рис. 8.79) провідним симптомом є сильний абдомінальний біль; перекручування кисти може ускладнюватись її інфарктом, гемоперитонеумом, розривом капсули, автоампутацією. При потраплянні сального матеріалу в черевну порожнину можливий розвиток реактивного гранулематозного перитоніту (може імітувати метастатичну карциному або туберкульоз під час операції). Це рідкісне ускладнення є тяжким і може розвиватись при вагітності. В деяких випадках трапляється бактеріальне інфікування кисти. До рідкісних ускладнень дермоїдної кисти належать так званий перитонеальний меланоз — поява рудувато-коричнюватих і чорних вузликів на очеревині; гемолітична анемія (остання зникає після видалення дермоїдної пухлини).

Виявлення кісткової тканини або зубів полегшує діагностику дермоїдної кисти під час ультразвукового або рентгенологічного дослідження.

**Макроскопічне дослідження:** пухлина звичайно є однобічною і лише в 10–15 % випадків — білатераль-

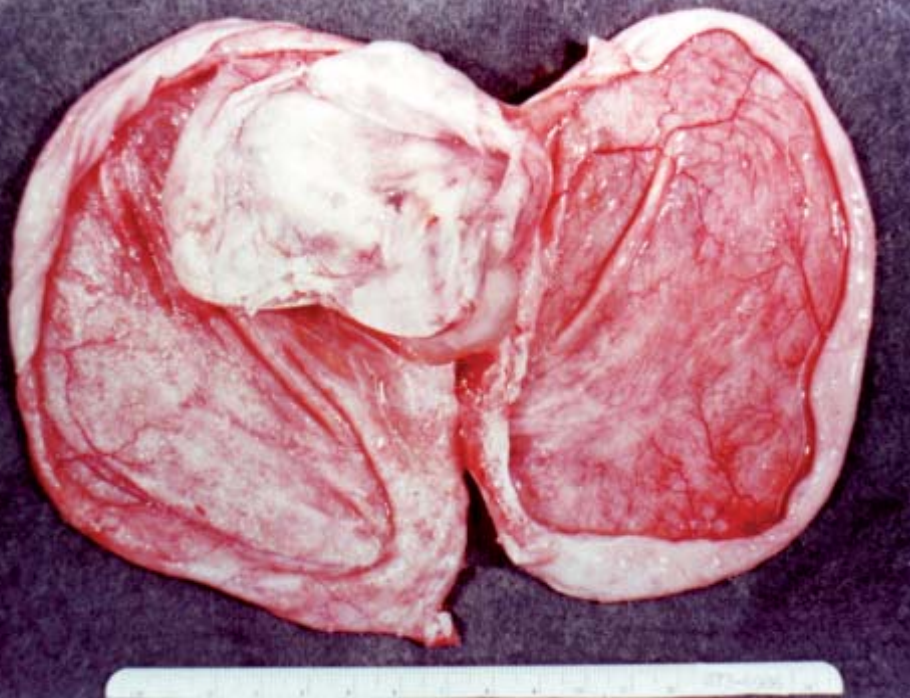


**Рис. 8.80.** Зріла кістозна тератома. Гладка капсула дермоїда

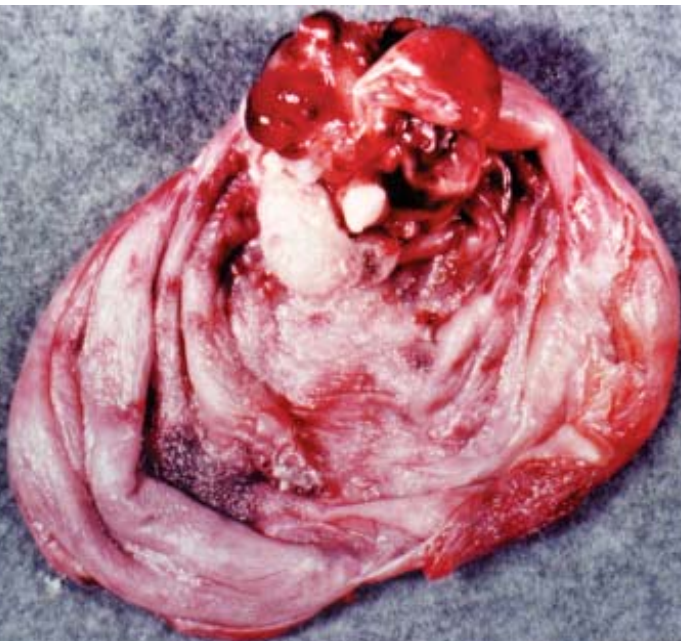


S-64-1686

*Рис. 8.81.* Зріла кістозна тератома. Волосся в порожнині дермоїдної кісти

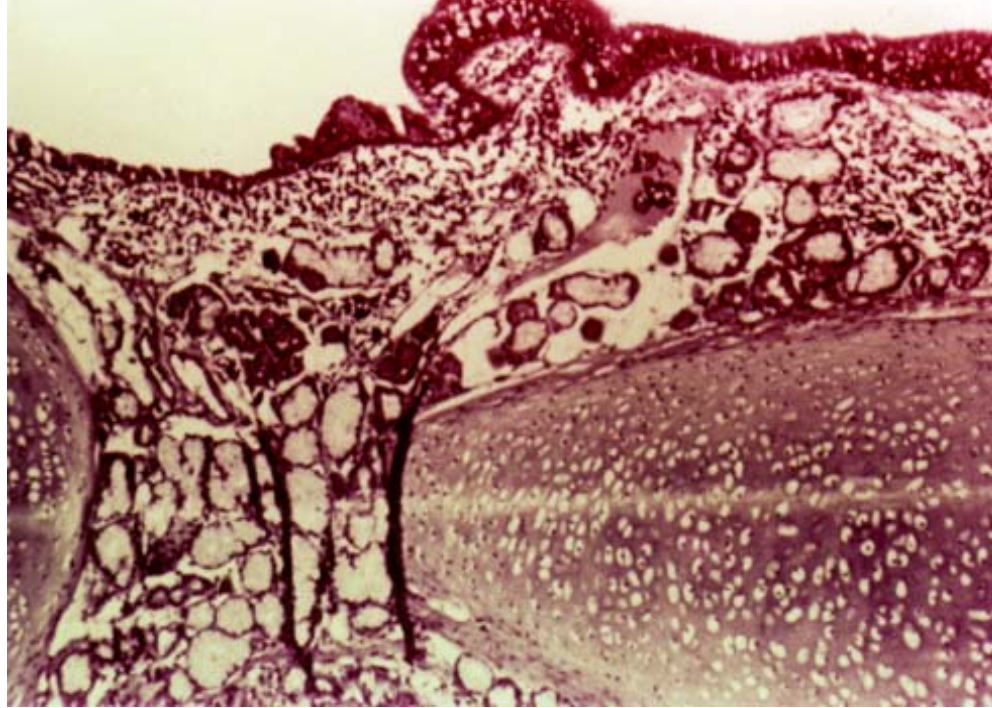


*Рис. 8.82.* Кератинізований нідус у стінці зрілої тератоми



*Рис. 8.83.* Нідус у стінці зрілої тератоми, який містить зуб





**Рис. 8.84.** Респіраторний епітелій, серозні й муцинозні залози, жирова і хрящова тканина в зрілій тератомі

ною. Зовнішня стінка пухлини гладка, жовтуватого кольору внаслідок наповнення пухлини жовтим або коричнюватим сальним матеріалом. На розрізі кісти виявляється ще одна її типова риса — волосся. Вистілка кісти нагадує шкіру і містить один або кілька округлих поліпоїдних виступів (сосочків, або протуберанців Рокитанського), які складаються переважно з жиру. Зуби виявляються приблизно в 1/3 випадків, інколи разом із рудиментарною верхньою або нижньою щелепою. В деяких випадках спостерігаються кістки, хрящі, муцинозні кісти, жирова, тиреоїдна і м'яка мозкова тканина, респіраторний епітелій і залози (рис. 8.80–8.84).

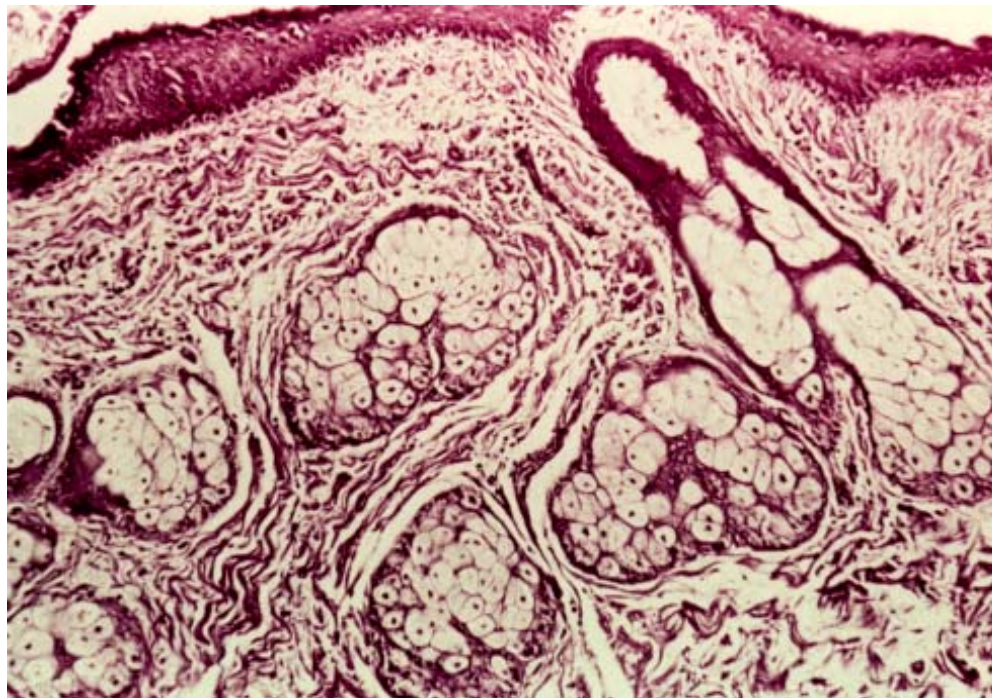
**Гістопатологічні риси.** При мікроскопічному дослідженні виявляється тканина зрілого типу, яка звичайно містить три зародкових шари, інколи організована в органоподібні структури (рис. 8.84, 8.85). Трапляються фокуси незрілої тканини фетального типу, які не мають прогностичного значення. Майже в усіх випадках домінуючим елементом є похідні ектодерми (кератинізований епідерміс, сальні й потові залози, волоссяні фолікули, нейроектодермальні елементи (гліальна та периферична нервова тканина, мозок, мозочок і хоріоїдне сплетення). Мезодермальні елементи включа-

ють гладкі м'язи, кістки, зуби, хрящі і жир. Похідні ендодерми представлені респіраторним і гастроінтестинальним епітелієм, тиреоїдною і слинною залозистою тканиною. До рідкісних тканин належать сітківка, підшлункова залоза, тимус, надниркові залози, гіпофіз, нирки, легені, молочна залоза і простата.

**Диференційного діагнозу** дермоїдна кіста звичайно не потребує: він є очевидним.

**Лікування** жінок репродуктивного віку і дівчат полягає у простій цистектомії або однобічній оофоректомії. В більшості випадків існує можливість видалити лише кісту і зберегти нормальну яєчникову тканину. Необхідно оглянути другий яєчник й очеревину. Біопсія нормального другого яєчника не є необхідною. У жінок за межею репродуктивного віку лікування дермоїдної кісти повинно включати гістеректомію з двобічною аднексектомією.

**Зріла тератома з вторинною пухлиною.** Дермоїди в 2 % випадків малігнізуються, звичайно у жінок віком 40–60 років. Клінічна презентація залежить від розповсюдження вторинної пухлини. У разі розвитку в дермоїдній кісті плоскоклітинної карциноми пухлина характеризуватиметься високим вмістом антигену плос-



**Рис. 8.85.** Зріла тератома. Волоссяні фолікули, сальні й потові залози

коклітинного раку. Під час операції виявляється, що пухлина розповсюджена в черевну порожнину, на суміжні органи.

Пухлина звичайно більша, ніж дермоїдні кісти: в 90 % випадків вона має 10–20 см у найбільшому вимірі. Пухлинні маси можуть нагадувати цвітну капусту і випинатися в порожнину кісти. Інколи спостерігаються внутрішньостінні (муральні) вузли або диски, зони некрозів і крововиливів. Солідні пухлинні маси часом повністю облітерують кісту.

Вторинний рак у 80 % випадків представлений плоскоклітинною карциномою, звичайно інвазивною, інколи — плоскоклітинною карциномою *in situ*. Інші типи вторинних пухлин включають карциноїд, тиреоїдну, нейроектодермальну, сальну пухлину (монодермальні тератоми). Рідко вторинна пухлина є аденокарциномою (включаючи хворобу Педжета), аденосквамозною, недиференційованою або дрібноклітинною карциномою, саркомою чи злоякісною меланомою. Описані рідкісні доброякісні вторинні пухлини: кортикотропін- і пролактинсекретуючі гіпофізарні аденоми.

*Лікування* комбіноване: радикальне хірургічне з подальшою хімотерапією та (або) променевою терапією.

*Прогноз* погіршується при позаяєчниковому розповсюдженні, низькій диференціації та судинній інвазії пухлини. П'ятирічне виживання пацієнток із I стадією дорівнює 77 %, з II або більшою стадією — лише 11 %.

При вторинній аденокарциномі прогноз подібний до такого для плоскоклітинного раку. Виживання хворих із вторинною злоякісною меланомою дорівнює 50 %.

**Фетиформна тератома** є виключно рідкісною і представлена кістою яєчника, яка містить структуру, що нагадує аномальний плід — гомункулус (*homunculus*). Діагностується у віці 30–40 років. Фетиформну тератому диференціюють з так званим «*fetus in fetu*» — «плодом у плоді», що є паразитичним монозиготним близнюком, який розвивається в ретроперитонеальному просторі свого партнера (виявляють у дівчаток до 1 року; але в яєчниках не описано жодного випадку).

**Монодермальні тератоми** — спеціалізовані яєчникові зародковоклітинні пухлини — є рідкісними, найчастіше вони представлені струмою яєчника та карциноїдами.

**Струма яєчника** (*struma ovarii*) — це дермоїд, який містить тиреоїдну тканину виключно або в якості домінуючого компонента. Пік захворюваності припадає на п'ятий десяток життя, але інколи струма яєчника розвивається в дівчаток у препубертатному періоді та у жінок в постменопаузі. Більшість цих пухлин є доброякісними, але можливі випадки їх малігнізації.

Тканина щитоподібної залози може бути функціональною і викликати клінічні симптоми гіпертиреозидизму. В 1/3 випадків виявляється асцит або синдром Мейгса (асцит, гідроторакс і анемія).

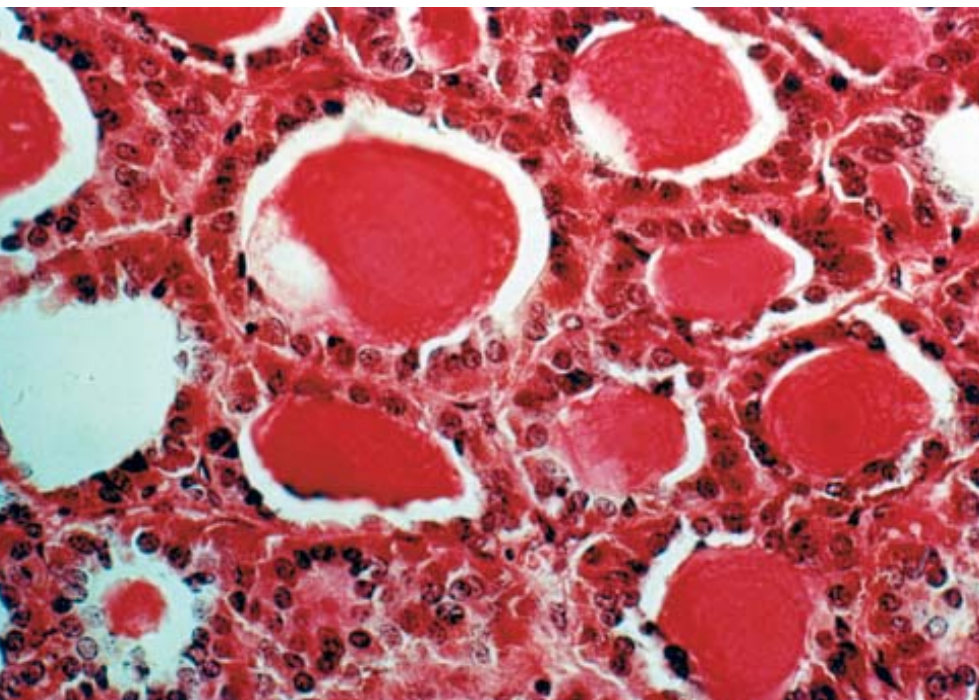
*Макроскопічне дослідження:* струма яєчника представлена червоною, коричневою або коричневатозеленою, переважно солідною, м'якою тканиною. Інколи пухлина може бути кістозною з мукоїдним або желатиноподібним вмістом: зелений або коричневатий колір кісти допомагає під час діагностики.

Розрізняють «чисту» струму яєчника або змішану з іншою пухлиною (дермоїдною кістою, муцинозною пухлиною, карциноїдом або пухлиною Бреннера).

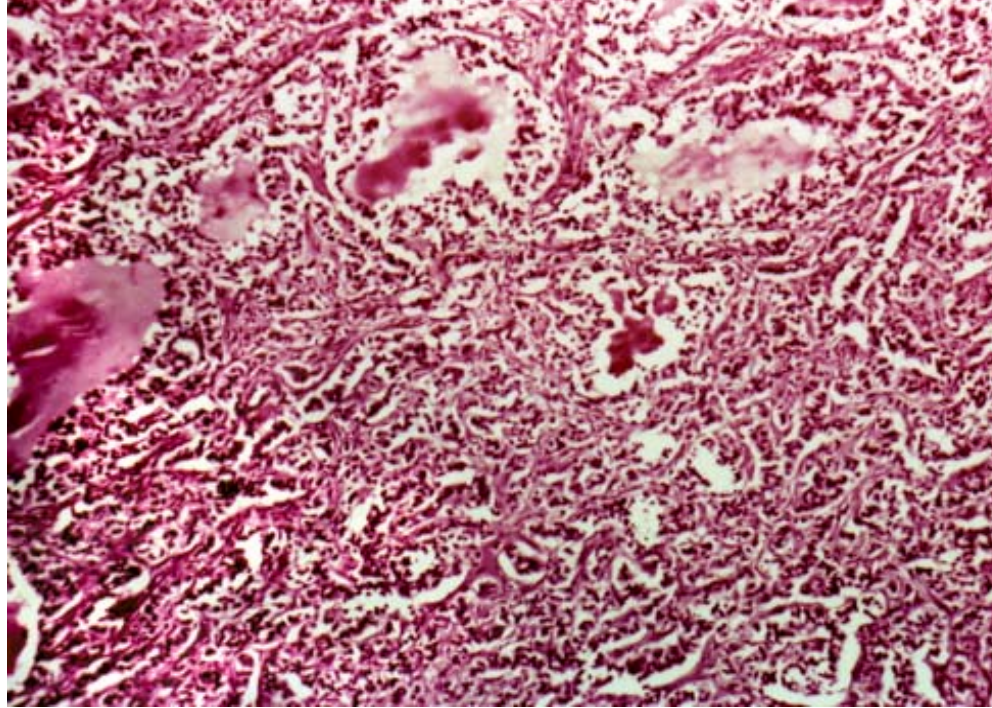
Під час *мікроскопічного дослідження* виявляється нормальна тиреоїдна тканина або тканина, яка нагадує аденому щитоподібної залози: мікрофолікулярні, псевдотубулярні, трабекулярні або солідні «гнізда» та смуги клітин у різних комбінаціях (рис. 8.86). Інколи домінують оксифільні чи світлі клітини. Ядра з легкими або помірними атипovими рисами. Мітотичний індекс коливається від 0 до 5. Кістозна струма звичайно вистелена індиферентними плоскими або кубоїдальними епітеліальними клітинами. Інколи в фіброзних перегородках можна помітити типові тиреоїдні фолікули, що полегшує діагностику. Наявність у колоїдній рідині кристалів двічі рефрактивного кальцію оксалату й імунореактивність клітинної цитоплазми та колоїду до тироглобуліну також допомагає під час діагностики.

У деяких випадках спостерігається мікроскопічна картина карциноми: сосочкова структура з типовими ядерними рисами як при папілярній тиреоїдній карциномі або фолікулярна структура, яка нагадує фолікулярну тиреоїдну карциному (рис. 8.87). Але клінічний перебіг пухлин з такими рисами звичайно доброякісний.

*Диференційний діагноз* проводять з поверхневими серозними епітеліальними пухлинами яєчника, стероїдо-



**Рис. 8.86.** Струма яєчника. Мікрофолікулярні «гнізда» клітин. Ядра з помірними атипovими рисами



**Рис. 8.87.** Струмальний рак яєчника. Сосочкова структура пухлини, різні ядерні риси

клітинними, Сертолі- і Сертолі — Лейдига-клітинними, гранульозоклітинними пухлинами, парагангліомою, гепатоїдною карциномою, метастатичною гепатоцелюлярною карциномою, первинною й метастатичною злоякісною меланою, карциноїдом, гепатоїдною пухлиною жовткового мішка, світлоклітинною, ендометріюїдною карциномою і лютеомою вагітності. Рисами, патогномонічними для струми яєчника, є коричнево-зелене забарвлення пухлини, наявність тиреоїдних фолікулів і перегородок або типової струми, асоціація з дермоїдом, кристали кальцію оксалату та імунореактивність до тироглобуліну.

**Біологічна поведінка.** Струма яєчника дуже рідко є клінічно злоякісною, навіть за наявності атипівних мікроскопічних рис. Інколи захворювання супроводжується утворенням доброякісних перитонеальних імплантів (так званий *струмоз*).

**Лікування** звичайно полягає в оофоректомії. Рецидиви рідко виникають через 10–20 років після операції. Лікування метастатичної хвороби з  $^{131}\text{I}$  може бути ефективним, як і при раку щитоподібної залози.

**Карциноїд** — це рідкісна, звичайно однобічна пухлина яєчника, що гістологічно нагадує подібні пухлини гастроінтестинального тракту. В 30 % випадків розвивається так званий *карциноїдний синдром*. Пухлина виникає переважно у старших жінок і характеризується повільним ростом, звичайно доброякісним клінічним перебігом.

**Інсулярний карциноїд** — найчастіший тип первинної яєчничкової карциноїдної пухлини. Вік пацієнок коливається між четвертим і восьмим десятиріччям життя.

**Клініка.** Характерний повільний ріст пухлини; в деяких випадках розвивається асцит. Під час операції пухлина звичайно обмежена яєчником. У 1/3 пацієнок, переважно віком після 50 років і при максимальному діаметрі пухлини понад 7 см, виникає карциноїдний синдром. Карциноїдний синдром звичайно розвивається за відсутності екстраоваріального розповсюдження пухлини (у зв'язку з тим, що яєчниковий венозний дренаж проходить через печінку) і в більшості випадків усувається після овариоектомії. У деяких пацієнок відзначається прогресуюча трикуспідальна недо-

статність навіть за відсутності персистоючої пухлини.

**Макроскопічне дослідження:** пухлина представлена невеликим рудувато-коричнюватим вузлом, який може випинатися в просвіт або стовщувати стінку дермоїдної кісти, або, рідше, кістозної муцинозної пухлини або зрілої солідної тератоми. На поверхні розрізу пухлина переважно солідна, фіброзна, коричневата або жовта, але може бути кістозною.

При *мікроскопічному дослідженні* виявляють дискретні «гнізда» клітин, інколи пробиті маленькими круглими ацинусами і відокремлені ріденькою або щільною фіброзною стромою. Клітини характеризуються еозинофільною цитоплазмою з червоно-коричнюватими аргентафінними гранулами. Ядра клітин круглі, уніформні, з ледве помітним хроматином і відсутніми або рідкісними мітотичними фігурами. В ацинусах спостерігається еозинофільний секрет, який може піддаватися псамоматозній кальцифікації.

**Імуногістохімічне дослідження:** пухлинні клітини звичайно є імунореактивними до хромограніну й серотоніну і, менш ніж у 10 % випадків, до нейрогормональних пептидів.

**Диференційний діагноз** проводять з метастатичним інсулярним карциноїдом (відсутній тератоматозний елемент, білатеральне ураження, позаяєчникові метастази карциноїду кишків, немає післяопераційної регресії карциноїдного синдрому); мікрофолікулярною гранульозоклітинною пухлиною (наявність тілець *Call-Exner*, бліді ядра з жолобками, імунореактивність до інгібіну); з пухлиною Бреннера (перехідні клітини, відсутність аргентафінних гранул, ядра з жолобками); струмальним карциноїдом (відсутність тиреоїдної тканини).

**Прогноз** після гістеректомії з двобічною аднексектомією є сприятливим. У молодих жінок з метою збереження репродуктивної функції при стадії ІА можливо виконання однобічної аднексектомії.

Для післяопераційного моніторингу пухлини використовується дослідження 5-гідроксиіндолеацетинової кислоти (5-НІАА).

**Трабекулярний карциноїд** становить 1/3 всіх яєчничкових карциноїдів, розвивається у віці 30–60 років і характеризується повільним ростом. У жодної пацієнтки не розвивається карциноїдний синдром. У деяких

випадках клінічним проявом захворювання можуть бути стійкі хронічні запори внаслідок секреції пухлиною YY-пептиду.

*Макроскопічне дослідження:* пухлина має типові макроскопічні характеристики, подібні до інсулярно-го карциноїду, і в усіх випадках є однобічною.

*Мікроскопічне дослідження:* виявляються довгі хвилясті паралельні стрічки циліндричних клітин з видовженим ядром, орієнтованим перпендикулярно до осі стрічки. Стрічки клітин відділені пухкою або щільною фіброзною стромою. В 20 % випадків наявні фокуси інсулярної структури. Клітини пухлини мають еозинофільну, аргірофільну або аргентафінну цитоплазму та ядра з ніжнодисперсним хроматином і поодинокими мітоотичними фігурами.

*Імуногістохімічне дослідження:* у кожному другому випадку в пухлині виявляють нейрогормональні поліпептиди: соматостатин, глюкагон, панкреатичний поліпептид, вазоактивний інтестинальний поліпептид, нейротензин, енкефалін, кальцитонін, кортикотропін і YY-пептид.

*Диференційний діагноз* проводять з метастатичним трабекулярним карциноїдом, струмальним карциноїдом (аналогічно інсулярному карциноїду), пухлиною Сертолі — Лейдига (відсутність еозинофільної цитоплазми й імунореактивності до нейрогормональних пептидів, імунопозитивність до інгібіну).

*Лікування* полягає в оофоректомії. Інколи після операції (через 2 роки і більше) можливо виникнення перитонеальних імплантів.

**Струмальний карциноїд** розвивається у віці 20–78 років. Клінічними симптомами можуть бути збільшення придатків матки, хронічні запори. Позаяєчникове розповсюдження і карциноїдний синдром є рідкісними. Якщо тиреоїдна тканина становить 10 % і більше об'єму пухлини, розвивається типова ендокринна симптоматика. Клінічний перебіг пухлини звичайно доброякісний.

*Макроскопічне дослідження:* струмальний карциноїд може бути чистим або змішаним з іншими пухлинними типами (тератою). Солідні вузли можуть випинатися в просвіт тератоми або стовщувати її капсулу. На поверхні розрізу пухлина є гомогенною, коричнювато-жовтою, інколи кістозною.

*Мікроскопічне дослідження:* пухлина складається з двох компонентів: трабекулярного або змішаного трабекулярно-інсулярного карциноїду та струми, яка нагадує *struma ovarii*. Залози і кісти в кожному другому випадку вистелені муцинозним епітелієм.

*Імуногістохімічне дослідження:* струмальний карциноїд (карциноїдний компонент) звичайно є імунореактивним до хромограніну, синаптофізину, серотоніну, простатичної кислоти фосфатази і, в 40 % випадків, до нейрогормональних пептидів, в тому числі до YY-пептиду.

*Диференційний діагноз* проводять з трабекулярним карциноїдом.

*Лікування* полягає в оофоректомії.

**Муцинозний карциноїд** — рідкісна пухлина, яка має клінічні та макроскопічні характеристики, типові для інших карциноїдів.

Під час *мікроскопічного дослідження* виявляють маленькі клітинні «гнізда», розкидані в ріденькій або

щільній фіброзній стромі, яка може містити озерця муцину. «Гнізда» складаються з келихоподібних, аргірофільних, аргентафінних клітин з уніформними, маленькими, круглими або овальними ядрами. Пухлина звичайно є імунореактивною до хромограніну, СЕА, панкреатичного поліпептиду, серотоніну й гастрину.

*Диференційний діагноз* проводять з метастатичним муцинозним карциноїдом апендикулярного або іншого походження, муцинозною карциномою з аргентафінними клітинами (відсутність «гнізд» муцинозного карциноїду), пухлиною Крукенберга.

До **рідкісних форм карциноїдних пухлин яєчника** належать пухлини з веретеноподібних клітин, які нагадують карциноїд легенів.

**Нейроектодермальна пухлина** є рідкісною і нагадує таку в центральній нервовій системі. Може виникати в будь-якому віці і клінічно проявляється збільшенням придатків матки. У більш ніж 50 % випадків відзначається позаяєчникове розповсюдження й утворення перитонеальних імплантів.

*Макроскопічне дослідження:* пухлина може бути солідною або кістозною, діаметром від 4 до 20 см (середній діаметр — 14 см) і в деяких випадках містить поверхневі або внутрішньокістозні сосочки. Вона рідко є двобічною; другий яєчник часом містить дермоїдну кісту. Неопластична тканина звичайно м'яка, сіро-коричнева або сіро-рожева, жовта, з геморагіями та некрозами.

*Мікроскопічне дослідження:* пухлина може бути диференційованою (епендимомою), примітивною (нагадувати нейробластому, медулоепітеліому, медулобластому, епендимобластому) й анапластичною (подібна до мультиформної гліобластоми).

Нейроектодермальна пухлина може бути імунореактивною до гліального фібрилярного кислого протеїну (GFAP), примітивні пухлини — до MIC2 протеїну (CD 99) і містять хромосомні транслокації, специфічні для примітивної нейроектодермальної пухлини — саркоми *Ewing* — і EWS/FLI-1 химерну РНК.

*Диференційний діагноз* проводять з незрілою тератою (широкий спектр нейроектодермальної, а також мезо- і ендодермальної проліферації); серозними і ендометріюїдними пограничними пухлинами, пухлинами строми статевого тяжа; яєчковими вольфовими пухлинами; дрібноклітинними злоякісними пухлинами яєчника (світлоклітинна карцинома, злоякісна лімфома, лейкоїд, метастатичні меланоми, круглоклітинні саркоми тощо). Епендимомою характеризується наявністю довгих фібрилярних цитоплазматичних відростків, периваскулярних розеток, імунореактивності до GFAP.

*Прогноз* звичайно сприятливий, він погіршується при позаяєчниковому розповсюдженні, а також у разі примітивного чи анапластичного типу пухлини.

**Сальна пухлина** є рідкісною і звичайно виникає в дермоїдній кісті. Вік хворих коливається від 31 до 79 років.

*Макроскопічне дослідження:* пухлина є переважно кістозною з солідними вузловими або сосочковими масами, що випинаються в її просвіт, жовтого або коричнюватого кольору. Усі пухлини однобічні; протилежний яєчник може містити дермоїдну кісту.

*Мікроскопічне дослідження:* пухлина нагадує шкірні сальні пухлини: сальну аденому, базально-клітинну карциному з сальною диференціацією, сальну карциному. Частою знахідкою є наявність еозинофільного некробіотичного матеріалу з ледве помітними контурами зрілих сальних клітин.

**Інші монодермальні тератоми** включають виключно рідкісні випадки пухлин яєчника, які нагадують пухлини ретинального зачатка; кісти, вистелені переважно зрілою гліальною тканиною, епендимальним, респіраторним або меланотичним епітелієм. Епідермодні кісти, вистелені виключно зрілим плоским епітелієм, можуть бути монодермальними тератомами, але більш вірогідним є їх походження з поверхневого епітелію яєчника.

### Пухлини строми статевого тяжа і стероїдоклітинні пухлини

Пухлини строми статевого тяжа виникають зі статевого тяжа яєчників і спеціалізованої гонадної строми. Їх елементи можуть мати чоловічу або жіночу диференціацію й гормональну активність. Ця група налічує близько 6 % усіх пухлин яєчника і більшість гормонально активних оваріальних новоутворень. Для жіночих похідних компонентом статевого тяжа є гранульозні клітини; стромальним компонентом — текаклітини або фібробласти. Для чоловічих аналогів такими компонентами є клітини Сертолі і клітини Лейдига. Гранульозотекаклітинні і Сертолі — Лейдига-клітинні пухлини мають тенденцію до низького ступеня малігнізації.

**Гранульозоклітинні пухлини** становлять близько 12 % усіх пухлин строми статевого тяжа і мають найбільш злоякісний клінічний перебіг.

**Гранульозоклітинна пухлина дорослого типу** становить 95 % гранульозоклітинних і 1–2 % усіх пухлин яєчника. Пік розвитку пухлини припадає на 50–55 років.

*Клініка і діагностика.* Клінічні симптоми пов'язані зі збільшенням придатків матки, ендокринною маніфестацією. Функціональні гранульозоклітинні пухлини є естрогеноактивними (це найчастіша оваріальна пухлина з естрогенною маніфестацією). Проявами гіперестрогенії можуть бути менометрорагія або аменорея, постменопаузальні кровотечі, ізосексуальний передчасний пубертатний розвиток, гіперплазія ендометрія і, в 5 % випадків, аденокарцинома ендометрія низького ступеня злоякісності. Прогестагенна й андрогенна маніфестація (в деяких кістозних пухлинах) є рідкісними. Симптоми гострого живота внаслідок розриву пухлини і гемоперитонеуму можливі в 10 % випадків. Близько 90 % пухлин під час операції мають I стадію.

*Молекулярна генетика.* За даними проточної цитометрії, більшість гранульозоклітинних пухлин мають диплоїдну структуру і низьку (< 60 %) фракцію S-фази, але трапляються і анеуплоїдні пухлини.

*Макроскопічне дослідження:* середній діаметр пухлини дорівнює близько 12 см. У 95 % випадків пухлина є однічною. В 10–15 % хворих відбувається розрив капсули пухлини до операції. На поверхні розрізу пухлина є солідною і частково кістозною. Кісти відок-

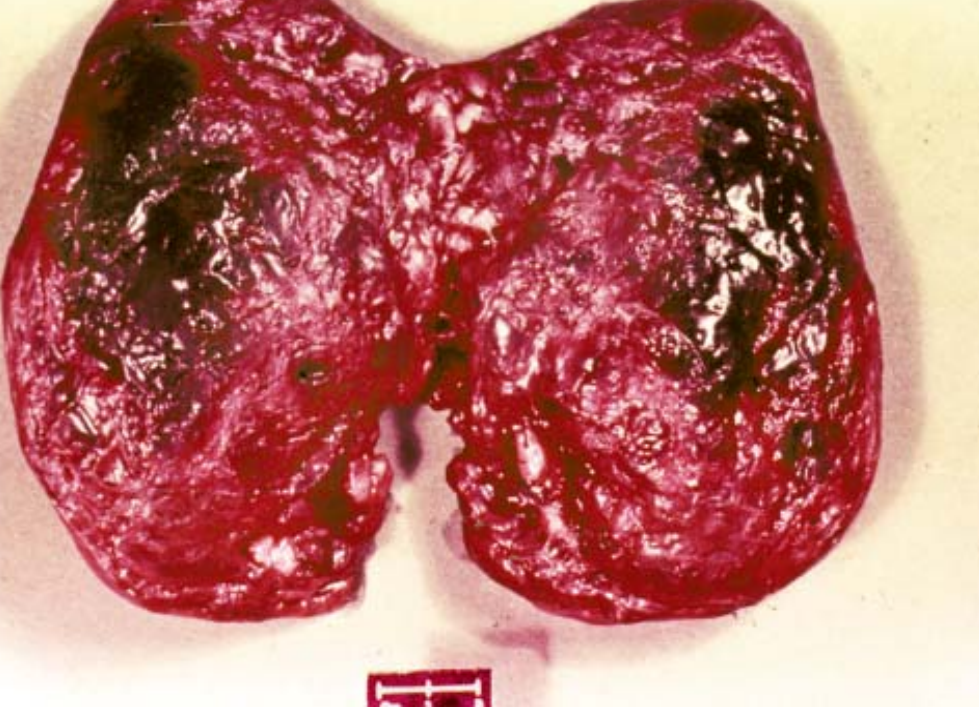
### Класифікація пухлин строми статевого тяжа (BOO3)

- I. Гранульозоклітинні пухлини
  - Дорослий тип
  - Ювенільний тип
- II. Пухлини з групи текома-фіброма
  - Текома
    - Типова
    - Лютеїнізована
  - Фіброма
    - Клітинна
    - Фібросаркома
  - Стромальна пухлина з мінімальними елементами строми статевого тяжа
    - Склерозивна стромальна пухлина
    - Некласифікована (фібротекома)
  - Інші
- III. Сертолі — Лейдига-клітинні пухлини; андробластоми
  - Високодиференційовані
    - Сертолі-клітинна пухлина (тубулярна андробластома)
    - Сертолі — Лейдига-клітинна пухлина
  - Проміжна диференціація (варіант — з гетерологічними елементами, специфічний тип)
  - Низькодиференційовані (саркоматоїдна), варіант — з гетерологічними елементами (специфічний тип)
    - Ретиформні (варіант — з гетерологічними елементами, специфічний тип)
- IV. Пухлина статевого тяжа з кільцевими трубочками
- V. Гінадробластома
- VI. Некласифіковні
- VII. Стероїдо(ліпідо)клітинні пухлини
  - Стромальна лютеома
  - Лейдига-клітинна пухлина
  - Гілюсноклітинна пухлина
  - Лейдига-клітинна пухлина негілюсного типу
  - Некласифіковні

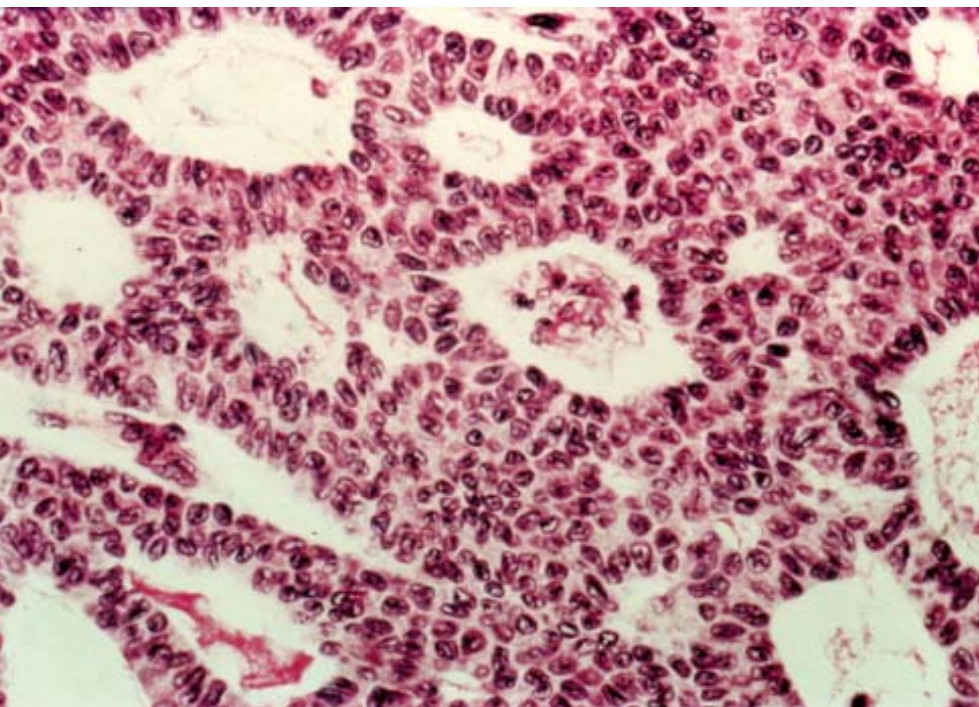
ремлені солідною жовто-білою, м'якою або твердою тканиною, з переважно геморагічним вмістом (рис. 8.88).

