

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Павлюченко М.І.

Слинько О.М.

**Передракові та злоякісні новоутворення у гінекології**

**Навчальний посібник**

для студентів V- VI курсів вищих навчальних медичних закладів 3-4 рівня  
акредитації

Запоріжжя - 2015 .

УДК 618.1 – 006.6 (075)

ББК 57.1 + 55.6] я7

П - 12

Навчальний посібник склали

Павлюченко М.І. , к.мед.н. , асистент кафедри акушерства і гінекології ЗДМУ

Слинько О.М. , к.мед.н. , доцент кафедри акушерства і гінекології ЗДМУ

### Анотація

Навчальний посібник створений на підставі Наказів МОЗ України та згідно з робочою програмою викладання спеціальності «Акушерство і гінекологія» для студентів V-VI курсів медичних факультетів вищих навчальних медичних закладів 3-4 рівня акредитації.

Для студентів та викладачів Вищих медичних навчальних закладів.

Навчальний посібник затверджений рішенням ЦМР Запорізького державного медичного університету.

( Протокол № 6 від 20.05.2015 року )

## **ЗМІСТ**

<b>Список скорочень.....</b>	<b>4</b>
<b>Передмова.....</b>	<b>5</b>
<b>Передракові захворювання та рак шийки матки.....</b>	<b>5</b>
<b>Гіперпластичні процеси та аденокарцинома ендометрія.....</b>	<b>26</b>
<b>Саркома матки.....</b>	<b>39</b>
<b>Пухлиноподібні утворення (кісти) та пухлини (кістоми) яєчників.....</b>	<b>41</b>
<b>Гестаційні трофобластичної хвороби.....</b>	<b>59</b>
<b>Матеріали для самоконтролю.....</b>	<b>74</b>
<b>Література.....</b>	<b>92</b>

## СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

ВПЛ- вірус папіломи людини

CIN I - цервікальна інтраепітеліальна неоплазія 1 ступеню, дисплазія легкого ступеню

CIN II - цервікальна інтраепітеліальна неоплазія 2 ступеню, дисплазія середнього ступеню

CIN III - цервікальна інтраепітеліальна неоплазія 3 ступеню, дисплазія тяжкого ступеню або carcinoma in situ

ПИУ - плоскоклітинні інтраепітелиальні ураження

НАПЗ - неспецифічні атипові плоскоклітинні зміни

РЯ – рак яєчників

ТЕ – трансвагінальна ехографія

ОПМ - оваріальні пихлинні маркери

ТОН - тубо-оваріальні новоутворення

ПЗ – пухирний занесок

ХЕ - хоріонепітеліома

## ПЕРЕДМОВА

Вивченню питань злоякісних новоутворень жіночих статевих органів, згідно з програмою підготовки студентів медичних факультетів за спеціальністю «Акушерство і гінекологія», виділено 3-4 години практичних занять і 2 години лекційного матеріалу при проходженні Модуля 3 на 5 курсі навчання .

Основною метою створення навчального посібника є підвищення рівня підготовки студентів медичних факультетів за спеціальністю «Акушерство і гінекологія».

Завданням створення посібника стала систематизація сучасних уявлень з діагностики та комплексних підходів до лікування злоякісних новоутворень жіночих статевих органів, які базуються на принципах доказової медицини і відображають останні досягнення світової медичної науки і практики.

### **РАК ШИЙКИ МАТКИ**

**Рак шийки матки є оборотимим захворюванням, якщо воно виявляється на стадії передраку або початкової форми раку.**

(З резолюції Всесвітнього конгресу з патології шийки матки. Сідней 1996.)

#### **Частота зустрічаємості раку шийки матки**

**У світі** щорічно реєструється близько 470 тисяч нових випадків цервікальної карциноми (7,8 на 100 000 населення), 80% з них припадає на країни, що розвиваються. Смертність від раку шийки матки становить близько 200 000 жінок на рік (3,3 на 100 000).

**У Росії** щорічно виявляється близько 12500 нових випадків цього захворювання (8,7 на 100 000 населення), і близько 7000 жінок в рік гинуть від цервікальної карциноми (5 на 100 000).

#### **Рак шийки матки:**

- є другим за частотою раком у жінок, наступним за раком молочної залози
- є третім за частотою захворюванням раком в гінекології
- характерний бімодальном розподілом пацієнтів за віком з піками захворюваності в 35-39 років і в 60-64 роки. Середній вік виявлення захворювання - 52 роки.

#### **Фактори ризику раку шийки матки**

Інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ). ДНК ВПЛ визначається в 75 - 100% випадків раку шийки, в 77 - 94% випадків цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (дисплазії) різного ступеня та в 30 - 70% при нормальній цитологічній картині. Найбільший ризик розвитку раку шийки

матки пов'язаний з типами **16, 18, 31**, а також 33, 35, 45 ВПЛ. У той же час кількість інфікованих ВПЛ значно більше порівняно з частотою випадків передракових захворювань і раку шийки матки. Щорічно у світі реєструються десятки і сотні мільйонів інфікованих ВПЛ, і у більшості вірус елімінується самостійно без будь-якого лікування. Тільки у незначної частини жінок з'являється цервікальна інтраепітеліальна неоплазія II і III ступеня.

**Ранній початок статевого життя** (до 16 років). Вважається, що в молодому віці епітелій вагінальної частини шийки матки має більшу сприйнятливність до канцерогенних факторів, насамперед за рахунок підвищеної кількості глікогену. Можливо, має значення більш тривалий вплив канцерогенних факторів на шийку матки. Проте зазначений фактор ризику визнається не всіма дослідниками.

**Велика кількість статевих партнерів.** Частота інвазивного раку шийки матки прямо пропорційна кількості статевих партнерів протягом життя пацієнта.

**Чоловічий фактор.** Висока зустрічальність ВПЛ у чоловіків відзначена в тих країнах, де виявлено найбільшу кількість інвазивного раку шийки матки. Відзначено, що у пацієнтів з раком шийки матки чоловіки частіше хворіли секстрансмісивними інфекціями, були схильні до ризикованої статевої поведінки, мали контакти з повіями.

**Велика кількість вагітностей.** Зі збільшенням кількості вагітностей зростає і ризик розвитку цервікальної карциноми: у жінок, що мали 4 і більше вагітності **ризик розвитку раку шийки матки в середньому в 2 рази вище**, а при наявності 4 і більше пологів в 3 рази вище, ніж у жінок, які не мали вагітності .

**Низький соціально - економічний статус.** Близько 80% всієї онкологічної патології шийки матки зустрічається в країнах, що розвиваються, що пов'язано як з браком коштів для проведення скринінгу, так і з низьким культурним рівнем населення в цих державах. Крім того, у жінок низького соціального статусу в цервікальному слизі частіше визначаються ВПЛ онкогенних штамів.

**Куріння, в тому числі пасивне.** У жінок, які палять, а також у тих, які не курять, але перебувають в оточенні тютюнового диму протягом не менше ніж 3 години на добу, в цервікальному слизі визначаються нікотин, контінін і тютюн-специфічні N -нітрозаміни, які викликають пошкодження ДНК шийного епітелію і порушують локальний клітинну імунну відповідь. Доведено, що у таких жінок **частота розвитку раку шийки матки вище, в порівнянні з загальною популяцією в 3 - 8 разів.**

**Інфікування ВІЛ.** Інвазивний рак шийки матки входить до переліку станів, характерних для синдрому набутого імунodefіциту (СНІДу). У ВІЛ

інфікованих частота народження патології шийки матки вище, ніж без ВІЛ інфекції. ВІЛ є також кофактором ВПЛ у розвитку патології шийки матки, хоча механізм їх взаємодії до кінця не ясний.

**Прийом імуносупресантів.** Імуносупресанти (глюкокортикоїди, цитостатики) пригнічують клітинну імунну відповідь і сприяють виникненню і прогресуванню цервікального раку.

**Контрацепція.** Використання бар'єрних методів, особливо в поєднанні зі сперміцидами, знижує ризик захворювання на рак шийки матки. Вплив на частоту захворювання прийому комбінованих оральних контрацептивів (КОК) не доведено.

**Раса.** Вихідці з Африки та Латинської Америки захворюють в 2 рази частіше порівняно з європейцями. Представники народів Азії захворюють з однаковою з європейцями частотою або рідше.

**Слід зазначити:** зв'язок захворювання цервікальної неоплазією та інфікування *Chlamydia trachomatis*, *Herpesvirus 2* типу, *Cytomegalovirus* не доведена.

### **Попередники цервікального раку**

У світі існує загальновизнана класифікація попередників раку шийки матки, яка заснована на глибині ураження багат шарового плоского незроговілого епітелію:

- Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія 1 ступеня (CIN I) - дисплазія легкого ступеню
- Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія 2 ступеня (CIN II) - дисплазія середнього ступеню
- Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія 3 ступеня (CIN III) - дисплазія важкого ступеню або *carcinoma in situ*.

**Гістологія.** Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія характеризується ядерним поліморфізмом, гіперхроматизмом, збільшенням співвідношення ядро-цитоплазма, мітозами, дискератоз. При наявності CIN I зміни відзначаються на ділянках епітелію, що примикають до базальної мембрани на глибині близько 1/3, при CIN II - на глибині 2/3, при CIN III зміни зустрічаються у всьому епітелії, товщина якого в середньому становить 2,4 мм.

### **Слід знати, що:**

**CIN I** пов'язана з інфікуванням шийки матки неонкогенними штамми ВПЛ:

- регресує без будь-якого лікування в 60% випадків,
- існує тривалий час в 25% випадків,
- прогресує в CIN II або CIN III протягом 3-4 років у 15% жінок.

### **CIN II**

- регресує без будь-якого лікування в 33% випадків,

- існує тривалий час в 49% випадків,
- переходить в CIN III в 18% випадків.

**CIN III** прогресує в інвазивний рак шийки матки у 70% жінок протягом 7 - 10 років.

### **Методи виявлення попередників цервікального раку**

Зважаючи на відсутність будь-якої клінічної картини у попередників цервікального раку актуальним є питання своєчасного виявлення цієї патології. У цьому зв'язку необхідно проведення скринінгу, що дозволяє запідозрити зазначений стан. Вимоги, до скринінгової процедури: доступність, невелика вартість, інформативність (чутливість не менше 40 - 45%), виявлення захворювання на стадії цервікальної інтраепітеліальної неоплазії або доінвазивного раку

### **PAP - мазок**

Вперше запропонований Papanicolaou в 1940 році для діагностики раку шийки матки. З середини 60-х років метод використовується як скринінговий з виявлення передракових станів і доінвазивного раку шийки матки.

Чутливість (здатність виявляти патологію) і специфічність (здатність виявляти норму) за даними різних авторів складають 52% і 95% відповідно.

У таблиці 1 наведені дані чутливості і специфічності PAP - мазка в залежності від глибини ураження плоскоклітинного незроговілого епітелію.

**Таблиця 1. Чутливість і специфічність PAP - мазка при виявленні попередників цервікального раку**

<b>Попередники цервікального раку</b>	<b>Чутливість, %</b>	<b>Специфічність, %</b>
CIN I	17,3	99,2
CIN II	52	92
CIN III	62,5	99,3

**Метод** виявлення цервікальних неоплазій методом PAP - мазка **не є точним:**

- частота хибно-негативних результатів цитологічного скринінгу становить 1 - 80% (в середньому 20 - 45%);
- частота хибно-позитивних результатів - 5 - 15%;
- розбіжність при трактуванні результату - 3 - 8%.

Для зменшення кількості помилок і неточностей при оцінці результату цитологічного дослідження необхідно дотримуватися **ряду вимог із взяття матеріалу:**



- Матеріал з вагінальної частини шийки матки береться шпателем Ейра відповідного розміру, а з цервікального каналу ектоцервікальної щіткою; в матеріалі обов'язково повинні бути присутніми клітини із зони трансформації;
  - Взяття матеріалу необхідно виробляти на 10 - 18 день циклу (від 1 - го дня останньої менструації);
  - Не спринцюватися протягом 48 годин перед тестом;
  - Не застосовувати тампони, вагінальні креми за 48 годин перед тестом;
  - Утримуватися від статевих контактів протягом 48 годин перед тестом.
- Для інтерпретації PAP - мазків в даний час користуються рекомендаціями Американського товариства з кольпоскопії та патології шийки матки, які були затверджені в 1988 році, переглянуті і доповнені в 2001 році (таблиця 2).

**Таблиця 2. Класифікація PAP - мазка (BETHESDA SYSTEM 2001 рік)**

<b>BETHESDA</b>	<b>Класи мазків по Папаніколау</b>
Нормальный мазок	1 класс
Неспецифічні атипові плоскоклітинні зміни (не пов'язані з ВПЛ)	2 класс
Атипові плоскоклітинні інтраепітеліальні зміни низького ступеня (пов'язані з інфікуванням ВПЛ). Гістологічно відповідають CIN I	3 класс
Атипові плоскоклітинні інтраепітеліальні зміни високого ступеня. Гістологічно відповідають CIN II, CIN III, Ca in situ.	4 класс, 5 класс
Атипові залозисті клітини (ендоцервіцит, ектоцервікальна adenocarcinoma in situ, ендометріальних adenocarcinoma)	

**У США** скринінг на рак шийки матки проводиться всім жінкам, що ведуть статеве життя, починаючи з 18 річного віку і закінчуючи 65 роками. Частота

скринінгу повинна бути один раз в рік. При наявності 3 послідовних негативних результатів частота може становити 1 раз на 3 роки.

**У Фінляндії** - країні з найменшою захворюваністю на рак шийки матки - скринінг починається з 25 років і проводиться до 65 річного віку з частотою 1 раз на 5 років.

**У Великобританії** обстеженню підлягають всі жінки з 24 до 64 років з частотою 1 раз в 3 - 5 років.

#### **Важливо пам'ятати:**

- близько 70% жінок з вперше виявленим раком шийки матки не піддавалися дослідженню у вигляді PAP - мазків протягом 3 попередніх років
- один негативний результат PAP-мазка знижує ризик раку шийки матки на 45%, а дев'ять негативних результатів PAP-мазка протягом життя знижують ризик на 99%
- у жінок у віці 35-64 року скринінг з інтервалом в 10, 5 і 3 роки знижує частоту інвазивного раку шийки матки відповідно на 64%, 84% і 91%

#### **Кольпоскопія**

Вперше запропонована Hinselmann в 1920 році. **Проста** кольпоскопія - огляд вагінальної частини шийки матки під 8 - 40 кратним збільшенням, **розширена** кольпоскопія - огляд шийки матки після її обробки 3% розчином Люголя (проба Шиллера) або 3% оцтовою кислотою.

**Проба Шиллера** заснована на взаємодії глікогену, що знаходиться в клітинах епітелію вагінальної частини шийки матки, з молекулами йоду, що входять до складу розчину Люголя. У нормальному стані шийка матки забарвлюється в темно-коричневий колір. При наявності патології епітелію в ньому, як правило, знижується концентрація глікогену і з'являються більш світлі, **йод-негативні ділянки**.