*Гістопатологічне дослідження:* гранульозні клітини зібрані в різноманітні, часто змішані структури: трабекулярну, інсулярну, фолікулярну, гірiformну (звивисту), «муарного шовку» (рис. 8.89, 8.90). Мікрофолікулярна структура характеризується наявністю маленьких порожнин або псевдорозеток (тільця Call — Exner), які можуть містити в центрі еозинофільну рідку, дегенеруючі ядра, гіалінізований матеріал базальної мембрани і, рідко, базофільну рідину. Макрофолікулярна структура представлена кістами, вистеленими високодиференційованими гранульозними клітинами й інколи — зовнішнім шаром тека-клітин. Структура «муарного шовку» має вигляд хвилястих паралельних клітинних рядів, гірiformна — зигзагоподібних шнурів гранульозних клітин.

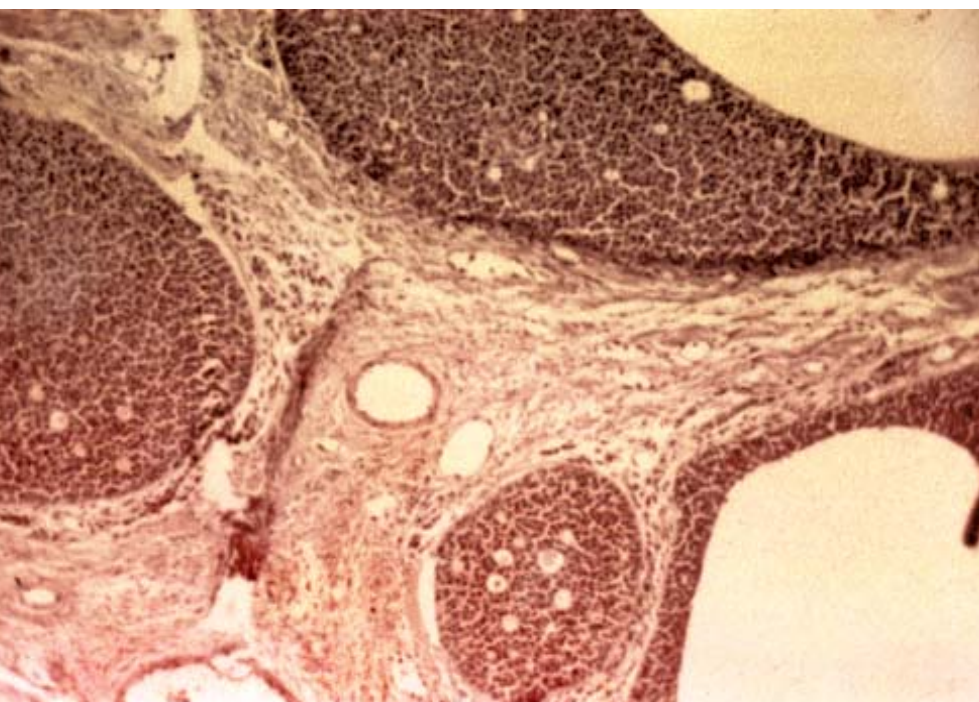
Гранульозні клітини часто мають ріденьку цитоплазму і бліде, уніформне, кутасте або овальне ядро з



*Рис. 8.88.* Гранульозоклітинна пухлина. Мультикістозні та солідні пухлинні маси з геморагіями



*Рис. 8.89.* Гранульозоклітинна пухлина. Мікрофолікулярна структура



*Рис. 8.90.* Гранульозоклітинна пухлина. Макрофолікулярна структура

поздовжнім жолобком («кавове зернятко»). Ядра розміщені безсистемно по відношенню одне до одного і до тілця *Call — Exner*. Мітотичні фігури звичайно є рідкісними (у 75 % випадків менше трьох мітозів у 10 полях зору), але можуть бути численними й атиповими. Стромальний компонент невиразний або фіброзний і може містити клітини, подібні до клітин зовнішньої або внутрішньої теки.

**Нетипові гістологічні риси.** Інколи трапляється трубчаста структура (солідні або порожні трубочки), яка нагадує високодиференційовану Сертолі-клітинну пухлину або гінадробластому. Пухлина може містити лютеїнізовані гранульозні клітини з еозинофільною цитоплазмою, круглими ядрами і виразними ядерцями. Зміни, пов'язані з вагітністю, включають виразний набряк й екстенсивну лютеїнізацію. У 2 % випадків виявляються клітини з розширеними ядрами або мультиядерні форми.

Розрізняють три ступені диференціації гранульозоклітинних пухлин за Групою гінекологічних онкологів (GOG) (табл. 8.14).

**Імуногістохімічне дослідження:** пухлинні клітини звичайно є імунореактивними до віментину, цитокератину, S-100 протейну, гладком'язового актину й інгібіну, але негативними до епітеліального мембранного антигену. Стромальний компонент імунопозитивний до десміну.

**Диференційний діагноз** проводять з недиференційованою карциномою, дрібноклітинною карциномою, саркомою ендометріальної строми, текомою, клітинною фібромою, ендометріоїдною карциномою, карциноїдом, гонадобластомою, метастатичною малігнізуючою меланомою, метастатичним раком молочної залози (за особливостями структури та імуногістохімічних реакцій).

**Лікування** пацієнток зі стадією IA може бути обмежено однобічною аднексектомією. У жінок старшого віку виконують гістеректомію з двобічною аднексектомією. При рецидивній або метастатичній пухлині можливо застосування променевої та хіміотерапії, але вони є недостатньо ефективними.

**Біологічна поведінка.** Гранульозоклітинна пухлина дорослого типу може розповсюджуватися за межі яєчника або рецидивувати після візуально повного її ви-

далення, звичайно в межах таза або нижньої половини живота. Дистантні метастази є рідкісними. Рецидиви в 1/2 випадків виникають через 5 і більше років після оофоректомії. Рівень інгібіну може бути використаний в якості контролю за ефективністю лікування.

**Прогноз.** Десятирічне виживання хворих становить 60–90 % для I стадії і 26–49 % — для вищих стадій гранульозоклітинної пухлини. Вища клінічна стадія, розрив капсули, великі розміри первинної пухлини і високий мітотичний індекс можуть бути асоційовані з поганим прогнозом. Несприятливою прогностичною ознакою є анеуплоїдія пухлини.

**Гранульозоклітинна пухлина ювенільного типу** в більшості випадків виникає у пацієнток до 30 років.

**Клініка і діагностика.** У 70 % пацієнток в препубертатному віці відзначається передчасний ізосексуальний статевий розвиток. У постпубертатному та репродуктивному періоді клінічні симптоми можуть бути представлені абдомінальним болем, збільшенням живота, нерегулярними менструаціями, аменореєю, рідко — андрогенною маніфестацією. При розриві кісти і гемоперитонеумі розвиваються симптоми гострого живота.

**Макроскопічне дослідження:** пухлина нагадує гранульозоклітинну пухлину дорослого типу. Її діаметр коливається від 3 до 32 см (у середньому 12,5 см). Білатеральними є лише 2 % пухлин.

**Мікроскопічне дослідження:** пухлина представлена смугами або вузлами клітин, що перериваються поодинокими фолікулами різного розміру й форми з еозинофільною або базифільною рідиною в їх просвіті, яка може бути муцинкармінфільною. Інколи трапляється уніформна солідна («афолікулярна») структура. Фолікули вистелені великими незрілими гранульозними клітинами, інколи із зовнішньою мантією тека-клітин. Гранульозні клітини звичайно мають ясну еозинофільну або вакуолізовану (лютеїнізовану) цитоплазму. Ядра круглі, звичайно не мають жолобків, еу- або гіперхромні, 5 % випадків — з мінімальним або тяжким ступенем ядерної атипії. Тільця *Call — Exner* є рідкісними. Тека-клітини містять цитоплазматичні ліпіди, можуть мати веретеноподібну форму і гіперхромні ядра.

Таблиця 8.14

Ступінь диференціації гранульозоклітинних пухлин (GOG)

| Ступінь   | Характеристика пухлини  |
|-----------|---|
| Ступінь 1 | <b>Високодиференційована пухлина</b><br>Фолікулярна форма з найбільшою диференціацією. Макрофолікулярна структура характеризується наявністю великих фолікулів, які нагадують графові фолікули. Маркером мікрофолікулярної структури є тільця <i>Call — Exner</i>   |
| Ступінь 2 | <b>Проміжна диференціація</b><br>Інсулярна, трабекулярна або циліндрична структура характеризується чітко відокремленими групами високодиференційованих гранульозних клітин, які не утворюють фолікули  |
| Ступінь 3 | <b>Низькодиференційована пухлина</b><br>Структура «муарного шовку», в якій гранульозні клітини укладені в тонкі зигзагоподібні стовпи; краї пухлини часто мають саркомаїдну структуру, з дифузним ростом пухлинних клітин. Ядра круглі, тісно розміщені, з поздовжніми жолобками. Мітотична активність може бути виразною. Ядра звичайно не мають таких ступенів плеоморфізму та гіперхроматизму, як при аденокарциномі чи недиференційованій карциномі |

*Імуногістохімічне дослідження:* клітини пухлини є імунореактивними до інгібіну.

*Диференційний діагноз* проводять з гранульозоклітинною пухлиною дорослого типу (жолобкові ядра, тільця *Call — Exner*, фолікулярна структура); пухлиною жовткового мішка або ембріональною карциномою (примітивні ядра, відсутність фолікулів, тільця *Schiller — Duval*, елементи синцитіотрофобласта, позитивність до АФП і ХГ, асоціація з дермоїдною кістою); текомою (відсутність фолікулів і кластерів гранульозних клітин), стероїдоклітинною пухлиною з лютеомою вагітності (уніформна структура), світлоклітинною та перехідно-клітинною карциномою (вік хворих, особливості структури), дрібноклітинною карциномою гіперкальціємічного типу (гіперкальціємія, відсутність естрогенної маніфестації, тека-клітин, імунореактивності до інгібіну та імунореактивність до ЕМА); метастатичною злоякісною меланомою (первинна меланома в анамнезі, імунореактивність до НМВ-45).

*Прогноз.* Гранульозоклітинна пухлина ювенільного типу має тенденцію до кращого прогнозу, ніж пухлина дорослого типу, особливо у I стадії. П'ятирічне виживання хворих із I стадією пухлини дорівнює 97 %. Вищі стадії часто є фатальними; рецидиви виникають протягом трьох післяопераційних років.

Висловлюється думка, що при I стадії хвороби цілість капсули, мітотична активність, ступінь ядерної атипії, ДНК-плоїдність і фракція S-фази не мають суттєвого прогностичного значення.

**Пухлини групи текома-фіброма.** У зв'язку з тим, що диференціація між текомою та фібромою часто буває ускладненою, ці пухлини об'єднані в групу «текома-фіброма». Інколи використовується термін «фібротекома».

**Типова текома** — доброякісна пухлина, яка складається зі стромальних (тека) клітин. Виявляється втричі рідше, ніж гранульозоклітинна пухлина. Вона спостерігається переважно у жінок в перименопаузі (середній вік — 63 роки). Близько 10 % теком виникають у віці до 30 років; пухлина є рідкісною до пубертатного періоду. У молодих жінок часто спостерігаються інтенсивно кальцифіковані текоми.

*Клініка.* Текома, як і гранульозоклітинна пухлина, може бути асоційована з продукцією естрогенів (у 60 % жінок у постменопаузі). У 20 % хворих у постменопаузі текома асоційована з аденокарциномою ендометрія або, рідко, зі змішаною мюллеровою пухлиною чи саркомою ендометріальної строми.

**Лютеїнізована текома** виникає в молодшому віці, ніж типова текома (до 50 років); 30 % пацієток не мають 30 років. Лютеїнізована текома асоційована з меншою частотою естрогенної (50 %) і більшою — андрогенної маніфестації (11 %), ніж типова текома. Лютеїнізована текома, в якій клітини стероїдного типу містять кристали Рейнке (*Reinke*), належить до стромальних Лейдига-клітинних пухлин; 50 % з них є вірилізуючими.

*Макроскопічне дослідження:* більшість теком мають діаметр 5–10 см; лише 3 % є білатеральними. На поверхні розрізу пухлина є солідною, білувато-жовтого або сірого кольору (рис. 8.91). Вторинні зміни в пухлині представлені кістами, геморагіями, некрозами та локальною кальцифікацією.

*Мікроскопічне дослідження:* виявляються смуги овальних або округлих клітин з нечіткими границями, густою або вакуолізованою, багатою на ліпіди цитоплазмою (рис. 8.92). Ядра круглі або веретеноподібні, рідко — дивної форми, зі слабкою атипією або без неї, поодинокими мітотичними фігурами. Деякі клітини звичайно оточені ретикуліновими волокнами. Строма містить гіалінові диски й кальцифікати. Лютеїнізовані текоми містять поодинокі клітини, «гнізда», або, рідко, великі вузли лютеїнізованих клітин.

**Текома з мінімальними елементами статевого тяжа** містить гранульозні клітини, клітини статевого тяжа індіферентного типу або сертоліформні трубочки кількістю менш ніж 10 % об'єму пухлини.

*Імуногістохімічне дослідження:* пухлинні клітини звичайно є імунореактивними до інгібіну.

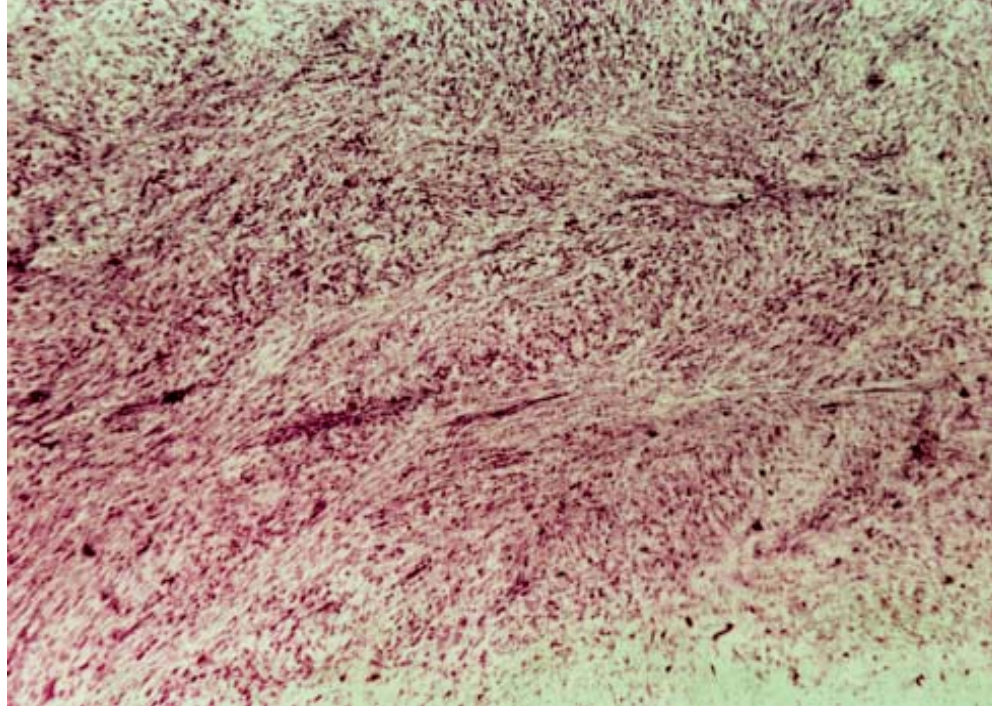
*Диференційний діагноз* проводять з фібромою (відсутність великих, багатих на ліпіди клітин); гранульозоклітинною, стероїдоклітинною пухлиною (менш ніж 10 % стероїдних клітин), стромальним гіпертекозом (білатеральне ураження, маленькі стромальні



**Рис. 8.91.** Текома яєчника. Солідна пухлина біло-жовтого кольору



**Рис. 8.92.** Текома яєчника. Перехрещені клубки веретеноподібних клітин з нечіткими клітинними межами



клітини з мінімальною кількістю колагену), лютеомою вагітності (численні пухлини з відсутністю або мінімальною кількістю ліпідів у цитоплазмі).

*Лікування* жінок репродуктивного віку полягає у видаленні пухлини. У старших жінок виконують гістеректомію з двобічною аднексектомією.

*Прогноз.* Текома з ядерною атипією та мітотичною активністю інколи може метастазувати (у цьому разі частіше виявляється фібросаркома).

**Лютеїнізована текома зі склерозивним перитонітом** — рідкісний варіант текоми. Симптомами можуть бути збільшення живота внаслідок пухлинних мас додатків й асцити, обструкція кишків. Пухлина в більшості випадків є білатеральною і варіює за розмірами. На поверхні розрізу пухлинні маси кістозні або едематозні.

*Мікроскопічне дослідження:* пухлина складається зі щільно наповнених проліферуючих веретеноподібних клітин з фокусами лютеїнізованих клітин, звичайно менших за розмірами, ніж при лютеїнізованій текомі. Можуть відзначитися набряк й утворення мікроріст.

*Лікування* хірургічне; в деяких випадках у післяопераційному періоді виникають рецидиви обструкції кишків.

**Фіброма** — найбільш часта (4 %) доброякісна пухлина яєчника, подібна до текоми. Як і текома, вона може виникати в будь-якому віці (середній вік — 48 років), але є найчастішою у старших жінок.

*Клініка і діагностика.* Фіброма не є гормонально активною. Синдром Мейгса (пухлина яєчника, асцит і правобічний гідроторакс) може розвиватися в 1 % пацієнток з фібромою яєчника і зникає після видалення пухлини. Асцит є найчастішим (10 % випадків) при діаметрі фіброми понад 10 см. Рідко пухлина може бути асоційована з невисним базально-клітинним карциноматозним синдромом (*Gorlin's*).

*Макроскопічне дослідження:* фіброма (рис. 8.93) має середній діаметр близько 6 см; гладка, тверда, сірувато-білуватого кольору, може нагадувати лейоміому; на поверхні розрізу має кільцеподібну структуру. Виявляються зони набряку, кістозної трансформації, гіа-

лінізації, кальцифікації, геморагії і, зрідка, некрози. У 8 % випадків пухлина є білатеральною.

*Мікроскопічне дослідження:* пухлина мікроскопічно подібна до текоми і складається з веретеноподібних проліферуючих клітин з ріденькою цитоплазмою й уніформними ядрами, які утворюють різноманітні структурні картини (рис. 8.94). Мітотичні фігури є рідкісними. Клітини можуть містити ліпіди, еозинофільні гіалінові краплі. Веретеноподібні клітини розділяються різною кількістю колагену, який часто є локально гіалінізованим. У деяких пухлинах помітний міжклітинний набряк.

Близько 10 % пухлин є щільноклітинними (так звані **клітинні фіброми**). Ці пухлини мають до 3 мітозів у 10 полях зору; ознаки атипії слабкі або взагалі відсутні. В деяких випадках фіброма містить елементи статевого тяжа.

*Імуногістохімічне дослідження:* лише деякі фіброми можуть бути імунореактивними до інгібіну.

*Диференційний діагноз* проводять з текомою, набряком яєчника, стромальною гіперплазією, саркомою ендометріальної строми, пухлиною Крукенберга.

*Лікування* полягає в ексцизії пухлини.

*Прогноз.* Клітинна фіброма має низький малігнізуючий потенціал, інколи може рецидивувати в межах таза або черевної порожнини, особливо у разі розриву пухлини або утворенні адгезій з суміжними органами.

**Фібросаркома** — найчастіша саркома в яєчнику. Може виникати в будь-якому віці, але здебільшого у старших жінок і має злоякісний клінічний перебіг. Може бути асоційована з синдромом *Maffucci* або невисним базально-клітинним карциноматозним синдромом.

*Макроскопічне дослідження:* фібросаркома представлена звичайно великою монолатеральною солідною пухлиною, з осередками геморагій та некротів.

*Мікроскопічне дослідження:* пухлина є висококлітинною, з помірними або тяжкими ядерними атипичними рисами, 4 і більше мітозами в 10 полях зору, часто з аномальними мітотичними фігурами.

*Диференційний діагноз* проводять з клітинною фібромою (слабка атипія, менше 4 мітозів у 10 полях зору), первинною або метастатичною саркомою ендо-



Рис. 8.93. Фіброма яєчника. Тверда, чітко окреслена сіро-біла пухлина

метріальної строми (характерні маленькі атипів клітини з круглими ядрами, ріденькою цитоплазмою та характерною сіткою артеріол).

**Склерозивна стромальна пухлина** у 80 % хворих розвивається в молодому віці (до 30 років) і може бути естрогено- або андрогеноактивною. Пухлина характеризується доброякісним клінічним перебігом.

*Макроскопічне дослідження:* склерозивна стромальна пухлина звичайно є однобічною, чітко окресленою, солідною, білого або жовтого кольору, інколи з кістами або набряком.

При *мікроскопічному дослідженні* виявляється псевдотубулярна структура з клітинними вузлами, відокремленими гіпоцелюлярними зонами щільної колагенової або едематозної сполучної тканини з різним ступенем склеротизації. Типовими є виразні тонкостінні судини, які можуть бути розширеними й нагадувати гемангіоперицитому. Клітинні вузли складаються з дезорганізованої суміші фібробластів й округлих вакуолізованих клітин. Вакуолізовані клітини часто мають зморщені, інколи ексцентричні ядра і можуть нагадувати перснеподібні, але містять ліпіди. В деяких

гормонально активних (функціонуючих) пухлинах і, рідше, в неактивних виявляються лютеїнові клітини, подібні до таких при лютеїнізованих текомах. Лише деякі пухлини проявляють імунореактивність до інгібіну.

*Диференційний діагноз* проводять з фібромами, текомама (більш гомогенна структура, відсутність псевдотубулярної картини), пухлиною Крукенберга (перснеподібні клітини, багаті на муцин, але не на ліпіди), гемангіоперицитомою (особливості мікроструктури).

**Перснеподібна стромальна пухлина** дуже рідкісна і не супроводжується гормональною маніфестацією.

При *макроскопічному дослідженні* вона може бути солідною або змішаною, кістозно-солідною.

*Мікроскопічне дослідження:* виявляються веретеноподібні клітини, які межують з круглими клітинами з ексцентричним ядром і поодинокими великими вакуолями, негативними до муцину і ліпідів. Перснеподібний компонент може бути дифузним або локальним.

*Диференційний діагноз* проводять з пухлиною Крукенберга (містить муцин) й склерозивною стромальною пухлиною (містить клітини, багаті на ліпіди).

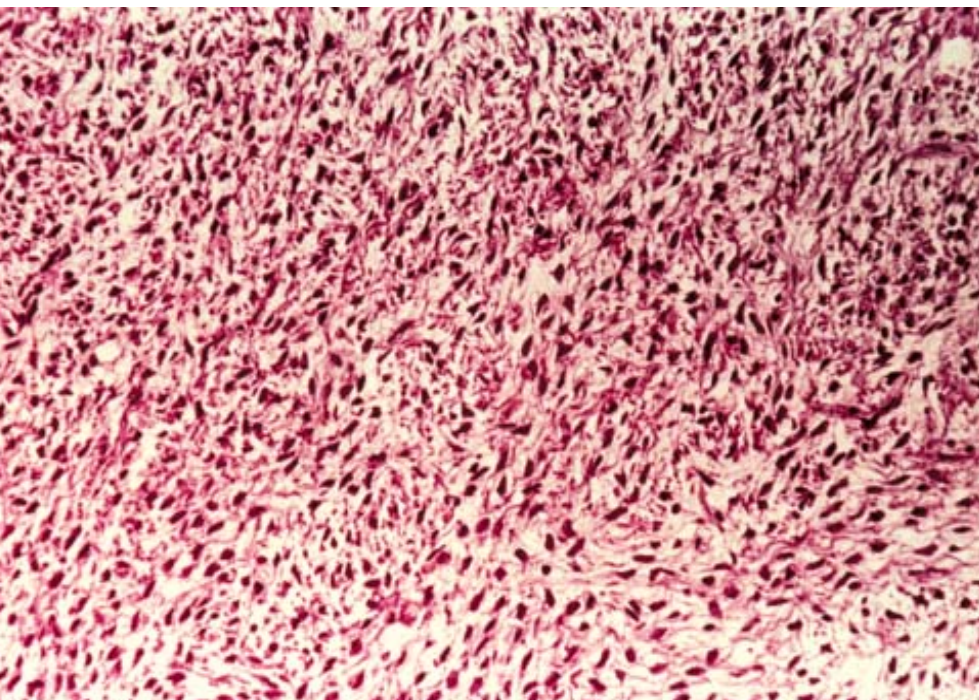


Рис. 8.94. Фіброма яєчника. Веретеноподібні проліферуючі клітини з уніформними ядрами

**Міксома** — рідкісна безсимптомна однобічна пухлина стромального походження, описана у пацієнток репродуктивного віку. Середній діаметр міксоми дорівнює 11 см; на поверхні розрізу вона м'яка, часто з фокальною кістозною дегенерацією.

*Мікроскопічне дослідження:* пухлина характеризується рясним блідо-синім, рожевим міжклітинним еозинофільним матриксом, що свідчить про наявність колагену, і виразною сіткою маленьких кровоносних судин. Міжклітинний матеріал забарвлюється колоїдним залізом й альціановим синім і є чутливим до гіалуронідази. Пухлинні клітини варіюють від веретеноподібних до зірчастих з довгими, конусоподібними цитоплазматичними відростками. За ультраструктурними та імуногістохімічними даними ці клітини класифікуються як міофібробласти.

*Диференційний діагноз* проводять зі змішаною саркомою низького ступеня малігнізації, масивним набряком яєчника. Риси, типові для міксоми, включають слабкі клітинні зміни, майже повну відсутність мітотичної активності.

**Сертолі-клітинна пухлина** (пухлина Сертолі) належить до Сертолі-стромальних пухлин і виявляється в 4 % випадків усіх Сертолі-стромальноклітинних пухлин яєчника в будь-якому віці (середній вік — 30 років).

*Клініка і діагностика.* Звичайно пухлина є нефункціонуючою, але може бути естрогено- і, інколи, андрогено- або прогестероноактивною. Пухлина може призводити до передчасного пубертатного розвитку. В рідкісних випадках клінічним симптомом може бути гіпертензія внаслідок продукції пухлиною реніну. Рідко пухлина є асоційованою з синдромом *Peutz — Jeghers*. Клінічний перебіг звичайно доброякісний, але описані випадок злоякісної пухлини з дистантними метастазами.

При *макроскопічному дослідженні* пухлина Сертолі звичайно однобічна з середнім діаметром 9 см (рис. 8.95). На розрізі її поверхня часточкова, солідна, жовтого або коричнюватого кольору.

*Мікроскопічне дослідження:* виявляється хоча б часткова тубулярна диференціація. Клітинні трубочки можуть бути круглими, витягнутими, порожніми або солідними і звичайно організовані в частки, розділені

фіброзною, інколи гіалінізованою стромою. Трубочки вистелені кубоїдальними клітинами з виразною цитоплазмою, яка може бути щільною та еозинофільною, світлою чи вакуолізованою. Солідні трубочки часто містять великі клітини з інтрацитоплазматичними ліпідами. Ядерна атипія й мітотична активність звичайно мінімальні або відсутні.

*Імуногістохімічне дослідження:* пухлинні клітини звичайно є імунореактивними до цитокератину, інколи до віментину, в 50 % випадків — до інгібіну.

*Диференційний діагноз* з пухлинами Сертолі — Лейдига базується на відсутності клітин Лейдига.

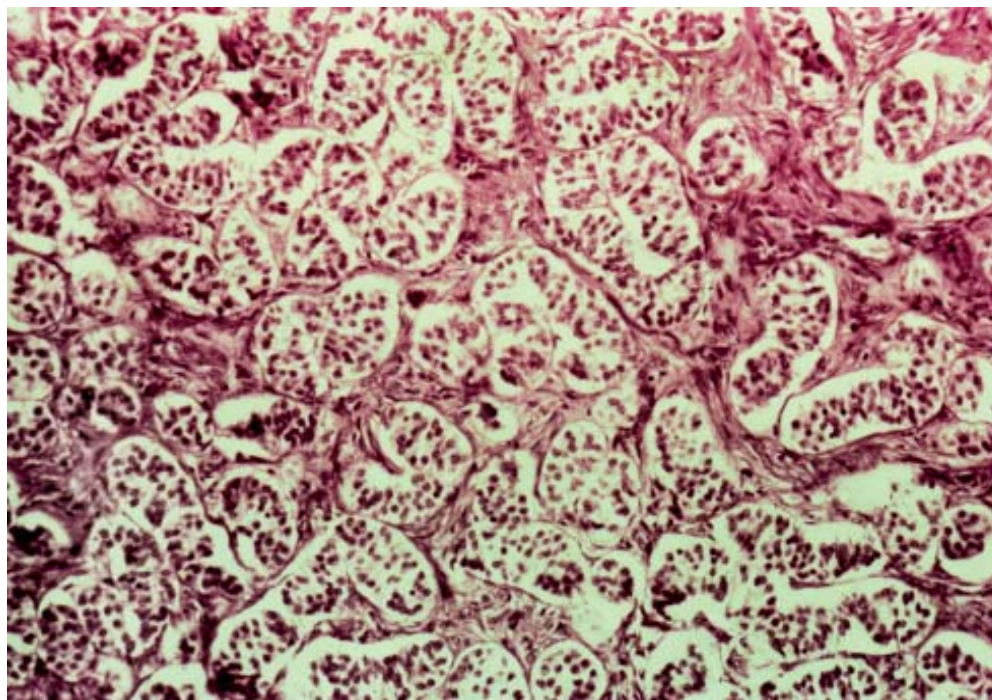
**Сертолі — Лейдига-клітинні пухлини** (старі назви: аренобластома, андробластома) виявляються менш ніж в 0,5 % випадків усіх пухлин яєчника. Сертолі (статевого тяжа) і Лейдига (стромальні) клітини наявні в різній кількості; пухлина може складатись майже виключно з клітин Сертолі або з клітин Лейдига.

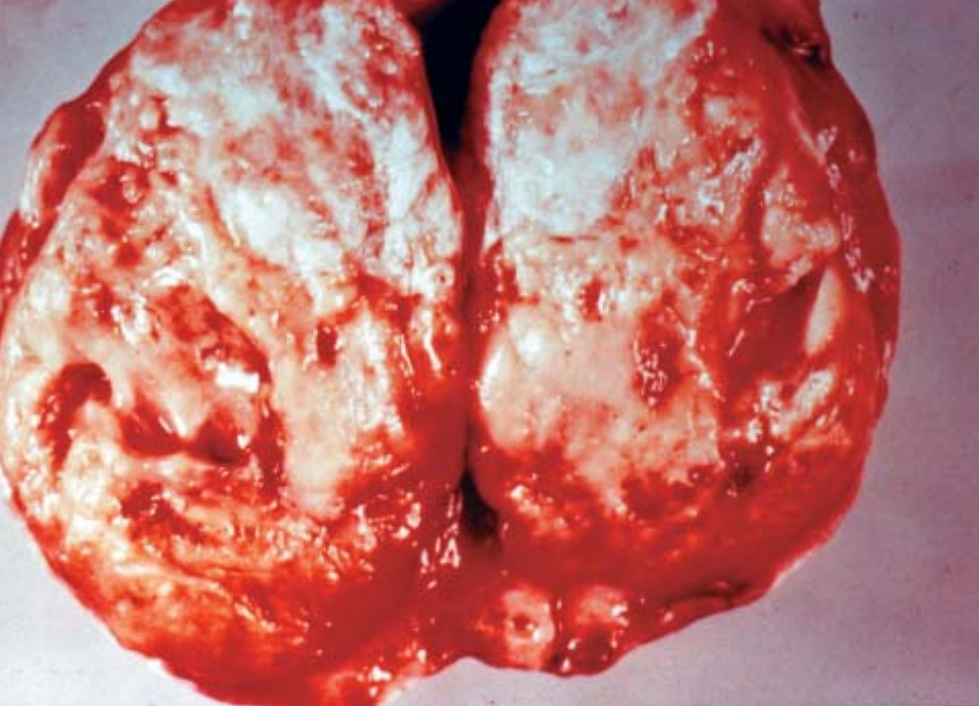
Близько 75 % пацієнток молодше 30 років (середній вік — 25 років). Лише 10 % пухлин Сертолі — Лейдига розвиваються у жінок віком понад 50 років. Високодиференційовані пухлини Сертолі — Лейдига виникають у середньому в 35 років, ретиформні — в 15 років.

*Клініка і діагностика.* Клінічні симптоми можуть бути представлені больовим синдромом, збільшенням живота, у 50 % випадків — ендокринною маніфестацією, звичайно вірилізацією, гірсутизмом (продукують тестостерон), інколи — естрогенізацією. В деяких випадках відзначається підвищений рівень АФП. Описані випадки сімейної пухлини Сертолі — Лейдига, асоційованої з захворюваннями щитоподібної залози. Під час діагностики пухлина в більшості випадків має ІА стадію; 2 % випадків — стадію ІВ; 12 % — ІС; 2–3 % — ІІ або ІІІ стадію.

*Макроскопічне дослідження:* середній діаметр пухлини дорівнює 13,5 см; на розрізі пухлина є солідною, часточковою, жовтого кольору (рис. 8.96). Пухлини з гетерологічним або ретиформним компонентом звичайно кістозні, інколи нагадують муцинозну пухлину. Кісти в ретиформних пухлинах можуть містити сосочкові або поліпоїдні нарости і нагадують серозну пухлину. Низькодиференційовані пухлини з мезенхімаль-

**Рис. 8.95.** Сертолі-клітинна пухлина яєчника. Клітинні трубочки організовані в часточки, відокремлені фіброзною стромою





**Рис. 8.96.** Пухлина Сертолі — Лейдига (аренобластома). Солідна часточкова структура пухлини

ними гетерологічними елементами часто мають фокальні некрози і геморагії.

*Мікроскопічне дослідження:* пухлини Сертолі — Лейдига можуть бути високо-, помірно- (проміжна диференціація) або низькодиференційованими, залежно від диференціації клітин Сертолі (табл. 8.15). Лейдига-клітинний компонент у цих пухлинах може бути уніформним, містити полігональні клітини з рясною еозинофільною цитоплазмою і, в 20 % випадків, кристалами Рейнке (*Reinke*), з різним вмістом ліпідів і ліпохромного пігменту (рис. 8.97–8.100).

Картина ретиформної пухлини Сертолі — Лейдига (15 % усіх Сертолі — Лейдига-клітинних пухлин) нагадує *rete testis* і звичайно має проміжний або низький тип диференціації. Клітини зібрані у нерівні розгалужені вузькі довгі трубочки та кісти з внутрішніми сосочками й поліпоїдними виступами. Трубочки та кісти вистелені епітеліальними клітинами з різним ступенем стратифікації та ядерної атипії. Часто виявляються стовпи і ряди незрілих клітин Сертолі. Строма варіює від гіалінізованої й едематозної до помірноклітинної або високілітинної та незрілої.

Пухлини Сертолі — Лейдига з проміжним типом диференціації і низькодиференційовані можуть містити гетерологічні елементи: муцинозний епітелій (у 80 % випадків), карциноїдну пухлину, мезенхімальні елементи (рабдоміобласти, хрящ). Муцинозний епітелій (може бути доброякісним, пограничним або злоякісним) нагадує епітелій гастрального або інтестинального типу з келихоподібними, аргентафінними клітинами і, інколи, клітинами Панета.

*Імуногістохімічне дослідження:* пухлини Сертолі — Лейдига є імунореактивними до інгібіну і не мають реактивності до ЕМА, що допомагає під час диференційної діагностики.