**Обробка вагінальної частини шийки матки 3% оцтовою кислотою** приводить до видалення слизу, зневоднення клітин, короткочасного набряку епітелію, скорочення судин під епітелієм, анемізації тканин, що кольпоскопічно проявляється **зміною кольору**. Чим більше міститься в клітині білка, тим вона стає біліша. Нормальний багатий глікогеном епітелій залишається рожевим. Чіткі контури білого (**ацетобілого**) епітелію, яскраво виражена інтенсивність кольору і здатність довго зберігати біло-сірий колір, особливий хід судин і відсутність їх скорочення свідчать про можливу атипію.

#### **Завдання кольпоскопії:**

- адекватний огляд **зони трансформації** - місця зіткнення багатошарового плоского незроговілого епітелію вагінальної частини шийки матки і одношарового циліндричного епітелію цервікального каналу, яка є **джерелом 90% онкологічної патології шийки матки**

- уточнити топографію процесу
- вибрати місце для проведення прицільної біопсії.

#### **Показання для кольпоскопії:**

- Результат PAP-мазка - плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження (ППП) легкого ступеня, ППП важкого ступеня;
- Повторний результат PAP-мазка - неспецифічні атипові плоскоклітинні зміни (НАПИ);
- Наявність видимих змін на шийці матки;
- Наявність патології цервікального каналу.

#### **Застосування кольпоскопії як процедури скринінгу не рекомендується:**

- Чутливість при розширеній кольпоскопії становить в середньому 34 - 43%
- Специфічність не більше 68%
- Позитивна передбачувальна цінність - 4 - 13%
- Висока вартість обладнання та навчання фахівця
- Дискомфорт пацієнта (больові відчуття по 10-ти кратною шкалою болю в середньому становлять 3 - 4,6 бала).

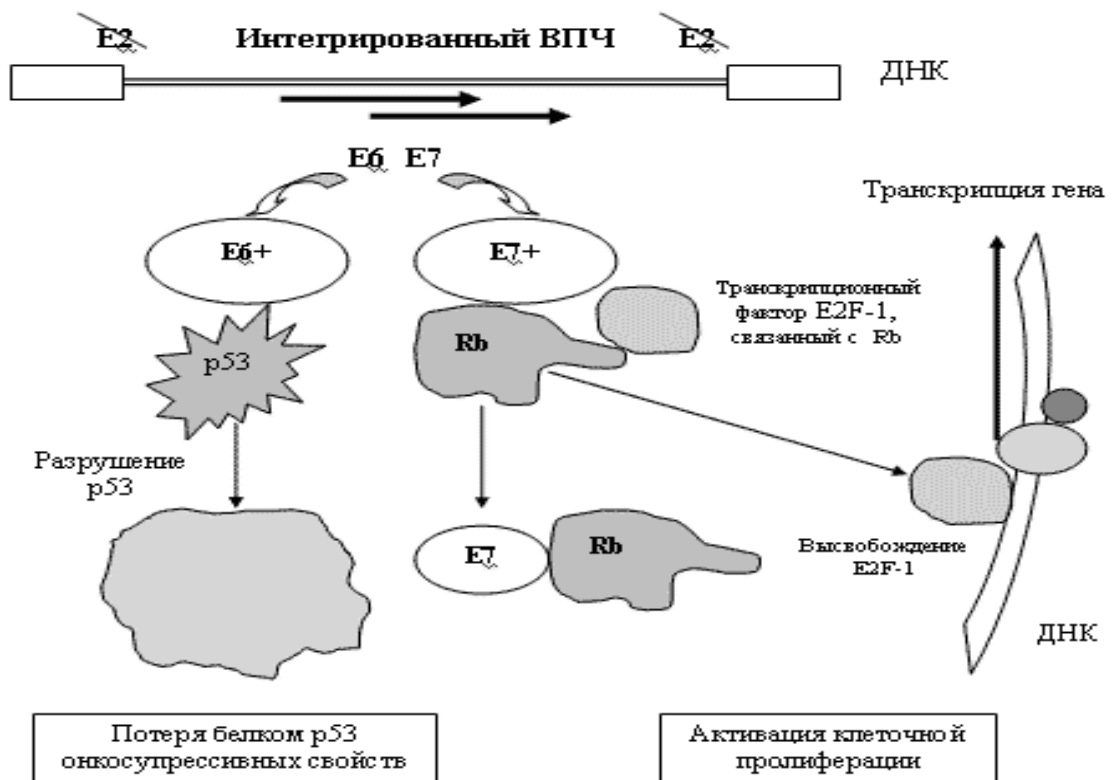
#### **Визначення онкогенних штамів ВПЛ**

Встановлено, що від 30 до 70% всіх жінок, що ведуть статеве життя, інфіковані вірусом папіломи людини, з яким пов'язана більшість випадків CIN II, CIN III, а також доінвазивної та інвазивної карциноми. Механізм онкогенного дії ВПЛ до кінця не зрозумілий, однак проведеними дослідженнями показано, що вбудовується в геном господаря ДНК вірусу блокує ген E2 і починає відтворювати так звані онкобілки E6 і E7, які інгібують природні онкосупресори, приводячи до активації клітинного росту (малюнок 1).

#### **Визначення ВПЛ в цервікальному слизі:**

- блот
- гібридизація *in situ*
- жидкофазна гібридизація (гібридний захват). Чутливість 59 - 86% відносно визначення CIN у жінок з цитологічної картиною неспецифічних атипових плоскоклітинних змін і ППП легкого ступеня.
- полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). У визначенні CIN чутливість досягає 98 - 100%, специфічність - не більше 10%. Позитивна прогностична цінність у відношенні CIN II, CIN III, carcinoma *in situ* також становить не більше 10%.

#### **Малюнок 1. Онкогенез, індукований ВПЛ**



### Показання для обстеження на ВПЛ

- неспецифічні атипові плоскоклітинні зміни;
- наявність ППП легкого ступеня за відсутності кольпоскопічних змін.

### Між іншим:

- **використання цього методу з метою скринінгу економічно неефективно:** у США через високу вартість методу ПЛР для визначення ВПЛ використовують жидкофазну гібридизацію (гібридний захват). Але і в цьому випадку вартість одного аналізу по визначенню ВПЛ в 5 разів вище вартості одного цитологічного дослідження і в 2 рази вище вартості однієї кольпоскопії.
- **не доведена** здатність дорогих технологій з виявлення ВПЛ знизити захворюваність на рак шийки матки.
- у стадії розробки знаходяться тести з визначення білка E7 в цервікальному слизі, що дозволить з'ясувати глибину впровадження ВПЛ в клітину хазяїна і, можливо, буде служити більш надійним тестом з виявлення ВПЛ - залежних змін шийки матки.

### Неспецифічні атипові плоскоклітинні зміни (НАПИ):

- є наслідком запальних змін в піхві і / або в шийці матки. Тому за наявності такої цитологічної картини (малюнок 2) потрібно адекватне лікування інфекційного процесу із застосуванням антибактеріальних засобів. Через 6 місяців необхідно провести контрольне цитологічне дослідження в поєднанні з тестом на ВПЛ. Це пов'язано з тим, що в 15 - 20% випадків під «маскою» НАПИховуються більш серйозні зміни, в тому числі пов'язані з інфікуванням ВПЛ.

- якщо при повторному обстеженні НАПІ повторюються або визначаються більш важкі цитологічні аномалії, то таку жінку необхідно піддати кольпоскопічному обстеженню, а при наявності видимих змін провести прицільну біопсію.

- при нормальній картині PAP - мазка, але позитивному тесті на ВПЛ необхідно проводити цитологічні дослідження кожні 6 місяців протягом 2 років для виявлення можливих наслідків інфікування ВПЛ у вигляді ППП легкої або важкої ступеня. Це пов'язано з тим, що у 15% жінок, які мають негативний результат PAP - мазка і позитивний результат тесту на ВПЛ, протягом 2 - 3 років з'являються зміни при цитологічному дослідженні.

При цитологічній картині плоскоклітинних інтраепітеліальних поразень (ППП) **легкого ступеня** (малюнок 3):

- необхідне проведення кольпоскопічного дослідження і, за наявності видимих змін, проведення прицільної біопсії.

- у разі гістологічної відповіді - CIN I ступеня (легка дисплазія), можливо диспансерне спостереження за жінкою протягом 2 років, оскільки в 60% випадків CIN I регресує без лікування.

- якщо пацієнтка не заслуговує довіри лікаря, або є виражені макроскопічні зміни на шийці матки при відсутності змін в мазку з цервікального каналу допустимо проведення абляції зміненої ділянки з використанням доступних методів (радіохвильова терапія, лазеротерапія, діатермокоагуляції).

- при відсутності змін при кольпоскопії пацієнтці показано повторне цитологічне дослідження з тестом на ВПЛ через 6 місяців. Подальша тактика ведення схожа з тією, яка була описана при НАПІ.

При цитологічній картині **ППП важкого ступеня**:

- кольпоскопія і прицільна біопсія з обов'язковим захопленням зони трансформації.

- при виявленні CIN II (дисплазія середньої тяжкості) або CIN III (важка дисплазія) і відсутності змін в цервікальному каналі допустимо застосування органозберігаючих операцій - абляції зони ураження вагінальної частини шийки матки.

- якщо зона ураження поширюється на цервікальний канал, операцією вибору є конізація шийки матки. Надалі така жінка повинна бути на диспансерному обліку у гінеколога протягом 2 років, де в обов'язковому порядку через 4 - 6 місяців після операції необхідно провести кольпоскопію і кожні 6 місяців - цитологічне дослідження. При рецидиві захворювання показано більш широке оперативне втручання.

- в разі діагностики доінвазивної або інвазивної карциноми необхідно визначити стадію захворювання із застосуванням всіх доступних діагностичних процедур і передати пацієнтку для лікування та спостереження онкогінеколога.

### **При виявленні атипових залозистих клітин:**

- необхідно провести кольпоскопію для виключення патології вагінальної частини шийки матки.
- далі показано роздільне (фракційне) вишкрібання цервікального каналу і слизової порожнини матки, так як джерелом таких змін може бути і ендометрій.
- у разі наявності аденокарциноми цервікального каналу і бажання жінки зберегти дітородну функцію виробляють конізацію шийки матки з використанням лазера, скальпеля або тонкої (діаметром не більше 0,3 мм) електричної петлі. Конус повинен мати максимально можливу висоту.
- при наявності атипових клітин по лінії резекції та / або в зіскобі показано більш радикальне хірургічне лікування - екстирпація матки.
- при відсутності атипових клітин по лінії резекції конізація вважається радикальною операцією. Така жінка підлягає цитологічному дослідженню, кольпоскопії і ендочервікальному кюретажу кожні 4 місяці протягом 1 року, а надалі - кожні 6 місяців.
- після реалізації генеративної функції такої жінці може бути проведена екстирпація матки з огляду на те, що в 12,5% випадків відсутності атипових клітин по лінії резекції у віддаленому препараті надалі визначається персистенція аденокарциноми.

### **Лікування попередників цервікального раку**

Провідними методами у визначенні лікувального підходу є цитологічний і гістологічний. Кольпоскопія служить для визначення вогнища ураження і проведення прицільної біопсії. **Хірургічне лікування** так званих **фонових захворювань шийки** матки (ерозія, псевдоерозія, ектропіон, лейкоплакія і т. п.) Допускається тільки у разі **їх поєднання з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією (CIN)**, встановленої гістологічно.

Методики хірургічного впливу на шийку матки поділяються на абляцію і конізацію. Вибір конкретного методу залежить від поширеності ураження, особливо на цервікальний канал, збіги цитологічних, кольпоскопічних і гістологічних ознак.

Серед **методик абляції**, які впливають на всю глибину епітелію вагінальної частини шийки матки, приводячи до його деструкції і відторгнення, виділяють:

- діатермокоагуляцію;
- криодеструкцію;
- лазерну вапорізацію;
- вапорізацію радіохвилею.

Абляція вагінальної частини шийки матки застосовується при всіх видах цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (дисплазій) при наявності таких умов:

- необхідно виключити інвазивний рак;
- повна візуалізація аномального епітелію;
- повна візуалізація зони трансформації;
- нормальне гістологічну будову епітелію цервікального каналу;
- збіг цитологічних, кольпоскопічних і гістологічних ознак.

**Діатермокоагуляція шийки матки.** В її основі лежить використання високочастотного струму, який викликає термічне розплавлення тканин, при цьому в електричний ланцюг включається організм людини, і генерація тепла відбувається в самій тканині шийки матки.

#### **Не можна забувати:**

- під час проведення діатермокоагуляції можлива кровотеча, яка може з'явитися і в період відторгнення струпа.
- важкими ускладненнями є стенози і стриктури каналу шийки матки.
- дуже часто після діатермокоагуляції виникають телеангіоектазії і субепітеліальні гематоми.
- сьогодні цей метод можна вважати неприйнятним для лікування молодих жінок, яку не народжували, а при лікуванні жінок репродуктивного віку необхідно враховувати можливість розвитку ускладнень і критично оцінити терміновість і необхідність лікування патології шийки матки діатермокоагуляцією.

**Кріодеструкція.** В якості охолоджуючого агента використовуються рідкі гази: азот (температура кипіння -196 о С), закис азоту (-89 о С) і СО (-78 о С). Для обробки поверхні вагінальної частини шийки матки застосовують кріозонд різних форм, які можна підбирати відповідно до розмірів патологічного ділянки. Кріозонд підбирають таким чином, щоб він перекрив всю патологічну ділянку на шийці матки. Заморожують до тих пір, поки навколо наконечника чи не з'явиться обідок з інею на відстані 2 - 2,5 мм, при цьому деструкції піддається і частина цервікального каналу.

#### **Переваги:**

- кріотерапія не викликає склерозування сполучної тканини
- не деформує шийку матки

#### **Недоліки:**

- незначна глибина впливу
- неможливість локального видалення патологічної ділянки з мінімальною травматизацією підлеглих тканин.

**Лазерна вапорізація.** Використовуються вуглекислі лазери, які здатні випаровувати тканину **на задану глибину** і при цьому **не пошкоджувати підлягаючу тканину**. Лазерний промінь пов'язаний з кольпоскопом, що дає можливість видалити всю патологічно змінену тканину під візуальним контролем. Уражені епітеліальні клітини під впливом лазера розриваються. При цьому практично **не утворюється струп**, і загоєння надалі йде **без**

**утворення рубцевої тканини.** На відміну від діатермокоагуляції і кріодеструкції після лікування CIN лазером зона трансформації не рухається в цервікальний канал, а залишається в області ектоцервікса. Методика оптимальна для невеликих за площею уражень, що займають менше 50% поверхні вагінальної частини шийки матки.

**Вапоризація радіохвилею.** Метод впроваджений в практику наприкінці ХХ - початку ХХІ століття і полягає в руйнуванні епітеліальних клітин впливом на них високочастотних радіохвиль. Відрізняється від лазерної вапоризації більшою глибиною ураження. Відомості про несприятливі ефекти від впливу радіохвилі на сьогоднішній день відсутні.