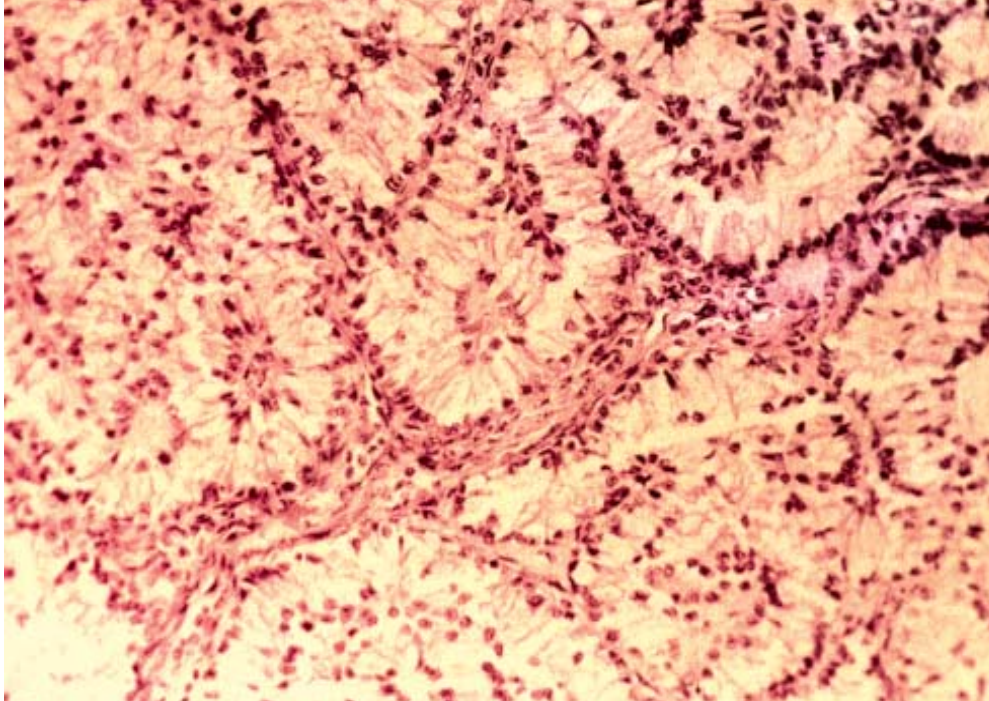
*Диференційний діагноз* проводять з гранульозоклітинною пухлиною дорослого типу (наявність тілець *Call — Exner*, ядерних жолобків, менш клітинної строми); ендометріоїдною карциномою зі структурою, подібною до елементів строми статевого тяжа, пухлиною Крукенберга (білатеральні пухлини, перснеподібні клітини з муцином); трабекулярним карциноїдом, струмою яєчника з тубулярною структурою (позитивність до тироглобуліну); яєчниковими пухлинами вольфово-

Таблиця 8.15

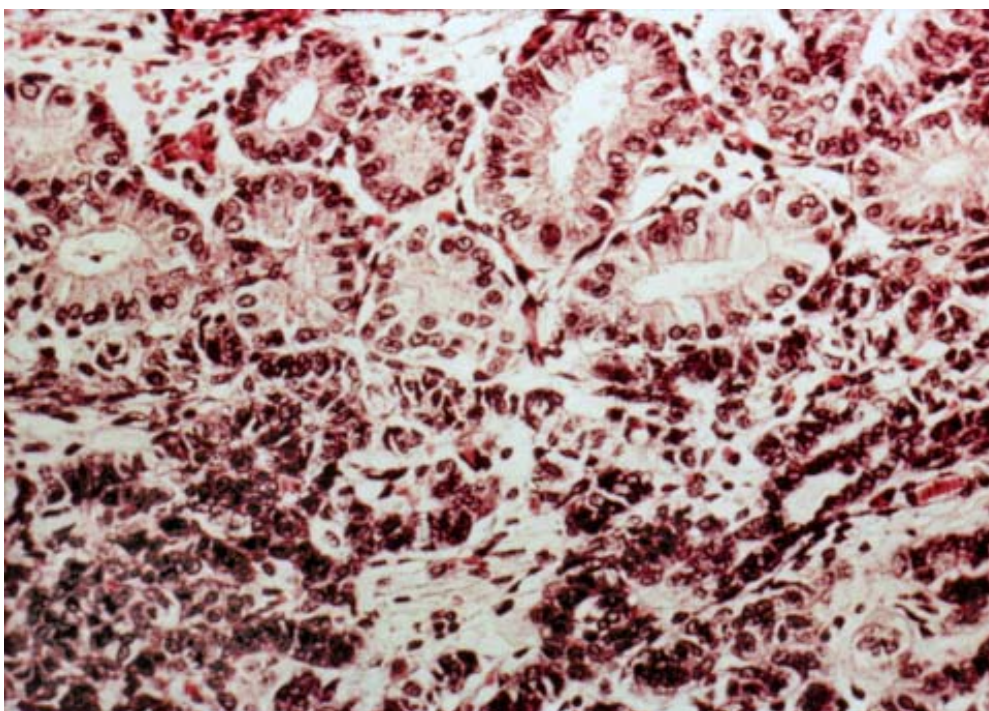
Ступені диференціації пухлин Сертолі — Лейдига (GOG)

| Ступінь   | Характеристика пухлини  |
|-----------|---|
| Ступінь 1 | <b>Високодиференційована пухлина</b><br>Пухлина складається або з чистих Сертолі-клітинних трубочок (тубулярна аденома), чистих клітин Лейдига (Лейдига-клітинна пухлина) або є змішаною з обох цих типів клітин (Сертолі — Лейдига-клітинна пухлина)   |
| Ступінь 2 | <b>Проміжна диференціація</b><br>Пухлина характеризується різноманіттям структури. Звичайно складається з незрілих клітин Сертолі, зібраних в острівці та трабекулярні шнури або стрічки, які нагадують ембріональний тестикулярний статевий тяж. Можуть виявлятися чітко окреслені трубочки і зрілі клітини Лейдига  |
| Ступінь 3 | <b>Низькодиференційована пухлина</b><br>Пухлина, яку часто вважають саркоматоїдною, переважно складається з тканини, яка нагадує індиферентну гонаду. Пухлина може бути подібна до саркоми з виразною атипією та мітотичною активністю (понад 10 мітозів у 10 полях зору). Наявність смуг клітин Сертолі, агрегатів клітин Лейдига та інших елементів допомагає ідентифікувати її як Сертолі — Лейдига-клітинну пухлину |

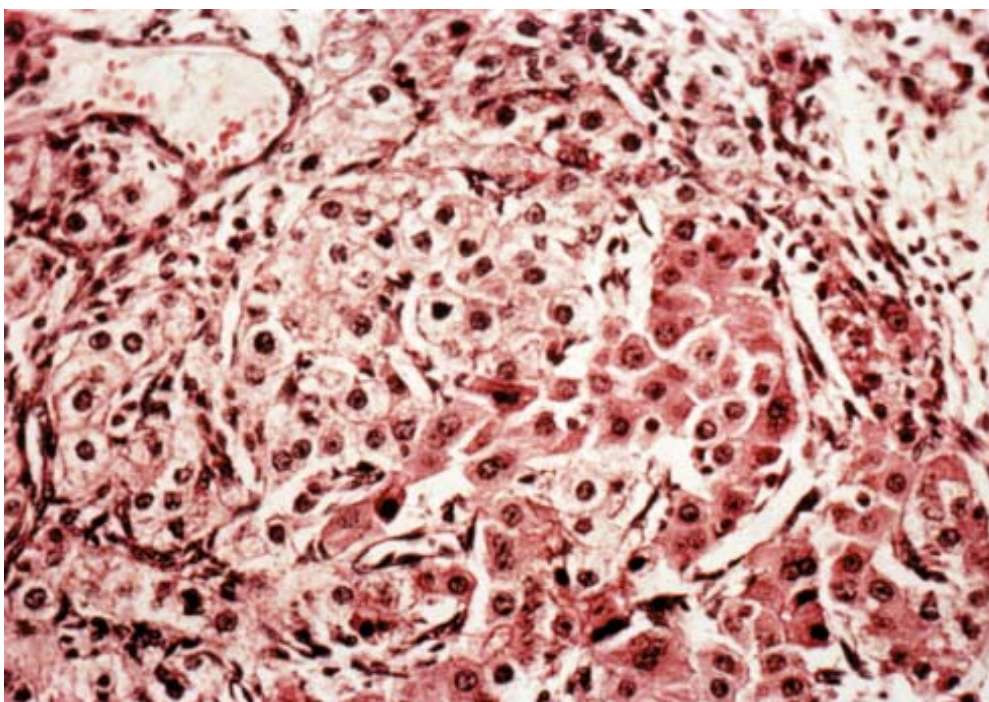
*Рис. 8.97.* Пухлина Сертолі — Лейдига, високодиференційована. Наявні Сертолі-клітинні трубочки і клітини Лейдига



*Рис. 8.98.* Пухлина Сертолі — Лейдига з проміжною диференціацією. «Гнізда», острівці та стрічки незрілих клітин Сертолі, які нагадують ембріональний статевий тяж. Трапляються гіглюсні клітини Лейдига



*Рис. 8.99.* Пухлина Сертолі — Лейдига, низькодиференційована. Мітотично активні клітини



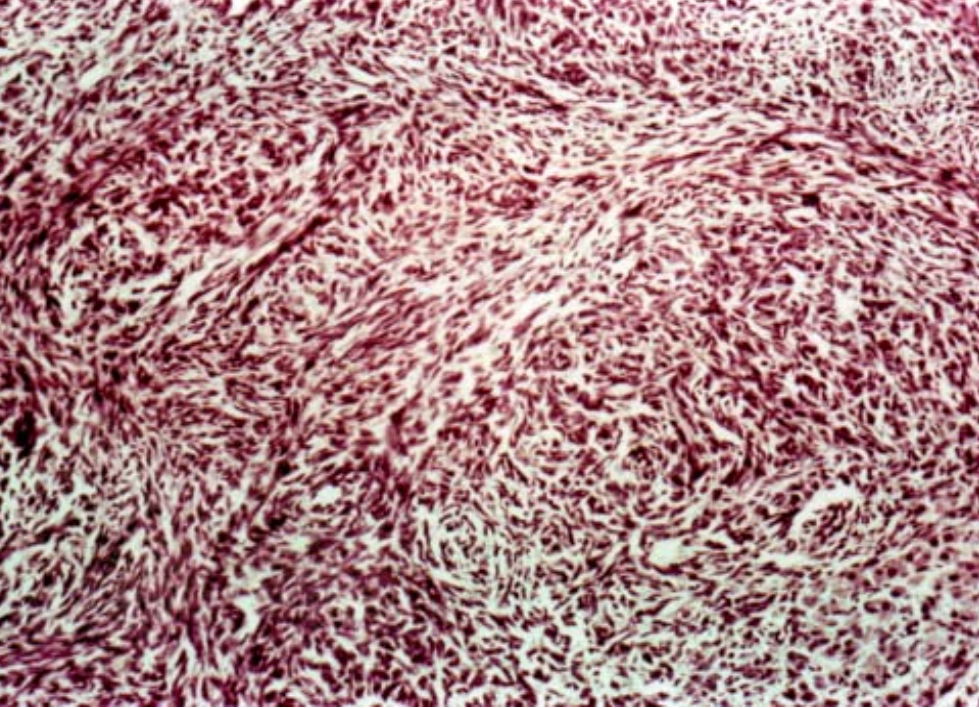


Рис. 8.100. Пухлина Сертолі — Лейдига, саркоматоїдний тип. Веретеноподібні атипівні клітини

го походження (відсутність клітин Лейдига й ендокринної маніфестації); саркомою, тератомами, муцинозними, серозними і злоякісними мезодермальними змішаними пухлинами (відсутність клітин Сертолі й клітин Лейдига, типової ендокринної маніфестації та імунореактивності).

*Лікування* молодих жінок з ІА стадією пухлин Сертолі — Лейдига полягає в односторонній аднексектомії; старших пацієнок — у гістеректомії з білатеральною сальпінгоофоректомією. Симптоми вірилізації звичайно зникають після видалення пухлини, але облісіння скроневих зон й огрублість голосу можуть залишитися. При більш ніж І стадії хвороби проводиться післяопераційна променева або хіміотерапія (VAC).

*Прогноз.* Пухлини Сертолі — Лейдига звичайно характеризуються низькою малігнізуючою активністю. П'ятирічне виживання хворих дорівнює 70–90 %. Злоякісний перебіг можуть мати 11 % пухлин з проміжною диференціацією, 59 % — низькодиференційованих, 19 % пухлин Сертолі — Лейдига з гетерологічними елементами. Ретиформні пухлини Сертолі — Лейдига асоційовані з більшою частотою малігнізації (25 % пухлин у І стадії) порівняно з неретиформними (10 %). Розрив пухлини асоційований з високою злоякісністю (30 % пухлин у І стадії з проміжною диференціацією проти 7 % без розриву, 86 % низькодиференційованих пухлин проти 45 % без розриву капсули). Усі пухлини Сертолі — Лейдига з II і більшою стадією є фатальними. Пухлини Сертолі — Лейдига рано рецидивують: у 66 % випадків рецидиви виникають протягом 1 року після операції. Рецидивні пухлини звичайно локалізуються в малому тазі або черевній порожнині, є менш диференційованими, ніж первинні, і можуть нагадувати саркому м'яких тканин.

**Гінадробластома** (рис. 8.101, 8.102) — рідкісна пухлина стромы статевого тяжа яєчника, яка містить як жіночі, оваріальні (гранулозостромальні), так і чоловічі, тестикулярні (Сертолі-стромальні) клітинні типи: гранульозні, тека-клітини, клітини Сертолі і клітини Лейдига. Оваріальний і тестикулярний компонент становить понад 10 % об'єму пухлини. Пухлина звичайно виникає в молодому віці, але може виявлятися у хворих різного віку. Клінічними проявами її

може бути естрогенна або андрогенна маніфестація. Майже всі пухлини в І стадії мають клінічно доброякісний перебіг.

*Диференційний діагноз* проводиться з пухлинами стромы статевого тяжа, які містять маленькі (< 10 %) фокуси іншого клітинного типу.

Гінадробластома характеризується низьким малігнізуючим потенціалом.

**Пухлина стромы статевого тяжа з кільцеподібними трубочками** — окрема категорія пухлин зі специфічною клітинною структурою, які в 1/3 випадків асоційовані з синдромом *Peutz — Jeghers* (поліпоз гастроінтестинального тракту та пігментація шкіри і слизових оболонок). Розвивається в репродуктивному віці (27–34 роки). Походження клітин цієї пухлини точно не встановлене; в деяких випадках вона асоційована з агресивною аденокарциномою шийки матки (*adenoma malignum*).

*Клініка і діагностика* залежить від наявності синдрому *Peutz — Jeghers*. У 40 % пацієнок можлива естрогенна маніфестація (пухлини, не пов'язані з синдромом *Peutz — Jeghers*). Секреція прогестерону у цих пацієнок може бути пов'язана з децидуальними змінами ендометрія. В деяких випадках відзначається підвищення сироваткового рівня мюллерового інгібуючого фактора та (або) інгібіну.

*Макроскопічне дослідження:* пухлина, не асоційована з синдромом *Peutz — Jeghers*, звичайно одностороння, велика, солідна, переважно жовтого кольору. При асоціації з синдромом *Peutz — Jeghers* пухлина маленька (діаметри вузлів до 3 см), білатеральна в 2/3 випадків.

*Мікроскопічне дослідження:* пухлина має риси Сертолі-клітинної і гранулозоклітинної пухлини. Вона складається з трубочок складної будови (кільця, які сполучаються) з виразними гіаліновими тільцями в центрі. Гіалінові тільця містять матеріал базальної мембрани. Трапляються острівці вакуолізованих клітин стромы статевого тяжа, багатих на ліпіди, у 50 % випадків — кальцифікати.

*Імуногістохімічне дослідження:* пухлина звичайно є імунореактивною до інгібіну.

*Диференційний діагноз* проводять з гонадбластомою (містить зародкові клітини, пацієнти звичайно ма-



**Рис. 8.101.** Гінандробластома. Гіперплазія стромальних клітин

ють Y-хромосому); іншими рідкісними пухлинами яєчника, які супроводжуються синдромом *Peutz — Jeghers*, наприклад, оксифільною Сертолі-клітинною пухлиною.

**Прогноз.** Пухлина строми статевого тяжа з кільцеподібними трубочками, не асоційована з синдромом *Peutz — Jeghers*, має злоякісний клінічний перебіг у 20 % випадків і часто лімфогенне розповсюдження. Рецидивує пізно. Пухлини, асоційовані з синдромом *Peutz — Jeghers*, мають доброякісний характер.

**Некласифіковані пухлини строми статевого тяжа** становлять 10 % усіх пухлин цієї групи і мають структуру і клітинні типи, проміжні або подібні до гранульозостромальноклітинних і Сертолі-стромальноклітинних пухлин.

Пухлини виникають у будь-якому віці (середній вік 37–49 років) і становлять диспропорційно велику частину пухлин цієї групи, які видаляють під час вагітності. Інколи ці пухлини можуть бути асоційовані з гіпертензією внаслідок продукції ними альдостерону.

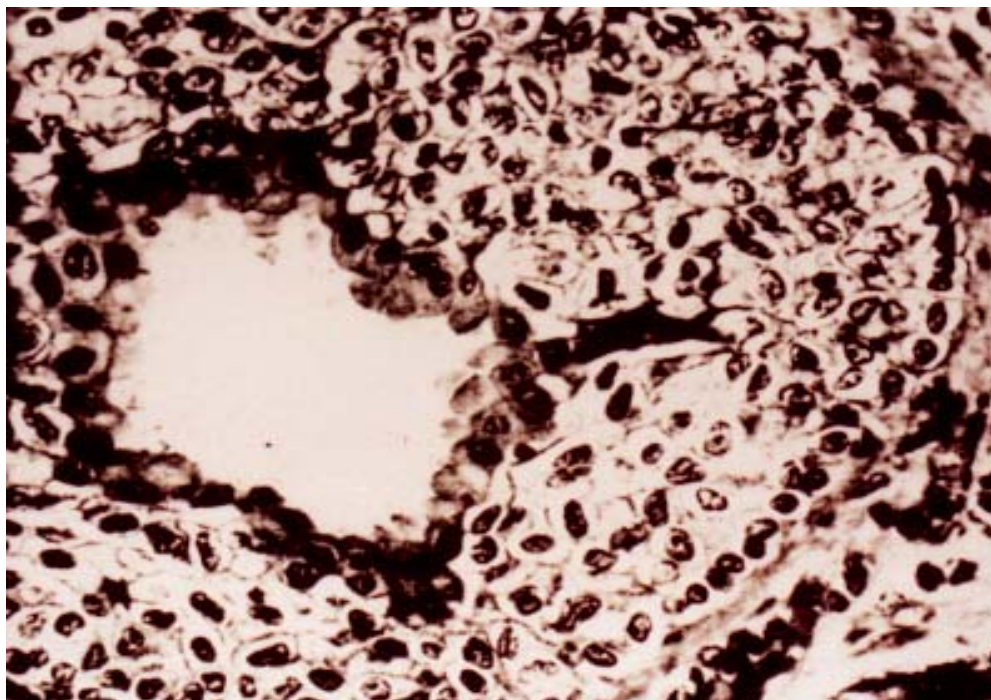
Більшість гранульозоклітинних і Сертолі-клітинних пухлин, які видаляють під час вагітності, містять зони індіферентної архітектури.

**Мікроскопічне дослідження:** виразний міжклітинний набряк, інтенсивна лютеїнізація гранульозоклітинних пухлин, значний ступінь зрілості клітин Лейдига в Сертолі-стромальноклітинних пухлинах.

Пухлини проявляють імунореактивність до віментину і, інколи, до цитокератину та інгібіну. Близько 10 % пухлин асоційовані зі злоякісною біологічною поведінкою.

**Стероїдоклітинні пухлини** — рідкісна категорія пухлин яєчника (стара назва ліпідноклітинні, або ліпоїдоклітинні пухлини), які становлять лише 0,1 % усіх яєчникових новоутворень. Пухлини складаються з великих клітин, що нагадують клітини Лейдига, лютеїнізованих клітин і клітин, які походять з кори надниркових залоз. Описано близько 100 випадків стероїдоклітинних пухлин. Ці пухлини звичайно спричинюють вірилізацію, але також можуть бути асоційовані зі значною продукцією кортизолу. Біологічна поведінка пухлин точно не встановлена, але відомі випадки її метастазування. Стероїдоклітинні пухлини поділяються на пухлини відомого походження: стромальну лютеому і Лейдига-клітинну пухлину та на некласифіковані пухлини.

**Рис. 8.102.** Гінандробластома. Наявність гранульозостромальних (жіночих) і тестикулярних (Сертолі-стромальних) клітинних типів



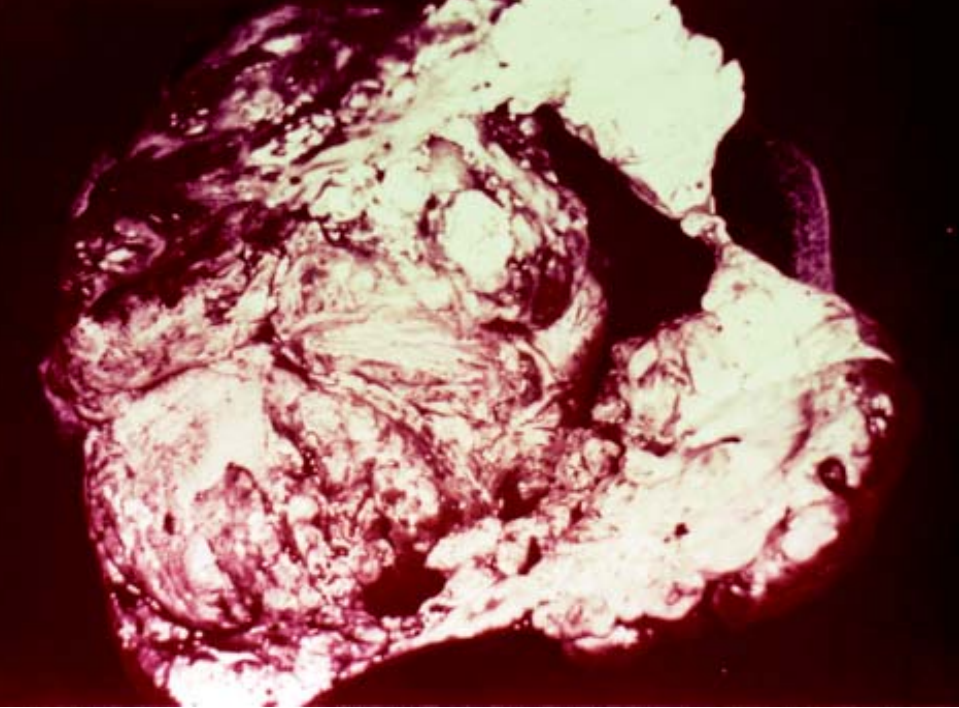


Рис. 8.103. Стромальна лютеома (стероїдоклітинна пухлина)

**Стромальна лютеома** становить 20 % стероїдоклітинних пухлин, звичайно є маленькою, розвивається й локалізується в стромі яєчника. У 80 % випадків пухлина розвивається в постменопаузальному періоді.

**Клініка і діагностика.** Пухлини в 60 % випадків можуть спричинювати маткові кровотечі, пов'язані з гіперестрогенією. Андрогенна маніфестація пухлини можлива в 12 % хворих. Усі відомі випадки стромальної лютеоми мали клінічно доброякісний перебіг.

**Макроскопічне дослідження:** пухлина звичайно є однобічною, чітко окресленою і не перевищує 3 см у діаметрі, на поверхні розрізу — сіро-жовтого або червоно-коричневого кольору (рис. 8.103). Асоційований стромальний гіпертекоз ураженого або протилежного яєчника виявляється в 90 % випадків. Інколи «гнізда» лютеїнізованих клітин утворюють вузли (нодулярна стромальна лютеома). У цьому разі, на відміну від стромальної лютеоми, виявляються численні маленькі пухлини діаметром до 0,5 см.

При **мікроскопічному дослідженні** виявляють округлі вузли клітин лютеїнового типу зі світлою цитоплазмою, укладених дифузно або в маленькі «гнізда» чи стовпи (рис. 8.104). Ці вузли повністю або майже повністю оточені стромою яєчника. Клітини мають

бідну на ліпіді цитоплазму, інтрацитоплазматичний ліпохромний пігмент, маленькі круглі ядра з одним виразним ядерцем. Мітотичні фігури є рідкісними.

Дегенеративні зміни пухлин виникають у 20 % випадків і можуть бути представлені нерегулярними просторами, які імітують залози або судини. Ці простори можуть містити клітини, навантажені ліпідами, і хронічні запальні клітини, відокремлені фіброзною тканиною. Пухлина звичайно є імунореактивною до інгібіну.

**Пухлини Лейдига** становлять 20 % усіх стероїдоклітинних пухлин. Середній вік хворих — 58 років.

**Клініка і діагностика.** У 75 % випадків можуть відзначатися гірсутизм і вірилізація, спричинені продукцією тестостерону пухлинними клітинами. Симптоми андрогенізації не мають такого різкого початку і виражені меншою мірою, ніж при Сертолі — Лейдига-клітинних пухлинах. У деяких випадках можлива естрогенна маніфестація. Клінічний перебіг пухлини доброякісний в усіх випадках.

Діагноз пухлини Лейдига потребує ідентифікації кристалів Рейнке (*Reinke*) у цитоплазмі пухлинних клітин. Більшість цих пухлин є гілюсними (гілюсно-клітинними), але деякі пухлини виникають в овари-

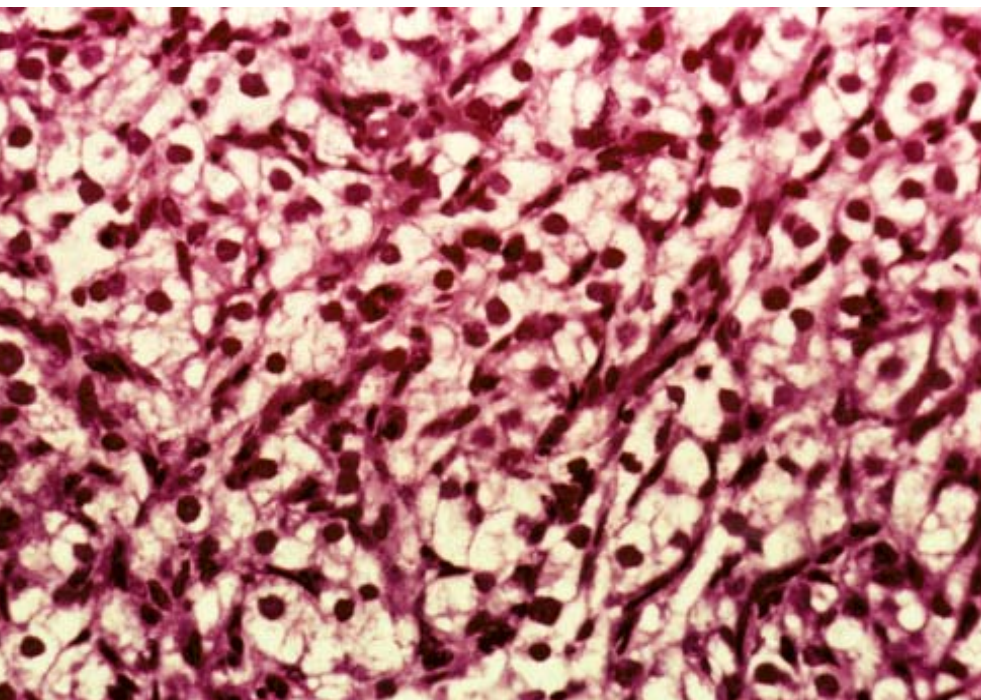


Рис. 8.104. Стромальна лютеома (стероїдоклітинна пухлина). Дифузна структура клітин лютеїнового типу





Рис. 8.105. Пухлина Лейдига

альній стромі (так звані пухлини Лейдига негілюсно-го типу).

*Макроскопічне дослідження:* пухлина Лейдига звичайно є маленькою (середній діаметр 2,4 см), червоно-коричневого або жовтого, рідко — темно-коричневого чи чорного кольору (рис. 8.105). Вона звичайно локалізується в ділянці воріт яєчника (гілюса) і майже завжди є односторонньою.

*Мікроскопічне дослідження:* пухлина складається з кластерів округлих багатограничних клітин з еозинофільною цитоплазмою та ліпохромним пігментом (рис. 8.106).

Кристали Рейнке є еозинофільними включеннями округлої форми різної довжини, які нерідко важко розпізнати. Ядра уніформні, круглі, часто гіперхромні, містять поодинокі ядерця і демонструють легкий або помірний ступінь плеоморфізму. Трапляються багатоядерні клітини і клітини з чудернацькими ядрами. Мітотичні фігури рідкісні. Фіброзна строма може бути виразною, в 1/3 випадків спостерігається фіброзне заміщення кровоносних судин. Пухлина звичайно є імунореактивною до інгібіну.

**Некласифіковані стероїдоклітинні пухлини** нараховують близько 60 % усіх стероїдоклітинних пух-

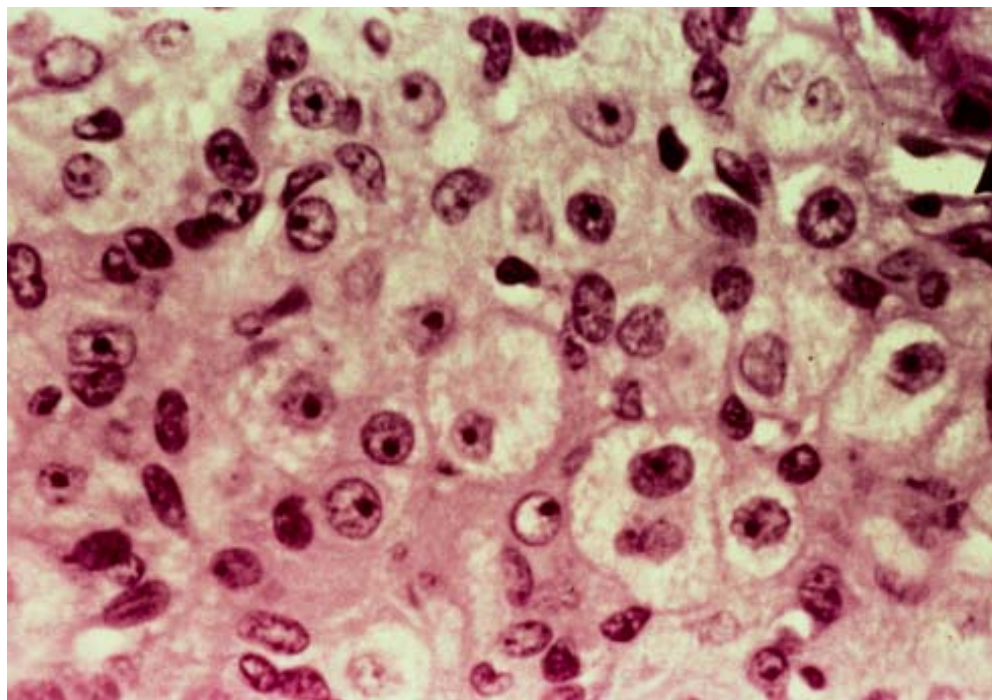
лин і виникають у будь-якому віці (середній вік — 43 роки).

*Клініка і діагностика.* В 50 % випадків ці пухлини асоційовані з андрогенними змінами. Естрогенна маніфестація, включаючи ізосексуальний передчасний пубертатний розвиток, можлива в 10 % випадків. Інколи спостерігаються прогестагенні симптоми. В рідкісних випадках пухлини асоційовані з синдромом Кушинга внаслідок продукції пухлиною кортизолу; з підвищенням сироваткового рівня кортизолу без проявів синдрому Кушинга; з секрецією альдостерону, гіперкальціємією, еритроцитозом й асцитом.

*Макроскопічне дослідження:* пухлина звичайно чітко окреслена; у 5 % хворих є білатеральною. Середній діаметр її дорівнює близько 8 см. Поверхня розрізу пухлини звичайно солідна, жовто-оранжевого (при збагаченні ліпідами), червоно-коричневого (при невисокому вмісті ліпідів) або темно-коричневого чи чорного кольору (при значному вмісті інтрацитоплазматичного ліпохромного пігменту). Типовими є некрози, геморагії, кістозна дегенерація.

При *мікроскопічному дослідженні* виявляється переважно солідна структура; великі агрегати, маленькі «гнізда», нерівні групи, тонкі шнури і стовпи клітин.

Рис. 8.106. Пухлина Лейдига. Групи багатограничних клітин з еозинофільною цитоплазмою і кристалами Рейнке



Можуть траплятися дегенеративні псевдоваскулярні простори. Полігональні чи округлі пухлинні клітини з чіткими клітинними межами, еозинофільною (вільною від ліпідів), зернистою (бідною на ліпіди) або губчастою (збагаченою ліпідами) цитоплазмою. Цитоплазматичний ліпохромний пігмент наявний у 50 % випадків. Ядра центрально розміщені й часто містять виразні ядерця. Ядерна атипія відсутня або слабка в 60 % випадків (менше 2 мітозів у 10 полях зору). Виразна ядерна атипія звичайно асоційована з більшою мітотичною активністю (до 15 мітозів у 10 полях зору). Строма звичайно є невиразною, але інколи може бути едематозною, фіброзною, міксоїдною або кальцифікованою, з некрозами та геморагіями у разі виразної цитологічної атипії.

*Імуногістохімічне дослідження:* пухлини є імунореактивними до інгібіну, віментину (у 75 % випадків), САМ 5.2 (46 %), АЕ1/АЕ3/СК1 (37 %), ЕМА (8 %), S-100-протеїну (7 %) і негативною до СЕА, АФП, хромограніну А, і НМВ-45.

*Диференційний діагноз* проводять з судинними пухлинами, аденокарциномою, світлоклітинними пухлинами (наявність муцину, відсутність імунореактивності до інгібіну).

*Прогноз.* У 25–43 % випадків пухлина є клінічно злоякісною й асоційована зі старшим віком хворих. Більшість пацієнок з синдромом Кушинга мають значне інтраабдомінальне розповсюдження пухлини. Риси, асоційовані зі злоякісною біологічною поведінкою пухлини, включають її розмір понад 7 см у діаметрі; 2 і більше мітозів у 10 полях зору; некрози, геморагії, виразну (ступінь 2 або 3) ядерну атипію (відповідно 78; 92; 86; 77 і 64 % злоякісних пухлин).

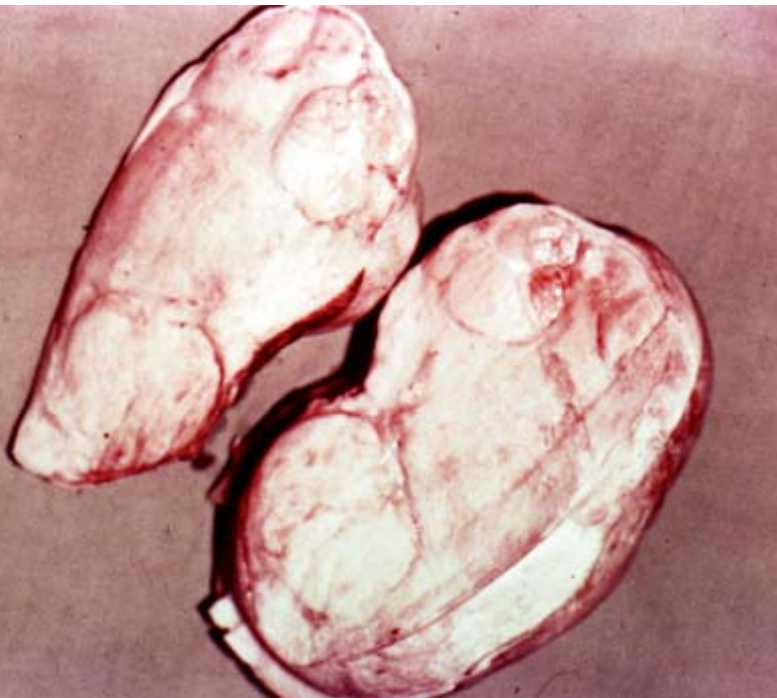
**Гонадобластома** — рідкісна змішана (з зародкових і клітин стромы статевого тяжа) пухлина. Вона виникає переважно у пацієнок з аномаліями розвитку гонад і статевих хромосом (46 ХУ, 45 Х/46 ХУ), ставлячи у них 2/3 усіх яєчникових пухлин. Гонадобластома розвивається у дітей і в молодих жінок (6–38 років). Близько 1/3 цих пухлин описано у дітей до 15 років. Мікроскопічні гонадобластомоподібні фокуси виявляються в 15 % нормальних плодів і новонароджених.

*Клініка і діагностика* базується на виявленні придаткових мас, секретії пухлиною стероїдних гормонів і залежить від типу ураженої гонади та виразності вторинних статевих ознак. Встановлення точного діагнозу аномалії гонад може бути ускладненим у зв'язку з заміщенням гонади пухлиною. В більшості випадків це чиста або змішана форма дисгенезії гонад; більш ніж у 90 % випадків виявляється Y-хромосома. Пацієнтки звичайно мають жіночий фенотип з ознаками вірилізації. В деяких випадках чоловічий фенотип супроводжується різними ступенями фемінізації.

*Макроскопічне дослідження:* пухлина може бути м'якою, твердою, хрящоподібною, повністю кальцифікованою; її колір варіює від коричневого до жовтого або сірого. Діаметр пухлин звичайно менше 8 см і в 25 % випадків вони виявляються тільки при *мікроскопічному дослідженні*. Протилежна гонада в 1/3 випадків також може містити гонадобластоми; рідше в ній виявляють злоякісні зародкові клітини (гермінома) (рис. 8.107). Гонада, з якої розвивається пухлина, має нез'ясоване походження в 60 % випадків; яєчка ідентифікуються в 20 % випадків, гонадні смужки — в 20 %. Дуже рідко пухлина розвивається в нормальному яєчнику.

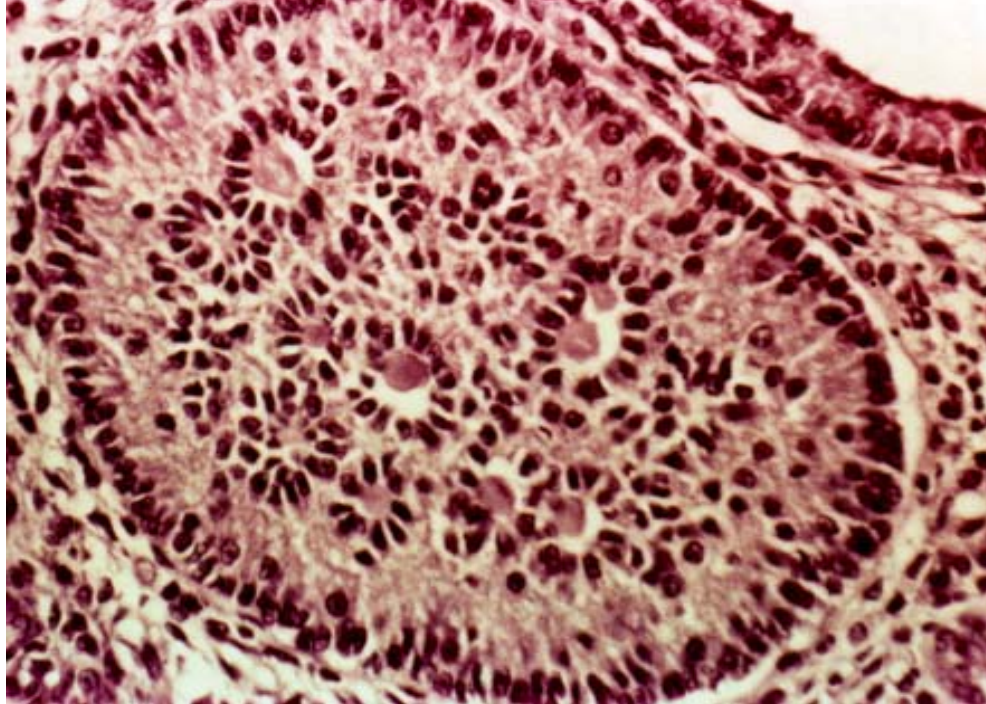
*Гістопатологічне дослідження:* пухлина складається з острівців і «гнізд» великих зародкових клітин, змішаних з маленькими клітинами стромы статевого тяжа (рис. 8.108–8.110). Герміногенні клітини подібні до таких при дисгерміномі і звичайно проявляють мітотичну активність. Маленькі, круглі або овальні епітеліальні клітини мають бліді мітотично неактивні ядра і нагадують Сертолі- або гранульозні клітини. Клітини стромы статевого тяжа оточуються просторами, наповненими матеріалом базальної мембрани, і розміщуються на периферії «гнізд», які в центрі містять зародкові клітини або оточують окремі зародкові клітини. Епітеліальні «гнізда» відокремлені пухкою або щільною фіброзною стромою. В 2/3 випадків виявляються стромальні клітини Лейдига або лютеїнізовані клітини.

Часто спостерігається екстенсивна гіалінізація матеріалу базальної мембрани; кальцифікація (80 % випадків), надмірний ріст злоякісних зародкових клітин (60 % випадків). В інших випадках з гонадобластомою

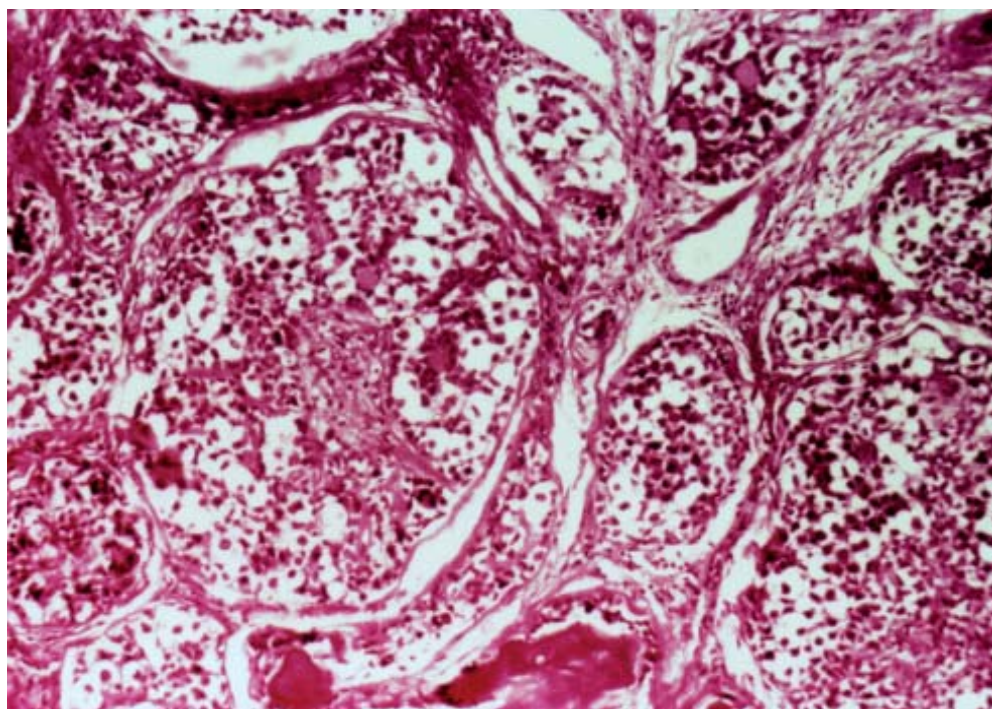


*Рис. 8.107.* Гонадобластома з дисгерміномою. Солідна структура пухлини з кальцифікацією, фіброзом, гіалінізацією

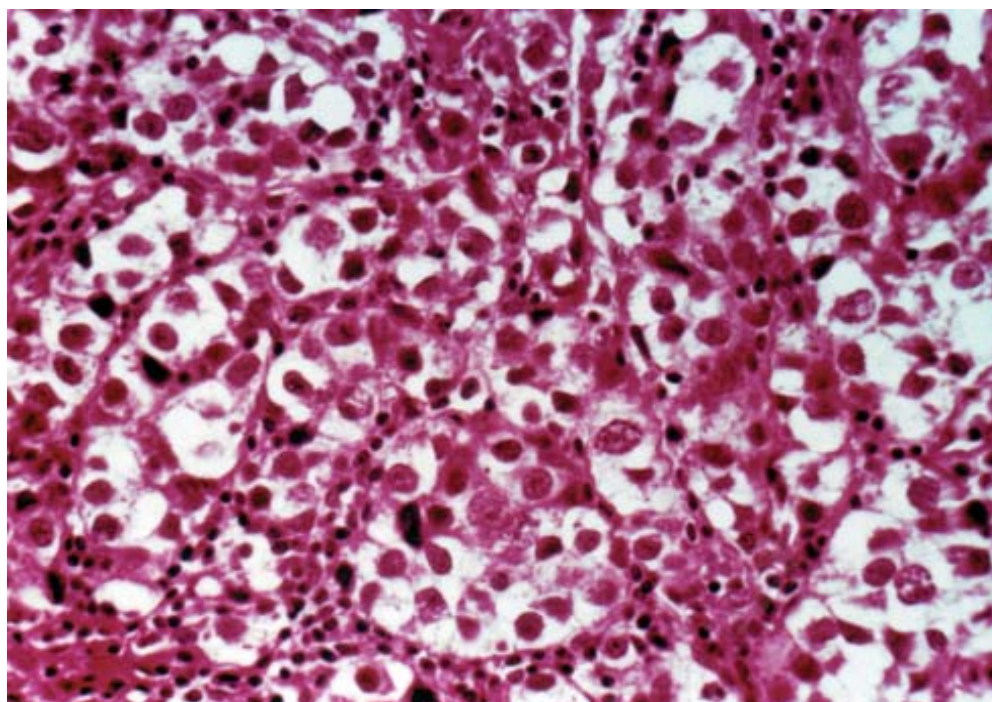
*Рис. 8.108.* Гонадобластома. «Гнізда» великих зародкових клітин містять маленькі групи клітин Сертолі, які оточують гіалінові тільця (матеріал базальної мембрани)



*Рис. 8.109.* Гонадобластома. Клітинні «гнізда», оточені сполучнотканинною стромою



*Рис. 8.110.* Гонадобластома. Зародкові й стромальні клітини (які нагадують незрілі Сертолі- і гранульозні клітини) утворюють солідні «гнізда»



можуть співіснувати пухлина жовткового мішка, ембріональна карцинома, хоріокарцинома, незріла тератома.

**Диференційний діагноз** проводять з дисгерміною або семіною (на користь гонадобластоми свідчать кальцифікація і гніздова структура); з пухлиною строми статевого тяжа з кільцеподібними трубочками (остання не містить зародкових клітин); некласифікованими зародковоклітинними пухлинами строми статевого тяжа.

**Імуногістохімічне дослідження:** пухлинні клітини є імунореактивними до віментину, цитокератину і, в деяких випадках, до інгібіну.

**Лікування** полягає у білатеральній оофоректомії або гістеректомії з білатеральною аднексектомією у разі наявності Y-хромосоми.

**Прогноз.** Чисті гонадобластоми мають клінічно доброякісний перебіг. За наявності злоякісних зародкових клітин ці клітини належать до *in situ* злоякісних зародковоклітинних пухлин.

**Некласифіковані зародковоклітинні — строми статевого тяжа пухлини.** Ця категорія включає всі рідкісні пухлини, які містять зародкові клітини, елементи статевого тяжа, інколи лютеїнові клітини і клітини Лейдига, але не мають типової структури гонадобластоми. Вони виникають звичайно у дівчаток до 10 років із нормальним розвитком гонад і нормальним каріотипом. Інколи відбувається передчасний ізосексуальний пубертатний розвиток.

Пухлина може бути двобічною. Зародкові клітини і клітини статевого тяжа можуть утворювати дифузні маси, широкі смуги або маленькі солідні трубочки, нагадуючи пухлину строми статевого тяжа з кільцеподібними трубочками. Клітини строми статевого тяжа можуть бути менш зрілими, ніж у гонадобластомі. Зародкові клітини мають великі круглі ядра без ядерця, але можуть бути подібними до таких у дисгерміномі.

На відміну від гонадобластоми, пухлина не містить матеріалу базальної мембрани і кальцифікатів. Інколи спостерігається асоціація з дисгерміною або більш злоякісною зародковоклітинною пухлиною.

Клінічний перебіг цих пухлин звичайно доброякісний; лише окремі пухлини можуть метастазувати.

**Кісти і цистаденоми (кісти понад 1 см) сітки яєчника (*rete ovarii*)** звичайно спостерігаються в жінок у постменопаузі і можуть проявлятися андрогенною маніфестацією, пов'язаною з гіперплазією гілюса і підвищеним рівнем тестостерону. Кісти та цистаденоми звичайно однопорожнинні, тонкостінні, можуть досягати 24 см у діаметрі (середній діаметр 8 см) і вповнені водявою рідиною, їх стінки складаються з фіброваскулярної і гладком'язової тканини. Вони вистелені невиразним кубодальним, циліндричним або сплющеним епітелієм і містять «гнізда» гілюсних клітин в оточенні строми.

**Аденоми сітки яєчника** (описано 10 випадків) є чітко окресленими, складаються зі щільно напакованих витягнутих маленьких трубочок, які можуть містити сосочки. Трубочки та сосочки вистелені одним шаром кубодальних або циліндричних клітин, які нагадують нормальні клітини сітки яєчника.

**Аденокарцинома сітки яєчника** (описано 1 випадок) складається з розгалужених порожнинних або солідних

трубочок і кіст, які містять сосочки з фіброваскулярним або гіалінізованим ядром. Трубочки і сосочки вистелені атипичними кубодальними безвійчастими клітинами і, фокально, клітинами перехідного типу з численними мітотичними фігурами.

**Диференційний діагноз.** Кісти і цистаденоми *rete ovarii* диференціюють з іншими доброякісними кістами яєчника за їх гілюсною локалізацією, наявністю внутрішньостінної гладком'язової тканини та гілюсних клітин, майже повною відсутністю війчастих клітин. Аденоми сітки яєчника подібні до придаткових пухлин можливого вольфового походження, але, на відміну від останніх, мають переважно уніформну трубчасту структуру без ситоподібних і солідних компонентів вольфових пухлин. Аденокарцинома сітки яєчника відрізняється від ретиформної Сертолі — Лейдига-клітинної пухлини значною ядерною атипією й відсутністю типової Сертолі — Лейдига-пухлинної структури. Ретиформна структура пухлини відрізняє її від перехідно-клітинної карциноми.

До **мезотеліальних пухлин** яєчника належать рідкісні аденоматодна пухлина і злоякісна мезотеліома.

**Аденоматодна пухлина** є доброякісною, звичайно безсимптомною, має переважно гілюсну локалізацію. Пухлина може бути солідною або мультикістозною, діаметром 3–8 см. Мікроскопічна структура нагадує ідентичну маткову аденоматодну пухлину.

**Диференційний діагноз** проводять з мультилокулярною інклюдційною перитонеальною кістою та лімфангіомою.

**Злоякісна мезотеліома** (описано 3 випадки) потребує диференціації з серозною карциномою яєчників.

**Пухлини яєчників нез'ясованого походження:** дрібноклітинна карцинома яєчників, асоційована з гіперкальціємією; дрібноклітинна карцинома яєчника пухлякого типу, недрібноклітинна нейроендокринного типу недиференційована карцинома.

**Дрібноклітинна карцинома яєчників, асоційована з гіперкальціємією (гіперкальціємічний тип)** є агресивною пухлиною, яка розвивається переважно у молодих жінок (від 7 місяців до 46 років, середній вік — 24 роки). Описаний сімейний варіант пухлини. У 65 % випадків вона супроводжується параендокринною гіперкальціємією.

**Імуногістохімічне дослідження:** в пухлині виявляється паратиреоїд-зв'язаний поліпептид. Близько 50 % пухлин під час лапаротомії є розповсюдженими за межі яєчника.

**Макроскопічне дослідження:** пухлина є великою, переважно солідною, кремового або сіруватого кольору і може нагадувати дисгерміному або лімфому.

**Мікроскопічне дослідження:** структура представлена смугами маленьких щільно напакованих епітеліальних клітин, невеликих острівців, шнурів і трабекул. У 80 % випадків виявляється фолікулоподібна структура, які містять еозинофільну рідину. Клітини мають невиразну цитоплазму з ендоплазматичним ретикуломом, маленькі ядра, численні мітози. У 50 % випадків виявляються великі клітини з рясною еозинофільною цито-

плазмую; у 10% — фокуси атипичного муцинозного епітелію з персеподібними клітинами.

Пухлинні клітини виявляють варіабельну імунореактивність до віментину, цитокератину, епітеліально-го мембранного антигену. Пухлина є диплоїдною.

*Диференційний діагноз* проводять з гранульозоклітинною пухлиною дорослого типу, іншими дрібноклітинними карциномами, злоякісною лімфоною.

*Лікування* комбіноване: радикальне хірургічне з післяопераційною хіміо- та променевою терапією.

*Прогноз* поганий; лише 1/3 пацієток з ІА стадією живуть в середньому 5,7 року. Період життя пацієток з більшою стадією хвороби не перевищує 2 роки; рецидивні пухлини виникають протягом короткого післяопераційного періоду. Потенційно сприятливими прогностичними рисами є вік понад 30 років, нормальний рівень кальцію в післяопераційному періоді, розмір пухлини менше 10 см, відсутність великих клітин.

**Дрібноклітинна карцинома яєчника пухлинозного типу** — рідкісна пухлина, яка має клінічні прояви, типові для раку яєчників. Вік пацієток коливається між 28 і 85 роками (середній вік — 59 років). Під час лапаротомії в кожному другому випадку виявляється позаяєчником розповсюдження пухлини.

*Макроскопічне дослідження:* більшість пухлин є великими (середній діаметр — 13,5 см) і солідними, інколи з мінімальним кістозним компонентом.

*Мікроскопічне дослідження:* смуги, тісно розміщені острівці та трабекули складаються з маленьких й середнього розміру клітин округлої або веретеноподібної форми з обмеженою цитоплазмою й гіперхромними ядрами з ледве помітним хроматином і невизначними ядерцями. Більшість пухлин можуть містити асоційовані фокуси ендометріодної карциноми, плоскоклітинної диференціації (метаплазії), кісти, вистелені муцинозним епітелієм, або пухлини Бреннера. Пухлинні клітини інколи мають аргірофільні гранули.

У більшості випадків пухлина є імунореактивною до кератину і нейроспецифічної енолази, рідше до ЕМА, хромограніну, Leu-7 і негативною до віментину. Пухлина може бути диплоїдною або анеуплоїдною.

*Диференційний діагноз* проводиться з іншими дрібноклітинними карциномами, метастатичною дрібноклітинною карциною легенів або інших локалізацій.

*Прогноз* звичайно несприятливий.

**Недрібноклітинна нейроендокринного типу недиференційована карцинома** часто є змішаною з поверхневими епітеліальними пухлинами (муцинозними, ендометріодними) і в більшості випадків монолатеральною. Нейроендокринний компонент складається переважно зі смуг, тісно наповнених острівців, шнурів і трабекул епітеліальних клітин з невеликою кількістю стром. Великі та середнього розміру клітини містять еозинофільну, інколи зернисту цитоплазму і великі ядра. Цитоплазма нейроендокринних клітин є аргірофільною і в більшості клітин імунореактивною до хромограніну, нейроспецифічної енолази й серотоніну. Деякі пухлини містять нейропептидні гормони.

*Прогноз* звичайно поганий.

**Пухлини можливого вольфового походження** в більшості випадків утворюються у широкій зв'язці

матки, де локалізуються залишки вольфових проток. Виникають звичайно в дорослому віці, симптоми їх подібні до таких при інших пухлинах яєчника. Пухлини, що супроводжуються стромальною лютеїнізацією, можуть призводити до розвитку гіперплазії ендометрія і маткових кровотеч.

Пухлини можливого вольфового походження здебільшого є монолатеральними, великими (середній діаметр 12 см), солідними або кістозними, нерідко часточковими, сіро-білого або коричнево-жовтого кольору.

*Мікроскопічне дослідження:* пухлина нагадує пухлину широкій зв'язці матки. Пухлинні клітини звичайно є імунореактивними до інгібіну.

*Диференційний діагноз* проводять з пухлинами строми статевого тяжа (Сертоллі-клітинними), епендимомою (характерні периваскулярні псевдорозетки та імунореактивність до гліального фібрилярного кислого протеїну), з ендометріодною аденокарциною.

**Гепатоїдна карцинома** — рідкісна пухлина, звичайно виникає в постменопаузальному віці і не має специфічної маніфестації. В більшості випадків під час діагностики є розповсюдженою за межі яєчників. Пухлина не має специфічних макроскопічних рис.

*Мікроскопічне дослідження:* пухлина нагадує гепатоцелюлярну карциному: смуги, трабекули, шнури епітеліальних клітин з еозинофільною цитоплазмою й овальним, часто плеоморфним, центрально розміщеним ядром. Мітотичні фігури і гіалінові тільця звичайно є численними. Деякі пухлини можуть бути позитивними до АФП. Інколи пухлина може бути асоційована з серозною або іншою поверхневою епітеліальною карциною, що може свідчити про її походження з поверхневого епітелію яєчника.

*Диференційний діагноз* проводять з метастатичною гепатоцелюлярною карциною (вік до 40 років, первинна печінкова пухлина), гепатоїдною пухлиною жовткового мішка (молодий вік, типова структура, відсутність виразного ядерного плеоморфізму). Асоціація з поверхневою епітеліальною пухлиною свідчить про первинне походження гепатоїдної карциноми.

**Онкоцитом** виявляється в молодому віці, представлена солідними смугами клітин з оксифільною цитоплазмою й численними виразними мітохондріями, інколи фокальною залозистою та сосочковою диференціацією.

**Парагангліома** нагадує за структурою феохромоцитом, містить епінефрин і норепінефрин і може супроводжуватися гіпертензивним синдромом. Пухлина є імунореактивною до хромограніну і S-100.

До рідкісних пухлин, які можуть походити з поверхневих епітеліально-стромальних пухлин, належать також **аденоїдна кістозна карцинома** (прогноз звичайно поганий) і **базалоїдна карцинома** (прогноз відносно сприятливий).

**Гестаційна трофобластична хвороба** в яєчнику може бути представлена хоріокарциною або міхуровим заносом. Клінічно пухлина проявляється збільшенням придатків матки і, рідко, гемоперитонеумом. Хоріокарцинома макроскопічно має вигляд солідних геморагічних мас, міхуровий занос — гемора-

гічних мас, які містять пухирці. Мікроскопічні риси ідентичні до таких при типовій гестаційній трофобластичній хворобі.

*Прогноз* у разі хоріокарциноми поганий.

**Лейоміоми яєчника** належать до пухлин м'яких тканин, неспецифічних для яєчника. Вони можуть походити з гладких м'язових волокон гілюса, стінки кровонесних судин або з гладком'язової метаплазії яєчничкової стромы. Розвиваються у віці 20–80 років, причому у 80 % випадків — у пременопаузальному періоді. Лейоміоми яєчника можуть бути безсимптомними або проявлятися збільшенням придатків матки. Рідкісними клінічними проявами можуть бути синдром Мейгса; гіперплазія гілюсних клітин з підвищенням рівня тестостерону в плазмі крові та вірилізацією; дифузний перитонеальний лейоміоматоз; інтравенозний лейоміоматоз.

Діаметр пухлини звичайно менше 5 см, мікроскопічно вона нагадує відповідну пухлину в матці.

*Диференційний діагноз* проводять з фібромою (фібробластні клітини, виразний міжклітинний колаген); пухлинами з оксифільних клітин (імунореактивність до десміну).

**Гемангіома яєчника** — рідкісна пухлина, яка може бути асоційована з гемангіомами інших локалізацій або з генералізованим гемангіоматозом. Пухлина звичайно представлена кавернозним типом і виникає в мозковій частині або у воротах яєчника. Інколи вона супроводжується тромбоцитопенією (зникає після видалення двобічних пухлин), наявністю лютеїнізованих стромальних клітин з гормональною функцією, асоціацією зі змішаними зародковоклітинними пухлинами у пацієнток з синдромом Тернера.

Інші доброякісні пухлини м'яких тканин, не характерні для яєчника, є рідкісними і представлені доброякісними невральними пухлинами, ліпомами, лімфангіомами, хондромами, остеомами, гангліоневромами, плексиформним нейрофіброматозом з типовою для позаєчничкових локалізацій структурою.

**Саркоми яєчника** включають фібросаркому, лейоміосаркому (з міксоїдним варіантом), злоякісну шван-

ному, лімфангіосаркому, ангіосаркому, рабдоміосаркому, хондросаркому й остеосаркому, що можуть виникати з яєчничкової стромы або неспецифічних тканин, які оточують яєчник. Деякі з цих сарком можуть бути компонентом злоякісних мезодермальних змішаних пухлин, мезодермальної аденосаркоми, незрілої тератоми, дермоїдної кісти або гетерологічної Сертолі — Лейдига-клітинної пухлини. Рідкісні саркоми різних типів можуть бути асоційовані з поверхневими епітеліально-стромальними пухлинами яєчників (серозними, муцинозними, світлоклітинними карциномами), інколи у вигляді внутрішньостінних (муральних) вузлів.

*Диференційний діагноз* проводять з клітинною фібромою, клітинною лейоміомою, пухлиною жовткового мішка (імунореактивність до АФП), світлоклітинними або оксифільними пухлинами.

## Вторинні пухлини яєчника

Метастатичні пухлини становлять 6–7 % раку яєчників. Вторинні пухлини яєчника можуть розвиватися при злоякісних пухлинах статевих органів, які розповсюджуються прямим, трансцеломічним, лімфогенним або гематогенним шляхом. Приблизно 13 % випадків раку маткових труб і 5 % випадків раку ендометрія розповсюджуються на яєчники. Найбільш частими вторинними пухлинами яєчників негінекологічного походження є рак молочної залози (20–30 % випадків) і шлунково-кишкового тракту (30–40 % вторинних пухлин). Метастатичні пухлини яєчників гастроінтестинального походження можуть виробляти стероїдні гормони, що супроводжується естрогенною маніфестацією. Метастатичний рак яєчників у 70 % випадків є білатеральним; може бути кістозним або солідним (рис. 8.111).

Класична **пухлина Крукенберга** є метастатичною карциномою шлунково-кишкового тракту (найчастіше рак шлунка, товстої кишки, рідше — жовчних шляхів, сечового міхура) і звичайно є білатеральною.

*Гістологічне дослідження:* пухлина Крукенберга складається з «гнізд», вивпнених муцином перснеподібних клітин серед клітинної або фіброзної стромы. Але інколи метастази раку молочної залози в яєчнику мають схожу гістологічну структуру. Крім того, опи-



**Рис. 8.111.** Метастатична карцинома яєчників. Солідно-кістозні великі білатеральні пухлини

сані випадки пухлин Крукенберга без дистантних первинних злоякісних новоутворень, що свідчить про рідкісну можливість первинної яєчничкової пухлини з гістологічними рисами пухлини Крукенберга.

В інших випадках метастази пухлин гастроінтестинального тракту в яєчниках не мають типової гістологічної картини пухлини Крукенберга і є подібними до муцинозної аденокарциноми.

Первинне гастроінтестинальне походження пухлини запідозрюють у старших жінок з двобічними солідними новоутвореннями придатків матки. У цих випадках обов'язковим є додаткове обстеження хворої для виключення раку шлунково-кишкового тракту й молочної залози (фіброгастроскопія, колоноскопія, рентгенологічне дослідження гастроінтестинального тракту, мамографія тощо).

*Лікування* полягає у негайному видаленні первинної і вторинної пухлини.

*Прогноз* звичайно поганий, показники 5-річного виживання хворих є дуже низькими.

Метастази раку молочної залози в яєнику звичайно мають вигляд маленьких, твердих білих вузликів, які складаються з залозистих елементів, подібних до первинних пухлин молочної залози.

Метастатичну карциному товстої кишки інколи важко диференціювати з первинною муцинозною аденокарциномою яєчника. Характерною є мікроскопічна картина брудних некрозів і сегментарної деструкції залозистого епітелію.

Нетиповими пухлинами, які можуть вторинно уражати яєчник, є лімфоми (*Burkett's, Hodgkin's*), лейкемія і меланома. Ураження звичайно є білатеральним.

**Рак шлунка, включаючи пухлину Крукенберга.** Найбільш частою метастатичною пухлиною яєчника шлункового походження є пухлина Крукенберга: карцинома з виразним компонентом перснеподібних клітин, вивонених муцином, в оточенні клітинної строми. Близько 70 % пухлин Крукенберга виникають в шлунку, звичайно в пілорусній його частині. Іншими локалізаціями пухлин Крукенберга, відповідно до частоти, можуть бути молочна залоза, товста кишка, апендикс, підшлункова залоза, жовчний міхур і жовчовивідні шляхи, сечовий міхур і шийка матки. Перс-

неподібноклітинний рак шлунка метастазує в яєчники вдвічі частіше, ніж карцинома інтестинального типу.

Середній вік хворих з пухлиною Крукенберга становить близько 45 років. Понад 90 % пацієнток з пухлиною Крукенберга скаржаться на абдомінальні болі або збільшення живота. Іншими симптомами можуть бути аномальні маткові кровотечі, андрогенна маніфестація (може спостерігатися під час вагітності) внаслідок стромальної лютеїнізації, а також симптоми, пов'язані з первинною пухлиною. Рак шлунка звичайно діагностується до або під час операції, хоча маленькі пухлини шлунка можуть бути виявлені і через декілька років після оофоректомії. Майже всі пацієнтки вмирають протягом року після виявлення метастазів у яєчнику, краще виживання хворих відзначається при відсутності клінічних проявів захворювання після гастректомії та білатеральної оофоректомії.

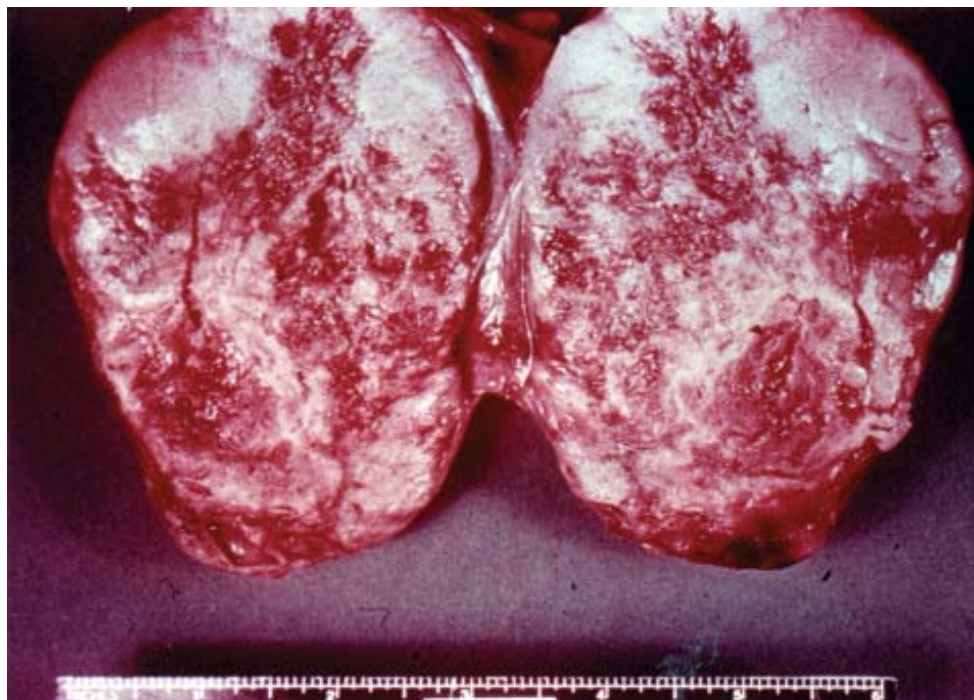
*Макроскопічне дослідження:* пухлина у 80 % випадків є білатеральною, звичайно солідною, округлою або ниркоподібною, білуватою кольору (рис. 8.112). На поверхні розрізу пухлина біло-жовта, часто з пурпурними, червоними або коричневими фокусами, губчаста або тверда. Інколи трапляються великі тонкостінні кісти з муцинозною або водявою рідиною.

*Мікроскопічне дослідження:* виявляються перснеподібні клітини, які можуть бути поодинокими або зібраними у групи в оточенні клітинної строми (рис. 8.113). Цитоплазма перснеподібних клітин може бути еозинофільною або зернистою, рідше блідою і вакуолізованою; може містити вакуолі з центральним еозинофільним тільцем. Перснеподібні клітини містять муцин. Нерідко виявляються маленькі залози, трубчаста архітектура, клітини, бідні на муцин, лютеїнізовані стромальні клітини, кровоносні судини й лімфатична інвазія.

Метастатична карцинома шлунка не перснеподібноклітинного типу складається з залоз і кіст інтестинального типу, смуг й агрегатів погано диференційованих епітеліальних клітин.

*Диференційний діагноз* базується на наявності первинного ураження шлунка, типових перснеподібних клітин з муцином і проводиться з фібромою, Сертолі — Лейдига-клітинною пухлиною, світлоклітинною карциномою, муцинозною карциноідною пухлиною з

**Рис. 8.112.** Метастатична карцинома яєчників (рак Крукенберга). Солідні ниркоподібні маси



перснеподібними клітинами, склерозивною стромальною пухлиною (перснеподібні клітини містять ліпіди, а не муцин), поверхневими епітеліальними кістами (відсутність муцину).

**Рак кишки.** Близько 4 % пацієнок з раком товстої кишки мають яєчникові метастази, найчастіше пацієнтки віком до 40 років (це пов'язано з кращим кровопостачанням яєчника в молодому віці). У половині випадків колоректального раку ураження яєчників помилково вважається первинним, навіть при встановленому діагнозі захворювання кишки. Місцем локалізації первинної пухлини в 77 % випадків є ректосигмоїдний відділ, у 5 % — низхідна, в 9 % — висхідна ободова кишка, в 9 % — сліпа кішка. Рідко пухлина може виникнути в поперечній ободовій або тонкій кишці. Маленьке первинне ураження кишки може бути асоційоване з великими двобічними пухлинами яєчників.

**Клініка і діагностика.** У 50–75 % хворих виявляються симптоми раку кишки; діагноз вторинної пухлини яєчників у 90 % випадків визначається з запізненням на 3 роки і більше. Неочікуване ураження яєчників під час операції на кишці виявляється в 15–20 % випадків. Клінічна картина пухлини яєчника наявна в 3–20 % випадків. Майже всі пацієнтки з колоректальним раком, який метастазує в яєчники, вмирають протягом 3 років після виявлення оваріального ураження (середній період життя — 16 міс).

**Макроскопічне дослідження:** пухлина яєчників є великою (середній діаметр 11 см), білатеральною в 60 % випадків, солідною або кістозною і майже завжди розривається до операції. На поверхні розрізу вона крихка або м'яка, жовто-червоного або сірого кольору, містить кісти з некротичним, муцинозним, світлим або кров'янистим вмістом. Численні тонкостінні кісти, виповнені муцином, можуть симулювати муцинозну цистаденому або цистаденокарциному.

**Мікроскопічне дослідження:** виявляється типова картина маленьких і великих залоз, які нерідко утворюють гірлянди, ситоподібну структуру; «брудних» некрозів (еозинофільний матеріал з ядерним детритом у просвіті залоз та кіст), локальних сегментарних некрозів залозистого епітелію. Залози вистелені стратифікованим епітелієм з помірною або тяжкою клітинною

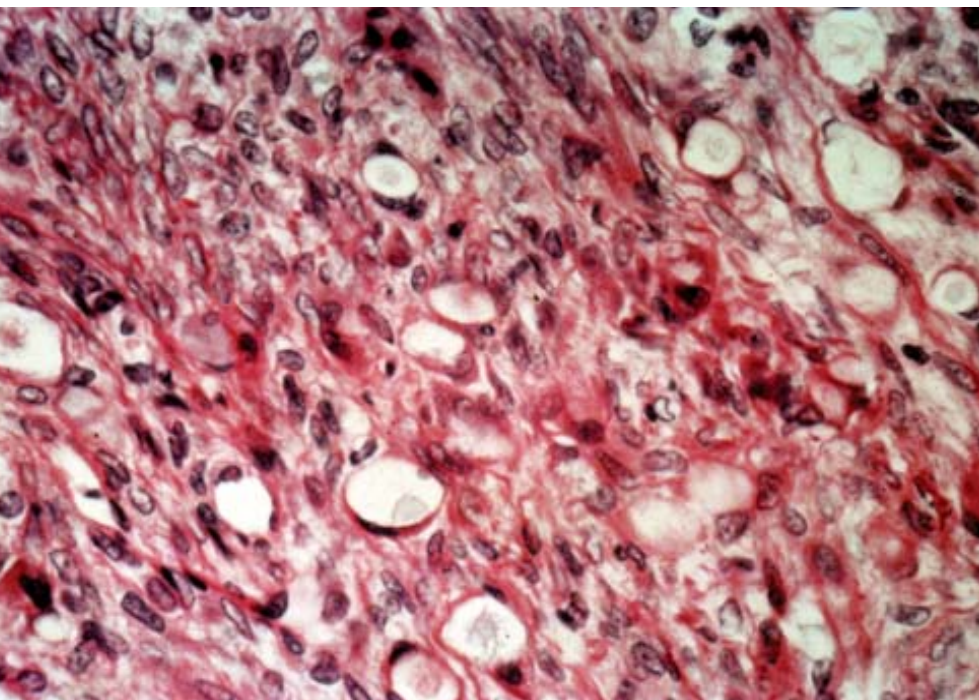
атипією та частими мітотичними фігурами. Трапляються келихоподібні клітини з муцином. Кісти в 20 % випадків вистелені вискодиференційованим, збагаченим муцином епітелієм. Рідко спостерігається картина колоїдної карциноми. Типовою є інвазія в лімфоваскулярний простір. Строма може бути десмопластичною, едематозною або мукоїдною, в 30 % випадків містить лютеїнізовані клітини і може нагадувати яєчникову строму.

**Імуногістохімічне дослідження:** пухлина, на відміну від первинних епітеліальних пухлин яєчника, має типовий імунопрофіль: цитокератин (СК 7)-негативний, СК 20-позитивний, СЕА-позитивний (СК 7/СК 20+/СЕА+).

**Диференційний діагноз** проводять з первинною ендометріюдною карциною (відсутність сегментарних некрозів епітелію, тяжкої атипії, типового імунопрофілю); первинною муцинозною аденокарциною (однобічність, відсутність «брудних» некрозів, інвазії васкулярних просторів первинної пухлини в кишці); світлоклітинною аденокарциною та секреторною ендометріюдною карциною (при світлоклітинному раку кишки). В останньому випадку на користь метастатичної карциноми яєчників свідчать білатеральність, виразні «брудні» некрози, типовий імунний профіль.

**Апендикулярні пухлини.** Метастази в яєчник здебільшого спостерігаються при муцинозних епітеліальних пухлинах. Апендикулярна пухлина може бути асоційована з мукоцеле, подібними пухлинами в обох яєчниках і псевдоміксомомою очеревини. Пухлини в яєчниках звичайно є великими, кістозними, білатеральними. До апендикулярних карцином, які можуть метастазувати в яєчники, належать типовий інтестинальний, колоїдний і перснеподібноклітинний типи.

**Карциноїдні пухлини.** Метастази карциноїдних пухлин в яєчники виявляються у віці 21–82 роки (середній вік — 57 років). Близько 40 % жінок, у яких яєчникові метастази виявляють під час операції, мають карциноїдний синдром, у деяких з них наявні клінічні симптоми ураження кишки або яєчників. Екстраєєчникові метастази спостерігаються в 90 % випадків. Близь-



**Рис. 8.113.** Метастатична карцинома яєчників (рак Крукенберга). Групи перснеподібних клітин в оточенні клітинної стромы



ко 1/3 пацієнток вмирають протягом 1 року, 75 % — протягом 5 років. У 25 % хворих карциноідний синдром зникає після операції. Більшість первинних пухлин локалізуються в тонкій кишці; рідко локалізацією карциноїду можуть бути ободова кишка, шлунок, підшлункова залоза або бронхи. В 1/3 випадків у яєчники розповсюджується апендикулярний муцинозний карциноід.