**Таблиця 3. Ефективність застосування органозберігаючих методик лікування передракових процесів шийки матки**

	<b>Кріодеструкція</b>	<b>Лазерна вапоризація</b>
CIN I	94,4%	93,5%
CIN II	94,4%	92,9%
CIN III	90,1%	93,4%

За відсутності умов для виконання абляції вагінальної частини шийки матки може бути застосована **конізація** - видалення конуса, основа якого звернена до вагінальної частини, а верхівка спрямована в цервікальний канал.

Хороший конус має діаметр підстави 2 - 2,5 см, а висоту не менше 1,5 - 2 см.

**Показання для конізації шийки матки:**

- Відсутність візуалізації при кольпоскопії зони трансформації
- Поширення процесу на ектоцервікс
- Патологія ектоцервіксу при кюретажі
- Немає відповідності між цитологічними, кольпоскопічними і гістологічними ознаками
- Після абляцій шийки матки дані біопсії знову показують CIN
- Доінвазивна або кікроінвазивна карцинома

Конізація шийки матки може бути виконана із застосуванням:

- Електрики (діатермоконізація)
- Хірургічного ножа
- Лазера

**Електроконізація** є найбільш дешевим, добре переносимим методом видалення частини шийки матки.

**Ножова конізація** має перевагу у вигляді гарної візуалізації лінії резекції у віддаленому препараті. Недоліками є більш висока в порівнянні з електроконізацією крововтрата під час проведення операції, та більш



високий ризик аборту в II триместрі вагітності, передчасних пологів та народження дітей з малою масою тіла.

**Лазерна конізація** є найбільш дорогим методом, але в також відрізняється невеликою кількістю ускладнень і хорошим косметичним ефектом.

**Таблиця 4. Порівняльний аналіз методик лікування патології шийки матки**

	<b>Лазерна конізація</b>	<b>Ножова конізація</b>	<b>Електроконізація</b>
Ефективність	95,6%	94,1%	96,1%
Кровотеча	5,5%	13,7%	1,8%
Стеноз шийки матки	Немає даних	Немає даних	1%
Гарна переносимість	32%	Немає даних	92%
Середня тривалість процедури	15-20 минут	Немає даних	50-60 секунд

**Не рекомендовані види лікування:**

- Абляція шийки замість конізації при CIN - I або II у пацієнтів з патологічними даними кольпоскопії. винятки:

1. Вагітні
2. Жінки з імуносупресією
3. Підлітки

- Гістеректомія, як первинне лікування будь-якого ступеня CIN

**Вагітність**

- **Цитологічне дослідження шийки матки повинно бути частиною рутинного антенатального обстеження**

- Матеріал для цитологічного дослідження з шийного каналу береться тільки паличкою з наконечником з вати, вишкрібання каналу не рекомендується

- Приблизно 86% всієї патології шийки матки, що зустрічається при вагітності, відноситься до ППП легкого ступеня, 14% - до ППП важкого ступеня

- Не існує доказів, що CIN у вагітних швидше прогресує в рак в порівнянні з невагітними пацієнтами
- У вагітних з CIN - II і CIN - III в 60-70% випадків згодом відбувається самостійне лікування, і не відмічено випадків раку шийки матки в післяпологовому періоді
- Конізація шийки пов'язана з ускладненнями (кровотеча, передчасні пологи), часто марна для діагностики і супроводжується високим рівнем (до 47%) рецидиву захворювання. Тому, конізація з діагностичною метою проводиться в II триместрі тільки у випадках, де не можна виключити інвазивну карциному шийки матки.

### **Рак шийки матки**

Всесвітня Організація Охорони Здоров'я виділяє 3 гістологічних видів епітеліальних пухлин шийки матки:

- Плоскоклітинний рак
- Аденокарцинома
- Інші епітеліальні пухлини, де визначаються як елементи плоскоклітинного раку, так і аденокарциноми

На частку плоскоклітинного раку припадає близько 75% всіх цервікальних карцином, аденокарцинома ендоцервіксу за останні 20 років має стійку тенденцію до зростання і її частота становить близько 20% від усіх раків шийки матки, інші епітеліальні пухлини зустрічаються в 5% випадків.

### **Стадії раку шийки матки (FIGO 1995 г)**

**Стадія 0** - інтраепітеліальна (доінвазивна) карцинома (Carcinoma in situ)

**Стадія I** - карцинома обмежена шийкою матки

- I A - карцинома ідентифікується тільки мікроскопічно (при цьому глибина інвазії не перевищує 5 мм, а ширина не більше 7 мм)
- I A1 - глибина інвазії не перевищує 3 мм, а ширина не більше 7 мм.
- I A2 - глибина не більше 5 мм, ширина не більше 7 мм.

(наявність пухлинних емболів у венозних та / або лімфатичних судинах не впливає на стадію процесу, але впливає на лікувальну тактику).

- I B - інвазія пухлини більше, ніж при стадії I A, але пухлина обмежена шийкою матки.
- I B1 - розмір пухлини не більше 4 см;
- I B2 - розмір пухлини більше 4 см.

**Стадія II** - пухлина поширюється за межі шийки матки, але залишається в межах малого таза. Пухлина може поширюватися на піхву, не захоплюючи її нижню третину.

- II A - немає залучення в процес параметрію
- II B - в процес залучений параметрій.

**Стадія III** - Карцинома поширюється на нижню третину піхви або на стінку таза.

- III А - пухлина інфільтрує нижню третину піхви і / або є метастази в придатках матки;
- III В - Рак інфільтрує параметрій на одній або обох сторонах до стінки таза, та / або є метастази в регіональних лімфовузлах (зовнішніх і внутрішніх клубових, обтуруючих), та / або визначається гідронефроз у зв'язку зі стенозом сечоводу.

**Стадія IV** - Пухлина поширюється за межі тазу або проростає слизову оболонку сечового міхура або прямої кишки.

- IV А - Рак проростає сечовий міхур і / або пряму кишку.
- IV В - Визначаються віддалені метастази.

**Методики, що застосовуються для встановлення стадії раку шийки матки:**

- Ультразвукове дослідження шийки матки, клубових та парааортальних лімфовузлів
- Тазова і парааортальна лімфоангіографія
- Комп'ютерна томографія та магнітно-ядерна томографія тазових та парааортальних лімфовузлів
- Рентгенографія грудної клітки та трубчастих кісток (попереково-кресцовий відділ хребта)
- Цистоскопія
- Ректороманоскопія або колоноскопія
- Екскреторна урографія

**Слід пам'ятати:**

- всі перераховані вище методики визначення метастазів в лімфовузлах мають значну кількість хибно-негативних результатів.
- остаточно стадія захворювання визначається тільки після хірургічного втручання.

**Клінічна картина раку шийки матки**

**Клінічні симптоми при початкових формах раку шийки матки відсутні.**

Поява симптоматики найчастіше спостерігається при запущеній формі захворювання:

- **кров'яністі виділення зі статевих шляхів** різної інтенсивності мають місце в 55 - 60% випадків. Характерним для раку шийки матки є «контактні» кров'яністі виділення.
- **білі** відзначають 25 - 30% хворих. Вони можуть бути водянистими, слизисто-гнійними, цукровичними частіше зі смердючим запахом.
- **больовий синдром** з'являється у 10 - 12% пацієнток. Він виникає при залученні в процес параметральної клітковини, здавленні нервових стовбурів інфільтратами, метастазуванні в хребет.
- **симптоми неблагополуччя з боку сечового міхура і прямої кишки** з'являються при запущених стадіях захворювання. Виникають часті позиви

на сечовипускання, відчуття неповного випорожнення сечового міхура, а при проростанні слизової органів в сечі і калі визначається кров.

- **набряки нижніх кінцівок** розвиваються при здавленні пухлиною венозних і лімфатичних судин, що йдуть по боковій стінці таза.
- **розвиток уремії на тлі хронічної ниркової недостатності** внаслідок проростання пухлиною гирла сечоводів є однією з найбільш частих причин загибелі пацієток при раку шийки матки.

**Слід зазначити:** в 6 - 16% випадків рак шийки матки може протікати взагалі без будь-яких клінічних проявів.

### Лікування раку шийки матки

#### **Доінвазивна карцинома**

- **Найбільш оптимальний спосіб ведення** доінвазивної цервікальної карциноми - ножова або лазерна конізація шийки матки. Застосування даного методу лікування виправдане не тільки в репродуктивному віці, а й коли потреба в реалізації генеративної функції втрачена. При відсутності атипових клітин по лінії резекції і пухлинних емболів в венозних і лімфатичних судинах ефективність даного методу лікування становить 95 - 97%
- Далі за пацієнткою необхідно проводити **диспансерне спостереження** з кольпоскопією через 3 місяці і дослідженням PAP - мазків 1 раз в 3 місяці протягом 2 років. Надалі при негативних результатах - щорічний скринінг
- Якщо пацієнтка не заслуговує довіри лікаря, операцією вибору є **тотальна абдомінальна гістеректомія** I типу. Видалення яєчників залежить від віку пацієнтки і їх стану під час операції

#### **Стадія I A**

- При інвазії в строму шийки матки менше 3 мм і діаметрі пухлинної плями менше 7 мм (Мікроінвазивна карцинома, **стадія IA 1**) в репродуктивному віці операцією вибору є **конізація шийки матки (ножова або лазерна)**
- При інвазії більше 3, але менше 5 мм і діаметрі пухлинної плями менше 7 мм (**стадія IA 2**) **питання про обсяг лікування відкритий**. Тактика ведення залежить від віку, реалізації генеративної функції, а також від наявності пухлинних емболів в венозних і лімфатичних судинах:
- У молодому віці, при відсутності пухлинних емболів допустимо застосування органозберігаючих операцій - **конізації шийки матки**
- При небажанні реалізувати в подальшому репродуктивну функцію, а також за наявності пухлинних емболів у венозних та / або лімфатичних судинах операцією вибору є **тотальна абдомінальна гістеректомія** I і II типів. Видалення яєчників залежить від віку пацієнтки і їх стану під час операції.

#### **Стадія I B**

- Оптимальний спосіб лікування - комбінація променевої терапії та гістеректомії

- Гістеректомія доповнюється висіченням параметральної клітковини та тазових лімфовузлів - гістеректомія III типу (операції Вертгейма, Мейгса)
- Питання щодо яєчників вирішується індивідуально, при збереженні їх намагаються фіксувати за межами малого тазу, щоб знизити вплив променевої терапії
- При абсолютних протипоказаннях для хірургічного лікування (наявність екстрагенітальної патології) - поєднана променева терапія
- У сучасній світовій літературі описані органозберігаючі методики лікування I B1 стадії цервікальної карциноми. Застосовні вони у жінок дітородного віку, які планують мати, але не мають дітей, і полягають у широкій ножовий конізації шийки матки і висічення тазових лімфовузлів. Існує спостереження, в якому молода жінка, пролікована таким способом, змогла завагітніти і народити дитину

### **Стадії II A і II B**

- Комбінація променевої терапії та хірургічного лікування
- Для стадії II A хірургічне лікування застосовно молодим жінкам без важкої екстрагенітальної патології (радикальна гістеректомія III типу), іншим показана променева терапія
- У стадії II B проводиться лапаротомія для оцінки стану парааортальних лімфовузлів; основний метод лікування поєднана променева терапія
- парааортальні лімфовузли уражаються в 15% випадків стадії II, також на сьогодні до кінця не ясно, чи впливає проведення променевої терапії в області цих вузлів на виживаність хворих на РШМ

### **Стадії III A і III B**

- Лікування проводиться тільки методом променевої терапії
- Рекомендується лапаротомія перед початком променевої терапії для оцінки стану лімфовузлів
- Метастази в парааортальні лімфовузли зустрічаються в 35 - 50% випадків

### **Стадія IV**

- Дистанційна променева терапія - основний метод лікування
- У разі знаходження пухлини в межах малого тазу проводиться екзентерація - видалення внутрішніх геніталій, сечового міхура і / або прямої кишки
- Симптоматичне лікування

### **Типи радикальних гістеректомій**

**I тип** - екстрафасціальна гістеректомія. Шийка матки віддаляється по краю піхви. Лобково-міхурово-шийкова фасція не відділяється від шийки і видаляється разом з нею. Показання: аденокарцинома цервікального каналу, Мікроінвазивна плоскоклітинна карцинома шийки матки.

**II тип** - гістеректомія з видаленням запірательних, середньої групи зовнішніх клубових лімфовузлів та лімфовузлів в області біфуркації загальної клубової артерії, а також верхньої третини піхви.

III тип - класична гістеректомія Вертгейма. Відрізняється від II типу видаленням параметрію, кардинальних і крижово-маткових зв'язок, верхньої половини піхви. Показаннями для цієї операції є IB і ПА стадії. Цей різновид гістеректомії пов'язан з найбільш частим розвитком атонії сечового міхура внаслідок його денервації та утворенням міхурово-вагінальних та сечовивідних-вагінальних свищів.

**У той же час:**

- Сучасні досягнення радіології дозволяють все активніше використовувати променеви терапію у пацієнок, яким протипоказано оперативне втручання
- 5-річна виживаність хворих при ізольованому застосуванні кожного з методів порівнянна і становить 85% (таблиця 6)
- Заслужує на увагу досвід США, коли право вибору методу лікування при цервікальній карциномі IB / ПА стадії надається пацієнтці після консультації з лікарем

**Таблиця 6. Порівняльний аналіз хірургічного та променевого методів лікування раку шийки матки IB / ПА стадій**

	<b>Хірургічний метод</b>	<b>Променевий метод</b>
5-ти річна виживаність	85%	85%
Ускладнення	Урологічні свищі – 1-2%	Стрикттури і свищі кишківника та сечових шляхів – 1,4-5,3%
Піхва	Коротшає	Фіброз та стеноз
Яєчники	Можуть бути збережені	Руйнуються
Ускладнення від лікування	Атонія сечового міхура – 3%	Радіаційний фіброз кишечника та січового міхура – 6-8%
Контингент пацієнок	Пацієнтки молодші 65 років, вагою менше 85 кг, при відсутності екстрагенітальної патології	Всі пацієнтки

Летальність	1%	1% емболія артерії при внутрішнь-опорожнинній терапії
-------------	----	---

### **Найбільш поширені ускладнення хірургічного втручання:**

#### **Під час операції**

- Кровотеча
- Емболія легеневої артерії

#### **Ранні післяопераційні**

- Ранова інфекція
- Розходження швів

#### **Пізнні післяопераційні**

- Міхурові свищі
- Сечовідні свищі
- Атонія сечового міхура
- Пієлонефрит

Післяопераційна захворюваність за деякими даними може досягати 15%, але при поліпшенні техніки операції знижується до 5%.

**Найбільш поширені ускладнення від променевої терапії:** анорексія, нудота, втрата ваги, діарея, дизурія, цистит.

У зв'язку із застосуванням сучасної техніки опромінення, що дозволяє направити максимальну енергію в уражену область, частоту цих ускладнень вдалося знизити з 8,2% до 1,5%.