*Макроскопічне дослідження:* пухлини яєчників звичайно білатеральні, солідні, з гладкою або рельєфною поверхнею; на розрізі виявляються тверді, поодинокі або злиті білі та жовті вузли. Розкидані в пухлині кісти, виповнені водявою рідиною, з фокальними некрозами і геморагіями. Пухлина може нагадувати цистаденофіброму.

*Мікроскопічне дослідження:* утворення схоже на первинну карциноїдну пухлину і представлене інсулярною, трабекулярною, змішаною або солідною тубулярною структурою. Маленькі круглі ацинуси містять гомогенний еозинофільний секрет, який може піддаватися кальцифікації, в тому числі псамоматозній. Кісти та фолікулоподібні простори вистелені пухлинними клітинами. Можуть спостерігатися дезінтеграція й відокремлення клітин. Строма з екстенсивною фіброматозною проліферацією (патогномонічна для метастатичного карциноїду) або, рідше, гіалінізована. В метастатичних муцинозних карциноїдах трапляються келихоподібні, аргентафінні, аргірофільні, перснеподібні клітини з муцином, фокуси колоїдної карциноми, виповнені муцином простори.

*Диференційний діагноз* проводять з первинним карциноїдом яєчника, гранульозоклітинною пухлиною дорослого типу, Сертолі- і Сертолі — Лейдига-клітинними пухлинами, поверхневими епітеліальними пухлинами, первинним муцинозним карциноїдом, метастатичною аденокарциномою, карциномою молочної залози. На користь метастатичного карциноїду свідчать білатеральність пухлини, позаяєчницьке розповсюдження, характерна гістологічна структура. В складних випадках використовують гістохімічні методи диференційної діагностики: метастатичний карциноід є реактивним до хромограніну, нейронспецифічної енолази, синаптофізину, пептидних гормонів, серотоніну. Спеціальними методами забарвлення виявляють аргентафінні й аргірофільні гранули.

**Метастатична аденокарцинома підшлункової залози** становить 10 % метастатичних пухлин яєчника і звичайно має клінічну симптоматику ураження придатків матки. Пухлина є білатеральною, великою, кістозною, багаточасточковою і може симулювати первинну муцинозну карциному яєчника.

*Мікроскопічне дослідження:* пухлина характеризується варіабельною диференціацією і нагадує муцинозну цистаденому (маленькі інфільтруючі залози, поодинокі клітини, схожі на перснеподібні).

*Диференційний діагноз.* Ключем до діагностики метастатичного походження пухлини, як і інших метастатичних карцином, є поверхнева імплантація. На відміну від карциноїду, пухлина не містить аргірофільних клітин.

**Метастатичні пухлини жовчного міхура і жовчовивідних шляхів** є рідкісними, звичайно солідними і най-

частіше виявляються інтраопераційно. Мікроскопічна структура пухлини (маленькі нерівні залози) може нагадувати первинну ендометріоїдну, муцинозну карциному, цистаденофіброму або пухлину Крукенберга.

До рідкісних метастатичних пухлин належать **гепатоцелюлярна карцинома, холангіокарцинома**. Метастатична гепатоцелюлярна карцинома потребує диференційної діагностики з гепатоїдною пухлиною жовткового мішка (звичайно має фокуси типової пухлини жовткового мішка), первинною гепатоїдною карциномою (часто містить компонент серозної карциноми) і метастатичною гепатоїдною карциномою позаяєчницьких локалізацій. Виявлення жовчі в пухлині яєчника свідчить про метастатичну гепатоцелюлярну карциному.

**Рак молочної залози.** Частота метастазів у яєчниках в жінок, хворих на рак молочної залози, коливається між 10 і 30 %. Метастатичні пухлини звичайно є безсимптомними, але в рідкісних випадках можуть бути діагностованими раніше, ніж первинна пухлина молочної залози. У 17 % хворих метастатичні пухлини супроводжуються клінічними симптомами ураження яєчників. Карцинома обмежена яєчником у 15 % випадків; у решти хворих виявляються інтраабдомінальні метастази інших локалізацій. Протокові карциноми молочної залози відзначаються в 75 % випадків (найбільш частий тип карциноми), хоча часточкові, в тому числі перснеподібноклітинного типу, мають більшу тенденцію до метастазування в яєчники.

*Макроскопічне дослідження:* діаметр метастатичної пухлини звичайно менше 5 см, вона білатеральна в 2/3 випадків, солідна або, рідше, кістозна, інколи з сосочковими наростами, на розрізі тверда або зерниста, біла, з окремими чи злитими вузликами.

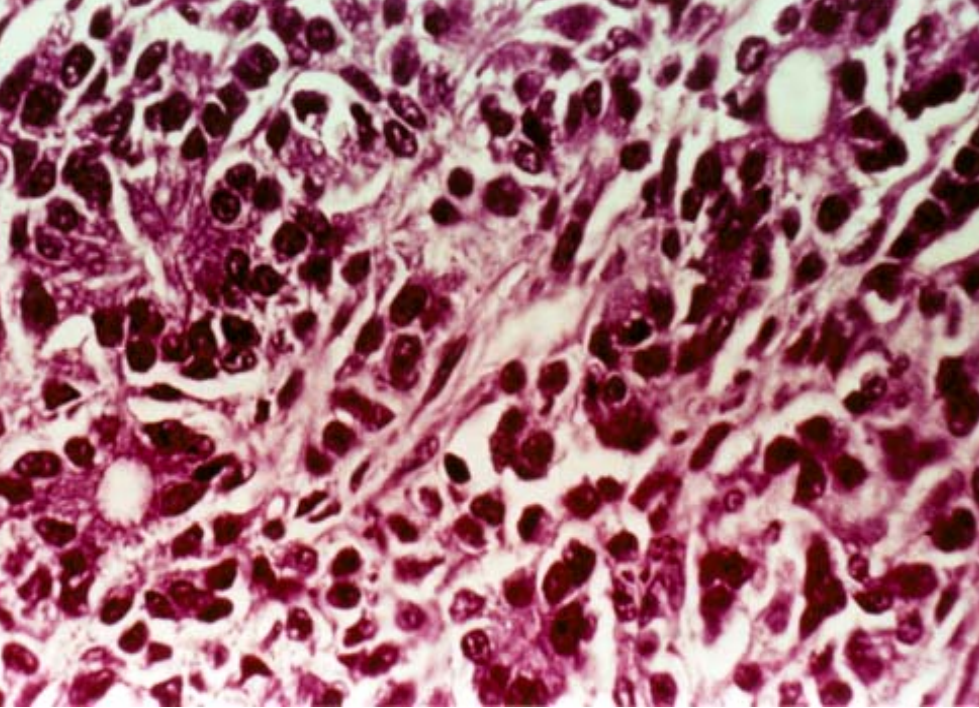
*Мікроскопічне дослідження:* пухлина локалізується в корі яєчника і захоплює внутрішню теку граафових фолікулів або гранульозний і тека-шари жовтого тіла. Структура її може бути варіабельною і включає трубочки, острівці, маленькі кластери клітин; ситоподібну, солідну, сосочкову та змішану структуру (рис. 8.114). Може виявлятися типова пухлина Крукенберга. Пухлинна строма варіює від розсіяної до рясої і, рідко, лютеїнізованої. В багатьох випадках відзначається лімфатична інвазія яєчників.

*Диференційний діагноз* включає поверхневі епітеліальні аденокарциноми (ендометріоїдна, низькодиференційована), карциноід, гранульозоклітинну пухлину. Первинне ураження молочної залози, імунореактивність до GCDFP-15 (*gross cystic disease fluid protein 15*) свідчать на користь метастатичної карциноми молочної залози.

*Прогноз* несприятливий: більшість пацієнток вмирають протягом 1 року.

**Метастатичні пухлини жіночого генітального тракту** — це аденокарцинома, плоскоклітинний рак або аденокарцинома шийки матки, рак маткової труби, саркома ендометріальної строми, хоріокарцинома.

**Ендометріоїдна карцинома ендометрія (аденокарцинома)** може бути метастатичною або незалежною синхронною пухлиною. П'ятирічне виживання хворих дорівнює 50 %. Ураження матки і яєчників серозною карциномою є менш частим.



*Рис. 8.114.* Метастатична карцинома яєчників (метастаз раку молочної залози). Змішана структура пухлини

**Плоскоклітинний рак або аденокарцинома шийки матки** рідко метастазують в яєчники (1–3 % випадків). Інколи муцинозна аденокарцинома яєчників і шийки матки можуть співіснувати.

**Рак маткової труби** може уражати яєчники в 13 % випадків шляхом поверхневої імплантації. Пухлина в яєчнику є меншою, ніж в матковій трубці, й мікроскопічно нагадує первинну трубну карциному.

**Саркома ендометріальної стромы** тіла матки є найбільш частою з усіх сарком, що можуть метастазувати в яєчники. Оваріальні метастатичні пухлини зазвичай можуть бути найпершою маніфестацією захворювання.

**Хоріокарцинома** рідко метастазує в яєчники і потребує диференціації з первинною оваріальною хоріокарциномою.

**Інші метастатичні пухлини.** До дуже рідкісних змішаних пухлин, які можуть метастазувати в яєчники, належать пухлини нирок і сечового тракту (нирковоклітинна, перехідно-клітинна і персеподібноклітинна карцинома Крукенберга); рак легенів і середостіння (5 % випадків); злоякісна меланома, нейробластома, рабдоміосаркома, інші саркоми, змішані карциноми, мезотеліоми та гематопоеитичні пухлини: злоякісна лімфома, лейкоз і плазмодіома).

## Розділ 9. ПЛАЦЕНТА

### Ембріологія та гістологія

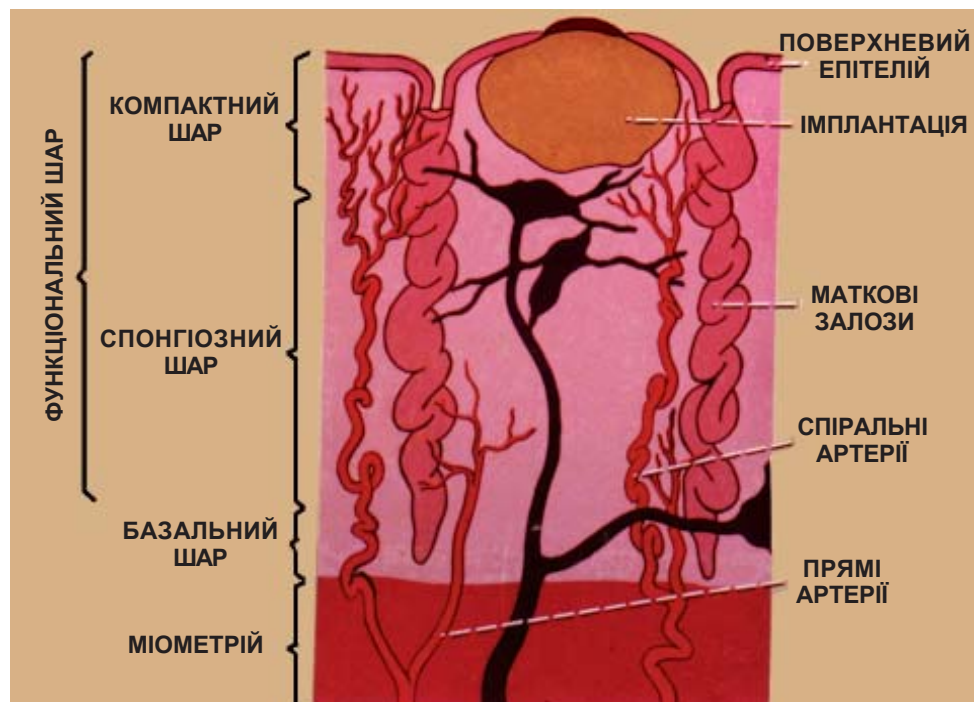
Плацента розвивається з трофобласта бластоцисти і є першим органом плода, який починає диференціацію. Ендометрій до моменту імплантації (близько 20-го дня ідеального менструального циклу) представлений трьома клітинними шарами: поверхневим (*zona compacta*), середнім, з виразними скрученими залозами (*zona spongiosa*), і внутрішнім, прилеглим до міометрія (*zona basalis*), з виразними спіральними і прямими артеріями (рис. 9.1).

До моменту імплантації трофобласт бластоцисти являє собою сплощений шар клітин мезотелію. Після того як поверхні клітини трофобласта вступають у контакт з ендометрієм (*zona compacta*), вони стають кубоїдальними і дістають назву цитотрофобласта (рис. 9.2). Цитотрофобласт продукує підлеглий шар клітин фібробластного типу (екстраембріональну мезодерму) і верхній шар — синцитій мультіядерних клітин, або синцитіотрофобласт, який пізніше інвазує міометрій. Екстраембріональна мезодерма, цитотрофобласт і синцитіотрофобласт разом утворюють хоріальну мембрану (оболонку). Коли бластоциста повністю занурюється (рис. 9.3), вся її поверхня перетворюється спочатку в цитотрофобласт, а потім у синцитій. У синцитіотрофобласті з'являються численні внутрішньоклітинні вакуолі, що з'єднуються й утворюють лабіринт, який повністю оточує бластоцисту. Синцитіотрофобласт інвазує материнські ендометріальні залози і капіляри так, що вони звільнюють свій вміст у лабіринт, розміщений у синцитії. Отже, кров і секрет залоз пасивно циркулюють навколо ембріона, а потім пасивно повертаються в материнський судинний простір.

Надалі цитотрофобласт продукує спочатку бруньки, а потім стовпи недиференційованих клітин, які пенетрують синцитій і досягають материнських тканин. Ці стовпи знизу інвазуються підлеглою екстраембріональною мезодермою і, пізніше, фетальними кровоносними судинами. Такий стовп дістав назву якірної ворсинки. Там, де клітинний кінець стовпа досягає материнських тканин, він починає розгортатися і, об'єднуючись з верхівкою сусіднього клітинного стовпа (якірної ворсинки), утворює повну оболонку навколо бластоцисти (цитотрофобластна оболонка). Цитотрофобластна оболонка також містить декілька багатоядерних велетенських клітин. Незабаром між материнськими тканинами і цитотрофобластною оболонкою утворюється шар фібриноїду (зона *Nitabuch's*). Тепер синцитій вистилає внутрішній простір, визначений цитотрофобластною оболонкою і базальним цитотрофобластом, який утворюватиме міжворсинковий простір. Стовпи, або якірні ворсинки, що поширюються з фетального боку (хоріальна пластинка) до материнського боку (базальна пластинка), утворюють перегородки (септи) плаценти. Цитотрофобластна оболонка пенетрується каналами, які сполучаються з материнськими ендометріальними залозами й кровоносними судинами за допомогою синцитіального лабіринту. Ізольовані трофобластні клітини інвазують ендометрій і міометрій безпосередньо під місцем імплантації й диференціюються у великі одноядерні або багатоядерні проміжні трофобластні клітини (проміжний трофобласт). Інколи цей процес є надмірним, і маси проміжного трофобласта утворюють так звану пухлину плацентарної площини.

Клітини трофобласта проникають у стінки спіральних артерій, які постачають місце імплантації, і тут

Рис. 9.1. Діаграма ендометрія: функціональний шар (компактний і спонгіозний шари), базальний шар, міометрій, пряма артерія, спіральна артерія, ендометріальні залози, імплантація бластоцисти, поверхневий епітелій



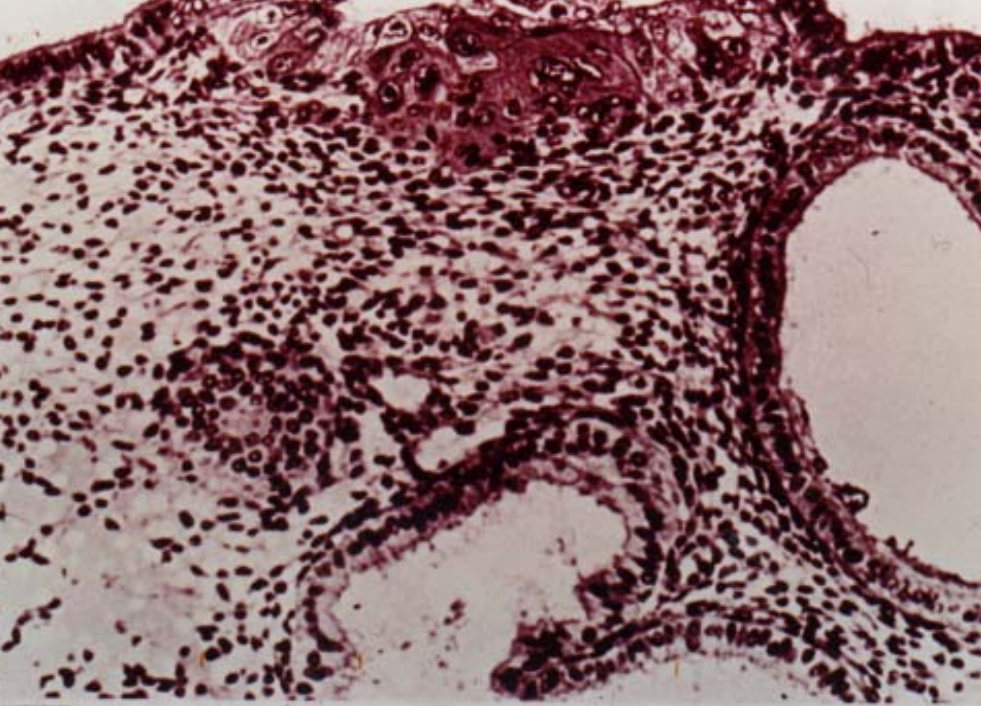


Рис. 9.2. Імплантація бластоцисти в компактну зону ендометрія (7,5 день розвитку)

диференціюються у великі проміжні трофобластні клітини. Протягом цього процесу вони руйнують м'язовий шар спіральних артеріол і потім дегенерують. При дегенерації трофобластних клітин судинна стінка стає гіалінізованою і перестає відповідати на фізіологічні стимули. Ці гіалінізовані структури персистують після розродження і можуть утворювати розширені гіалінізовані судини в міометрії ще кілька місяців після пологів.

Тим часом у міжворсинковому просторі починають утворюватися котиледони. Котиледон розвивається з фетальної поверхні міжворсинкового простору — хоріальної пластинки. Спочатку відбувається проліферація трофобласта, але незабаром клітини підтримуються мезодермальним ядром з фетальними судинами й утворюють паростки, які прямують до базальної пластинки і багаторазово діляться. При першому їх розділенні утворюються гілки майже такого ж розміру, як материнський стовбур; отже, маса котиледонів зростає. Наступне ділення скасовує цей процес, і термінальні ворсинки є набагато меншими. Котиледон стає товстим, кущоподібним скупченням гілок хоріальної мембрани, кожна з яких містить судини плода. З ростом котиледонів відповідно зі збільшенням материнського

кровопостачання вони розташовуються так, що спіральні артеріоли, які проникають через базальну пластинку, відкриваються в центрі куща. Архітектура котиледонів побудована так, що найбільша первинна гілка котиледона є найближчою до плодової поверхні плаценти. Поблизу материнської поверхні плаценти домінують термінальні ворсинки.

Протягом росту ембріона частина котиледонів виокремлюється над ендометріальною поверхнею, втрачає кровопостачання і припиняє ріст. Внаслідок атрофії деяких котиледонів ця частина хоріальної мембрани стає капсулярною децидуальною оболонкою (*decidua capsularis*), проте сліди котиледонів трапляються до терміну пологів. Частина хоріальної мембрани, яка залишається приєднаною до ендометрія, продовжує ріст. Численні котиледони, які ростуть між первинними якірними ворсинками, продовжують занурюватися в материнські тканини і зливаються, утворюючи частки плаценти, розділені перегородками (септами). Частка плаценти утворюється первинною якірною ворсинкою, яка відходить від хоріальної пластинки і приєднується до стовпів материнських тканин, що простягаються з ендометрія. В материнські тканини вмуровуються клітини, які є залишками цитотрофобласт-

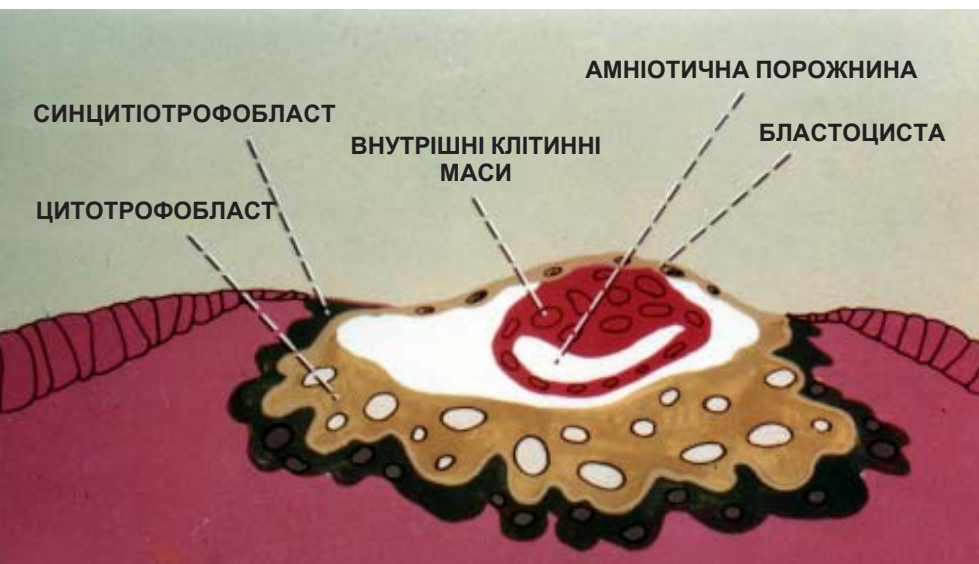


Рис. 9.3. Діаграма бластоцисти 7,5 днів розвитку в ендометрії: цитотрофобласт, синцитіотрофобласт, внутрішні клітинні маси, амніотична порожнина, бластоциста

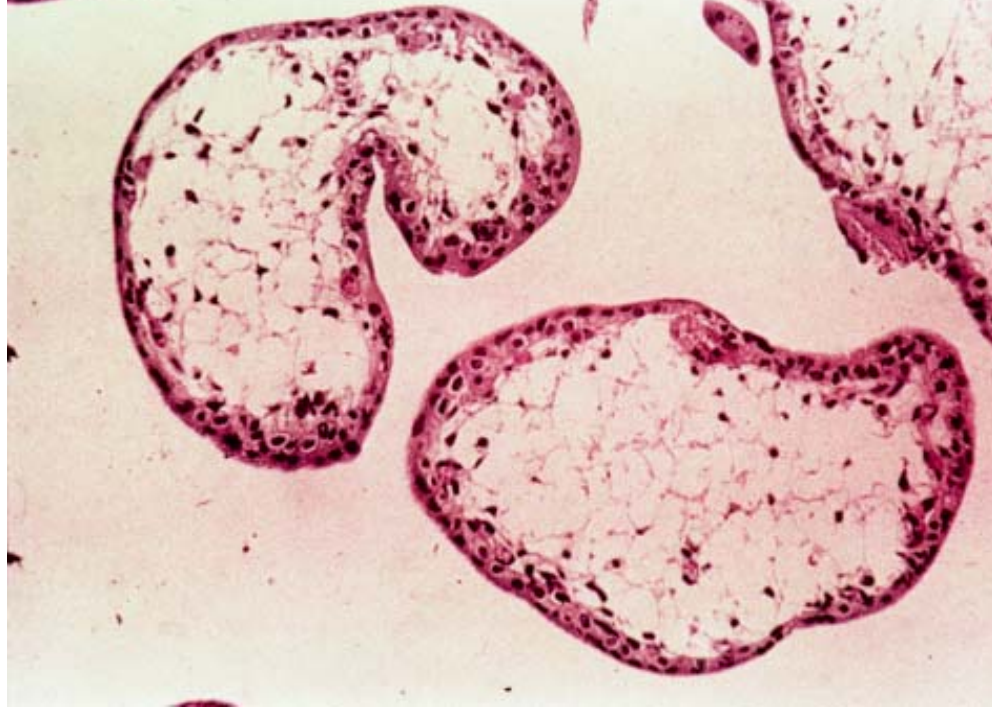


Рис. 9.4. Ворсинки хоріона в I триместрі вагітності. Добре розвинутий цитотрофобласт під шаром синцитіотрофобласта. Строма міксоматозна

ної оболонки. У плаценті часто утворюються септальні кісти, які можуть бути вистелені цими клітинами. Септи плаценти є чітко сформованими в III триместрі вагітності.

Місце і глибина первинної імплантації і розміщення бластоцисти в ендометрії мають велике значення для розвитку плаценти. Максимальна репродуктивна ефективність спостерігається в тому разі, якщо бластоциста імплантується всередині функціональної частини ендометрія передньої або задньої стінки матки. При імплантації в будь-якому іншому місці можливий мимовільний викидень. Імплантація поблизу внутрішнього зіву призводить до передлежання плаценти (*placenta previa*). Якщо імплантація виникає в тому місці, де децидуальна оболонка є недостатньо розвинутою, може розвинутися приросла плацента (*placenta accreta*). Якщо ворсинки інвазують міометрій на більш ніж звичайну глибину, виникає проросла плацента (*placenta increta*); якщо ворсинки пенетрують весь шар міометрія і серозну оболонку, розвивається вросла плацента (*placenta percreta*).

Дуже поверхнева імплантація може спричинити симультанну додаткову імплантацію на різних стінках порожнини матки, що призводить до утворення додат-

кових часток плаценти. Вважають також, що складна форма плаценти може виникати внаслідок імплантації в нетипових місцях: кутах матки або бокових її стінках. Надмірно глибока імплантація може сприяти розвитку *placenta marginata* або *placenta circumvallata* (кільцеподібна плацента).

Протягом періоду гестації відбувається розвиток і дозрівання плаценти. Наслідком цього процесу є збільшення і розширення зони обміну між материнським організмом і плодом. Цей процес яскраво ілюструється змінами морфології термінальних ворсинок.

Так, протягом I триместру вагітності термінальні ворсинки складаються з відносно великої кількості строми з кількома капілярами (рис. 9.4). До 10-го тижня вагітності капіляри містять ядерні фетальні еритроцити. Ворсинка оточена двома чітко окресленими шарами трофобласта: внутрішнім — цитотрофобластом, і зовнішнім — синцитієм (рис. 9.5). Інколи спостерігаються синцитіальні ростки.

У другому триместрі вагітності ворсинки збільшуються, в першу чергу внаслідок стромальної проліферації (рис. 9.6). Протягом періоду екстенсивної проліферації капілярів стромальний ріст є значним, і строма залишається домінуючою тканиною ворсинок.

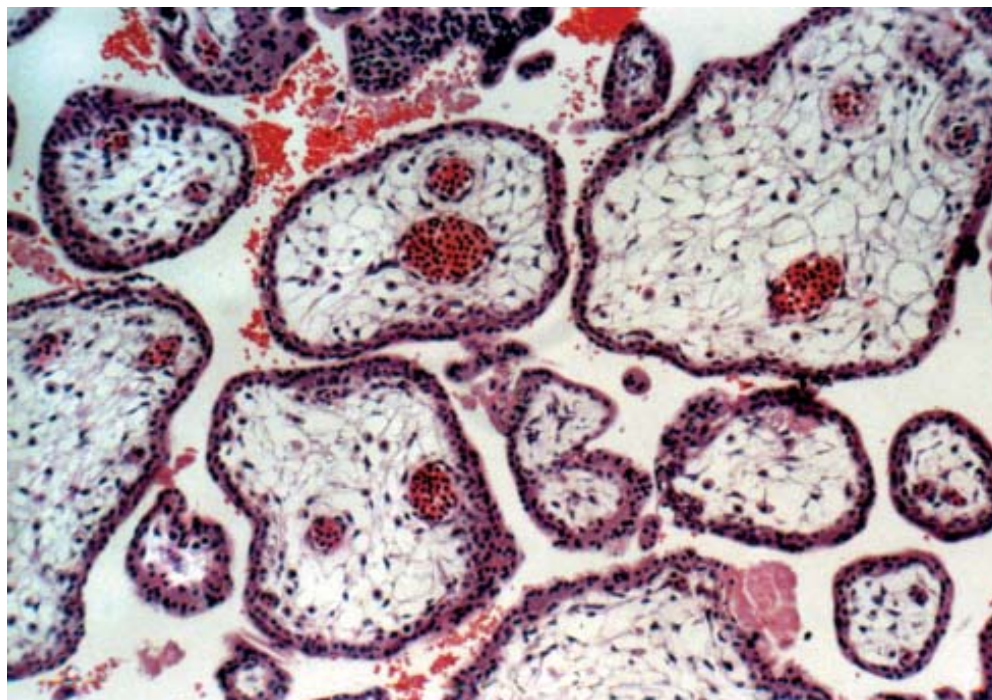


Рис. 9.5. Ворсинки хоріона в I триместрі вагітності. Ядерні еритроцити у міжворсинковому просторі



*Рис. 9.6.* Ворсинки хоріона в II триместрі вагітності. Менш виразний шар цитотрофобласта, добре розвинуті судини, конденсація строми

Обидва шари трофобласта є видимими, але цитотрофобласт вже часом не так легко розпізнати, як у I триместрі.

Протягом III триместру гестації більша частина строми термінальних ворсинок втрачається і вони переважно складаються з капілярів (рис. 9.7). Крім того, трофобласт помітно стоншується і явно втрачає цитотрофобласт (рис. 9.8). Синцитіокапілярні мембрани розвиваються тільки там, де тонкий шар цитоплазми клітин синцитія і шар цитоплазми клітин ендометрія розділяють материнську і плодovu поверхні плаценти. Місцями трофобласт стає більш виразним. Синцитіальний трофобласт містить все більше фокусів, в яких численні дегенеруючі ядра накопичуються у вигляді аморфних мас, що призводить до утворення великих темних синцитіальних вузлів на поверхні ворсинок. Кількість цих вузлів зростає при збільшенні гестаційного віку.

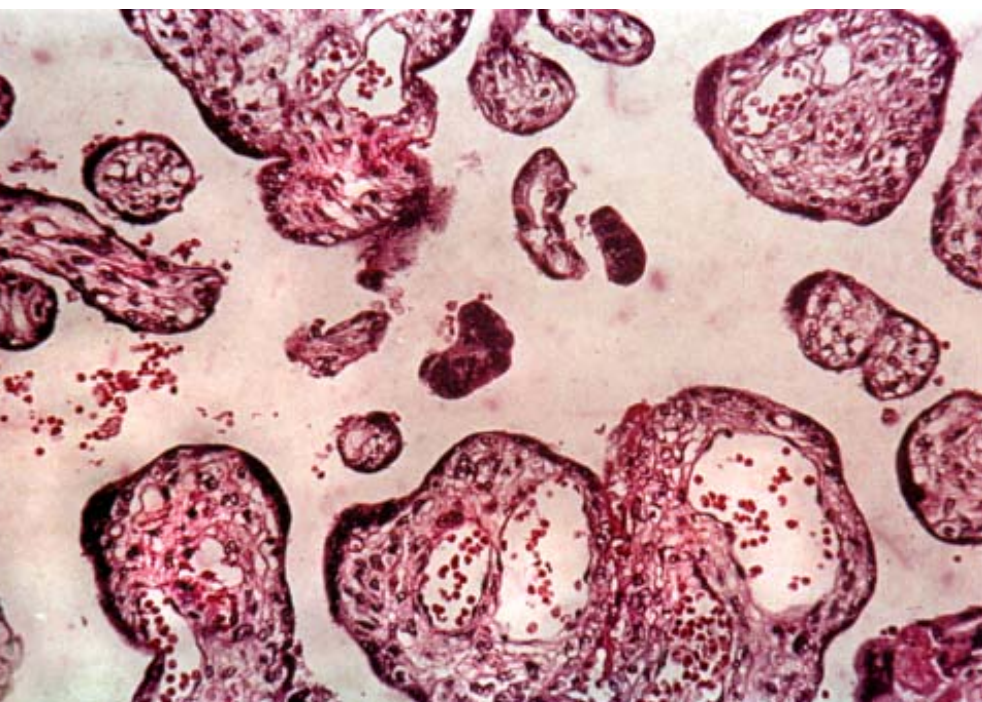
Інші зміни при дозріванні плаценти включають відкладення фібрину — гомогенного еозинофільного матеріалу, який може бути представлений імунними комплексами. Він накопичується частково під хоріальною пластинкою і на периферії плаценти. Якщо фібрин повністю вкриває ворсинки, то наслідком цього процесу може бути інфаркт плаценти. Фокальна кальци-

фікація звичайно відбувається в місцях екстенсивного відкладення фібрину.

Інфаркти плаценти є наслідком ураження однієї материнської спіральної артеріоли і є частішими при судинних захворюваннях у вагітної (пreeклампсія, гіпертонічна хвороба). Під час гістологічного дослідження при інфаркті виявляються клаптки некротичних хоріальних ворсинок, оточених різною кількістю запальних клітин у прилеглих здорових тканинах. При ушкодженнях фетальних судин виникає інфаркт у центральній частині ворсинки, тому що зовнішня її поверхня одержує кров з міжворсинкового простору. При фетоматеринських кровотечах можуть утворюватися пластинчасті тромби міжворсинкового простору.

## Гестаційна трофобластична хвороба

Хвороба включає широкий спектр аномалій трофобласта, пов'язаний з вагітністю. Ці пухлини відомі сотні років. Їх специфічною особливістю є секреція хоріонічного гонадотропіну (ХГ), рівень якого багато



*Рис. 9.7.* Ворсинки хоріона в III триместрі вагітності. Маленькі ворсинки, зменшення цитоплазми синцитіальних клітин, скупчення ядер, щільна строма

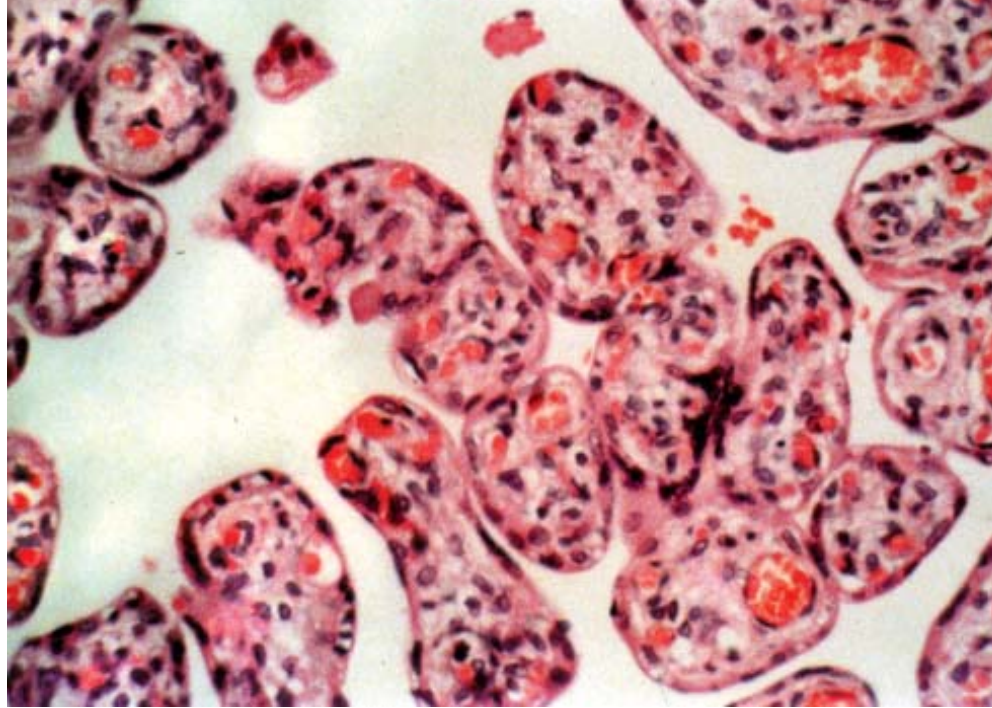


Рис. 9.8. Ворсинки хоріона в III триместрі вагітності. Великі судини у ворсинках

### Класифікація гестаційної трофобластичної хвороби

- Міхуровий занос
  - Повний
  - Неповний (частковий)
  - Інвазивний
- Хоріокарцинома (гестаційна трофобластична пухлина, злоякісна гестаційна трофобластична хвороба)
  - Неметастазуюча
  - Метастазуюча
  - Низький ризик
  - Високий ризик
- Трофобластична пухлина плацентарної площини
- Змішані трофобластичні ураження

важить для діагностики і контролю за ефективністю лікування.

Трофобласт у нормі має деякі «злоякісні» риси: здатний швидко ділитися, здійснювати локальну інвазію і, інколи, метастазувати у віддалені органи (легені), хоча ця активність звичайно зникає після закінчення гестаційного періоду, і трофобласт елімінується. При гестаційній трофобластичній хворобі аномальний ріст і розвиток трофобласта триває після завершення вагітності.

## Міхуровий занос

**Частота.** Міхуровий занос — гідропічна трансформація ворсинок хоріона — може бути повним або частковим і виникає переважно в репродуктивному віці (14–53 роки, середній вік — 28 років). Частота його коливається від 1 до 8 на 1000 пологів у різних країнах світу.

**Етіологія та патогенез.** Міхуровий занос розвивається внаслідок аномальної фертилізації. Фактори ризику міхурового заносу включають гестаційну трофобластичну хворобу в сімейному анамнезі, два або більше мимовільні викидні, безплідність, куріння, зро-

стання віку матері, низький соціально-економічний статус (країни Південно-Східної Азії, що розвиваються, мають найвищу частоту випадків міхурового заносу). Сучасними дослідженнями показано зростання ризику гестаційної трофобластичної хвороби (але не міхурового заносу) при застосуванні оральних контрацептивів, особливо якщо вагітність розвинулася на фоні їх прийому. Генетика міхурового заносу інтенсивно вивчається протягом останніх років.

Більшість повних міхурових заносів є диплоїдними (містять тільки батьківську геномну ДНК), тимчасом як переважна частина часткових міхурових заносів є триплоїдними (один материнський і два батьківських гаплоїдних набори ДНК — діандричні), хоча можливі різні варіанти, навіть тетраплоїдія. Більшість діандричних триплоїдних вагітностей мають риси часткового міхурового заносу.