#### **Спостереження після лікування:**

- Рецидив виникає в 50% випадків протягом 1 року, а в 80% - протягом 2 років
- Протягом 2 років кожні 3 місяці і в наступні 3 роки кожні 6 місяців необхідно проводити обстеження, що включає бімануальне дослідження та оцінку лімфовузлів, в тому числі і надключичних
- При кожному плановому огляді необхідно провести цитологічне дослідження шийки / піхви, так як у 70% жінок з рецидивами в області малого тазу воно дає позитивний результат
- Щорічно з метою діагностики метастазів у легені слід проводити рентгенологічне дослідження грудної клітки
- Комп'ютерна томографія черевної порожнини і тазу із застосуванням внутрішньовенного контрасту показана при наявності пальпованих мас в області малого тазу і підозрі на блокаду сечоводів
- Для підтвердження рецидиву захворювання можлива пункційна біопсія під контролем зору

#### **Рецидив захворювання**

Виявлення пухлини більш ніж через 6 місяців від початку лікування.

- Центральний (в малому тазу)
- Нецентральний (поза малого таза)

При виявленні рецидиву необхідно провести:

- Перегляд стадії захворювання
- Різнобічну біопсію лімфовузлів
- Можливе проведення лапаротомії при центральному рецидиві

**При центральному рецидиві** проводиться **тазовая екзентерація**.

**При нецентральному рецидиві** основним методом лікування є **хіміотерапія**. Найбільш популярна методика монохіміотерапії цисплатином в дозуванні від 50 мг / м<sup>2</sup> до 100 мг / м<sup>2</sup>. Існують також схеми поліхіміотерапії: вінкристин + метотрексат; ізофосфамідом + цисплатин.

**Середня тривалість життя** при рецидив раку шийки матки невисока і складає **4 - 8 місяців**.

**Прогноз при раку шийки матки (5-ти річна виживаність)**

1. Стадія 0 - 99%.
2. Стадія IA1 - 98% ,
3. Стадія IA2 - 98% ,
4. Стадія IB - 73-90% ,
5. Стадія IIA - 78-83% ,
6. Стадія IIB - 67% ,
7. Стадія IIIA - 45% ,
8. Стадія IIIB - 36% ,
9. Стадія IVA - 14%

**Рак у культурі шийки матки:** діагностика, клінічні стадії і принципи лікування залишаються незмінними.

**Рак шийки матки і вагітність**

За даними літератури рак шийки матки зустрічається в 1 випадку на 2200 вагітностей. С іншого боку, вагітні складають приблизно 3% (1:34) від усіх пацієнтів з раком шийки матки.

Доінвазивна карцинома.

- Діагноз повинен бути підтверджений **конусоподібною біопсією**, яку бажано проводити не раніше II триместру вагітності
- Пацієнтка **спостерігається до терміну родів** із застосуванням цитологічного і кольпоскопічного методу кожні 4 тижні. Середній період пролонгування вагітності з доінвазивним раком шийки матки становить від 9 до 34 тижнів

- **Піхвове розродження** є безпечним і найбільш прийнятним методом.

Абдомінальне розродження проводиться тільки за акушерським показаннями

- У післяпологовому періоді пацієнтка підлягає диспансерному спостереженню за загальними принципами



## **Мікроінвазивна карцинома**

### **IA 1 стадія**

- Пацієнтки без лімфоваскулярної інвазії, встановленої за допомогою конусоподібної біопсії, можуть доносити вагітність до терміну і підлягають вагінальному розродженню. У середньому вагітність може бути пролонгована від 6 до 25 тижнів
- При відсутності бажання зберегти дітородну функцію через 4-6 тижнів після пологів виробляється екстрафасціальна гістеректомія. Яєчники можуть бути залишені

### **IA 2 стадія**

- Навіть при наявності лімфоваскулярної інвазії вагітність триває до досягнення плодом життєздатності
- Хірургічне лікування проводиться під час кесаревого розтину або через 4-6 тижнів після пологів і полягає в радикальній гістеректомії з видаленням лімфовузлів малого таза
- При променевій терапії прогноз для життя пацієнтів порівнюємо з таким при хірургічному лікуванні

### **Інвазивна карцинома (IB 1, IB 2, IIA)**

- При великих розмірах карциноми шийки зволікання з лікуванням на 6 тижнів погіршує прогноз для життя пацієнта. При виявленні захворювання в I і ранньому II триместрі вагітність повинна бути перервана.
- При виявленні захворювання після 20 тижнів вагітності лікування може бути відкладена до досягнення плодом життєздатності (28 тижнів), коли виживаність новонароджених досягає 80%.
- Стандартне лікування полягає в розродженні шляхом операції класичного кесаревого розтину з подальшою радикальною гістеректомією з видаленням тазових та парааортальних лімфовузлів
- При променевій терапії прогноз для життя пацієнта не відрізняється від такого при хірургічному лікуванні
- При встановленні діагнозу інвазивного раку шийки матки в III триместрі проводиться абдомінальне розродження корпоральним доступом з екстирпацією матки та післяопераційною променевою терапією

### **Пізнні стадії карциноми (IIB-IV)**

- При виявленні захворювання в II триместрі вагітність може бути продовжена до досягнення плодом життєздатності. При наявності життєздатного плоду проводиться абдомінальне розродження корпоральним доступом та післяопераційною променевою терапією
- При проведенні променевої терапії в I триместрі штучний аборт не рекомендується, в 70% випадків відбувається мимовільне переривання вагітності

### **Важливі зауваження:**

- ризик поширення пухлини при вагінальних пологах є тільки теоретичним. Загальна виживаність пацієнтів при консервативному (52,9%) і оперативному пологах (46,1%) достовірно не відрізняється.
- при великих розмірах пухлини шийки матки перевага повинна бути віддана абдомінальному розродженню зважаючи високого ризику кровотечі при вагінальних пологах

### **Прогноз**

- вагітність істотно не погіршує прогноз для життя пацієнта і не впливає на природний плин захворювання
- при I і II стадіях захворювання час його діагностики: у першому, другому або третьому триместрах вагітності, суттєво не впливає на 5-річну виживаність пацієнтів
- виявлення захворювання в кінці вагітності або після пологів, як правило, поєднується з його пізніми стадіями і відповідно з поганим прогнозом для життя пацієнта

**Винятки:** описані випадки пролонгації вагітності від 1 до 12 тижнів на тлі цервікальної карциноми IV або II стадії, виявленої в кінці I - II триместрі вагітності. Частота летального результату у таких пацієнток склала 17%, а епізодів перинатальної смертності зареєстровано не було. **Право остаточного вибору в питанні про переривання вагітності повинно залишитися за пацієнткою.**

## **ГІПЕРПЛАСТИЧНІ ПРОЦЕСИ ТА АДЕНОКАРЦИНОМА ЕНДОМЕТРІЯ**

### **Епідеміологія аденокарциноми ендометрія**

**У світі** щорічно реєструється близько 125 тисяч випадків ендометріального раку:

- восьмий за частотою серед усіх видів раку в світі
- перший за частотою серед усіх видів раку в гінекології

**У США** в рік виявляється близько 36 тисяч ендометріальних карцином (44: 100000)

**У Росії** - понад 14200 епізодів раку ендометрія на рік (20: 100000)

**У Китаї** частота раку ендометрія становить 5,9: 100000

вік

- середній вік захворювання 61 рік
- до 40 років реєструється 12 випадків раку на 100 000 жіночого населення, що становить лише 5% всіх випадків ендометріальною карциноми
- в 60 років захворюваність становить 84 випадки на 100 000 жіночого населення
- 75% раку ендометрія виявляється після настання менопаузи

### **Фактори ризику**

**Ожиріння.** У жінок з надмірною масою тіла відзначений більш високий рівень естрогену в крові в порівнянні з жінками, які не мають зайвої ваги. Це є результатом периферичної ароматизації попередників естрогенів, насамперед андростендіона, в жировій тканині. **При наявності 8 - 23 кг зайвої ваги ризик розвитку раку ендометрія зростає в 3 рази, при надмірній вазі більше 23 кг - ризик збільшується в 9 разів.** Нікотин має здатність інактивувати естрогени і тому куріння незначно знижує ризик розвитку ендометріальною карциноми.

**Цукровий діабет.** Підвищена частота аденокарциноми ендометрія у жінок з цукровим діабетом пов'язана з надмірною вагою: при відсутності ожиріння частота народження раку тіла матки у пацієток з цукровим діабетом і без нього не розрізняється.

**Відсутність вагітностей.** Близько 30% пацієток з ендометріальною карциномою ніколи не були вагітними.

**Пізня менопауза.** Ризик розвитку аденокарциноми ендометрію в 2,5 рази вище у жінок, менструальна функція яких закінчилася після 52 років, у порівнянні з жінками, менопауза у яких наступила до 50 років. При наявності 3 факторів ризику - відсутність вагітностей, надлишкова маса тіла і пізніше настання менопаузи - ризик розвитку аденокарциноми ендометрія зростає в 5 разів.

**Спадковість.** Аденокарцинома ендометрію - найбільш часто зустрічається позакишковий рак у пацієток з неполіповідним колоректальним раком (синдром Lynch II). Цей спадковий синдром асоційований також з карциномою молочної залози і яєчників. У сім'ях з цим синдромом рак ендометрія зустрічається у 4 - 11% жінок у віці 46 років, що на 15 - 20 років молодше, ніж середній вік в загальній популяції.

**Прийом естрогенних препаратів** підвищує ризик розвитку ендометріальної карциноми від 1,7 до 8 разів. Гранульозноклітинна пухлина в 25% випадків сприяє розвитку гіперплазії ендометрія, в 5% - аденокарциноми ендометрію.

**Синдром полікістозних яєчників** є клінічним вираженням ановуляції, для якої характерна постійна стимуляція ендометрія невеликими дозами естрогенів. При розвитку раку тіла матки до 40 років в 25% випадків має місце синдром полікістозних яєчників. На його тлі частіше зустрічається високодиференційована аденокарцинома ендометрію.

**Прийом тамоксифена.** Препарат конкурентно взаємодіє з естрогеновими рецепторами, обмежуючи їх тканинний вплив, і використовується для лікування раку молочної залози. На фоні прийому тамоксифену підвищується концентрація естрогену в крові, збільшуються розміри фіброміоми матки, потовщується слизова матки, відзначається зростання ендометріальних поліпів. В експерименті встановлено канцерогенний ефект препарату на печінку.

### **Між іншим:**

- за даними світової літератури за останні 10 років тамоксифен отримували близько 3 мільйонів жінок, з них тільки у 250 була виявлена ендометріальна карцинома
- останнім часом збільшилась кількість аденокарцином ендометрія у жінок, які не мають яких-небудь факторів ризику.

### **Профілактика раку тіла матки**

**Прийом комбінованих естроген-гестагенних препаратів** протягом 12 місяців знижує ризик розвитку аденокарциноми ендометрію на 50%

**Зниження маси тіла** призводить до зменшення кількості жирової тканини і зниження концентрації естрогену в крові. Зниження маси тіла і адекватна фізична активність можуть зменшити частоту раку тіла матки на 25% - 33%

### **Патогенетичні варіанти аденокарциноми ендометрія**

- **Естрогензалежний варіант.** Зустрічається в 60 - 70% випадків раку тіла матки. Є наслідком хронічної стимуляції естрогенами слизової порожнини матки. Характерний для більш молодого віку і відрізняється високим ступенем диференціювання пухлини і невеликою глибиною інвазії.
- **Естрогеннезалежний варіант.** Зустрічається в 30 - 40% випадків аденокарциноми ендометрію. Для нього характерний похилий вік, низький ступінь диференціювання, глибока інвазія в міометрій і, як правило, відсутність будь-яких факторів ризику.

### **Попередники раку тіла матки**

У 1994 році Міжнародним товариством патологів-гінекологів була прийнята сучасна класифікація гіперплазій ендометрія (таблиця 7), яка рекомендується для використання в практичній діяльності.

Частота народження різних видів гіперпластичних процесів ендометрія становить 1 випадок на 1000 жінок. Розвиток гіперплазії є наслідком стимуляції слизової порожнини матки естрогенами.

Найбільш часто патологія слизової порожнини матки зустрічається в перименопаузі. Наявність гіперплазії ендометрія супроводжується рясними, тривалими і, найчастіше, нерегулярними менструаціями, міжменструальними кров'яними виділеннями. Рідше може відзначатися опсоменорея (менструації через 90 і більше днів).

**Зазначена симптоматика не є специфічною для гіперплазії ендометрію і служить показанням до проведення діагностичних процедур, що дозволяють встановити причину меноррагії.**

**Таблиця 7. Класифікація гіперплазій ендометрія**

<b>Kurman и соавт., 1985</b>	<b>Міжнародне товариство патологів-гінекологів, 1994.</b>	<b>Гістологічні особливості</b>
Проста гіперплазія	Кістозна гіперплазія	Регулярне розташування залоз
Комплексна гіперплазія	Аденоматозна гіперплазія	Залози розташовані тісно, «один на одному»
Атипова гіперплазія	Гіперплазія з атипією	Клітинна атипія ендометрія

### **Діагностика**

При підозрі на патологію ендометрія необхідно виконати:

- Ультразвукове дослідження
- Біопсію ендометрія
- Гістероскопію

### **Ультразвукове дослідження:**

**Трансвагінальна ехографія** володіє 80% чутливістю і 69% специфічністю при виявленні гіперплазії ендометрію, поліпозу слизової порожнини матки або субмукозній міомі

**Оптимальний час для проведення дослідження** - середина фолікулярної фази циклу Прогностичне значення щодо гіперплазії ендометрія має не стільки товщина слизової порожнини матки (М-ехо), яка в цей час не повинна перевищувати 10 - 12 мм (в репродуктивному періоді), скільки неоднорідна структура ендометрія

**У постменопаузі** максимально допустимою товщиною ендометрія (М-ехо) слід вважати 5 мм. На тлі замісної гормональної терапії ця величина може досягати 8 мм. При товщині ендометрію більше 10 мм частота його гіперплазії або неоплазії становить 10-20%

**При прийомі тамоксифену** товщина слизової порожнини матки становить 20 - 25 мм і більше.

**Соногістерографія** - ультразвукове дослідження після введення ехоконтрастних речовини (або будь стерильної рідини) в порожнину матки, підвищує точність виявлення об'ємних утворень

**Пам'ятайте:** при всіх перевагах трансвагінальної ехографії ця методика не замінює гістологічне дослідження ендометрію, яке обов'язково має проводитися при підозрі на патологію порожнини матки

## **Біопсія ендометрію.**

Основною метою цієї методики є виключення онкологічної патології порожнини матки. Проведення біопсії ендометрія обов'язково за наявності відповідної симптоматики у жінок після 40 років, особливо з факторами ризику розвитку раку тіла матки.

### **Способи виконання:**

- Аспіраційна біопсія без розширення цервікального каналу
- Розширення цервікального каналу і кюретаж порожнини матки

### **Аспіраційна біопсія ендометрія**

#### **Переваги:**

- процедура може виконуватися в амбулаторних умовах, без знеболювання, час маніпуляції, зазвичай, не перевищує 5 хвилин
- матеріал для дослідження вдається отримати в 95 - 99% випадків
- хороша переносимість пацієнтом

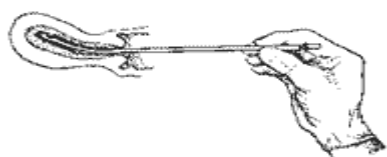
#### **Недоліки:**

- неможливість в 6 - 8% випадків проникнути в порожнину матки через стеноз в області внутрішнього зіву
- при невдалих спробах проникнути в порожнину матки чи виявленні в аспіраті атипичних клітин показана дільтація цервікального каналу і кюретаж порожнини матки
- невисокі показники чутливості і специфічності

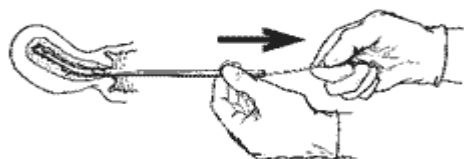
Методика проведення аспіраційної біопсії представлена на малюнках.

За 1 годину до проведення процедури рекомендується прийняти 600 - 800 мг ібупрофену. Шийка матки береться на кульові щипці і зводиться.

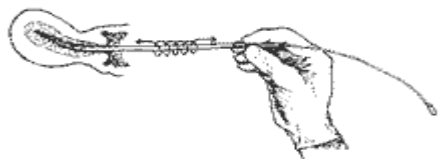
Пластиковий катетер (Пайпель) довжиною 24 см і діаметром 3 мм вводиться без великого зусилля в порожнину матки до дна.



Потім поршень, що знаходиться в катетері необхідно плавно витягти до упору, що створить негативний тиск всередині катетера. Далі катетер захоплюють між великим і вказівним пальцями (положення писального пера) і плавно витягують з порожнини матки, одночасно обертаючи навколо своєї осі.



Для отримання оптимального результату необхідно зробити не менше 3 - 4 оборотів. Це дозволяє ендометріальним клітинам проникнути всередину катетера через отвір на його кінці.



Після вилучення катетера з порожнини матки дистальна частина його відсікається ножицями,



і матеріал з катетера повільним рухом поршня видаляється у фіксуєчий розчин і відправляється на гістологічне / цитологічне (залежно від діаметра отвору) дослідження.



**Розширення цервікального каналу і кюретаж порожнини матки є** класичним методом оцінки стану ендометрію. Багато дослідників розглядають його як «золотий стандарт» біопсії порожнини матки. Однак ця методика не завжди дозволяє повністю оцінити слизову, оскільки виконується наосліп. У ряді випадків такі процеси як поліпи ендометрію, субмукозні міоматозні вузли, гіперплазія і аденокарцинома залишаються нерозпізнаними. За деякими даними дилатація цервікального каналу і кюретаж порожнини матки в 6 - 50% випадків не виявляє наявної патології ендометрію. Багато років ця методика вважається не тільки діагностичною, але і лікувальною. Однак після кюретажа порожнини матки тільки при наступній менструації відзначається зниження обсягу крові, що втрачається. При наступних місячних обсяг крововтрати знову збільшується. Важливим моментом, що призводить до подорожчання вартості процедури, є застосування загального знеболювання.

**Основними ускладненнями розширення цервікального каналу і кюретажа порожнини матки є:**

- Перфорація матки в 0,6 - 1,3% випадків
- Кровотеча в 0,4% випадків

- Інфікування в 0,3 - 0,5% випадків
- Пошкодження шийки матки
- Утворення внутрішньоматкових синехій

#### **Показання:**

- кровотеча;
- недоступність інших методів оцінки слизової порожнини матки;
- наявність атипичних клітин при аспіраційній біопсії ендометрію.

**Гістероскопія** - дозволяє безпосередньо оглянути порожнину матки і є найкращим методом виявлення поліпів ендометрію і субмукозних міоматозних вузлів, які можуть бути не діагностовані при проведенні ультразвукового дослідження, при аспіраційній біопсії і «сліпому» кюретажі порожнини матки. У той же час на сьогоднішній день відсутні відомості про перевагу гістероскопії в порівнянні з кюретажем порожнини матки при виявленні гіперплазії ендометрія або раку тіла матки.

#### **Лікування гіперплазії ендометрія**

**Слід пам'ятати**, що при відсутності лікування протягом найближчих 10 років в аденокарциному тіла матки перероджується:

- 2% гіперплазій без атипії;
- 25% гіперплазій з атипією.

Існують 2 основних способи лікування гіперплазії ендометрія: гормонотерапія і хірургічний метод.

#### **Гормонотерапія**

##### **Гестагени**

- Норетистерон (норколут, лінестренол), який призначається перорально по 5 мг 2 - 3 рази на день з 5-го по 25-й дні менструального циклу є прийнятною терапією гіперпластичних процесів в ендометрії в пременопаузі. Тривалість лікування повинна бути не менше 6 місяців. Доведено, що призначення цього препарату в такому дозуванні сприяє зменшенню менструальних виділень на 87%. До побічних ефектів терапії Норетистерон слід віднести збільшення маси тіла, головний біль, набухання і болючість молочних залоз. **Небажано** призначення Норколуту при поєднанні гіперпластичних процесів ендометрія з **міомою матки**. Це пов'язано з підвищенням мітотичної активності міоматозних клітин при введенні гестагенних препаратів.
- Левоноргестрел використовується у вигляді внутрішньоматкового засобу «Мірена». Протягом 24 годин вивільняється 20 нг препарату. Загальне дозування розрахована на 5 років.
- Через 12 місяців менструальна крововтрата знижується на 96%, а у деяких пацієнтів настає аменорея (20%)
- Клінічні результати можна порівняти з абляцією ендометрія



- Медроксипрогестерон ацетат (провера): 40 - 100 мг / добу протягом 3 місяців (500 мг / тиждень). При персистенції гіперплазії доза подвоюється і вводиться протягом 3 місяців.

### **Андрогени**

Даназол в дозуванні 400 мг / добу знижує кількість втрачаємої менструальної крові на 80%. Тривалість прийому становить не менше 2 - 3 місяців. При міомі відзначається зменшення розмірів матки на 73%. Побічними ефектами при прийомі андрогенів є збільшення маси тіла, поява гірсутизму, вугрової висипки, підвищення лібідо. Ці ефекти істотно обмежують застосування цієї групи препаратів у жінок з гіперплазією ендометрію.

### **Агоністи гонадотропних гормонів гіпоталамуса.**

- Золадекс (гозерелін) - препарат вводиться внутрішньом'язово один раз (3,6 мг) в 28 днів. Тривалість лікування становить звичайно 4 - 6 місяців. На тлі лікування розвивається стійка аменорея і відзначається зменшення розмірів матки на 40 - 60%.
- Бузерелін - ендоназальний спрей, 0,2% розчин 0,9 мг на добу (0,15 мг в кожному ніздрю 3 рази в день через рівні проміжки часу) протягом 3 - 4 місяців. Побічним ефектом при тривалому використанні даної групи препаратів є клімактеричний синдром.

**Врахуйте:** при необхідності тривалої терапії через місяць застосування агоністів ГтРГ рекомендується починати прийом препаратів для замісної гормональної терапії

### **Естроген-гестагенні препарати**

- Комбіновані оральні контрацептиви (КОК) рекомендуються для лікування гіперпластичних процесів ендометрія без атипії в репродуктивному віці. Прийом цих препаратів призводить до зниження менструальної крововтрати на 43%. При необхідності контрацепції використання КОК є кращим вибором.
- Препарати для замісної гормональної терапії (ЗГГ) рекомендуються в пременопаузі при наявності простої і комплексної гіперплазії ендометрія без атипії. Прийом препаратів необхідно здійснювати не менше 6 місяців.

**Слід пам'ятати, що після проведення гормонального лікування необхідний гістологічний контроль ефективності терапії.** Проведення ультразвукового дослідження не є адекватною заміною морфологічної оцінки слизової порожнини матки.

### **Хірургічний метод**

**Абляція ендометрія** (термічна, електрична, лазерна, радіохвильова, фотодинамічна) проводиться при проведенні гістероскопії і «наосліп». Мета методу - зруйнувати ендометрій і прилеглий до нього міометрій на глибину 3 мм. Однак технічно зруйнувати слизову у всій порожнині матки не завжди можливо, тому після проведення абляції тільки у 29% жінок настає стійка

аменорея, а 71% жінок продовжують менструювати, причому обсяг менструальної крововтрати знижується у них на 93%. Для поліпшення результатів лікування перед проведенням операції рекомендується призначення агоністів гонадотропін-релізінг гормонів гіпоталамуса, які суттєво зменшують товщину ендометрію.

До найбільш поширених ускладнень абляції ендометрія слід віднести аденоміоз, який виявляється у 60% пацієток в післяопераційному періоді. Перфорація матки зустрічається в 0,76% випадків абляції, кровотеча в 0,7%. У світовій літературі описано 9 випадків аденокарциноми тіла матки, що розвилася після проведення ендометріальної абляції. Частота вагітності після проведення абляції становить 0,7%.

**Гістеректомія** (екстирпація матки) з двосторонньою аднексектомією застосовується в пре- і постменопаузі при виявленні атипової гіперплазії ендометрію.

**Необхідно відзначити:**

- Атипова гіперплазія ендометрію малочутлива до гормонального лікування: незважаючи на повторні вишкрібання порожнини матки і високі дози гестагенів процес триває в 75% випадків
- **Кращий метод лікування атипової гіперплазії ендометрія, особливо в пре- і постменопаузі, - хірургічний**

**Рекомендовані схеми ведення гіперпластичних процесів ендометрію в різні вікові періоди**

**Таблиця 8. Репродуктивний період**

<b>Ознака</b>	<b>Тактика</b>
Гіперплазія ендометрію (кістозна і аденоматозна)	Норколут з 5 по 25 день 5 - 15 мг на день протягом 3 - 6 місяців, або КОК типу рігевідон 6 місяців. Далі - планування вагітності і, при необхідності, індукція овуляції.
Атипичная гіперплазія ендометрія	МПА-депо 500-1000 мг на тиждень протягом 3 місяців. При персистенції гіперплазії - доза подвоюється або 17 - ОПК 500 мг 3 рази на тиждень протягом 2 місяців, 2 рази на тиждень протягом 2 місяців, 1 раз на тиждень протягом 2 місяців. Біопсія ендометрія через 3-4 місяці. Далі рекомендується застосування КОК 6 - 12 місяців.

**Таблиця 9. Пременопауза**

<b>Ознака</b>	<b>Тактика</b>
Гіперплазія ендометрію (кістозна і аденоматозна)	Норколут з 5 по 25 день 5 - 15 мг на день протягом 3 - 6 місяців або КОК типу рігевідон 6 місяців і більше. Після 45 - 50 років - клімонорм (дивина), або абляція ендометрія
Атипова гіперплазія ендометрію	МПА-депо 500-1000 мг на тиждень протягом 3 місяців. При персистенції гіперплазії - доза подвоюється або 17 - ОПК 500 мг 3 рази на тиждень протягом 2 місяців, 2 рази на тиждень протягом 2 місяців, 1 раз на тиждень протягом 2 місяців. Біопсія ендометрія через 3-4 місяці Далі: до 50 років - рігевідон, старше 50 років - золадекс 6 місяців, або абляція ендометрію, або гістеректомія

**Таблиця 10. Постменопауза**

<b>Ознака</b>	<b>Тактика</b>
Гіперплазія ендометрію (кістозна і аденоматозна)	Золадекс 4 - 6 місяців, Ілімпей 250 мг 2 рази на тиждень 3 - 4 місяці, ілі17 - ОПК 500 мг 2 рази на тиждень 3 - 4 місяці, або абляція ендометрію.
Атипова гіперплазія ендометрію	МПА-депо 500 мг 2 рази на тиждень 3 місяці, або 17 - ОПК 500 мг 3 рази на тиждень 3 місяці, або Золадекс 4 - 6 місяців, або абляція ендометрію, або гістеректомія.

## Аденокарцинома ендометрія

### Патогенез раку ендометрія:

- Теорія поступового прогресування простої гіперплазії в гіперплазію з атипією та в аденокарциному тіла матки під впливом естрогенів
- **Неопластична теорія.** В результаті зниження функціональної активності онкосупресорів підвищується проліферативна активність клітин ендометрію

**Слід зазначити:** останнім часом збільшилася кількість онкологічної патології ендометрію у жінок, які не мають гіперестрогенії.

### Морфологічні варіанти аденокарциноми ендометрію

**Ендометріоїдна аденокарцинома** - найбільш часто зустрічаємий морфологічний варіант.

**Папілярна ендометріальна аденокарцинома** - сприятливий гістологічний тип. Зустрічається в молодому віці і частіше є високодиференційованою.

**Папілярна серозна аденокарцинома** - несприятливий гістологічний тип. Найчастіше зустрічається в літньому віці, супроводжується найбільшою глибиною інвазії в міометрій і майже завжди некурабельна при позаматковому розповсюдженні.

**Залозисто-плоскоклітинна аденокарцинома** - найбільш несприятливий морфологічний варіант.

**Світлоклітинна аденокарцинома** частіше виявляється в літньому віці, відрізняється глибокою інвазією і несприятливим прогнозом. 5-ти річна виживаність не перевищує 40%.

### Клінічні прояви

Кров'янисті виділення зі статевих шляхів є провідним клінічним симптомом раку тіла матки:

- в пременопаузі це тривалі та рясні менструації, міжменструальні кров'янисті виділення
- в постменопаузі у кожної 10-ї жінки з такою симптоматикою виявляється аденокарцинома тіла матки
- кров'янисті виділення є раннім проявом раку ендометрію, завдяки якому на початковій стадії вдається виявити до 75% цієї патології.

**Лімфорея** є ще одним проявом раку ендометрія, яка також з'являється на ранній стадії і пов'язана з руйнуванням пухлиною лімфатичних судин, розташованих у слизовій тіла матки.

**Застосування скринінгу для виявлення раку тіла матки недоцільно.**

Аденокарцинома ендометрію - хірургічно стадійне захворювання. Остаточну стадію процесу можна встановити тільки після проведення оперативного втручання. При клінічній оцінці стадія процесу визначається правильно менш ніж у половині випадків. Тим не менш, коли в подальшому необхідна реалізація генеративної функції можливе встановлення стадії захворювання з

використанням ультразвукового, гістероскопічного, рентгенологічного, ядерно-магнітно-резонансного методів дослідження. Це допускається в молодому віці, коли найбільш поширений високодиференційований естрогензалежний варіант ендометріальної аденокарциноми.

### **Стадії аденокарциноми тіла матки (FIGO 1988р)**

**Стадія I** - пухлина обмежена тілом матки.

- Стадія IA Пухлина обмежена ендометрієм;
- Стадія IB Інвазія в міометрій менш ніж на половину товщини;
- Стадія IC Інвазія в міометрій більш ніж на половину товщини;

**Стадія II** - пухлина поширюється на шийку матки.

- Стадія IIA Залучення до процесу ендocerвікальних залоз;
- Стадія IIB Інвазія в строму шийки матки;

**Стадія III** - пухлина поширюється за межі матки, але обмежена малим тазом і / або є метастази в регіональні лімфовузли.