При нормальній вагітності половина хромосом продукту запліднення є батьківськими, половина — материнськими, що приводить до утворення диплоїдного набору хромосом. При повному міхуровому заносі наявні лише батьківські хромосоми (звичайно 46, XX і, інколи, 46, XY) (рис. 9.9). Розвиток повного міхурового заносу є наслідком фертилізації «порожньої яйцеклітини», яка не містила чи втратила ядро, або воно неактивне. Гаплоїдний батьківський набір хромосом сперматозоона запліднює неактивну яйцеклітину. Ці батьківські хромосоми пізніше дуплікуються до диплоїдного набору. Цей процес дістав назву *андрогенезу* — розвитку «ембріона» тільки з хромосомами X-сперматозоона. Отже, весь генетичний матеріал міхурового заносу є чужорідним для матері. В рідкісних випадках повного міхурового заносу XY-хромосомного вмісту «порожня яйцеклітина» фертилізується двома гаплоїдними сперматозоонами: X-сперматозооном та Y-сперматозооном. У поодиноких випадках тетраплоїдні міхурові заноси походять з двох диплоїдних батьківських наборів хромосом.

Неповний, або частковий, міхуровий занос є звичайно триплоїдним і має 69 хромосом — як материнського, так і батьківського походження. Переважним механізмом розвитку часткового міхурового заносу є фертилізація гаплоїдної яйцеклітини двома сперматозоонами, що утворює три набори хромосом. З другого

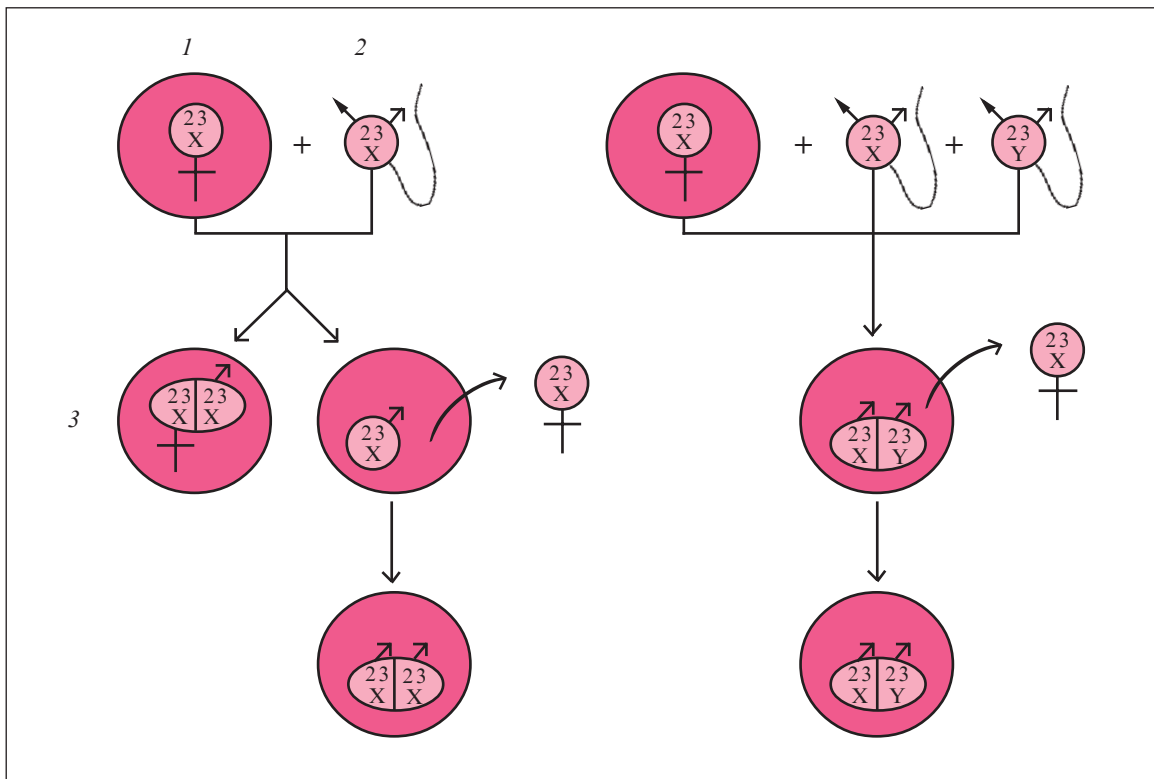


Рис. 9.9. Потенційний механізм розвитку міхурового заносу:

1 — яйцеклітина; 2 — сперматозоон; 3 — утворення нормальної зиготи. Весь генетичний матеріал у разі міхурового заносу має батьківське походження

боку, триплоїдія також можлива, якщо аномальна диплоїдна яйцеклітина фертилізується гаплоїдним сперматозооном. В останньому випадку частіше виникає аномальний ембріон з вадами розвитку, ніж частковий міхуровий занос. Частковий міхуровий занос є більш складним для діагностики і може мати клінічну маску мимовільного викидня в II триместрі вагітності. Інколи при частковому міхуровому заносі розвивається фенотипово нормальний плід. В окремих випадках у плода при частковому міхуровому заносі може спостерігатися затримка розвитку. Деякі часткові міхурові заноси є диплоїдними, і в цих рідкісних випадках вони менш чутливі до хіміотерапії.

**Клініка і діагностика.** Найчастішим клінічним симптомом повного і часткового міхурового заносу є аномальні маткові кровотечі, болі внизу живота у вагітних пацієнток, що може симулювати картину мимовільного викидня чи аборт, який не відбувся (*missed abortion*), звичайно між 9-м і 34-м тижнями вагітності, особливо у разі часткового міхурового заносу.

#### Клінічні симптоми міхурового заносу

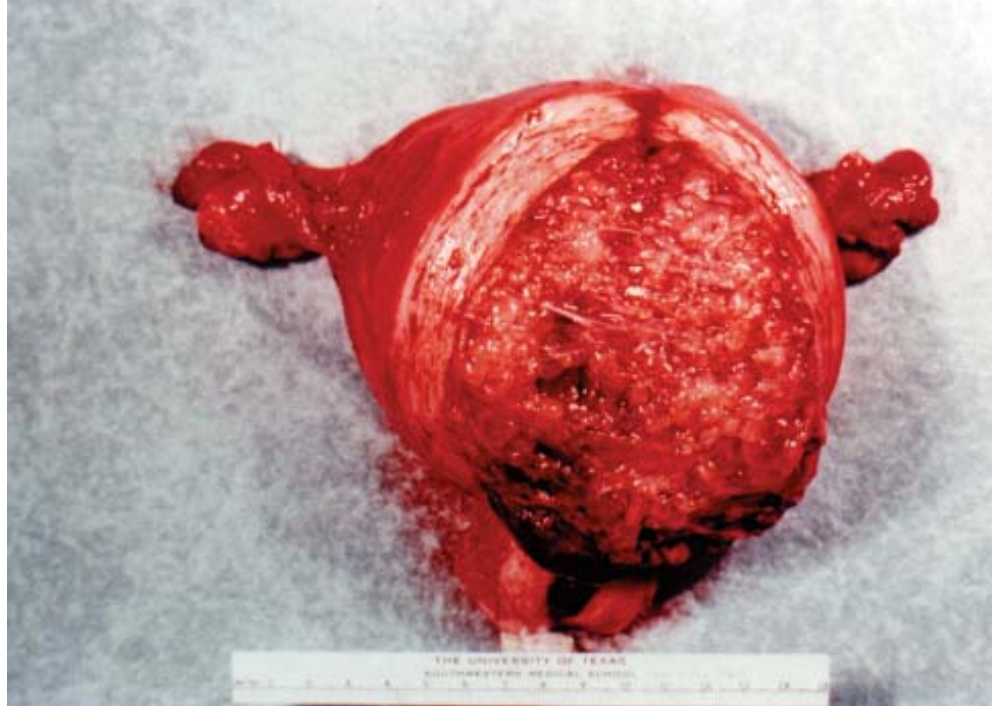
- Аномальні кровотечі в ранні терміни вагітності
- Біль внизу живота
- Надмірне блювання вагітних
- Матка є більшою для терміну вагітності (50%)
- Збільшення яєчників (20%)
- Відсутність серцевих тонів і частин плода
- Прееклампсія до 24 тижнів вагітності
- Експульсія гідропічних ворсинок
- Гіпертиреозидизм (рідко)

Інколи спостерігається відходження гідропічних ворсинок. Матка в кожному другому випадку є більшою, ніж при очікуваному терміні вагітності (переважно при повному міхуровому заносі), може відповідати терміну вагітності або бути меншою (при частковому міхуровому заносі). Серцеві тони і частини плода при повному міхуровому заносі не виявляються. У 20% пацієнток може відзначитися збільшення яєчників (текалютеїнові кісти). Розвиток текалютеїнових кіст є вторинним внаслідок лютропінподібної дії хоріонічного гонадотропіну. У 10% пацієнток можуть розвиватися інші ускладнення, пов'язані з підвищеним рівнем хоріонічного гонадотропіну (надмірне блювання вагітних, прееклампсія в ранні терміни вагітності). Інколи спостерігаються прояви гіпертиреозидизму внаслідок секреції аномальною трофобластною тканиною тиротропінподібного гормону.

Клінічна поведінка повного і часткового міхурового заносу різна. Повний міхуровий занос є більш частим і має серйозніший прогноз, тому що підвищується ризик гестаційної трофобластичної пухлини (хоріокарциноми).

Найбільш інформативним методом діагностики і диференційної діагностики міхурового заносу є ультрасонографія. При ультрасонографічному дослідженні звичайно виявляють відсутність плода (у разі повного міхурового заносу) і типові розширені ворсинки, які утворюють мультикістозну структуру — картину «снігової бурі». Яєчники можуть бути збільшеними внаслідок вторинного утворення текалютеїнових кіст. Після 7-го тижня вагітності повинні ідентифікуватися серцеві тони; за їх відсутності можливий *missed abortion*.





**Рис. 9.10.** Міхуровий занос. Численні тонкостінні пухирці виповняють порожнину збільшеної матки

Не менш важливим методом діагностики є дослідження рівня ХГ, зокрема його  $\beta$ -субодиниці ( $\beta$ -ХГ). Рівень ХГ при нормальній вагітності досягає піка в терміні 10–14 тижнів і рідко перевищує 100 000 МО/мл. Рівень ХГ є вищим при багатоплідній вагітності, при неточному визначенні гестаційного віку або при гестаційній трофобластичній хворобі. Інколи при міхуровому заносі рівень ХГ не є підвищеним (частіше при частковому міхуровому заносі), тому важливо його дослідження в динаміці. Але при рівні ХГ понад 100 000 МО/мл слід запідозрити гестаційну трофобластичну хворобу.

**Макроскопічне дослідження:** міхуровий занос (рис. 9.10) має такі основні морфологічні характеристики: 1) наявність пухирців (едематозних (гідропічних) розширених ворсинок хоріона) у вигляді виноградного грона; 2) гіперплазія синцитіотрофобласта і цитотрофобласта. Третьою типовою рисою міхурового заносу вважали втрату фетальних судин у ворсинках, але з допомогою імуногістохімічних методів судини виявляються. Терміни «повний» і «частковий» міхуровий занос віддзеркалюють його різні варіанти.

При **повному міхуровому заносі** усі плацентарні ворсинки роздуті; плід, пуповина й амніотичні оболон-

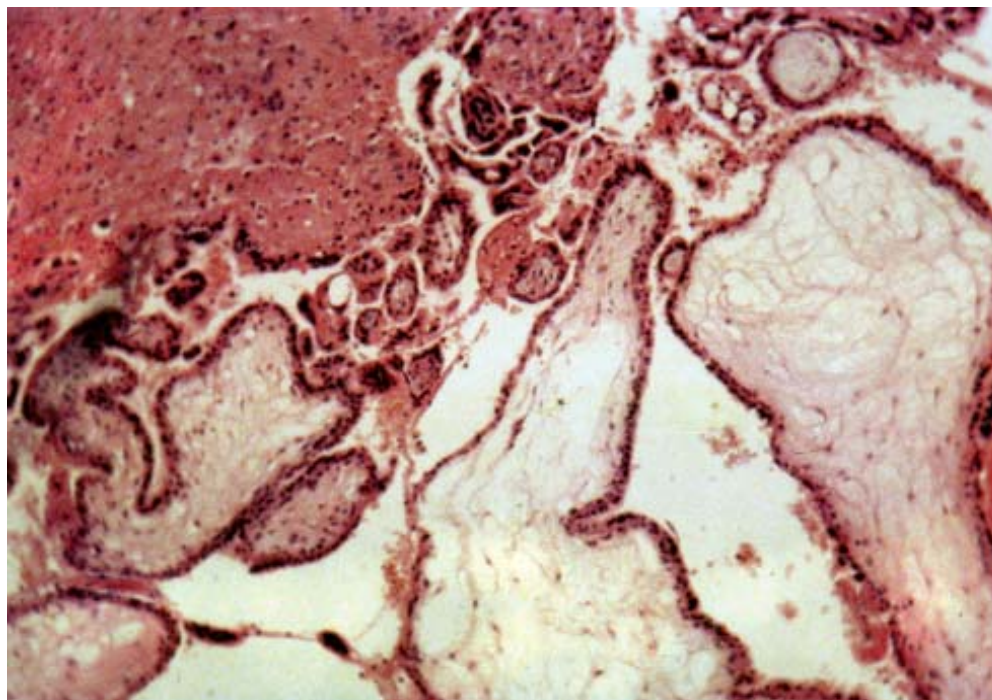
ки відсутні. Інтактні гідропічні ворсинки сферичні, різного розміру, можуть мати поліпоїдні або палицеподібні виступи. Великі ворсинки мають порожнини; їх кількість зростає з віком міхурового заносу, і їх може не бути на ранніх стадіях.

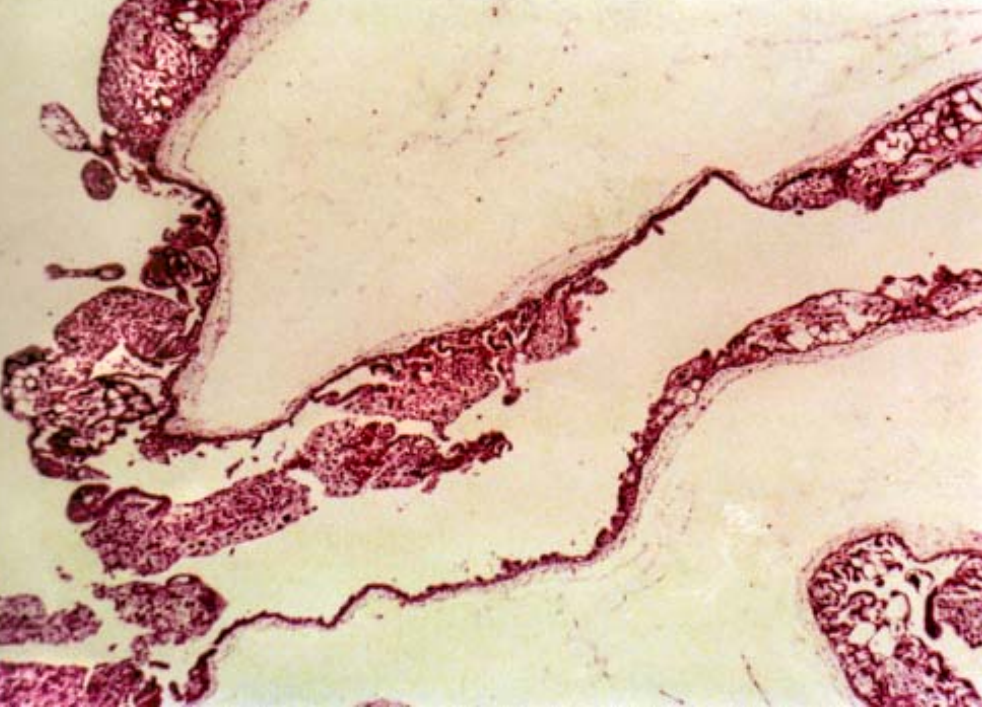
При **частковому міхуровому заносі** тільки деякі хоріальні ворсинки роздуті; наявні тканини плода (амніотичні оболонки, пуповина), інколи може бути навіть доношений плід (звичайно з аномаліями хромосом). Гіперплазія трофобласта обмежена синцитіотрофобластом. Гіперплазія ворсинок виражена меншою мірою (менші за розміром і менш численні змінені ворсинки, змішані з ворсинками нормального розміру).

**Гістопатологічне дослідження:** для повного міхурового заносу (рис. 9.11–9.14) характерні дві кардинальні риси: 1) дифузна гідропічна трансформація ворсинок; 2) дифузна гіперплазія трофобласта, виражена в різному ступені.

Ступінь гіперплазії ворсинок при повному міхуровому заносі варіює. Інколи вони мають вигляд звичайної плаценти в III триместрі вагітності. Цитотрофобласт може демонструвати виразний ядерний плеоморфізм. Клітини синцитіотрофобласта, які можуть містити цитоплазматичні вакуолі, утворюють мереж-

**Рис. 9.11.** Міхуровий занос. Гідропічна трансформація ворсинок хоріона. Проліферація епітелію синцитіо- і цитотрофобласта





**Рис. 9.12.** Міхуровий занос. Гідропічні зміни в аваскулярній стромі ворсинок, численні некротизовані ворсинки. Плеоморфна проліферація клітин трофобласта

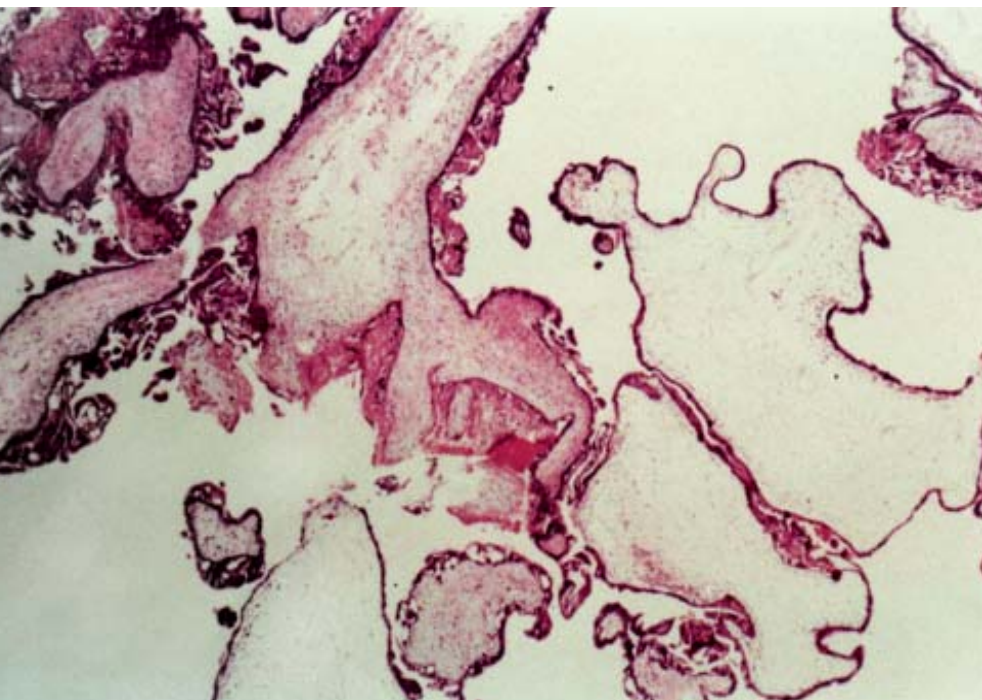
часті виступи з поверхні ворсинок. Проміжний трофобласт (поза ворсинками) в міжворсинковому просторі і в місці імплантації також є гіперпластичним, нерідко з ознаками виразної ядерної атипії і гіперхромазії. Ворсинки міхурового заносу звичайно мають аваскулярний вигляд, але імунологічними методами з використанням CD34 виявляються судини в кількості, яка відповідає такій для нормальних ворсинок у 8–12 тижнів гестаційного віку. У стромі ворсинок і судинах помітний ядерний детрит (каріорексис). Фетальні тканини, включаючи внутрішньосудинні фетальні еритроцити, є нетиповими для повного міхурового заносу, але не виключають його. Їх наявність може свідчити про можливість розвитку повного міхурового заносу при багатоплідній вагітності. Ранній повний міхуровий занос (до 12 тижнів) є більш складним для діагностики, тому що лише в 1/3 випадків спостерігаються великі пухирці.

Мікроскопічні ознаки раннього повного міхурового заносу включають варіабельні едематозні ворсинки з відростками або цистернами, локальну чи дифузну гіперплазію трофобласта, ядерний детрит (каріорексис) у ворсинках, персистуючі ворсинкові судини з ядерними фетальними еритроцитами, відсутність частин плода.

Кардинальні мікроскопічні риси часткового міхурового заносу включають: 1) дві популяції ворсинок, одна з яких складається з розширених і гідропічних, а друга — з нормальних або фібротизованих, адекватних або маленьких за розмірами для даного гестаційного віку; 2) фокальну гіперплазію трофобласта.

Збільшені ворсинки мають нерівні фестончасті контури, які утворюються внаслідок інвагінації трофобласта і містять круглі залозоподібні трофобластичні включення в стромі ворсинок. Цистерни в гідропічних ворсинках трапляються рідше, ніж при повному міхуровому заносі, і їх наявність не є обов'язковою для часткового міхурового заносу. Великі порожнинні ворсинки (діаметром > 4 мм) можуть бути єдиним критерієм диференційної діагностики між триплідним (у більшості випадків є справжнім частковим міхуровим заносом) і нетриплідним варіантами захворювання.

У стромі спостерігаються добре сформовані судини, які звичайно містять ядерні еритроцити плода. Тонкостінні, розширені, анастомозуючі судинні канали виявляються у ворсинках в 20 % випадків часткових міхурових заносів у II триместрі вагітності, і їх наявність підтверджує діагноз. Гіперплазія ворсинок тро-



**Рис. 9.13.** Повний міхуровий занос. Дифузна гідропічна трансформація ворсинок і дифузна гіперплазія трофобласта

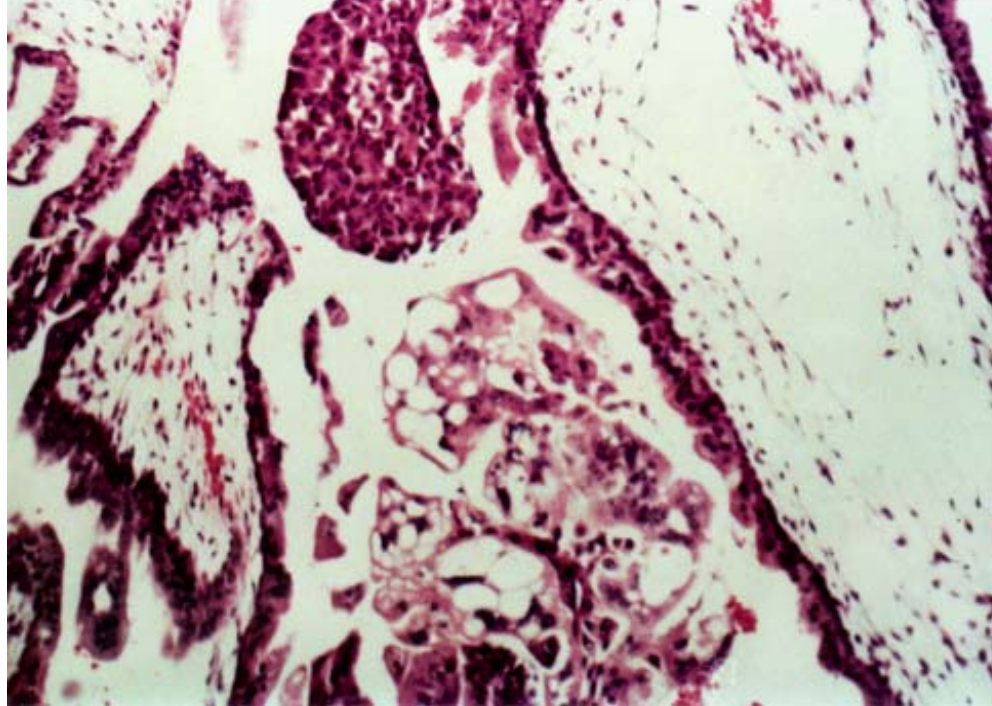


Рис. 9.14. Повний міхуровий занос. Ядерний детрит у стромі

фобласта звичайно є більш фокальною і виражена в меншому ступені, ніж при повному міхуровому заносі, хоча також може бути надмірною. Домінуючим є синцитіотрофобласт, часто з маленькими сосочковими виростами або ніжками. Фетальні тканини в більшості випадків відсутні. Характер цих тканин залежить від гестаційного віку і часу загибелі плода. Інколи живий, але нежиттєздатний плід з вадами розвитку може народитися в терміні пологів.

Від міхурового заносу слід відрізнити окремий стан, який дістав назву **гідропічного аборт**. В цьому разі тканина, яка евакуується з матки, звичайно представлена в обмеженій кількості. Гідропічні ворсинки при макро- і мікроскопічному дослідженні можуть бути подібними за розмірами до таких при повному міхуровому заносі, але вони поодинокі, їхній середній діаметр є меншим, ніж при повному або частковому міхуровому заносі (рис. 9.15, 9.16). Цистерн немає або вони є випадковими і не перевищують 3 мм в діаметрі. Деякі ворсинки можуть бути аваскулярними або фібротизованими або містити судини з фетальними еритроцитами. На відміну від міхурового заносу, трофобласт при гідропічному аборті звичайно дифузно розріджений і має менше атипових рис. Проте гіперплазія ворсинок

трофобласта є типовою для абортів з аномальним каріотипом, особливо триплоїдних абортів. Близько 4–14 % плодів при гідропічних абортах є триплоїдними внаслідок зайвого материнського набору хромосом. Гіперплазія, подібна до такої при повному міхуровому заносі, спостерігається у разі трисомії 7, 15, 21 або 22. Гіперплазія трофобласта частіше трапляється при абортах у терміні понад 8,5 тижнів гестаційного віку за відсутності уніформних гідропічних ворсинок і фетальних тканин.

*Диференційний діагноз* проводять між повним, частковим міхуровим заносом і гідропічним аборт (табл. 9.1).

*Лікування.* Відразу після встановлення діагнозу міхурового заносу слід виконати евакуацію порожнини матки (механічний кюретаж, вакуум-аспірація і знову гострий кюретаж). Перед операцією проводять рентгенографію легень і визначають рівень ХГ у сироватці крові. Евакуацію вмісту матки починають від шийки і поступово переходять до дна матки. Інфузія окситоцину проводиться після спороження матки. У пацієнтку старшого віку з завершеною репродуктивною функцією можливо виконання гістеректомії. Потрібно мати запас крові і кровозамінників, оскільки може ви-

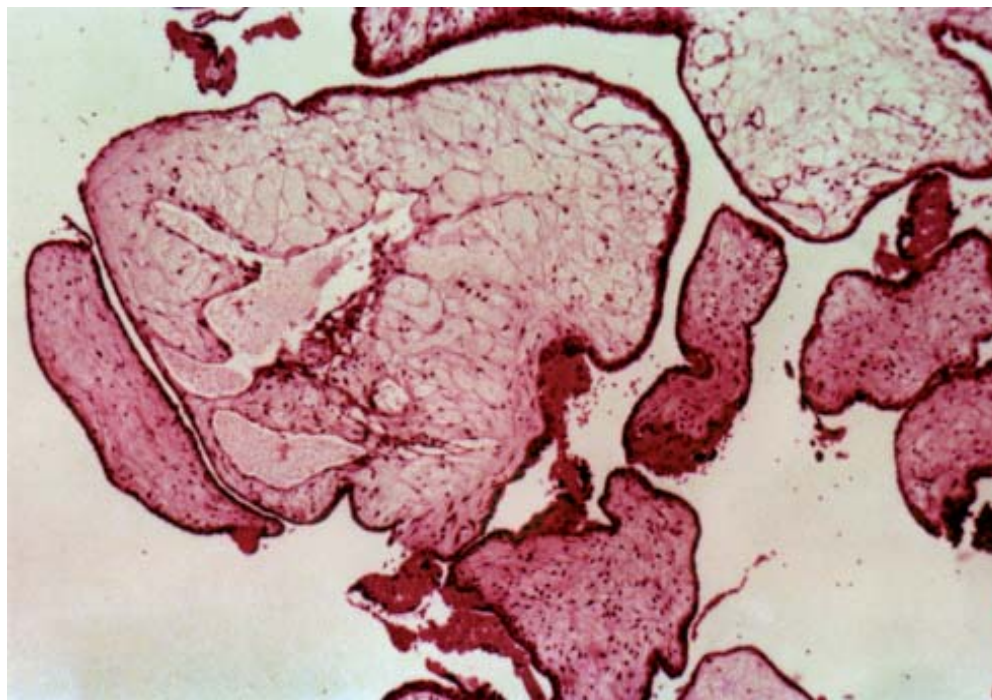
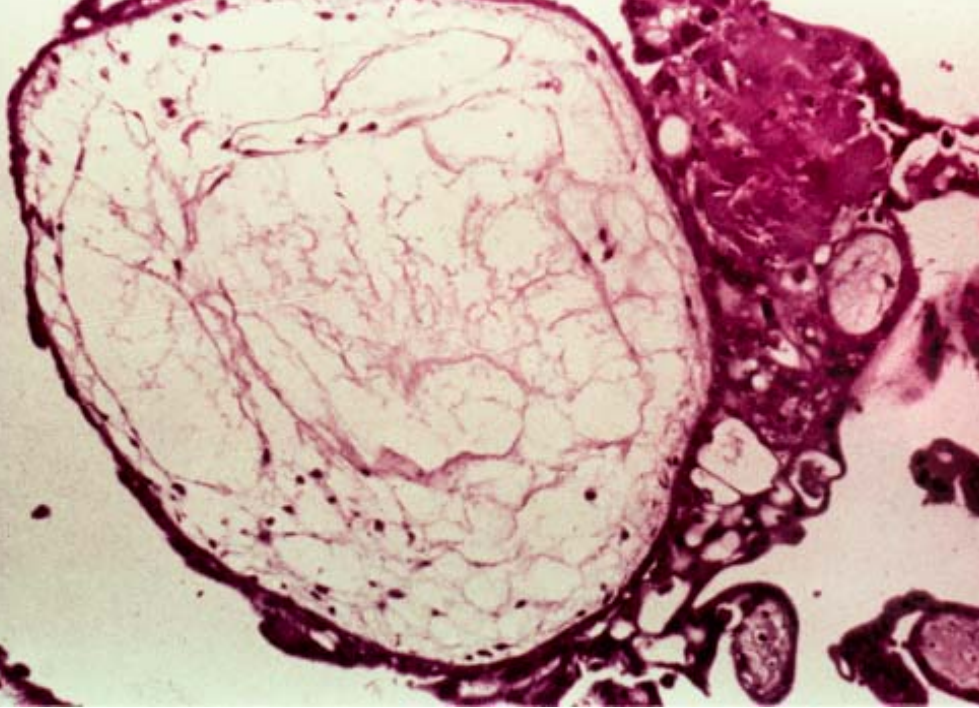


Рис. 9.15. Гідатиформна трансформація ворсинок при гідропічному аборті. Дифузне розрідження трофобласта



**Рис. 9.16.** Гідатиформна трансформація ворсинок при гідропічному аборті. Авакулярні ворсинки, набрякstromи, кістозні простори, слабка проліферація трофобласта

никнути масивна кровотеча з розвитком синдрому дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції (ДВК), легеневої недостатності. Текалютеїнові кісти звичайно регресують спонтанно протягом 2 місяців.

Після евакуації міхурового заносу щотижня визначають сироватковий рівень ХГ; після його нормалізації контрольні дослідження проводять через 6 і 12 місяців (табл. 9.2).

**Персистуючий міхуровий занос** виникає у 8–20 % випадків повного міхурового заносу.

Факторами ризику персистуючої гестаційної трофобластичної хвороби є: попередній міхуровий занос, рівень ХГ > 100 000 МО/мл, розмір матки перевищує гестаційний вік, текалютеїнові кісти > 6 см, вік матері.

Клінічними симптомами персистуючого міхурового заносу можуть бути відсутність нормалізації рівня

Таблиця 9.1

Типові риси міхурового заносу і гідропічного аборту

| Характерні риси  | Міхуровий занос                |                                 | Гідропічний аборт  |
|--|--------------------------------|---------------------------------|--------------------|
|  | повний                         | частковий                       |                    |
| Найвищий рівень ХГ, МО/мл  | 185 000                        | 66 000                          | 8000               |
| Гестаційний вік під час аборту або евакуації, тиж                    | 12                             | 15                              | 11                 |
| Кількість плацентарної тканини порівняно з нормою для даного терміну | Надмірна (в 5–10 разів більше) | Помірно збільшена (в 2 рази)    | Менше, ніж у нормі |
| Максимальний діаметр ворсинки, мм                                    | 70                             | 50                              | 30                 |
| Популяції ворсинок   | Широкий спектр                 | Дві популяції                   | Широкий спектр     |
| Поліпоїдні виступи ворсинок  | Часто                          | Рідко                           | Рідко              |
| Фестончасті контури ворсинок і круглі включення в трофобласті        | Рідко                          | Часто                           | Рідко              |
| Трофобласт ворсинок  | Дифузна гіперплазія            | Локальна гіперплазія            | Розріджений        |
| Атипія трофобласта   | Виразна                        | Рідко                           | Відсутня           |
| Цистерни   | Часто                          | Трапляються                     | Мінімальні         |
| Каріорексис в судинах ворсинок                                       | Інтенсивний                    | Невиразний                      | Невиразний         |
| Розширені анастомози судин   | Рідко                          | У 20 %                          | Рідко              |
| Фетальні тканини   | Звичайно відсутні              | Наявні, аномальні               | Звичайно відсутні  |
| Вміст ДНК  | Диплоїдний/тетраплоїдний       | Триплоїдний                     | Диплоїдний         |
| Хромосомний набір  | 46, XX; 46, XY                 | 69, XXX;<br>69, XXУ;<br>69, XYУ | 46 ± декілька      |
| Нормалізація рівня ХГ після евакуації без хіміотерапії, днів         | 78,3                           | 62,8                            | 46,7               |

## Ведення пацієток з міхуровим заносом

| Заходи, що вживаються                                   | Терміни і умови проведення   |
|---|--|
| Дослідження рівня ХГ до нормалізації після нормалізації | Щотижня (до його нормалізації)<br>Щомісяця (6–12 місяців)  |
| Рентгенограма грудної клітки                            | До операції і після (при аномальних результатах або підвищенні рівня ХГ)   |
| Контрацепція  | Протягом 1 року  |
| Гінекологічне обстеження                                | Кожні 2 тижні до нормальних результатів, потім кожні 3 місяці  |
| Хіміотерапія  | Збільшення або персистенція рівня ХГ; наявність метастазів або хоріокарциноми; підвищення рівня ХГ через 6 місяців після евакуації заносу; підвищення рівня ХГ після його нормалізації |

ХГ після евакуації заносу, початковий рівень ХГ понад 100 000 МО/мл, великі розміри матки, наявність *hyperreactio luteinalis*, прееклампсія, гіпертиреозидизм або трофобластичні емболи. Ведення хворих включає хіміотерапію та (або) гістеректомію залежно від стадії, рівня ХГ, бажання зберегти репродуктивну функцію. Близько 15 % пацієток з повним міхуровим заносом потребують проведення хіміотерапії (монохіміотерапія актиноміцином D, або дактиноміцином).

**Інвазивний міхуровий занос** (*chorioadenoma destruens*) розвивається в 5–10 % випадків повного міхурового заносу, його можна запідозрити при персистуючому підвищенні рівня ХГ після евакуації заносу та відсутності ворсинок при повторному кюретажі матки. Діагноз інвазивного міхурового заносу підтверджується наявністю міометріальної і судинної інвазії ворсинок заносу (рис. 9.17–9.19), що потребує гістеректомії, або віддалених метастазів (у легенях, піхві, вульві, широкій зв'язці матки), які містять ворсинки заносу. Ведення пацієток аналогічно такому при персистуючому міхуровому заносі.

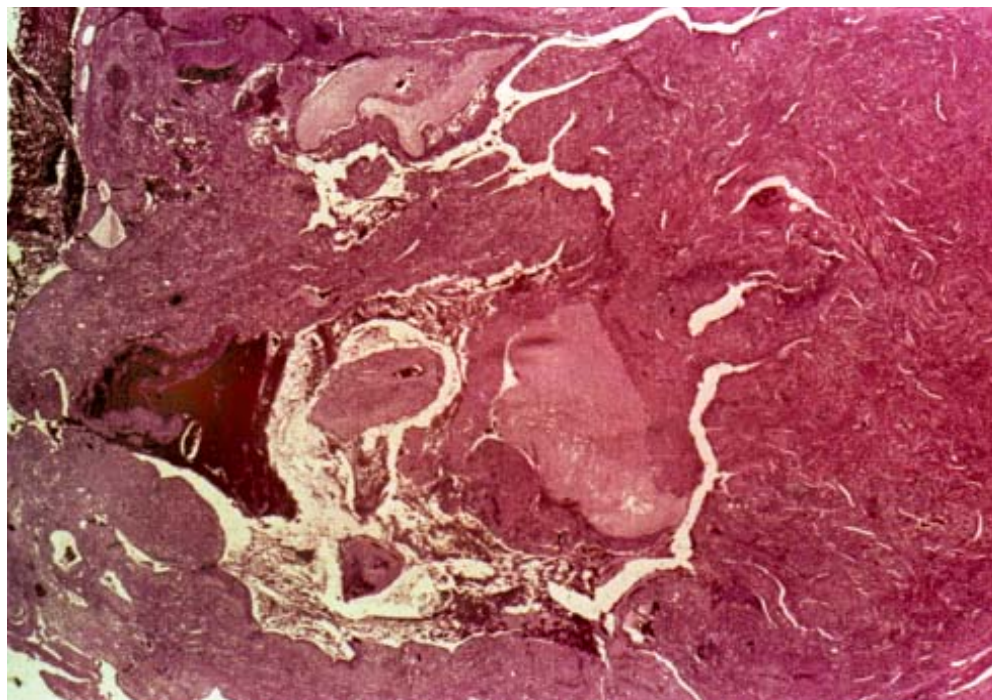
**Рецидивна гестаційна трофобластична хвороба** (новий епізод гестаційної трофобластичної хвороби після повної постхімотерапевтичної ремісії) діагностується при підвищенні рівня ХГ після трьох нормальних щотижневих його значень. При відсутності легневих або вагінальних метастазів, рівні ХГ менше 40 000 МО/мл, нетривалому захворюванні ефек-

тивність лікування дорівнює 100 %; тимчасом як при наявності віддалених метастазів (мозок, печінка, нирки), рівні ХГ понад 40 000 МО/мл, розвитку пухлини після доношеної вагітності — лише 83 %. Ускладнення міхурового заносу (персистуючий, інвазивний, метастазуючий, хоріокарцинома) є більш частими після повного, ніж після часткового міхурового заносу. Лише близько 5 % пацієток із частковим міхуровим заносом мають персистуючу або метастазуючу хворобу.