- Стадія IIIA Пухлина проростає серозну оболонку тіла матки та / або придатки, та / або позитивна перитонеальна цитологія;
- Стадія IIIB Метастази в піхву;
- Стадія IIIC Метастази в тазові або парааортальні лімфовузли;

**Стадія IV** - є віддалені метастази і / або проростання слизової суміжних органів.

- Стадія IVA Пухлина проростає сечовий міхур і / або кишечник;
- Стадія IVB Віддалені метастази, включаючи інтраабдомінальні та / або пахові лімфовузли.

### **Лікування раку ендометрію**

**I стадія** - проста гістеректомія (екстирпація матки) і двостороння аднексектомія

При виконанні оперативного втручання необхідно провести:

- Цитологічне дослідження промивних вод з черевної порожнини
- Біопсію тазових і парааортальних лімфовузлів

З 1992 року в онкогінекології застосовується **лапароскопічно-асистуєма піхвова гістеректомія, доповнена лапароскопічною лімфаденектомією.**

Однак, щоб оцінити переваги даного методу хірургічного втручання необхідне проведення рандомізованих досліджень.

**Консервативне лікування** можливе при необхідності збереження дітородної функції:

- МПА 500 мг 2 рази на тиждень протягом 6 місяців і далі 500 мг на місяць протягом 3 років у поєднанні з тамоксифеном (10 - 20 мг на день)

**або**

- 17 ОПК - 1000 мг 3 рази на тиждень - 3 місяці, 500 мг 2 рази на тиждень - 3 місяці, 500 мг 1 раз на тиждень 3 місяці, потім, поступово знижуючи дозу,

лікування проводять до 3 років у поєднанні з тамоксифеном (10 - 20 мг на день).

Після застосування даних схем та контрольної біопсії ендометрія можлива вагітність і пологи.

**II стадія - Розширена екстирпація матки по Вертгейму**, доповнена післяопераційною променевою терапією і гормонотерапією.

Післяопераційна променева терапія знижує частоту віддаленого метастазування, але не збільшує 5-ти річну виживаність.

**III стадія** - при ураженні придатків (А) виконується операція як при пухлини яєчників - **екстирпація матки з придатками**, великим сальником і тазовими лимфоузлами. При неможливості виконати зазначений обсяг - циторедуктивна операція.

**При інших варіантах - променева терапія**, гормонотерапія при наявності рецепторів до статевих гормонів, при їх відсутності - хіміотерапія (цисплатин, адриамицин)

**IV стадія - симптоматичне лікування.**

**Показання для видалення тазових і парааортальних лімфовузлів:**

- Світлоклітинна аденокарцинома, папілярна серозна аденокарцинома, залозисто-плоскоклітинна пухлина.
- Помірне і низьке диференціювання пухлини.
- Поширення пухлини більш ніж на половину порожнини матки.
- Інвазія в міометрій більш ніж на половину його товщини.
- Поширення пухлини на шийку матки.
- Поширення пухлини за межі матки.

**5-ти річна виживаність**

- I стадія - 76%
- II стадія - 60%
- III стадія - 30%
- IV стадія - 10%

**Спостереження після лікування:**

- Огляд кожні 3-6 місяців протягом 2 років, далі - через 6 місяців 1 рік
- Необхідно врахувати можливість захворювання на рак молочної залози
- Рутинна комп'ютерна томографія та рентгенологічне дослідження грудної клітки неефективні в діагностиці рецидиву на доклінічній стадії

**Чинники, що погіршують прогноз:**

- Гістологічний варіант пухлини (папілярна серозна аденокарцинома, залозисто-плоскоклітинна аденокарцинома, світлоклітинна аденокарцинома)
- Стадія (глибина інвазії, наявність макрометастазів в лімфовузлах, атипіві клітини в перитонеальному вмісті)
- Низький ступінь диференціювання

- Неестрогенний патогенетичний варіант або відсутність в пухлині рецепторів до естрогенів і прогестерону
- Літній вік

#### **Замісна гормонотерапія після лікування ендометріального раку:**

- В опублікованих в даний час дослідженнях, присвячених цій проблемі, немає вказівок на те, що замісна гормонотерапія призводить до рецидиву раку тіла матки
- Показання для призначення ЗГТ після лікування аденокарциноми ендометрія такі ж, як і в загальній популяції.
- Враховуючи відносно високу 5-ти річну виживаність цих пацієнток, ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи та опорно-рухового апарату у них набагато перевершує ризик рецидивування захворювання на тлі прийому препаратів для ЗГТ.

### **САРКОМА МАТКИ**

Саркоми становлять 3-5% від усіх злоякісних новоутворень тіла матки.

**Фактори ризику розвитку цих пухлин не з'ясовані**, за винятком одного: **вплив підвищених доз радіації**. Серед пацієнток з саркомами матки близько 30% були схильні радіоактивного опромінення. Слід враховувати також фактори ризику раку ендометрія.

Розрізняють такі види сарком матки:

- Лейоміосаркома,
- Ендометріальна стромальна саркома,
- Змішана мезодермальна саркома,

Середній вік для **лейоміосаркоми** становить 45 - 55 років. Частота народження 6,4 випадку на 1 млн жінок. Розвивається пухлина з гладких клітин, що знаходяться в міометрії. Найбільш поширеними клінічними проявами лейоміосаркоми є значне збільшення розмірів матки, больовий синдром внизу живота. Лейоміосаркоми діагностуються тільки інтраопераційно.

**Ендометріальна стромальна саркома** зустрічається пізніше - в 55 - 60 років. Частота народження 1,8 випадків на 1 000 000 жінок. Розвивається вона з сполучнотканинних елементів ендометрію. При ендометріальній стромальній саркомі основними симптомами будуть менорагії або постменопаузальні кров'янисті виділення зі статевих шляхів. Діагностика цього виду сарком можлива до операції, на підставі фракційного кюретажа матки.

Середній вік для **змішаної мезодермальної саркоми** становить 60 років. Частота народження 8,2 випадку на 1 млн жінок. Провідними симптомами є кров'янисті виділення зі статевих шляхів, больові відчуття внизу живота. Можлива діагностика пухлини шляхом фракційного кюретажа матки.

## **Стадії сарком матки (FIGO 1988p)**

**I стадія** - пухлина обмежена тілом матки.

- IA - пухлина обмежена ендометрієм (або міометрієм)
- IB - пухлина займає міометрій та ендометрій.

**II стадія** - Пухлина поширюється на шийку матки

**III стадія** - Пухлина виходить за межі матки, але залишається в межах малого таза.

- III A. Пухлина проростає серозну оболонку і / або поширюється на яєчник
- III B. Пухлина поширюється в піхву і / або в параметрій, та / або в регіональні лімфовузли.

**IV стадія** - пухлина проростає слизову суміжних органів та / або поширюється за межі малого таза.

- IV A. Пухлина проростає слизову сечового міхура і / або прямої кишки
- IV B. Визначаються віддалені метастази.

**Основним способом лікування сарком матки є хірургічний:** екстирпація матки з придатками. При лейоміосаркомі операція доповнюється видаленням параметральної клітковини. При ендометріальній стромальній саркомі та мезодермальній саркомі, що поширюються на шийку матки, виконується операція Вертгейма. При проведенні оперативного втручання необхідно взяття перитонеального вмісту для проведення цитологічного дослідження.

## **У післяопераційному періоді**

### **Лейоміосаркома:**

- рецидиви виникають у 50% випадків
- пухлина стійка як до променевої, так і до гормональної терапії
- ефективність хіміотерапії адриаміціном (доксорубіцин гідрохлорид) і ізофосфамідом становить 25%

### **Ендометріальна стромальна саркома:**

- при I стадії захворювання рекомендується променева терапія
- при пізніх стадіях:
  1. при наявності в пухлині рецепторів статевих гормонів рекомендуються прогестини або тамоксифен
  2. при відсутності в пухлині рецепторів статевих гормонів рекомендується хіміотерапія адриаміціном

## **Прогноз**

Рецидив захворювання при I стадії відбувається в 50% випадків, а при II - IV стадіях - в 90%. 5-ти річна виживаність при лейоміосаркомі становить 40%, при ендометріальною стромальною саркомі - 69%, при змішаній мезодермальній саркомі - 8%.



## **ПУХЛИНОПОДІБНІ УТВОРЕННЯ (КІСТИ) ТА ПУХЛИНИ (КІСТОМИ) ЯЄЧНИКІВ**

### **Частота зустрічаємості злоякісних пухлин яєчників**

Злоякісні пухлини яєчників складають до 20% усіх злоякісних новоутворень жіночих статевих органів, будучи провідною причиною смертності від онкогінекологічної патології у всіх країнах світової спільноти. В рік у світі реєструється близько 165 тисяч нових випадків захворюваності на рак яєчників (15 на 100 000 населення). Щорічно від оваріальної карциноми помирає близько 101 000 жінок (9,3 на 100 000).

- **У США** захворюваність серед білого населення становить 13 випадків на 100 000, серед афро-американців - 10 на 100 000, смертність - близько 5,8 на 100 000 населення.
- **У Європі** найбільша захворюваність і смертність реєструється в скандинавських країнах і становить 15 випадків на 100 000 населення і 10 випадків на 100 000 населення відповідно.
- **У Японії** відзначаються найменші значення захворюваності: 2,5 випадки на 100 000 населення.

### **Вплив віку:**

- До 40 років захворюваність становить 1,4 на 100 000, після 60 років - 38 на 100 000.
- Ризик розвитку карциноми яєчників у жінок до 70 років - 1,4%, після 70 років - 10%.
- Середній вік розвитку карциноми яєчників становить 54 роки.

### **Ембріологія**

Яєчники у ембріона ідентифікуються, починаючи з 4 тижнів. Первинна мезодерма утворює в подальшому мезотеліальний покрив яєчника, так званий гермінальний епітелій (мезотелій). Мезенхімальна тканина яєчника бере свій початок з мезонефроса і в свою чергу дає початок оваріальної стромі. Оваріальні зародкові клітини спочатку розвиваються поза яєчника. Вони виникають з первинної смужки і мігрують з жовточного мішка ентодерми і розвивається в тканину яєчника. Первинний яєчник гістологічно унікальний і вже в 6 тижнів відрізняється від тестикулярної тканини. Більшість пухлин яєчника розвивається з поверхневих епітеліальних клітин. Інша найпоширеніша група пухлин яєчника розвивається з клітин зародкового епітелію (герміногенні пухлини). Ще одна група пухлин бере свій початок з стромы статевого тяжа.

Епітеліальні злоякісні пухлини, так званий **рак яєчника**, зустрічаються в 85 - 90% від усіх оваріальних карцином. Найбільш часто зустрічаються вони у пацієток, які досягли 40-річного віку і старше. У жінок молодше 40 років найбільш поширеними карциномами є герміногенні пухлини.

### **Фактори ризику розвитку карциноми яєчників**

**Спадковість.** Більшість випадків раку яєчників розвиваються спорадично, сімейна схильність складає всього 5 - 10% від усіх епітеліальних оваріальних карцином. Середній вік прояви РЯ, обумовленого спадковою схильністю в середньому на 10 років менше, ніж у загальній популяції. На сьогоднішній день описано 3 спадкових синдромів, що включають епітеліальний рак яєчників:

- поєднання раку яєчників і раку молочної залози, де обидва захворювання зустрічаються з більшою частотою, ніж у загальній популяції і, як правило, у однієї і тієї ж пацієнтки (**синдром Lynch I**); на його частку припадає 65 - 75% всіх випадків вродженого РЯ;
- поєднання раку яєчників з колоректальним та ендометріальним раком (**синдром вродженого неполіповідного колоректального раку або синдром Lynch II**); зустрічається в 10 - 15% від усіх випадків вродженого РЯ,
- **сайт-специфічний синдром оваріального раку.** Зустрічається в 10 - 15% вродженого РЯ.

**Необхідно відзначити:**

- У сім'ях, де у двох родичів першої лінії (мати, рідна сестра, дочка) зареєстрований РЯ в **пременопаузальному віці**, ризик розвитку епітеліальної карциноми становить 35 - 40%, що в **30 - 50 разів** вище, в порівнянні із загальною популяцією.
- У сім'ях, де у одного родича по першій лінії і в одного за другою (бабуся, тітка, двоюрідна сестра, внучка) відзначені випадки РЯ в пременопаузі, ризик розвитку аналогічного захворювання вище в 2 - 10 разів, у порівнянні із загальною популяцією.
- У сім'ях, де у одного родича по першій лінії виявлена епітеліальна карцинома в **постменопаузі**, ризик розвитку РЯ **зіставимо із загальною популяцією**. Таким чином, **ризик появи РЯ зростає тільки в разі появи його у родича в пременопаузі**.
- У жінок з раком молочної залози ризик розвитку оваріальної епітеліальної карциноми зростає вдвічі.
- Більшість випадків РЯ і раку молочної залози пов'язані з мутацією гена BRSA 1, який локалізований в 17 парі хромосом або гена BRSA 2, який локалізований в 13 парі хромосом.

**Відсутність вагітностей.**

- **Кожна вагітність знижує ймовірність розвитку раку яєчників на 10%.**
- Ризик РЯ у жінок яку багато народжують на 30% менше, ніж у жінок, яку не народжували.
- Наступ першої вагітності до 24 років знижує ризик захворювання на 16%.
- **Частота розвитку РЯ підвищується при безплідді більше 10 - 15 років.**

- Не існує переконливих даних щодо впливу раннього настання менархе та пізньої менопаузи на розвиток злоякісної пухлини яєчників.

**Стимуляція овуляції.** Існує лише одне дослідження, яке показує збільшення частоти злоякісної пухлини яєчників в 2,8 рази на фоні індукції овуляції кломіфеном протягом 1 року і більше. Цей ризик зростає при відсутності в подальшому вагітності. Використання хоріонічного гонадотропіну і Меногону не пов'язане з частотою оваріальної карциноми.

**Ожиріння.** Дослідженнями, проведеними в Австралії, показано, що у жінок з індексом маси тіла, що перевищує 85 перцентиль, ризик розвитку злоякісної карциноми яєчників зростає в 2 рази. Ймовірно, цей факт пов'язаний з високою частотою хронічної ановуляції і гіперандрогенії у таких жінок.

**Раса.** Найбільш висока частота народження злоякісних пухлин яєчників зустрічається у афро-американців, жителів Гавайських островів, Ізраїлю, Ісландії та Норвегії. Невелика кількість випадків цього захворювання реєструється в азіатських країнах, насамперед у Японії. Це може бути пов'язано з більш частою зустрічаємністю мутації генів BRSA 1 і BRSA 2 у представників названих народів.

### **Профілактика оваріального раку**

#### **1. Прийом комбінованих естроген - гестагенних препаратів**

- З урахуванням тривалості прийому гормональних контрацептивів ризик розвитку РЯ знижується на 30 - 60% незалежно від кількості вагітностей в анамнезі.
- При прийомі КОК протягом 10 і більше років жінками зі спадковою схильністю до РЯ ймовірність розвитку цього захворювання істотно зменшується і стає нижче, ніж у жінок без спадкової схильності.
- Докази впливу замісної гормональної терапії на розвиток овариальної карциноми на сьогоднішній день відсутні.

**2. Профілактична двостороння оваріоектомія.** Може бути застосована у жінок, носіїв гена BRSA 1 при наявності наступних показань:

- Наявність РЯ у двох або більше родичів по першій лінії;
- Наявність у кількох найближчих родичів неполіповідного раку товстої кишки, ендометріального та оваріального раку;
- Наявність в роду безлічі випадків раку яєчників та молочної залози.

Ризик розвитку РЯ після профілактичної оваріоектомії знижується приблизно в 2 рази, але все одно в 13 разів перевищує ризик у загальній популяції. Це пов'язано з можливим розвитком в подальшому перитонеальної карциноми, також детермінантний геном BRSA 1. Враховуючи захисну дію гормонів яєчника відносно серцево-судинних захворювань та остеопорозу, профілактична оваріоектомія не повинна ставати рутинною процедурою в пременопаузі.

### **Теорії виникнення оваріальних карцином**

- Fathalla M. F. в 1971 році висунув теорію великої кількості овуляцій, як основної причини появи раку яєчника. Кумулятивний ефект травми покривного епітелію яєчника може зіграти роль поштовху до малігнізації мезотелія яєчника.
- Cramer and Welch в 1983 році запропонували свою модель туморогенезу. В результаті овуляції відбувається інвагінація покривного епітелію яєчника і формується кіста. Клітини поверхневого епітелію повністю занурюються в оваріальну строму, яка оточує їх з усіх боків. Потім епітеліальні клітини піддаються стимулюючому впливу естрогенів, факторів росту, гонадотропінів, що призводить до збільшення проліферативної активності клітин та їх злоякісної трансформації.
- Lowry S. в 1991 році довів, що постійна проліферативна активність сприяє розвитку клітинних клонів, де відсутні туморсупресивні гени, що призводить до неконтрольованого зростання клітин та їх малігнізації.
- Schildkraut J. M. в 1997 році продемонстрував, що велика кількість овуляторних циклів асоційованих з пошкодженням ДНК і підвищенням ризику розвитку так званих p53-позитивних епітеліальних оваріальних карцином.

**Слід зазначити:** зростання епітеліальних клітин в яєчнику стимулюється епідермальним фактором росту і пригнічується трансформуючим фактором росту. Саме втрата інгібуючого впливу цього фактора, можливо, є пусковим моментом оваріального онкогенеза. Трансформуючий фактор росту здатний також викликати в яєчнику апоптоз епітеліальних клітин, що володіють підвищеною проліферативною активністю, що зменшує число проліферуючих клітин та ймовірність їх подальшого злоякісного росту. Крім того, розвиток оваріальної карциноми може бути стимульований також макрофагальним колонієстимулюючим фактором, фактором некрозу пухлини альфа, інтерлейкіну 1 і 6.

### **Класифікація пухлин і пухлиноподібних утворень яєчника**

#### **Пухлиноподібні утворення**

1. Фолікулярна кіста («фолікул» більше 3 см);
2. Лютеїнова кіста («жовте» тіло, що перевищує 3 см);
3. Текалютеїнова кіста;
4. Параоваріальна кіста.

#### **Пухлини яєчника**

##### **Гістологічна класифікація (1999 г)**

**А. Епітеліальні пухлини.** У пацієток до 50 років злоякісні форми зустрічаються в 13% випадків, після 50 років - злоякісні пухлини епітеліального походження виявляються в 45 - 50% випадків.

- **Серозні пухлини** - зустрічаються в 50-60% випадків всіх первинних пухлин яєчників. У половині випадків вони двосторонні.

- **Муцинозні пухлини** - зустрічаються в 10-15% пухлин яєчників.
- **Ендоетріодні пухлини** - в 10-15% всіх пухлин яєчників.
- **Світлоклітинні пухлини** - в 2- 5% всіх пухлин яєчників.
- **Пухлини Бреннера.**
- **Змішані епітеліальні пухлини.**

#### **Б. Пухлини строми статевого тяжа.**

- **Гранульозноклітинні пухлини** - становлять близько 1,5% від усіх оваріальних пухлин.
- **Текома** - фіброма - частіше зустрічається в постменопаузі.
- **Пухлини з клітин Сертолі - Лейдига** - частіше зустрічаються в ранньому репродуктивному віці (близько 25 років),

#### **В. Ліпідноклетинні пухлини** - середній вік пацієнтів - 58 років.

#### **Г. Герміногенні пухлини** - 30% всіх пухлин яєчників, 3% з них злоякісні:

- **Дісгермінома** - в 80% випадків зустрічається до 30 років.
- **Тератома** - становить 95% від усіх герміногенних пухлин.
- **Ембріональна саркома.**
- **Хоріонкарцінома.**

#### **Д. Змішані герміногенні.**

- **Гонадобластома** - частіше зустрічається в молодому віці.

#### **Є. Метастатичні** - 5 - 6% оваріальних карцином.

- Шлунок - метастаз Крукенберга: 1 - 2% всіх метастатичних пухлин.
- Кишечник.
- Лімфоми.
- Молочна залоза - 0,5 - 1% всіх метастатичних пухлин.

### **Методи виявлення пухлин і пухлиноподібних утворень в області яєчника**

**Більшість жінок** з об'ємними утвореннями в області яєчників на ранній стадії **не мають будь-яких клінічних проявів**. Однак при наявності пухлини великих розмірів пацієнтки можуть відзначати відчуття тиску на тазові органи, болі в нижніх відділах живота, дизурію, запори, диспареунію. При естрогенпродукуючих пухлинах можуть зустрічатися ациклічні виділення зі статевих шляхів. Гранульозноклітинна пухлина в 25% випадків сприяє розвитку гіперплазії ендометрія, в 5% - аденокарцинома ендометрію. Метастатичні пухлини, як правило, також позбавлені специфічної симптоматики. Оваріальна карцинома на пізніх стадіях часто нагадує захворювання сечостатевої системи або шлунково-кишкового тракту. Плевральний випіт може викликати задишку, і вона часто стає першим проявом захворювання.

Для оваріальної карциноми характерні прояви паранеопластичного синдрому. Найчастіше це рецидивні артеріальні та венозні тромбози нижніх кінцівок.

## **Скринінг на пухлини яєчників**

### **Більше 50% оваріальних карцином виявляються в III і IV стадії**

захворювання, при цьому 5-ти річна виживаність при стадії IA злоякісної пухлини яєчників становить 87,8%, при IV стадії - 18%. Оптимальний скринінговий тест повинен бути чутливим, специфічним, прийнятним для пацієнта і недорогим.

## **Бімануальне дослідження**

### **Випадки виявлення злоякісних пухлин яєчників**

**бімануального дослідження дуже рідкісні.** Чутливість при визначенні об'ємних утворень в області яєчника розмірами 4 - 6 см залишає не більше 67%. У пременопаузі оваріальний рак представлений менш ніж в 5% випадків пальпованих придаткових утворень. У постменопаузі 70 - 80% пальпованих пухлин є доброякісними. У ряді випадків у пацієток, що пред'являють скарги на абдомінальні симптоми бімануальне дослідження не дозволяє виявити наявні придаткові утворення, що може бути пов'язано з ожирінням, хворобливістю огляду або іншими причинами. Проведене 15-річне дослідження показало, що бімануальний огляд дозволив визначити всього 6 оваріальних карцином у 1319 жінок, які зазнали 18753 вагінальних досліджень.

Рухливі, односторонні утворення з гладкою поверхнею менше 8 см в діаметрі зазвичай бувають доброякісними. Таким пацієнткам рекомендується диспансерне спостереження протягом 2 місяців або прийом комбінованих естроген-гестагенних препаратів на цей термін. При персистенції утворення в області яєчника більше 2 місяців показано оперативне лікування.

### **Слід пам'ятати:**

- призначення КОК необхідно здійснювати тільки при наявності скарг на порушення менструального циклу;
- Не існує даних про вплив цих препаратів на редукцію оваріальних кіст.
- КОК є тільки профілактичним заходом, що запобігає появі ретенційних кіст яєчника надалі.

При пальпації солідного, бугристого, обмежено нерухомого утворення показано оперативне лікування. Операція показана і при пальпації будь-якого утворення більше 5 см в діаметрі в постменопаузі.

## **Трансвагінальна ехографія**

**Трансвагінальний доступ** є найкращим при підозрі на наявність яєчникових утворень. Відома дуже висока специфічність (98,7%) і низька позитивна прогностична цінність (6,8%) даного методу при виявленні оваріальної карциноми у пацієток без будь-яких клінічних симптомів. Причина - схожість ехографічної картини ряду функціональних процесів в яєчнику (кіста жовтого тіла, текалютеїнова кіста) та утворень поза яєчником (гідро-піосальпінкс) з оваріальною карциномою. Після 44 лапаротомій, вироблених

на підставі даних, виявлено тільки 3 раку яєчників, причому 2 з них на I стадії.

Діагностична цінність трансвагінальної ехографії підвищується при доповненні її **колірним доплерівським картуванням**. Чутливість та специфічність низького пульсаційного індексу (кровотік з низьким опором) відносно виявлення оваріальної карциноми за деякими даними може досягати 94 і 97% відповідно. У той час як застосування **колірного доплерівського картування** істотно підвищує вартість діагностики, дослідженням на 11283 жінках показано, що **позитивна прогностична цінність** застосування трансабдоминальної, трансвагінальної ехографії в поєднанні з колірним доплерівським картуванням щодо виявлення раку яєчників не перевищила 4%.

Національний Інститут Раку в США в 1994 році зробив висновок, що трансвагінальна ехографія **не в змозі ефективно вплинути на захворюваність і смертність від раку яєчників і не може бути використана в якості скринінгового методу** з виявлення цього захворювання.

### **СА-125**

СА 125 - високомолекулярний глікопротеїн, який синтезується на поверхні епітеліальних клітин. Нормальна концентрація не перевищує 35 МО / мл. Її збільшення відзначено у **80% пацієток з карциномою яєчників**, переважно муцинозного походження. Однак тільки половина з них мають I або II стадію раку.

Найбільше діагностичне значення має **динамічна оцінка** рівня СА 125, а не одноразове вимірювання його концентрації.

Проведені дослідження показали, що СА 125 не має досить високої чутливості, щоб бути використаним як скринінговий тест з виявлення злоякісних пухлин яєчників на ранніх стадіях. При дослідженні прогностичної значимості визначення концентрації СА 125 у жінок з підозрою на рак яєчника чутливість для I стадії становила за різними даними від 29 до 75%, для II стадії - 53-85%. **Позитивна прогностична цінність** при цьому залишається в межах **10 - 16%**.

**Слід пам'ятати, що рівень СА 125 підвищений у:**

- 1% здорових жінок;
- 6 - 40% жінок з міомою матки, ендометріозом, псевдокистами підшлункової залози, гамартома легені;
- 29% жінок із злоякісними екстрагенітальними пухлинами: підшлункової залози, шлунка, товстої кишки, печінки, молочної залози.

У США визначення рівня СА 125 використовується **тільки для моніторингу жінок, пролікованих з приводу раку яєчників**: збільшення СА-125 в післяопераційному періоді може свідчити про можливу наявність

резидуальної пухлини. Необхідно пам'ятати, що нормальні величини СА-125 не свідчать про її відсутність: у 50% жінок з нормальною концентрацією СА-125 виявляється резидуальна пухлина.

#### **HE4**

HE4 - людський епідидимальний протеїн-4 (human epididymis protein - 4), що є попередником епідидимального секреторного протеїну E4.

Moore R.G. з колегами в 2008 році [18] вивчали рівні ОПМ у 233 пацієток, прооперованих з приводу ТОН. У жінок до оперативного втручання брали кров і сечу і визначали рівні таких ООМ як: СА125, SMRP, HE4, СА72-4, активіна, інгібіна, остеопонтіна, епідермального фактора росту (EGFR), ERBB2 (Her2), які, потім, порівнювали з результатами гістологічного дослідження та хірургічного стадіювання захворювання.

При аналізі чутливості і специфічності кожного маркера окремо було виявлено, що найвищі значення були в маркера HE4 - 72,9% і 95%

відповідно. Крім того саме HE4 був єдиним маркером, який краще за інших дозволяв виявляти захворювання на Стадії I.

При комбінуванні різних ООМ між собою (комбінували від двох до п'яти маркерів) було виявлено, що комбінація СА125 + HE4 має найвищу чутливість (76,4%) і специфічність (95%) в діагностиці раку яєчників, а додавання інших маркерів до цієї комбінації не збільшує її результативність. Таким чином HE4 був визнаний найчутливішим маркером оваріального раку на ранній стадії, а комбінація СА125 + HE4 - найбільш точним предиктором злоякісності.

#### **Індекс ROMA**

ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) - алгоритм визначення ризику злоякісності.

ROMA включає в себе три складові: рівень СА 125 в плазмі крові, рівень HE4 в плазмі крові та менопаузальний статус (пременопауза або постменопауза).

Ці дані підставляються в алгоритм, і підраховується ризик раку яєчника у конкретної пацієнтки.

#### **Можливі перспективи:**

- **додаткове використання інших онкомаркерів** (M - CSF, OVX 1 антиген) підвищує чутливість таких тестів, однак це суттєво підвищить вартість скринінгових процедур.
- **динамічне визначення СА 125** при прогресивному наростанні його концентрації підвищує чутливість тесту. Однак таким чином брали кров і сечу і визначали рівні таких ООМ як: СА125, SMRP, HE4, СА72-4, активіна, інгібіна, остеопонтіна, епідермального фактора росту (EGFR), ERBB2 (Her2), які потім, порівнювали з результатами гістологічного дослідження та хірургічного стадіювання захворювання.



При аналізі чутливості і специфічності кожного маркера окремо було виявлено, що найвищі значення були в маркера HE4 - 72,9% і 95% відповідно. Крім того, саме HE4 був єдиним маркером, який краще за інших дозволяв виявляти захворювання на Стадії I.

При комбінуванні різних ООМ між собою (комбінували від двох до п'яти маркерів) було виявлено, що комбінація СА125 + HE4 має найвищу чутливість (76,4%) і специфічність (95%) в діагностиці раку яєчників, а додавання інших маркерів до цієї комбінації не збільшує її результативність. Таким чином HE4 був визнаний самим чутливим маркером оваріального раку на ранній стадії, а комбінація СА125 + HE4 - найбільш точним предиктором злоякісності.

### **Індекс ROMA**

ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) - алгоритм визначення ризику злоякісності.

ROMA включає в себе три складові: рівень СА 125 в плазмі крові, рівень HE4 в плазмі крові та менопаузальний статус (пременопауза або постменопауза). Ці дані підставляються в алгоритм, і підраховується ризик раку яєчника у конкретної пацієнтки.