### Хоріокарцинома

Хоріокарцинома (гестаційна трофобластична пухлина, злоякісна гестаційна трофобластична хвороба) ускладнює 1:20 000–1:25 000 вагітностей. Пухлина розвивається з епітелію трофобласта, який не має хоріальних ворсинок і звичайно локалізується в матці. В країнах Азії, Африки і Латинської Америки її частота в 20–40 раз вища, ніж у Західній Європі і США. У 20–50 % випадків хоріокарцинома виникає після повного міхурового заносу (хоріокарцинома ускладнює 1 з 40 міхурових заносів); 25 % — після абортів (1:15 000); 22,5 % — після нормальної вагітності (1:160 000) і 2,5 % — після позаматкової вагітності (1: 5300). Іншими факторами ризику є старший вік матері; чорна раса; група крові матері А(II), батька — 0(I) і навпаки. Рідко хоріокарциному виявляють у доношеній плаценті.

Рис. 9.17. Інвазивний міхуровий занос. Екстенсивна, глибока penetрація міометрія ворсинками заносу





**Рис. 9.18.** Інвазивний міхуровий занос. Помірне збільшення гідропічних ворсинок, які локалізуються в міометрії

**Клініка і діагностика.** Пацієнткам, у яких тривають вагінальні кровотечі після завершення будь-якої вагітності, обов'язково проводять дослідження рівня  $\beta$ -субодиниці хоріонічного гонадотропіну ( $\beta$ -ХГ). Якщо хоріокарцинома обмежена міометрієм, захворювання звичайно є безсимптомним. Найвищі значення ХГ відмічаються при наявності метастазів (метастазуюча гестаційна трофобластична пухлина). У цих випадках скарги хворих пов'язані з локалізацією метастазів (легені, мозок, печінка, нирки, кишки, шкіра). Найчастіше метастази виявляються в легенях (80–90 % випадків), рідше — у печінці, мозку, яєчниках і піхві. З метою діагностики віддалених метастазів використовують рентгенологічне, ультразвукове дослідження, комп'ютерну томографію і ядерний магнітний резонанс.

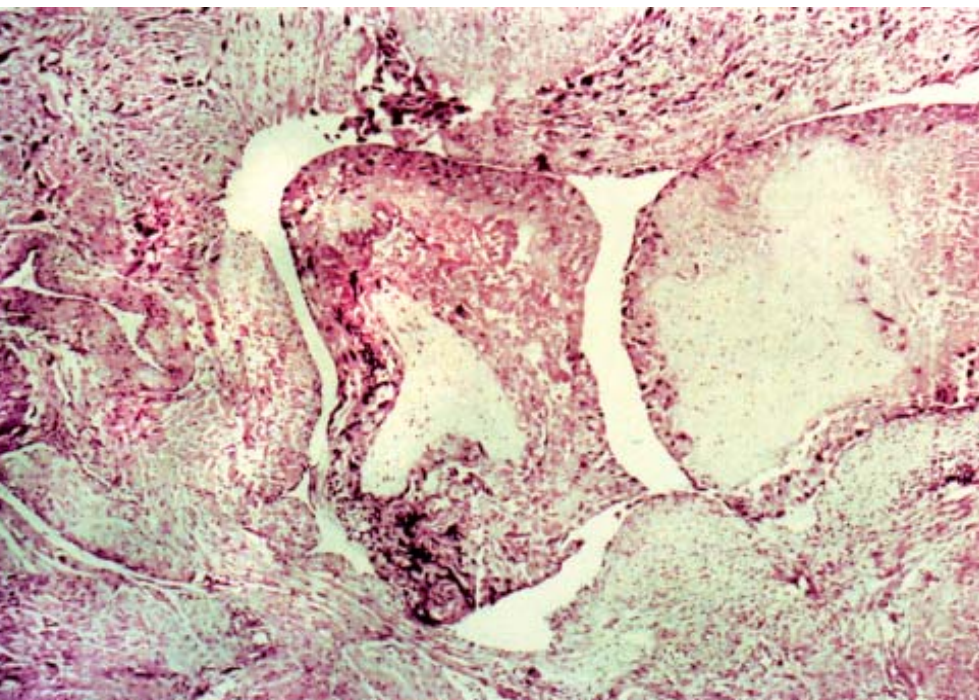
Залежно від локалізації захворювання, тривалості його симптомів, рівня ХГ, наявності попередньої хіміотерапії виділяють групи високого, помірного і низького ризику гестаційної трофобластичної пухлини (табл. 9.3).

**Класифікація** гестаційних трофобластичних пухлин (відповідає класифікації FIGO) використовується для хоріокарциноми, інвазивного міхурового заносу та

трофобластичних пухлин плаценти. При цих пухлинах не застосовується класифікація за категорією N (регіонарні лімфатичні вузли). При оцінці стадії хвороби враховується попередня хіміотерапія, наявність пухлини плацентарної площини. Гістологічна верифікація пухлини не є конче необхідною.

Стадії I–IV підрозділяються на підгрупи: A (відсутні фактори ризику); B (один фактор ризику); C (два фактори ризику). Факторами ризику є сироватковий рівень ХГ понад 100 000 МО/мл і тривалість захворювання більше 6 місяців після закінчення попередньої вагітності.

**Макроскопічне дослідження:** хоріокарцинома матки звичайно червоного або коричневого кольору, м'ясиста, з виразними некрозами та геморагіями і деструктивною міометріальною інвазією (рис. 9.20). Поверхнева частина пухлини може бути поліпоїдною. Рідко первинна пухлина розвивається в шийці матки (рис. 9.21). Хоріокарцинома нерідко супроводжується утворенням текалютеїнових кіст яєчників (рис. 9.22). В деяких випадках при метастатичній хоріокарциномі первинна пухлина в матці не виявляється, що може свідчити про її регресію.



**Рис. 9.19.** Інвазивний міхуровий занос. Інвазивні ворсинки в судинних просторах, частково оточені фібрином

Прогностичні фактори гестаційної трофобластичної хвороби

| Фактори  | Оцінка, бали*     |                                  |                                  |                   |
|--|-------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------|
|  | 0                 | 1                                | 2                                | 4                 |
| Вік  | < 39 років        | ≥ 39 років                       |                                  |                   |
| Попередня вагітність   | Міхуровий занос   | Викидень                         | Доношена                         |                   |
| Інтервал між попередньою вагітністю і початком хіміотерапії, міс | < 4               | 4–6                              | 7–12                             | > 12              |
| Рівень ХГ, МО/л  | < 10 <sup>3</sup> | 10 <sup>3</sup> –10 <sup>4</sup> | 10 <sup>4</sup> –10 <sup>5</sup> | > 10 <sup>5</sup> |
| Найбільша пухлина, включаючи матку, см                           | < 3               | 3–4                              | ≥ 5                              |                   |
| Місця метастазів   |                   | Селезінка, нирки                 | Шлунок, печінка, кишки           | Мозок             |
| Кількість метастазів   |                   | 1–3                              | 4–8                              | > 8               |
| Попередня хіміотерапія   |                   |                                  | 1 препарат                       | ≥ 2 препаратів    |

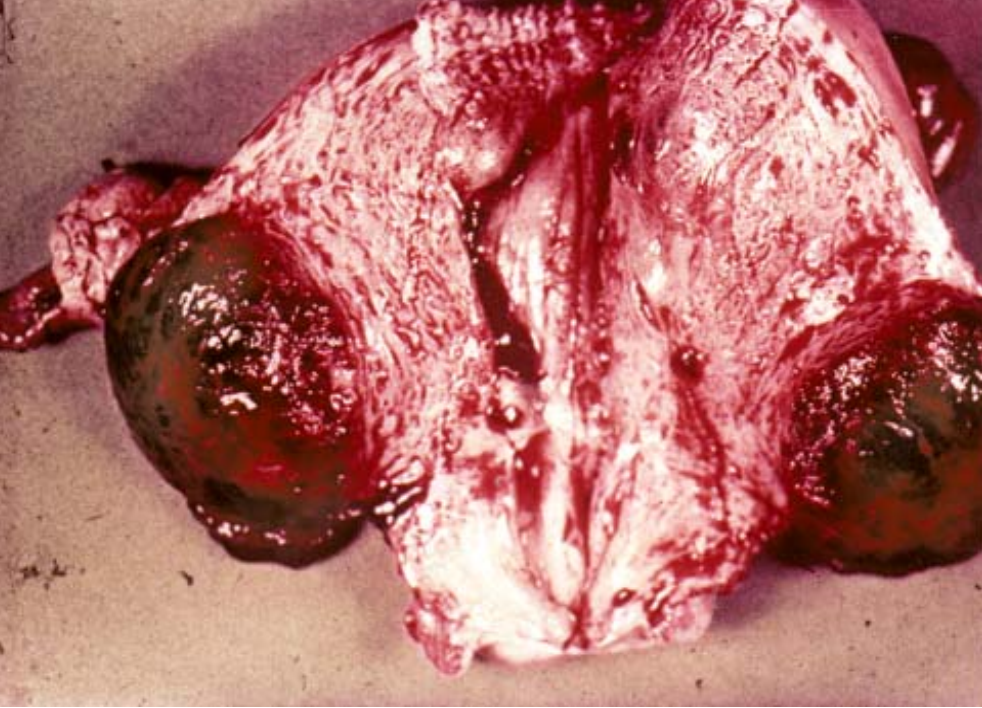
\* < 4 балів — низький ризик; 5–7 балів — помірний ризик; > 8 балів — високий ризик

### КЛАСИФІКАЦІЯ ГЕСТАЦІЙНИХ ТРОФОБЛАСТИЧНИХ ПУХЛИН ЗА СИСТЕМОЮ TNM I FIGO

| TNM-категорії                                    | FIGO-стадії | Опис  | Групування за стадіями |            |     |                |
|--|-------------|---|------------------------|------------|-----|----------------|
|  |             |   | Стадія                 | T          | M   | Фактори ризику |
| T  |             | Первинна пухлина  |                        |            |     |                |
| Tx   |             | Не досить даних для оцінки первинної пухлини  |                        |            |     |                |
| T0   |             | Первинна пухлина не визначається  |                        |            |     |                |
| T1   | I           | Пухлина обмежена маткою   |                        |            |     |                |
| T2   | II          | Пухлина метастазує або безпосередньо розповсюджується на інші геніталії: піхву, яєчники, широку зв'язку або маткові труби |                        |            |     |                |
| M1a  | III         | Метастази в легені  |                        |            |     |                |
| M1b  | IV          | Інші віддалені метастази, з ураженням або без ураження легенів  |                        |            |     |                |
| M — Метастази*                                   |             |   |                        |            |     |                |
| Mx   |             | Не досить даних для визначення віддалених метастазів  |                        |            |     |                |
| M0   |             | Немає ознак віддалених метастазів   | IA                     | T1         | M0  | Немає          |
| M1   |             | Наявні віддалені метастази  | IB                     | T1         | M0  | Один           |
| M1a  |             | Метастази в легеню (легені)   | IC                     | T1         | M0  | Обидва         |
| M1b  |             | Інші віддалені метастази, з або без ураження легенів  | IIA                    | T2         | M0  | Немає          |
|  |             |   | IIb                    | T2         | M0  | Один           |
|  |             |   | IIc                    | T2         | M0  | Обидва         |
|  |             |   | IIIA                   | Будь-яке T | M1a | Немає          |
|  |             |   | IIIB                   | Будь-яке T | M1a | Один           |
|  |             |   | IIIC                   | Будь-яке T | M1a | Обидва         |
|  |             |   | IVA                    | Будь-яке T | M1b | Немає          |
|  |             |   | IVB                    | Будь-яке T | M1b | Один           |
|  |             |   | IVC                    | Будь-яке T | M1b | Обидва         |
| <b>рТМ Патоморфологічна класифікація</b>         |             |   |                        |            |     |                |
| Категорії рТ та рМ відповідають категоріям Т і М |             |   |                        |            |     |                |

*Гістопатологічне дослідження:* основою гістологічного діагнозу хоріокарциноми є наявність змішаного злякшеного цитотрофобласта і синцитіотрофобласта (рис. 9.23, 9.24). Часто спостерігається переплетена структура пухлини, утворення широких смуг цитотрофобласта, які перериваються синцитіотрофобластом або проміжним трофобластом. Синцитіотрофобласт може вистилати простори, які містять еритроцити.

Синцитіотрофобласт має інтенсивну еозинофільну цитоплазму і численні великі везикулярні ядра зі зкупченим хроматином. Цитотрофобласт складається з дискретних, мононуклеарних, овальних чи полігональних клітин зі світлою цитоплазмою, скрученими ядрами та збільшеними ядерцями. Спостерігаються численні, в тому числі атипівні мітози. Проміжний трофобласт має мікроскопічні риси пухлини плацентарної площини, у тому числі виразну клітинну атипію.



*Рис. 9.20.* Хоріокарцинома матки. Сферичні геморагічні фокуси пухлинної тканини в міометрії



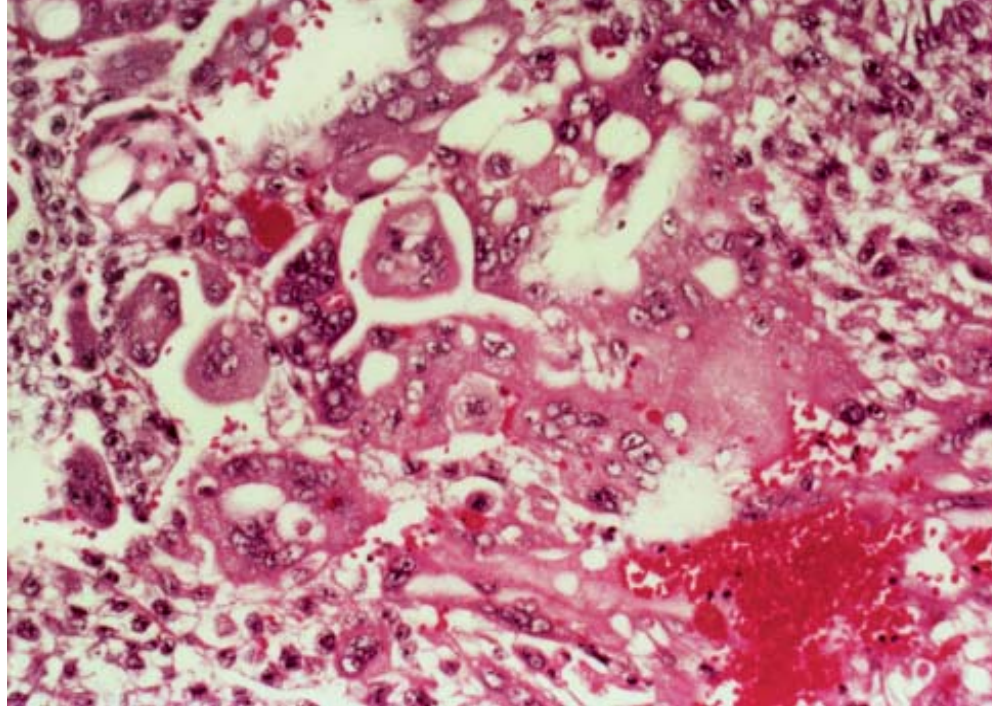
*Рис. 9.21.* Первинна хоріокарцинома шийки матки



*Рис. 9.22.* Хоріокарцинома матки і текалютеїнові кісти яєчників. Геморагічна некротична пухлина виповнює порожнину матки



**Рис. 9.23.** Хоріокарцинома матки. Примітивні стовпи трофобластних епітеліальних клітин. Стовпи цитотрофобласта оточені синцитіотрофобластом, який вистилає кістозні простори, вповнені кров'ю



Термін *атипова хоріокарцинома* застосовується в рідкісних випадках хоріокарциноми, коли деякі або всі пухлини складаються переважно з цитотрофобласта, проміжного трофобласта і ріденького синцитіотрофобласта. Ця структура може виявлятися в первинних або метастатичних пухлинах і, в деяких випадках, після хіміотерапії. Деякі або всі ці пухлини можуть бути ідентичними епітеліоїдній трофобластичній пухлині.

Хоріокарцинома звичайно інвазує міометрій і міометральні судини. Хоріокарцинома з виразними інфарктами може бути складною для гістологічної інтерпретації (часто вона представлена лише периферичною зоною пухлини, яка оточує великі зони некрозів).

*Диференційний діагноз* проводять з простим (недиференційованим) трофобластом, нормальним трофобластом ворсинок, проміжним трофобластом, вузлами плацентарної площини; негестаційною (зародковоклітинною) метастатичною хоріокарциномою; аденокарциномою ендометрія з трофобластичною диференціацією, хоріоангіокарциномою, іншими злжакісними епітеліальними і мезенхімальними пухлинами (можуть симулювати атипичну хоріокарциному). Диференційний діагноз базується на даних анамнезу (попередня вагітність, міхуровий занос), серологічній та імуногістохімічній

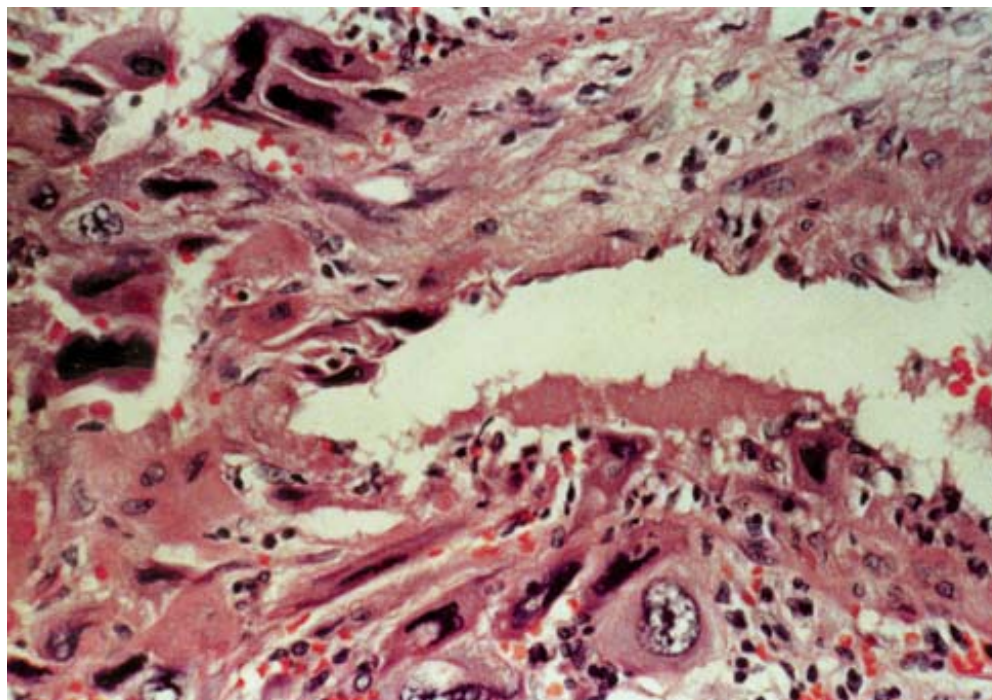
ідентифікації ХГ, інгібіну і плацентарного лактогену.

*Лікування.* Хірургічне лікування при хоріокарциномі проводиться лише за життєвими показаннями (загроза кровотечі) або при резистентності пухлини до хіміотерапії. Планова гістеректомія виправдана у хворих віком понад 40 років, за відсутності метастазів або у разі резистентності до хіміотерапії.

У хворих з неметастазуючою гестаційною трофобластичною пухлиною, а також з метастазуючою, але низького ризику (зі сприятливим прогнозом) проводять монохіміотерапію (метотрексат або актиноміцин D — дактиноміцин). Лікування триває до нормалізації рівня ХГ; після цього призначають ще 1–2 додаткових курси хіміотерапії. Рецидиви можливі в 5% випадків і звичайно не спостерігаються пізніше ніж через 6–12 місяців після лікування. Щотижневе дослідження рівня  $\beta$ -ХГ проводять до трьох послідовних нормальних його значень, потім — щомісячне дослідження рівня ХГ протягом 6–12 місяців, після чого дозволяють вагітність. Навіть за наявності рецидивів хіміотерапія є ефективною в 100% хворих при неметастазуючій гестаційній трофобластичній хворобі низького ризику.

З метою лікування гестаційної трофобластичної пухлини з поганим прогнозом використовують полі-

**Рис. 9.24.** Хоріокарцинома матки. Атипичний цитотрофобласт і синцитіотрофобласт, крововиливи. Великі ядра в клітинах синцитіотрофобласта



хіміотерапію (схема МАС: метотрексат, актиноміцин D і хлорамбуцил або циклофосфамід; СНАМОСА (гідроксисечовина, вінкрисин, метотрексат, циклофосфамід, актиноміцин D, доксорубіцин, кальцій фолінат); VP-16 (етопозид); ЕМА/СО (етопозид, метотрексат, актиноміцин D, циклофосфамід, вінкрисин (онковін)) на фоні моніторингу рівня ХГ у сироватці крові. Цикли повторюють кожні 9–14 днів, залежно від переносимості. Додаткові два курси хіміотерапії проводять після нормалізації рівня ХГ. Рецидиви можливі в 20 % випадків. При метастазах у мозок застосовують променеви терапію.

Після нормалізації рівня ХГ протягом 3 циклів його рівень визначають кожні 2 тижні протягом 3 місяців і потім щомісяця протягом 1 року; потім кожні 6 місяців протягом 5 років з метою виявлення пізніх рецидивів. Рентгенологічне дослідження грудної клітки повторюють кожні три місяці протягом першого року спостереження. Через 1 рік після досягнення нормалізації показників ХГ дозволяють вагітність. Наступна вагітність звичайно є нормальною. Пацієнтки, які одержували лікування актиноміцином D (дактиноміцином), мають збільшений ризик аномалій розвитку плода, тому обов'язковим є ранній ультразвуковий моніторинг. Після пологів контролюють рівень ХГ (можливість рецидивів). Плаценту піддають ретельному гістологічному дослідженню.

**Прогноз.** П'ятирічне виживання хворих після хіміотерапії для всіх стадій хоріокарциноми без метастазів дорівнює 80 %, з метастазами — 70 %. Несприятливими прогностичними факторами є рівень ХГ до лікування понад 100 000 МО/мл, метастази в печінку або в мозок, відстрочення хіміотерапії внаслідок запізнілої діагностики; інтервал понад 4 місяці після завершення попередньої вагітності.

Смерть настає від кровотечі, пов'язаної з метастазами, легеневої недостатності або несприятливих ефектів хіміотерапії.

**Хоріоангіокарцинома** — рідкісна пухлина, яка складається з негідропічних ворсинок, вистелених зло-

якісним трофобластом, асоційованим з судинною проліферацією ворсинок. Пухлина не має малігнізуючих наслідків для матері і новонародженого.

Нормальний проміжний трофобласт поділяється на 3 різні морфологічні та імуногістохімічні субтипи: проміжний трофобласт ворсинок (клітини проміжного трофобласта у трофобластичних стовпах) і 2 інших типи, які походять від першого: проміжний трофобласт місця імплантації і проміжний трофобласт хоріального типу.

До уражень проміжного трофобласта (змішаних трофобластичних уражень) належать збільшення плацентарної площини (синцитіальний ендометрит), а також вузли і диски плацентарної площини, які потребують диференціації з так званою трофобластичною пухлиною плацентарної площини.

## Трофобластична пухлина плацентарної площини

Це рідкісна форма гестаційної трофобластичної хвороби. Виникає переважно в репродуктивному віці (середній вік — 28 років), хоча можливі випадки розвитку хвороби і в постменопаузі.

**Клініка і діагностика.** Можуть спостерігатися аменорея, мено- і метрорагії, збільшення розмірів матки (до 8–16 тижнів вагітності). Нерідко захворювання може симулювати звичайну або завмерлу вагітність (*missed abortion*). При вишкрібанні матки часто трапляється її перфорація. В анамнезі хворих звичайно наявна попередня нормальна вагітність або, рідше, спонтанний аборт. Сироватковий рівень ХГ злегка підвищений у 45 % хворих, помірно підвищений — у 30 % пацієнток; у решті випадків рівень ХГ є нормальним. Менш часті симптоми можуть включати вірилізацію під впливом стромального гіпертекозу (дія підвищеного рівня ХГ), еритроцитоз або гіперпролактинемію, нефротичний синдром внаслідок хронічного синдрому ДВК (дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції).

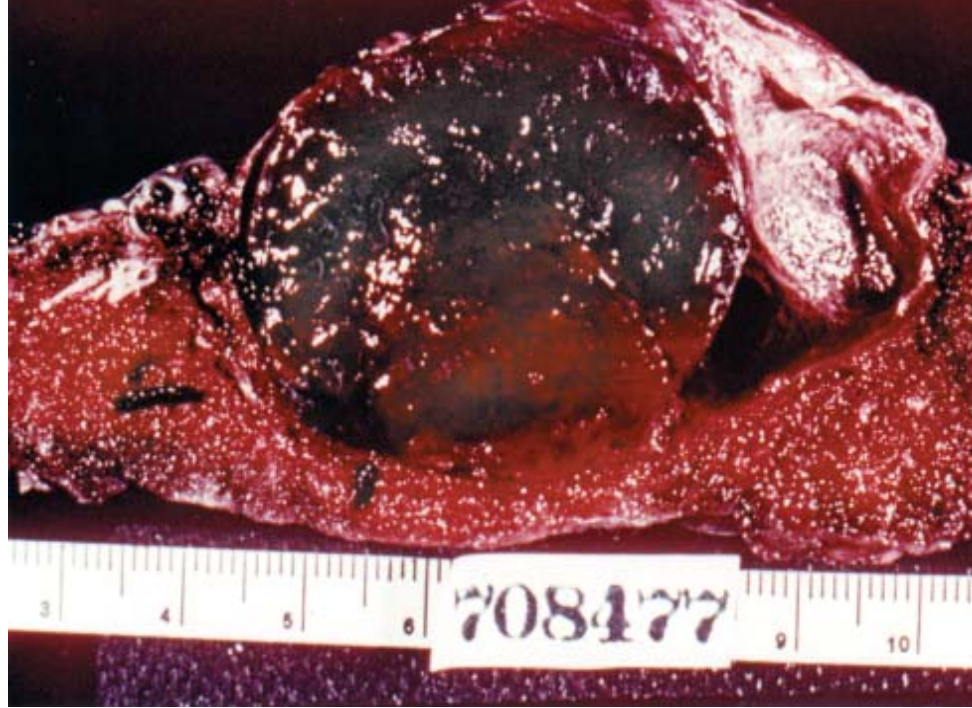
**Макроскопічне дослідження:** пухлинна маса звичайно поліпoidна, інколи виповнює порожнину матки або інфільтрує міометрій; можливі випадки перфорації міометрія. Поліпoidні маси часом розповсюджуються на шийку матки. Пухлина може бути чітко окресленою, але межу пухлини в міометрії звичайно тяжко розпізнати внаслідок дифузного збільшення матки. Рідко спостерігається кістозна трансформація пухлини та її розповсюдження на яєчники.

**Мікроскопічне дослідження:** трофобластична пухлина плацентарної площини складається переважно з багатограних, круглих або, інколи, веретеноподібних клітин проміжного трофобласта. Клітини можуть бути одно- або багатоядерними. Інколи багатоядерні клітини нагадують синцитіотрофобластні. Цитоплазма звичайно рясна, амфотільна, але може бути еозинотільною або світлою. Ядра варіюють від маленьких до великих, скручених, гіперхромних і брудних. Ядерця можуть бути виразними. Інколи помітні внутрішньоядерні включення. Мітотична активність звичайно не перевищує 2 мітотичних фігур у 10 полях зору, але інколи буває вище 5 мітозів у 10 полях зору. Типовими є аномальні мітотичні фігури.

Трофобластична пухлина плацентарної площини часто супроводжується міоінвазією. Міометральна

### Прогностична класифікація злоякісної гестаційної трофобластичної хвороби

- I. Неметастазуюча гестаційна трофобластична пухлина
- II. Метастазуюча гестаційна трофобластична пухлина: хвороба за межами матки
  - A. Сприятливий прогноз:
    1. Захворювання персистує менш ніж 4 місяці (короткотривале).
    2. Рівень  $\beta$ -ХГ до лікування менше 40 000 МО/мл.
    3. Відсутність попередньої хіміотерапії.
  - B. Несприятливий прогноз:
    1. Захворювання персистує понад 4 місяці (довготривале).
    2. Рівень  $\beta$ -ХГ до лікування понад 40 000 МО/мл.
    3. Виявлення позалегенових і позапіхвових метастазів (печінка, мозок).
    4. Незадовільні результати попередньої хіміотерапії.



**Рис. 9.25.** Хоріоангіома. Темно-червоні м'які пухлинні маси

інвазія представлена клітинними агрегатами або поодинокими клітинами, які локалізуються між м'язовими волокнами. Інколи пухлина має інвазивні краї і супроводжується гіалінізацією, як і типовий вузол плацентарної площини. Пухлина в 1/3 випадків досягає серозної оболонки матки і, інколи, ендочервіксу. Нерідко виявляється судинна інвазія пухлинними клітинами з відкладенням фібрину в судинній стінці та просвіті кровоносних судин. У прилеглому до пухлини ендометрії може спостерігатися децидуальна реакція та (або) Аріас–Стелли феномен. Ворсинки хоріона трапляються дуже рідко.

*Імуногістохімічне дослідження:* трофобластична пухлина плацентарної площини є імунореактивною до цитокератину, плацентарного лактогену та інгібіну і, лише фокально, до хоріонічного гонадотропіну. Проліферативний індекс Ki-67 є високим у 90% хворих.

*Диференційний діагноз* проводять зі збільшенням плацентарної площини (відсутня інвазія міометрія, низький проліферативний індекс Ki-67); з хоріокарциномою (геморагічні та некротичні маси, висока реактивність до ХГ, вищий проліферативний індекс Ki-67); епітеліоїдною лейоміосаркомою (гістоструктура, імунореактивність до десміну); світлоклітинною карцино-

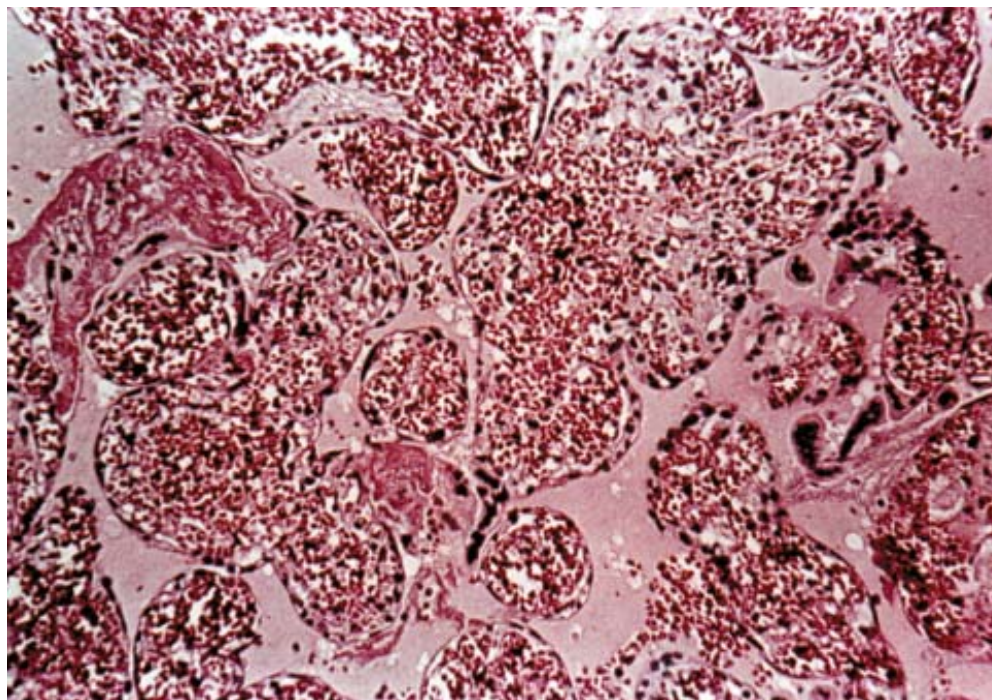
мою ендометрія і плоскоклітинною карциномою шийки матки з некрозами і гіалінізацією (за клінічними і лабораторними показниками, рівнем ХГ і плацентарного лактогену, типовою міоінвазією та судинною інвазією, імунореактивністю).

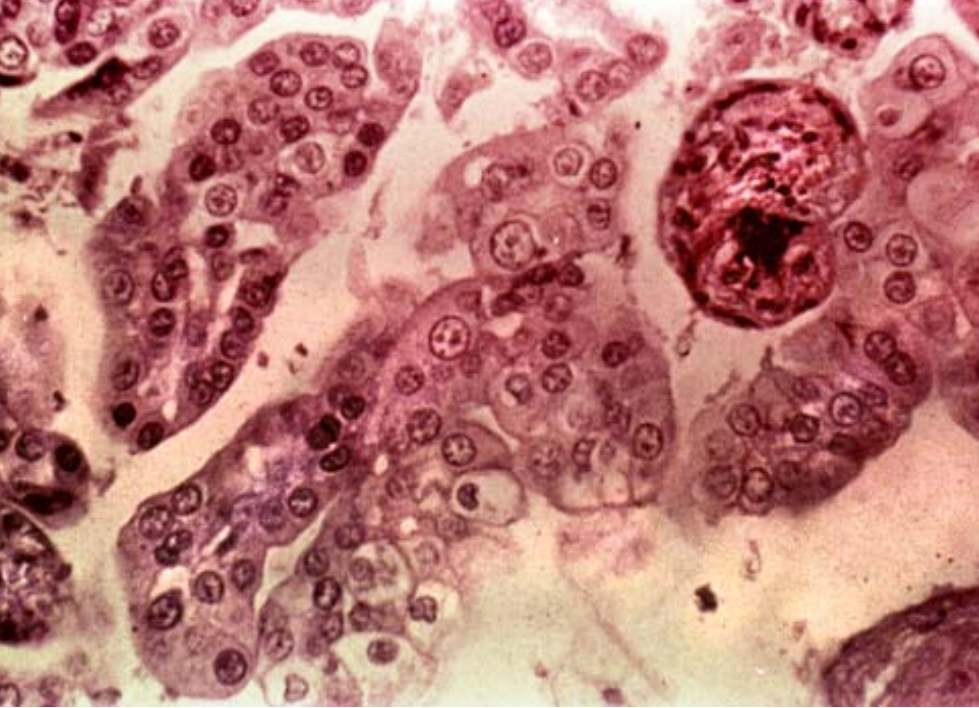
*Прогноз.* У 15–20% пацієток трофобластична пухлина плацентарної площини має злоякісну поведінку з метастазуванням у легені, печінку, центральну нервову систему. Злоякісні пухлини звичайно виявляють високу мітотичну активність (понад 4 мітози в 10 полях зору) і значно рідше — менший мітотичний індекс. Більш злоякісні пухлини характеризуються наявністю великих некротів і збільшенням кількості клітин зі світлою цитоплазмою.

*Лікування* полягає в екстирпації матки. Трофобластичні пухлини плацентарної площини звичайно є резистентними до хіміотерапії. При наявності метастазів застосовуються хіміотерапевтичні агенти.

**Епітеліоїдна трофобластична пухлина** (вузли проміжного трофобласта) — рідкісна трофобластична пухлина, яка утворюється проміжним трофобластом хоріального типу і має риси, відмінні від хоріокарциноми і трофобластичної пухлини плацентарної площини.

**Рис. 9.26.** Інфаркт у хоріоангіомі. Виразні капіляри серед фіброзної тканини з хоріальними стромальними клітинами





**Рис. 9.27.** Метастатична карцинома плаценти (можливо, метастаз раку молочної залози)

Клінічними симптомами можуть бути аномальні вагінальні кровотечі, підвищений рівень ХГ. В анамнезі більшості пацієнок є свідчення про недавню вагітність.

*Макроскопічне дослідження:* пухлина є солідною або кістозною, геморагічною, може локалізуватися в будь-якій частині матки і характеризується глибокою інвазією.

*Мікроскопічне дослідження:* пухлина нагадує низькодиференційовану карциному і має вузлові експансивні краї, оточені лімфоцитним інфільтратом. Уніформні круглі одноядерні клітини утворюють «гнізда» та смуги і містять еозинофільний гіаліновий матеріал. Некрози є частими. Мітотична активність становить 2 мітози в 10 полях зору. Пухлинні клітини звичайно є імунореактивними до цитокератину, ЕМА й  $\alpha$ -інгібіну і лише фокально — до плацентарного лактогену і ХГ.

*Диференційний діагноз* проводять з трофобластичною пухлиною плацентарної площини (інфільтративна смугоподібна структура, виразна судинна інвазія, більший ступінь плеоморфізму); плоскоклітинною карциномою шийки матки (містить кератин, відсутня імунореактивність до інгібіну і цитокератину 18); епітеліоїдно гладком'язовою пухлиною (містить компонент гладком'язових клітин; відсутня імунна реактивність до  $\alpha$ -інгібіну, плацентарного лактогену і хоріонічного гонадотропіну).

Епітеліоїдна трофобластична пухлина здатна до метастазування.

*Лікування* включає кюретаж, гістеректомію, хіміотерапію, або їх комбінацію.

**Плацентарний поліп** — поліпоїдний фрагмент затриманої в матці плацентарної тканини, який звичайно виявляється при вишкрібанні матки після пологів. Головним клінічним симптомом є аномальні маткові кровотечі. Затримка частин плаценти в матці виникає, можливо, внаслідок локального порушення або відстрочення інволюції плацентарного ложа.

При *мікроскопічному дослідженні* виявляють ворсинки, змішані зі згустками крові, фібрином і матково-плацентарними судинами.

**Хоріоангіома** — найчастіша доброякісна пухлина плаценти (трапляється в 1% усіх пологів).

*Клініка і діагностика.* Під час вагітності хоріоангіома може проявлятися ознаками плацентарної недостатності, багатоводдям, аномаліями розвитку плода, передчасними пологами.

*Макроскопічне дослідження:* пухлина є круглою, твердою або м'якою, геморагічною, інкапсульованою, червоно-пурпурного кольору, діаметром 5–6 см (рис. 9.25).

*Гістологічне дослідження:* виявляється високодиференційована капілярна структура доброякісного ендотелію і фіброзна тканина з хоріальними стромальними клітинами; нерідко спостерігаються інфаркти (рис. 9.26). Капіляри містять фетальні ядерні еритроцити. Асоційованою аномалією може бути одна артерія пуповини.

**Плацентарні метастази материнських пухлин** є дуже рідкісними вторинними пухлинами. Вони розповсюджуються гематогенним шляхом і виникають лише у разі дисемінованих злоякісних пухлин. Відповідно до частоти, метастази можуть бути представлені злоякісною меланою, раком молочної залози або бронхів (рис. 9.27).

При метастазах злоякісної меланоми ураження плаценти є видимим, має вигляд чорних або темно-коричневих вузлів різного розміру в тканині плаценти.

*Мікроскопічне дослідження:* виявляються широкі смуги клітин злоякісної меланоми в міжворсинковому просторі.

**Плацентарні метастази пухлин плода** є дуже рідкісними і спостерігаються при нейробластомі.

*Макроскопічне дослідження:* пухлина розміщується у великій блідій плаценті, маса якої досягає 1 кг.

При *гістологічному дослідженні* виявляються пробки нейробластоматозних клітин у фетальних судинах ворсинок.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Запорожан В. М.* Акушерство і гінекологія: В 2-х кн. — Кн. 2. Гінекологія. — К.: Здоров'я, 2000. — 312 с.
2. *Запорожан В. М., Цегельський М. Р.* Акушерство і гінекологія. — К.: Здоров'я, 1996. — 240 с.
3. *Онкологія* / За ред. Б. Т. Білинського, Ю. М. Стернюка, Я. В. Шпарика. — Львів: Медицина світу, 1998. — 272 с.
4. *Цегельський М.* Непухлинні й пухлинні епітеліальні ураження зовнішніх жіночих статевих органів // Лікар. вісник (Journal of the Ukrainian Medical Association of North America). — 1996. — Vol. XLIII, N 2. — P. 94-97.
5. *Bychkov V., Isaacs J. H.* Pathology in the Practice of Gynecology. — Mosby, 1995. — 504 p.
6. *Clement P. B., Young R. H.* Atlas of Gynecologic Surgical Pathology. — W. B. Saunders Company, 2000. — 507 p.
7. *Comprehensive Gynecology* / N. A. Stencnever, W. Droegemueller, A. L. Herbst, D. R. Mishell. — Mosby, 2001. — 1325 p.
8. *Gompel C., Silverberg S. G.* Patology in Gynecology and Obstetrics. — J. B. Lippincott Company. — Philadelphia, 1994. — 700 p.
9. *Heller D. S., Stone M. L.* Atlas of Gynecologic Histopathology. A Concise Review. — Little, Brown and Company, 1992. — 172 p.
10. *Kurman R. J.* Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. — Fourth Ed. — Springer-Verlag, 1994. — 1280 p.
11. *Netter F. H.* The Ciba Collection of Medical Illustrations. — Vol. 2. Reproductive System. — CIBA, 1984. — 288 p.
12. *Stenchever M. A.* Atlas of Clinical Gynecology. — Vol. II. Gynecologic Pathology. — Appleton @ Lange, 1998. — 315 p.
13. *Tindall V. R.* Color Atlas of Clinical Gynecology. — Year Book Medical Publishers, Inc 35 East Wacker Drive. — Chicago, 1981. — 131 p.
14. *Tung Van Dinh.* Syllabus of gynecologic pathology with clinical correlations. — University of Texas Press, Austin, 1990. — 170 p.
15. *Voet R. L.* Color Atlas of Obstetrics and Gynecologic Pathology. — Mosby-Wolfe, 1997. — 226 p.
16. *Woodruff J. D., Angtuago T. L., Parmley T. H.* Atlas of Gynecologic Pathology. — Raven Press, New York, 1993. — 459 p.
17. *Robboy S. J., Anderson M. C., Russel P.* Pathology of the Female Reproductive Tract. — Churchill Livingstone, 2002. — 929 p.

# ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК

- Аборт** гідропічний 289, 290  
 — індукований 179  
 — мимовільний 108  
 — спонтанний 296  
 — трубний 180  
 — штучний 108, 179  
 — який не відбувся 286, 296  
**Абсцес** 11, 178  
 — бартолінової залози 18, 42  
 — Монро 29, 30  
 — прихований 111  
 — тазовий 172  
 — тубооваріальний 106, 111  
 — — маткової труби 171, 172, 173  
 — — яєчника 201, 202  
**Аденоз вагінальний** 54, 58, 61, 64  
**Аденокарцинома** 37, 42, 80, 89, 120, 178, 182, 221, 256  
 — високодиференційована вйчастозалозиста 90, 124  
 — ендометріодна 90, 118, 119, 122, 148, 184, 226  
 — ендометрія 106, 107, 114, 119, 121, 259  
 — *in situ* 88, 117  
 — мезонефральна 91  
 — метастатична підшлункової залози 279  
 — мікроінвазивна 88, 89  
 — муциозна 89, 90, 126, 230, 277, 278  
 — перснеклітинна 91  
 — світлоклітинна 61, 91, 125, 234, 278  
 — секреторна 126  
 — серозна 91, 124, 148, 184  
 — сітки яєчника 274  
 — шийки матки 68, 89  
**Аденома сітки яєчника** 274  
**Аденоміоз** 95, 118, 156, 161, 165  
**Аденоміома матки** 151, 165, 166  
 — широкої зв'язки 189  
**Аденосаркома** 149, 185, 189, 235, 276  
**Аденофіброма** 235, 237, 241  
 — ендометріодна 185, 221, 231  
 — мюллерова 151  
 — серозна 185, 221  
**Акантоз яєчника** 211  
**Акрохордон див. Папілома плоскоклітинна**  
**Актиномікоз** 70, 103, 202  
**Ангіоміксма агресивна** 26  
**Ангіоміофібробластома** 26  
**Ангіосаркома** 152  
**Ангіофіброма клітинна** 26  
**Ановуляція** 103, 114, 118, 193, 210, 216  
 — хронічна 200, 209, 211  
**Аномалії жіночого репродуктивного тракту** 6, 50  
 — мюллерові 93, 156, 171, 216  
 — розвитку вульви 6  
 — — піхви 50, 54  
 — — шийки матки 66  
 — — яєчника 200  
**Атипія клітинна** 32, 114, 129, 138, 235, 278, 293  
 — койлоцитарна 16, 75  
 — післяпроменева 70  
 — постменопаузальна плоскоклітинна 77  
 — ядерна 17, 145, 225, 235, 261, 262, 263, 265, 272, 288  
**Атрофія ендометрія** 103  
  
**Вагініт атрофічний (постменопаузальний)** 53  
 — емфізематозний (цервікокольпіт) 51  
 — кандидозний 52  
 — кондилломатозний 54  
 — трихомонадний 51  
 — у дівчаток (вульвовагініт) 13, 21, 53  
 — хронічний 53  
**Вагіноз бактеріальний** 51  
 — цитолітичний (цитоліз Додерляйна) 52  
**Вагітність ектопічна (позаматкова)** 159, 171, 178, 179, 182, 198, 291  
 — трубна 177, 178  
 — яєчникова 214  
**Варикоз вульви** 21  
**Виразки** 9, 12, 28, 35, 38, 44, 45, 53, 70, 108  
**Вірус імунodefіциту людини** 13, 32, 74  
 — папіломи людини 14, 32, 37, 42, 67, 92  
**Внутрішньоматкова спіраль** 103, 106, 109, 111, 170, 179, 202, 214  
**Вузол стромальний ендометрія** 142  
 — плацентарної площини 297  
  
**Гангрена** прогресуюча бактеріальна синергічна 18  
**Гемангіома вульви** 21  
 — маткових труб 181  
 — яєчника 276  
**Гематосальпінкс** 176  
**Гермафродитизм справжній** 201  
**Герпес генітальний** 12, 53, 70  
**Гідатида Morgagni** 187  
**Гідраденіт гнійний** 11  
**Гідраденома папілярна** 22  
**Гідросальпінкс** 176  
**Гідроцеле** 8  
**Гінандробластома** 261, 268

Гіперкератоз 17, 24, 28, 30, 35, 41  
Гіпернефрома 46  
Гіперплазія 190, 287  
— гілюсноклітинна 214  
— ендометрія 114, 118, 259, 275  
— — атипова 108, 115, 148  
— — поліпоїдна 112  
— — проста 114  
— — складна 115  
— епітелію 9, 28  
— — трубного 180  
— залозиста 68, 88  
— мікрозалозиста 64, 70  
— плоскоклітинна вульви 27, 28, 38  
— псевдокарциноматозна 24, 180  
— стромальна 213, 263  
Гіпертекоз стромальний 200, 212, 262, 270, 296  
— фолікулярний 212  
Гістіоцитоз злоякісна фіброзна 152, 189, 235  
Гліоматоз перитонеальний 252  
Гонадобластома 216, 261, 268, 272  
Гонадотропін менопаузальний 106, 179  
— хоріонічний 101, 106, 179, 199, 206, 244, 284, 287, 295, 298  
Гонадотропін-релізинг-гормон 106, 133, 138, 165, 199, 209, 212, 246  
Гонорея 74  
Гранульома 175, 178, 180, 202  
— казеозна 12, 177  
— кератинова 151  
— саркоїдоподібна 215  
— пахвинна 8, 9, 10

**Дерматози** вульви 27, 29

Децидуальна оболонка 102, 109, 180, 282, 283  
Діетилstilьбестрол (ДЕС) 50, 54, 56, 61, 66, 91, 93, 171  
Дисгермінома 201, 237, 243, 244, 249, 251, 272  
Дисплазія див. *Неоплазія інтраепітеліальна*  
ДНК 15, 32, 74, 86, 217, 285  
— плоідність 262  
— — при плоскоклітинному раку шийки матки 86, 88  
— — при раку ендометрія 124

**Ендометрит** актиномікозний 110

— герпетичний 110  
— гострий 108  
— локальний некротизуючий 111  
— постменопаузальний 110  
— туберкульозний 109  
— уреоплазмозний 109  
— хронічний 109  
— цитомегаловірусний 110  
Ендометріоз 54, 93, 156, 179, 188, 217  
— перитонеальний 159  
— пупка 160  
— стромальний 73, 164  
— шийки матки 72, 159  
— широкої зв'язки 188  
— яєчників 159  
Ендосальпінгоз 165, 224  
Ентеробіоз 202

Епендимома широкої зв'язки 188  
— яєчника 234, 258, 275

**Занос міхуровий** 185, 206, 275, 285

— інвазивний 291  
— персистуючий 290  
— повний 287  
— частковий 287, 288  
Залишки адреналові 159  
— адренокортикальні 187, 189  
— Вальтардові 54, 68, 91, 159, 168, 169, 239  
— ембріональні 157, 168, 186  
— мезонефральні 190, 200, 201  
Залози апокринні 5, 11, 22  
— бартолінові 5, 6, 8, 37  
— гіперсекреторні 102  
— еккринні 5, 36  
— ендометріальні 93, 99, 103, 107, 112, 114, 151, 165, 235, 281  
— ендометріюідні 164  
— ендocerвікальні 68, 71, 72, 75, 77, 91, 154  
— епітеліальні інклюзійні 230, 231, 239  
— муцинозні 237, 238  
— сальні 5, 18, 36, 68, 255  
— скенові (парауретральні) 5, 6, 20, 42, 68, 255  
Зміни ендометрія післяродові 102  
— посткюретажні 111  
— ятрогенні 103

**Імплантація** 72, 93, 100, 101, 102, 156, 157, 176, 178, 215

Інсулінорезистентність 210  
Інфаркт кіст широкої зв'язки матки 187  
— міоми 135  
— плаценти 284, 298  
— яєчника 215  
Інфекція абортівна 15  
— бактеріальна 11, 171, 172, 201  
— вагінальна 50, 52  
— герпесвірусна 32, 110  
— герпетична 70  
— грибкова (мікотична) 202  
— змішані інфекції 18  
— кандидозна 53  
— папіломавірусна 14, 16, 70, 74  
— піогенна 18  
— тазова 11, 108, 109, 201  
— трихомонадна 51, 53, 69

**Кальцифікація** ідіопатична 215, 232, 238

— міоми 135  
— фокальна 284  
Канцероматоз 139  
Карункула сечівника 24  
Карциноід інсулярний 257  
— метастатичний 279  
— муцинозний 258  
— струмальний 258  
— трабекулярний 257  
Карцинома аденоїдна базальна 91  
— аденокістозна 91, 275  
— аденосквамозна 42, 91, 124, 256

— базалоїдна 275  
 — верукозна 41, 86, 128  
 — дрібноклітинна яєчників гіперкальціємічного типу 241, 274  
 — — пульмонарного типу 241, 275  
 — гепатоїдна 257, 275, 279  
 — гепатоцелюлярна 248, 279  
 — ембріональна 64, 243, 245, 248, 251, 274  
 — ендометріоїдна 128, 164, 184, 234, 240, 248, 261, 266, 278, 279  
 — залозисто-кістозна 42  
 — *in situ* 182, 184, 235, 256  
 — мікроінвазивна 80, 225  
 — муцинозна 227, 257, 279  
 — недиференційована яєчників 217, 235, 240, 256, 261, 275  
 — нейроендокринна великоклітинна 92  
 — — дрібноклітинна 42, 92, 241  
 — папілярно-альвеолярна 184  
 — перехідно-клітинна 42, 241, 262  
 — плоскоклітинна 128, 239, 255  
 — — бородавчаста 86  
 — саркоматоїдна 149, 235, 241  
 — серозна 217, 225, 241  
 — склоклітинна 91  
 — тубооваріальна 182  
 Карциносаркома 147, 228  
 Карцинофіброма мюллерова 149  
 Кіста бартолінової залози 18, 26, 42  
 — дермоїдна яєчника 189, 248, 252, 253  
 — ендометріоїдна 54, 158, 164, 165  
 — епідермальна вульви 18  
 — епідермоїдна яєчників 239  
 — епітеліальна інклюзійна 54, 159, 221  
 — жовтого тіла 204, 215  
 — з ектопічної тканини грудної залози 20  
 — інклюзійна 153, 220  
 — мезонефральна вульви 20  
 — — гартнерової протоки 54  
 — мезотеліальна вульви 20  
 — муцинозна вульви 20  
 — — піхви 54  
 — наботіві 69, 72  
 — параоваріальна 187  
 — прості 215  
 — сальної залози 18  
 — сітки яєчника 274  
 — фолікулярні 190, 195, 200, 203, 211, 215  
 — текалютеїнові 200, 206, 286, 290, 293  
 — широкої зв'язки матки 187  
 Клітини Панета 228, 266  
 Койлоцитоз 15, 34, 38, 41, 75  
 Кондиломи гострокінцеві вульви 14, 38, 41  
 — — піхви 53  
 — плоскі 35  
 — типові 17  
 — широкі 9  
 Контрацептиви комбіновані оральні 90, 106, 138, 179, 182, 193, 204, 206, 212, 285  
 Котиледони 282  
 Криптоменорея 50

**Лейкемія** 185, 243, 258, 277, 280  
 Лейоміома вульви 27, 46  
 — матки 129  
 — — атипова 137  
 — — з судинною інвазією 138  
 — — клітинна 137  
 — — мітотично активна 138  
 — піхви 57  
 — шийки матки 73  
 — широкої зв'язки 132, 181, 189  
 — яєчника 228, 263, 276  
 Лейоміоматоз 129  
 — внутрішньосудинний 138, 276  
 — дисемінований перитонеальний 139, 165  
 — дифузний 138, 276  
 Лейоміосаркома 46, 57, 64, 92, 137, 140, 185, 189, 276  
 Лишай плоский 29  
 — простий хронічний 30  
 — склерозний 27, 35  
 Лімфангіома 274, 276  
 — вульви 22  
 — маткових труб 181  
 Лімфома 241, 245, 277  
 — злоякісна 46, 154, 185, 244, 258, 275, 280  
 Лімфопатія венерична 8, 9, 10  
 Ліпофіброма 24  
 Ліпосаркома 46, 148, 152, 189  
 Лютеома вагітності 208, 257, 262  
 — стромальна 270  
**Малакоплакія** 53, 111, 188, 202  
 Маси еозинофільні 135  
 — маткоподібні придаткові 216  
 — поліпоїдні 144, 235, 237, 296  
 Мезотеліома 139, 180, 186, 280  
 — злоякісна 226, 274  
 Меланоз перитонеальний 253  
 Меланома 64, 258, 261, 277  
 — злоякісна 45, 153, 256, 262, 280, 298  
 — *in situ* 45  
 Менструація 101, 245, 261  
 — ретроградна 156  
 Метоплазія в'язчаста (трубна) 106, 108, 164, 180  
 — гладком'язова 164, 216, 276  
 — епітеліальна ендометрія 106  
 — муцинозна 106, 107, 126, 164, 180  
 — папілярна синцитіальна 108  
 — перехідно-клітинна 180  
 — плоскоклітинна 47, 54, 68, 164, 169, 180, 232, 275  
 — — ендометрія 106, 107  
 — — епітелію 20, 67, 94, 202  
 — — шийки матки 68  
 — світлоклітинна 106  
 — цвяхоклітинна 106, 164  
 Метастази гематогенні 149, 252  
 — плацентарні материнських пухлин 298  
 — пухлин плода 298  
 Метотрексат 180, 295  
 Міксома 265  
 Міксосаркома 235  
 Міома матки див. *Лейоміома*  
 Моллюск контагіозний 17



- Набряк** вульви 10, 21  
— маткової труби 171, 175  
— піхви 51, 56  
— строми 57, 69, 80, 109, 172  
— яєчника 213, 215, 263, 265  
**Невус** пігментний 44  
**Нейробластома** 258, 280, 298  
**Нейрофіброматоз** 276  
**Нейрофібросаркома** 46  
**Неоплазія інтраепітеліальна вагінальна** 58  
— вульви неплоскоклітинна див. *Хвороба Педжета, Меланома in situ*  
— вульви плоскоклітинна 32  
— — базалоїдна 34  
— — бородавчаста 34  
— — високодиференційована 35  
— — дисплазія легка 32  
— — — помірна 32  
— — — тяжка 34  
— цервікальна 73  
— — дисплазія легка 75  
— — — помірна 75  
— — — тяжка 77
- Овотестис** 201  
**Овуляція** 197  
— стимуляція овуляції 106, 179, 208, 216  
**Онкоцитоматоз** 275  
**Оофорит автоімунний** 215  
— гострий 201  
— ксантогранулематозний 202  
— сифілітичний 202  
— хронічний 202  
**Остеосаркома** 147, 148, 152, 276
- Папілома** 181  
— плоскоклітинна (акрохордон) 24  
— серозна поверхнева 215, 221  
— — погранична 221  
**Папіломатоз вестибулярний** 17  
**Парагангліома** 27, 257, 275  
**Піосальпінкс** 171, 176  
**Поліембріома** 249  
**Поліп ендометрія** 112, 151, 181  
— ендометріодний 181  
— ендоцервікальний 71, 149  
— плацентарний 298  
— фіброепітеліальний вульви 24  
— — піхви 56, 64  
**Пролапс субмукозної лейоміоми** 132  
— фаллопіївх труб 56  
**Проліферація гладком'язових клітин** 129, 135, 161  
— гранульозоклітинна при вагітності 209  
— ендометріальних залоз 93, 97  
— ендометрія 114  
— ендотелію 9, 11  
— інтраепітеліальна плоскоклітинна 73  
— мезенхімальна 141  
— мезотеліальна 169, 215  
— міоми 130  
— неспецифічна піхви 50  
— поверхнева стромальна 215
- Псевдоміксома очеревини** 164, 181, 227, 229, 231, 241, 278  
**Псоріаз** вульви 29  
**Пухлини аденоматоїдні** 139, 152, 180, 274  
— апендикулярні 231, 278  
— **Бреннера** 188, 220, 227, 234, 237, 241, 256, 257  
— **Вільмса** 153  
— гранульозоклітинні 189, 234, 257, 266, 269, 279  
— — дорослого типу 259  
— — ювенільного типу 237, 249, 261  
— гранулярно-клітинна пухлина див. *Шваннома*  
— групи текома-фіброма 262  
— ендодермального синуса 64, 243  
— ендометріодні яєчників 231  
— епітеліодна гладком'язова пухлина 139  
— — трофобластична 297  
— жовткового мішка 46, 153, 189, 234, 237, 244, 246, 251, 274  
— з мікроінвазією в строму 223, 225  
— злюкисні змішані мюллерові 146, 147, 149, 185, 234, 262  
— змішані епітеліальні яєчників 240  
— — епітеліально-мезенхімальні широкої зв'язки 189  
— карциноїдні 278  
— **Крукенберга** 237, 257, 263, 66, 276, 279, 280  
— **Лейдига** 270  
— маткові, які нагадують яєчникові строми статевого тяжа 146  
— мезенхімальні вульви 27  
— метастатичні жіночого генітального тракту 279  
— — жовчного міхура і жовчовивідних шляхів 279  
— — матки 155  
— — яєчника 280  
— можливого вольфового походження 188, 234, 266, 274, 275  
— муцинозні 227  
— — ендоцервікальноподібні пограничні 230  
— — інтестинальні пограничні 228, 230  
— нейроектодермальні 148, 252, 256, 258  
— перснеподібна стромальна пухлина 264  
— поверхневі епітеліально-стромальні 217, 220, 237, 239, 240,  
— сальні яєчника 256, 258  
— світлоклітинні 235, 276  
— **Сертолі-клітинні** 234, 261, 265, 279  
— **Сертолі** — **Лейдига-клітинні** 224, 234, 258, 265, 268, 274, 277, 279  
— склерозивна стромальна пухлина 264  
— стероїдоклітинні 189, 259, 262, 269  
— — некласифіковні 271  
— строми статевого тяжа 189, 259  
— — з кільцеподібними трубочками 268  
— — некласифіковні 269  
— — — зародковоклітинні 274  
— тиреоїдні 256  
— трофобластична пухлина плацентарної площини 296
- Рабдоміома** 27, 64  
**Рабдоміосаркома** 46, 147, 152, 189, 228, 235, 276, 280  
— ембріональна 64, 152, 189  
**Рак базалоїдний** 38, 148  
— бартолінової залози 42

- вульви інвазивний 37
- базально-клітинний 44
- мікроінвазивний 37
- плоскоклітинний 37
- ендометріодний 211
- ендометрія 106, 118, 211, 276
- кишки 278
- маткової труби 182, 184, 186, 276, 279, 280
- молочної залози 216, 261, 276, 279, 298
- піхви інвазивний 59
- плоскоклітинний 59
- шийки матки 73, 82, 279, 280
- дрібноклітинний 86
- з диференціацією залоз 89
- зроговілий 86
- інтраепітеліальний *in situ* 77
- незроговілий 86
- ранній інвазивний плоскоклітинний 80
- шлунка 277
- яєчників 165, 276, 216
- недиференційований 240
- Реакція Аріас-Стелли 64, 68, 88, 89, 91, 102, 103, 161, 170, 297
- Вассермана 9, 53
- десмопластична 121
- децидуальна 106, 157, 160, 209, 297
- ектопічна 209
- псевдодецидуальна 94
- Рейнке кристали 193, 200, 262, 266, 271
- Розлади гастроінтестинальні 172, 217
- гормональні 101
- дизуричні 172, 217
- кардіоваскулярні 211
- менструальні 171
- проліферативні 129
- циркуляторні 21
  
- Сальпінгіт** актиномікозний 178
- вузлуватий істмічний 177, 179, 180
- гострий 171, 201
- ліпогранулематозний 178
- туберкульозний 177, 180
- фолікулярний 175
- хронічний 172, 180
- Саркоїдоз 203
- Саркома 37, 46, 152, 226, 256
- ендометріальної строми 143, 165, 189, 235, 262, 279, 280
- високого ступеня злоякісності 145, 149, 235
- низького ступеня злоякісності 213, 265
- яєчника 276
- Семінома 243, 245, 274
- Синдром ГАІР-АН 211, 212
- гіперстимуляції яєчників 208
- гіпертензивний 275
- *Gorlin's* 263
- дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції 290, 296
- едематозного яєчника 200
- залишків яєчника 215
- зростаючої тератоми 252
- карциноідний 227, 279, 257, 258, 263, 278
- Кушинга (Іценко — Кушинга) 212, 271
- *Mafucci* 263
- *McCune* — *Albright* 203
- Мейгса 256, 263, 276
- *Nelson* 187
- «нерухомих війок маткових труб» 170
- передчасного виснаження яєчників 215
- *Peutz* — *Jeghers* 265, 268, 269
- полікістозних яєчників 200, 209
- резистентних яєчників 214
- Рокитанського — Кюстнера — Гаузера 50
- Тернера (Шерешевського — Тернера) 200, 276
- *Zollinger* — *Ellison* 227
- Синцитіотрофобласт 244, 249, 250, 262, 281, 287, 293
- Сифіліс вульви 8, 9
- піхви 53
- Сітка яєчника 190, 192
- Строма ендометрія 94, 160, 177, 188
- кори яєчника 192, 209
- маткової труби 175, 176
- статевого тяжа 189, 259, 269
- фіброзна 188, 245, 248, 271, 276
- шийки матки 66
- Струма яєчника 256
  
- Тамоксифен** 106, 164, 165
- Текома 189, 262
- з мінімальними елементами статевого тяжа 262
- лютеїнізована 213, 262, 264
- зі склерозивним перитонітом 263
- типова 262
- Терапія антибактеріальна 172, 176, 201, 202
- гормональна 113, 165
- гормонозамісна 106
- променева 41, 42, 64, 241, 243, 245, 256, 275
- протитуберкульозна 178
- Тератома зріла із вторинною пухлиною 255
- кістозна 243, 253
- солідна 253
- монодермальна 256, 259
- незріла 185, 235, 243, 251, 274, 276
- трубна 185
- фетиформна 256
- Тіло біле 198
- жовте вагітності 199
- менструальне 197
- матки 93
- фіброзне 200
- Тільця *Call* — *Exner* 257, 259, 261, 262, 266
- Донована 10
- інклюзійні 17
- псамомні 124, 125, 180, 184, 202, 216, 221, 226
- *Schiller* — *Duval* 262
- *Michaelis* — *Gutmann* 91, 111, 202
- Тканина гетерогенна мезодермальна 185
- гетеротопічна 156
- грануляційна вульви 10, 22
- піхви 56
- жирова 24, 193, 235
- ектопічна 20
- децидуальна 209
- кори надниркових залоз 193
- простати 200
- мезенхімна 146

## Предметний покажчик

— сполучна 5, 168, 169, 181, 195, 198, 202, 264  
Трофобласт 180, 281, 282, 284, 287, 293, 295, 296  
Туберкульоз вульви 11  
— ендометрія 12  
— маткових труб 12, 177, 180  
— яєчника 202, 253

### **Фасціїт некротизуючий 17**

Фіброма 24, 129, 189, 213, 220, 261, 263, 276  
Фіброматоз яєчника 213  
Фіброміома див. *Лейоміома*  
Фібросаркома 64, 148, 228, 263, 276

### **Хвороба гестаційна трофобластична 185, 206, 208, 215, 275, 284,**

— — рецидивна 291  
— Педжета 32, 35, 46, 256  
— — інвазивна 36  
Хондросаркома 148, 152, 235, 276  
Холангіокарцинома 279  
Хоріоангіокарцинома 295, 296  
Хоріоангіома 298  
Хоріокарцинома атипова 295  
— вульви 46, 291  
— маткової труби 185  
— широкої зв'язки 185, 189

— яєчника 244, 250, 274, 280

### **Цервіцит гострий 68**

— сифілітичний 70  
— туберкульозний 70  
— хламідійний 69  
— хронічний 69  
— цитомегаловірусний 70  
Цикл ановуляторний 200  
— менструальний 96, 170  
— яєчниковий (оваріальний) 193  
Цистаденокарцинома муциозна 229, 278, 279  
— серозна 225  
Цистаденома 165, 181  
— ендометріюїдна 231  
— муциозна 227, 278, 279  
— серозна 188, 221, 241  
— сітки яєчника 274  
Цистаденофіброма маткової труби 185  
— серозна 221  
— — погранична 223  
Цитомегаловірус 13, 70  
Цитотрофобласт 250, 281, 284, 287, 293

### **Шваннома 22, 276**

Шистосоміаз 202

## ЗМІСТ

|   |    |  |     |
|---|----|--|-----|
| Список умовних скорочень .....  | 3  | Інвазивний рак шийки матки<br>з диференціацією залоз .....               | 89  |
| Вступ .....   | 4  |  |     |
| <b>Розділ 1. ВУЛЬВА</b> .....   | 5  | <b>Розділ 4. ТІЛО МАТКИ. ЕНДОМЕТРІЙ</b> .....                            | 93  |
| Ембріологія .....   | 5  | Ембріологія .....  | 93  |
| Анатомія та гістологія .....  | 5  | Анатомія та гістологія .....   | 93  |
| Захворювання вульви .....   | 8  | Захворювання ендометрія .....  | 108 |
| Непухлинні ураження .....   | 8  | Запальні й репаративні процеси .....                                     | 108 |
| Кісти .....   | 18 | Гіперпластичні захворювання .....  | 114 |
| Циркуляторні розлади .....  | 21 | Рак ендометрія .....   | 118 |
| Доброякісні пухлини .....   | 21 |  |     |
| Непухлинні епітеліальні захворювання ..                               | 27 | <b>Розділ 5. МЕЗЕНХІМАЛЬНІ ПУХЛИНИ</b>                                   |     |
| Пухлинні інтраепітеліальні<br>захворювання .....                      | 32 | <b>МАТКИ</b> .....   | 129 |
| Злоякісні пухлини .....   | 37 | Пухлини з гладкої м'язової тканини .....                                 | 129 |
| Інвазивний рак .....  | 37 | Лейоміома .....  | 129 |
| Пігментні ураження .....  | 44 | Лейоміосаркома .....   | 140 |
|   |    | Стромальні пухлини .....   | 141 |
| <b>Розділ 2. ПІХВА</b> .....  | 47 | Стромальний вузол ендометрія .....                                       | 142 |
| Ембріологія .....   | 47 | Саркома ендометріальної строми .....                                     | 143 |
| Анатомія та гістологія .....  | 47 | Змішані мюллерові пухлини .....  | 146 |
| Захворювання піхви .....  | 50 | Рідкісні саркоми .....   | 152 |
| Запальні захворювання .....   | 50 | Змішані первинні пухлини .....   | 152 |
| Пухлиноподібні утворення .....  | 54 | Ураження матки при гемопоетичних<br>і гістіоцитарних захворюваннях ..... | 154 |
| Доброякісні пухлини .....   | 56 |  |     |
| Злоякісні пухлини .....   | 58 | <b>Розділ 6. ЕНДОМЕТРІОЗ І АДЕНОМІОЗ</b> .....                           | 156 |
| Вагінальна інтраепітеліальна<br>неоплазія .....                       | 58 | Ендометріоз .....  | 156 |
| Інвазивний рак .....  | 59 | Аденоміоз .....  | 165 |
| Плоскоклітинний рак .....   | 59 |  |     |
| Світлоклітинна аденокарцинома .....                                   | 61 | <b>Розділ 7. МАТКОВІ ТРУБИ</b>   |     |
| Ембріональна рабдоміосаркома .....                                    | 64 | <b>І ШИРОКА ЗВ'ЯЗКА</b> .....  | 168 |
|   |    | Ембріологія .....  | 168 |
| <b>Розділ 3. ШИЙКА МАТКИ</b> .....                                    | 66 | Анатомія та гістологія .....   | 168 |
| Ембріологія .....   | 66 | Захворювання маткових труб .....   | 171 |
| Анатомія та гістологія .....  | 66 | Запальні захворювання .....  | 171 |
| Захворювання шийки матки .....  | 68 | Трубна вагітність .....  | 178 |
| Запальні захворювання .....   | 68 | Пухлиноподібні стани<br>і доброякісні пухлини .....                      | 180 |
| Доброякісні пухлини<br>і пухлиноподібні стани .....                   | 70 | Рак маткової труби .....   | 182 |
| Злоякісні пухлини .....   | 73 | Захворювання широкої зв'язки матки ...                                   | 186 |
| Інвазивний плоскоклітинний рак<br>шийки матки та його попередники ... | 73 | Пухлиноподібні ураження .....  | 186 |
|   |    | Пухлини широкої зв'язки матки .....                                      | 188 |

|  |     |   |     |
|--|-----|---|-----|
| Епітеліальні пухлини<br>мюллерового типу .....       | 188 | Ендометріюїдні пухлини .....                                      | 231 |
| Пухлини м'яких тканин широкої<br>зв'язки .....       | 188 | Злоякісні змішані мезодермальні<br>пухлини .....                  | 235 |
| <b>Розділ 8. ЯЄЧНИК</b> .....                        | 190 | Світлоклітинні пухлини .....                                      | 235 |
| Ембріологія .....                                    | 190 | Перехідно-клітинні пухлини .....                                  | 237 |
| Анатомія та гістологія .....                         | 190 | Плоскоклітинні пухлини .....                                      | 239 |
| Захворювання яєчників .....                          | 201 | Змішані епітеліальні пухлини<br>яєчників .....                    | 240 |
| Запальні захворювання .....                          | 201 | Недиференційована карцинома .....                                 | 240 |
| Бактеріальні інфекції .....                          | 201 | Ведення хворих з пухлинами<br>яєчників .....                      | 241 |
| Паразитарні захворювання .....                       | 202 | Зародковоклітинні (герміногенні)<br>пухлини .....                 | 243 |
| Пухлиноподібні ураження .....                        | 203 | Пухлини строми статевого тяжа<br>і стероїдоклітинні пухлини ..... | 259 |
| Функціональні кісти .....                            | 203 | Вторинні пухлини яєчника .....                                    | 276 |
| Синдром полікістозних яєчників ....                  | 209 | <b>Розділ 9. ПЛАЦЕНТА</b> .....                                   | 281 |
| Стромальний гіпертекоз .....                         | 212 | Ембріологія та гістологія .....                                   | 281 |
| Стромальна гіперплазія .....                         | 213 | Гестаційна трофобластична хвороба .....                           | 284 |
| Набряк яєчника .....                                 | 213 | Міхуровий занос .....   | 285 |
| Фіброматоз яєчника .....                             | 213 | Хоріокарцинома .....  | 291 |
| Гілюсноклітинна гіперплазія .....                    | 214 | Трофобластична пухлина<br>плацентарної площини .....              | 296 |
| Змішані захворювання .....                           | 214 | Список літератури .....   | 299 |
| Пухлини яєчників .....                               | 216 | Предметний покажчик .....   | 300 |
| Рак яєчників .....                                   | 216 |   |     |
| Поверхневі епітеліально-<br>стромальні пухлини ..... | 220 |   |     |
| Серозні пухлини .....                                | 221 |   |     |
| Муцинозні пухлини .....                              | 227 |   |     |

Навчальне видання

**Запорожан** Валерій Миколайович  
**Цегельський** Михайло Романович

## **ГІНЕКОЛОГІЧНА ПАТОЛОГІЯ**

**Атлас**

*Навчальний посібник*

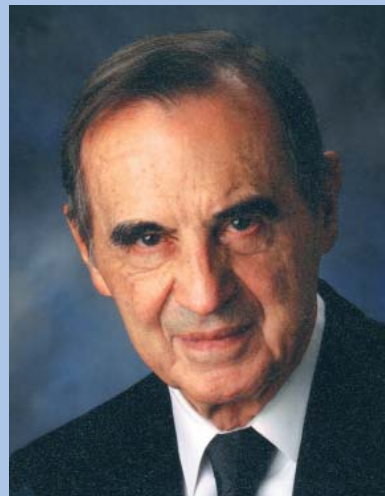
Провідний редактор ***В. М. Попов***  
Редактор ***А. А. Гречанова***  
Художній редактор ***О. А. Шамиуріна***  
Технічний редактор ***Т. М. Денисюк***  
Коректор ***О. М. Фащевська***

Підп. до друку 26.11.2002. Формат 60×84/8.  
Папір крейд. Гарн. Таймс. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 36,26.  
Обл.-вид. арк. 58. Тираж 2000. Зам. 346.

Одеський державний медичний університет.  
65026, Одеса, Валіховський пров., 2.



Валерій Миколайович Запорожан — лауреат Державної премії України, дійсний член Академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, ректор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Одеського державного медичного університету, почесний доктор багатьох зарубіжних університетів та академій. Його перу належать численні статті, монографії, підручники та навчальні посібники. За вагомий особистий внесок у медичну науку його нагороджено державними та багатьма престижними нагородами, зокрема премією ім. Р. Є. Кавецького Національної академії наук України, Золотою медаллю Альберта Швейцера, вищою нагородою Польської академії медицини «Велика золота зірка», Президентською медаллю університету ім. Джорджа Вашингтона та ін.



Михайло Романович Цегельський — професор факультету акушерства і гінекології Університету «Нью-Йоркський медичний коледж», директор післядипломного вишколу в акушерстві і гінекології цього університету, член Американської колегії хірургів, Американської колегії акушерів і гінекологів, почесний доктор Одеського медичного університету. Він — автор багатьох наукових праць, підручників і навчальних посібників, зокрема відомого в Україні навчального посібника «Акушерство і гінекологія», написаного у співавторстві з В. М. Запорожаном.



**ОДЕСЬКИЙ  
МЕДУНІВЕРСИТЕТ**