### **Можливі перспективи:**

- **додаткове використання інших онкомаркерів** (M - CSF, OVX 1 антиген) підвищує чутливість таких тестів, однак це суттєво підвищить вартість скринінгових процедур.
- **динамічне визначення СА 125** при прогресивному наростанні його концентрації підвищує чутливість тесту. Однак таким чином можна затягнути процес виявлення карциноми яєчників саме на ранніх стадіях.
- **при поєднанні трансабдоминальної ехографії та визначення СА 125** чутливість виявлення раку яєчників становить 58 - 79%, специфічність - 100%, а позитивна прогностична цінність - 27%. Однак вартість скринінгу на оваріальну карциному цим методом буде незвичайно високою (до 45 мільярдів доларів за даними США).
- **не доведена ефективність скринінгу з використанням СА 125 у жінок зі спадковою схильністю до карциноми яєчників.**

**Корисна порада:** враховуючи найбільшу частоту народження оваріальної карциноми в постменопаузі і відсутність в цьому віці функціональних утворень яєчників, Національний Інститут Раку (США) рекомендує **проводити скринінгові дослідження з виявлення злоякісних пухлин яєчників** методом бімануального огляду, визначення концентрації СА 125 і трансвагінальної ехографії **у жінок між 55 і 74 роками**. Однак питання про ефективність цієї скринінгової програми залишається відкритим.

### **Головне:**

- на сьогоднішній день не існує надійних, економічно вигідних методик виявлення злоякісних новоутворень яєчників на ранній стадії.
- при стійкій симптоматиці, пов'язаної з нижніми відділами живота, необхідно проявляти **крайню ступінь онкологічної настороженості** щодо оваріальної карциноми.
- при наявності пальпованих придаткових утворень важливо виконати комплекс діагностичних процедур, що дозволяють уточнити локалізацію пухлини і **своєчасно провести хірургічне лікування**, яке є повністю виправданим з урахуванням можливого виникнення злоякісної пухлини будь-якої доброякісної пухлини яєчника.

### **Ведення пацієнок з пухлиноподібними утвореннями і пухлинами яєчників в різні вікові періоди**

#### **Період статевого дозрівання.**

- Всі новоутворення в області придатків, які виявляються до закінчення періоду статевого дозрівання, слід розглядати як потенційно злоякісні.
- При виявленні пухлини в області яєчника в цьому віці необхідно провести ультразвукове дослідження і визначення концентрації пухлинних маркерів: альфа - фетопротейну, хоріонічного гонадотропіну, лактатдегідрогенази та СА 125.
- Рівень альфа - фетопротейну підвищується переважно при пухлинах ендодермального синуса, концентрація хоріонічного гонадотропіну зростає при хоріонкарціномі і ембріональноклітинних пухлинах. При Дісгерміномі відзначено підвищене значення лактатдегідрогенази і знижена величина ЛХГ.
- УЗД: наявність гетероехогенного утворення з пристінковими включеннями характерно для злоякісної пухлини, гладкостінне анехогенне утворення частіше свідчить про доброякісне походження пухлини.
- При виявленні збільшених концентрацій пухлинних маркерів оперативне втручання необхідно проводити за участю гінеколога-онколога.

#### **Репродуктивний період**

Функціональні кісти є найбільш частими утвореннями в області придатків, які виявляються в репродуктивному віці

#### **Варіант I**

- Утворення одностороннє, з гладкою поверхнею, рухливе
- При ультразвуковому дослідженні це утворення анехогенне, тонкостінне, рухливе, не більше 8 см в діаметрі
- У разі виявлення утворення, яке задовольняє **всім** перерахованим вище критеріям, показано динамічне спостереження протягом 8 тижнів. При його персистенції більше цього терміну проводиться оперативне лікування

#### **Варіант II**

- Утворення при пальпації горбисте, малорухоме, щільне з однієї або обох сторін, чи іншої консистенції, що має розміри більше 8 см

- При ультразвуковому дослідженні виявляється гетероехогенність утворення, наявність пристінкових включень і асцити
- При застосуванні методу ЦДК візуалізується судинний малюнок внутрішньопухлинних включень і нізкорезистентний кровотік в яєчникових судинах
- Визначення концентрації СА 125: при його підвищенні ймовірність злякисного утворення дещо вища. При наявності пальпованого придаткового утворення та рівня СА 125 вище 95 МО / мл позитивна прогностична цінність у відношенні овариальної карциноми за деякими даними може становити 96%
- Показано оперативне лікування: при підозрі на злякисність, операція повинна проводитися за участю онкогинеколога.

#### **Постменопаузальний період**

- **Всі яєчникові утворення, які виявляються в постменопаузі, підлягають хірургічному видаленню.**
- Виключення: рухливі анехогенні однокамерні утворення без пристінкових включень розміром не більше 5 см. У цьому випадку показано динамічне спостереження з проведенням трансвагінальної ехографії 1 раз в 3 місяці.

#### **Консервативне ведення овариальних утворень в постменопаузі**

допустимо, якщо вони задовольняють **всім** із нижчеперелічених ехографічних критеріям: одностороннє; однокамерное; діаметр не більше 5см; повністю анехогенне; тонка капсула; відсутність пристінкових включень; рухливе.

#### **Зверніть увагу:**

- у 8,2% жінок в постменопаузі, які померли від екстрагенітальних причин, виявляються однокамерні рідинні овариальні включення розміром від 20 до 50 мм.
- від 40 до 50% таких утворень протягом двох років зникають, інші залишаються. Ні в однієї жінки не відзначені випадки злякисної пухлини при проведенні хірургічного втручання.
- в той же час при діаметрі утворення 7,5 см і більше відзначені випадки виявлення злякисної пухлини з частотою, що не перевищує 1,1%.
- близько 20% придаткових утворень, що трактували як кісти яєчника, після проведення оперативного втручання виявляються паратубарні / параовариальні кісти.

#### **Класифікація карциноми яєчників**

Карцинома яєчника - хірургічно стадійоване захворювання. Однак це завдання не завжди є здійсненим, зважаючи на те, що деяким жінкам операція протипоказана через вираженість супутньої патології та тяжкість стану.

У таблиці 11 наведено класифікацію злоякісних пухлин яєчників, прийнята в 1985 році і доповнена в 1988 році.

**Таблиця 11. Класифікація злоякісних пухлин яєчників**

<b>TNM</b>	<b>FIGO</b>	<b>Розповсюдження пухлини</b>
<b>T1</b>	<b>Стадія I</b>	Пухлина обмежена яєчниками.
T1A	IA	Пухлина обмежена одним яєчником, капсула інтактна, пухлини немає на поверхні яєчника, у перитонеальній рідині відсутні пухлинні клітини.*
T1B	IB	Пухлина обмежена обома яєчниками. Пухлини немає на поверхні яєчника, у перитонеальній рідині відсутні пухлинні клітини.*
T1C	IC	Пухлина обмежена одним або двома яєчниками, при наявності однієї з ознак: розрив капсули яєчника, наявність пухлинних клітин у асцитичній рідині або у змивах з черевної порожнини.
<b>T2</b>	<b>Стадія II</b>	Пухлина обмежена одним або обома яєчниками з розповсюдженням на область тазу.
T2A	IIA	Наявність пухлинних імплантів на матці і/або маточних трубах, або проростання у ці органи, у перитонеальній рідині відсутні пухлинні клітини.
T2B	IIB	Розповсюдження на інші органи і тканини малого тазу; у перитонеальній рідині відсутні пухлинні клітини.
T2C	IIC	Розповсюдження пухлини у межах малого тазу; у перитонеальній рідині наявні пухлинні клітини.
<b>T3 или N 1</b>	<b>Стадія III</b>	Пухлина залучає один або обидва яєчника з мікроскопічно встановленими метастазами поза малим тазом або у регіональних лімфовузлах.
T3A	III A	Мікроскопічні перитонеальні метастази за межами малого тазу.

ТЗВ	ШВ	Макроскопічні перитонеальні метастази за межами малого тазу з найбільшим діаметром 2 см.
ТЗС или N 1	ШС	Перитонеальні метастази за межами тазу більше 2 см або метастази у регіональні лімфовузли.
М1	<b>Стадія IV</b>	Віддалені метастази (за виключенням метастазів у черевній порожнині).

\* Наявність асцити не впливає на стадію захворювання.

Метастази на капсулі печінки розцінюється як III стадія (ТЗ); метастази в паренхімі печінки розцінюються як IV стадія (М1). Плевральний випіт при позитивному цитологічному результаті відповідає стадії IV (М1).

Для точного визначення стадії захворювання необхідно:

- Уважно оглянути область малого тазу, середній і верхній поверхи черевної порожнини;
- Провести біопсію другого яєчника;
- Провести цитологічне дослідження наявної перитонеальної рідини або промивних вод з черевної порожнини;
- Взяти матеріал на цитологічне дослідження з різних областей в черевній порожнині;
- Взяти матеріал на цитологічне дослідження з правої поддіафрагмальної області;
- Провести підобідочну резекцію великого сальника;
- Провести біопсію тазових і периаортальних лімфовузлів.

При недотриманні перерахованих вище умов невірне визначення IA стадії захворювання зустрічається в 50 - 60% випадків.

### **Лікування злоякісних пухлин яєчників**

Тактика ведення різних стадій оваріальних карцином наведена на наступному малюнку.

#### **Запам'ятайте:**

- операцію при підозрі на злоякісне новоутворення яєчника необхідно проводити через **нижньосрединну лапаротомію** з переходом на середньосрединну, обходячи пупкове кільце зліва.
- Після завершення хірургічного лікування і повного курсу хіміотерапії за пацієнтом проводиться ретельне спостереження протягом не менше 2 років з оглядами кожні 3 місяці включають: загальний огляд, ректовагінальне дослідження, визначення в крові рівня СА-125.
- Герміногенні злоякісні пухлини майже завжди односторонні, і видалення другого яєчника не впливає на прогноз захворювання.



**Радикальною** вважається операція, що дозволяє видалити весь первинний пухлинний осередок. При IA стадії захворювання це може бути одностороння аднексектомія і екстирпація великого сальника. При IB, II, III і IV стадіях із залученням великого сальника радикальна операція виконується в обсязі тотальної абдомінальної гістеректомії з підободочною резекцією великого сальника і біопсією або видаленням тазових і парааортальних лімфовузлів.

**Лапароскопічний доступ** при оваріальній карциномі дискутується. Метод дозволяє добре оглянути черевну порожнину, оцінити обсяг пухлини, взяти для цитологічного дослідження перитонеальну рідину і мазки-відбитки з різних областей черевної порожнини. Методика також може бути використана для проведення інтраопераційної хіміотерапії. До основних недоліків лапароскопічного доступу слід віднести розрив капсули пухлини з дисемінацією вмісту. Доступ можна вважати оптимальним при наявності IA стадії злоякісної пухлини яєчника і бажанні жінки реалізувати в подальшому дітородну функцію.

**Циторедуктивна операція** застосовується при неможливості повністю видалити видиму пухлину. Основна мета такого хірургічного втручання - залишити в черевній порожнині якомога менші за обсягом пухлинні імпланти, щоб у подальшому отримати оптимальний ефект від хіміотерапії. Найбільша виживаність відзначена у пацієнток з розмірами метастазів що не перевищують 1 - 2 см. Але зазначений циторедуктивний обсяг вдається

виконати тільки в 33% випадків. До ділянок, які представляють найбільші труднощі для проведення циторедуктивної операції відносяться: печінка і діафрагма, парааортальні лімфовузли вище рівня відходження ниркових судин, лімфовузли по ходу верхньої брижової артерії, брижа тонкої кишки. Інтраопераційна летальність при проведенні циторедукції становить близько 1%.

Мета **повторної циторедуктивної операції** - видалення резидуальної пухлини після проведення декількох курсів хіміотерапії. У США показанням для вторинної циторедукції є поява клінічної та лабораторної сі симптоматики захворювання через 1 рік і більше після початку лікування. У Європі проведення таких втручань здійснюється в інтервалах між курсами хіміотерапії. **Для більшості пацієнтів з триваючим або прогресуючим захворюванням подібна терапія марна.**

**Контрольна (second-look) лапаротомія** виконується у пацієток, які пройшли повний курс хіміотерапії, що не мають будь-яких клінічних та лабораторних даних, що свідчать про персистенції захворювання. Основна мета - оцінити ефективність лікування злоякісної пухлини яєчника. Під час операції необхідно взяти матеріал для цитологічного / гістологічного дослідження з тазової очеревини, серозної поверхні прямої кишки і сечового міхура, очеревини матково-ректального поглиблення, бічних кишень черевної порожнини, діафрагми, великого сальника, що залишився. Гістологічному дослідженню повинні бути піддані спайки і будь-які підозрілі місця черевної порожнини. Також обов'язковим є виконання біопсії парааортальних і тазових лімфовузлів, цитологічне дослідження промивних вод з різних відділів черевної порожнини. Для того щоб адекватно оцінити ефективність лікування оваріальної карциноми необхідно провести не менше 25 біопсій. Тим не менш, частота находження резидуальної пухлини після негативного результату контрольної лапаротомії становить за різними даними від 24 до 54%. **Цей вид оперативного втручання не є обов'язковим компонентом ведення пацієток з карциномою яєчників.**

При наявності у хворої високо- і середньодиференцірованої пухлини IA або IB стадії призначення в післяопераційному періоді хіміотерапії не збільшує 5-річну виживаність, яка становить 94 - 98%. При низькодиференційованій пухлині IA, IB стадії, а також при IC і II стадії захворювання незалежно від ступеня диференціювання пухлини в післяопераційному періоді показана ад'ювантна хіміотерапія. Хіміотерапія проводиться і при III і IV стадіях захворювання (рис 18).

**Хіміотерапія** при оваріальній карциномі збільшує середню тривалість життя пацієток з прогресивними стадіями захворювання з 10 - 12 місяців до 38 місяців. Основними препаратами, застосовуваними для лікування злоякісних пухлин яєчників, є:

- похідні платини (цисплатин, карбоплатин),
- циклофосфамід,
- мелфалан,
- адриаміцин,
- доксирубіцином,
- топотекан,
- паклітаксел,
- гемцитабін.

Препарати застосовуються в різних комбінаціях, що дозволяють досягти найбільшої ефективності при найменшому токсичному ефекті.

У 30 - 40% випадків III і IV стадії захворювання після хіміотерапії при проведенні контрольної лапаротомії вдається знайти резидуальну пухлину.

**Інтраперітонеальна хіміотерапія** проводиться через катетер, що залишається в черевній порожнині після операції, і дозволяє підвищити концентрацію хіміопрепаратів в пухлинному вогнищі, знизити їх токсичний вплив і, за деякими даними, збільшити середню тривалість життя. При рецидивних формах захворювання ефект спостерігається тільки в 10-20% випадків. При прогресивних стадіях оваріальної карциноми вводиться цисплатин і радіоактивний ізотоп фосфору P 32.

#### **Ускладнення хіміотерапії:**

- Шлунково-кишковий дискомфорт,
- Алопеція,
- Тромбоцитопенія і лейкопенія,
- Анемія,
- Флебіти при в / в введенні,
- Нефротоксичність.

Для лікування гематологічних ускладнень хіміотерапії застосовується введення колонієстимулюючого фактора і аутотрансплантація кісткового мозку.

**Променева терапія** при пухлинах яєчників проводиться за індивідуальним планом. Застосування її обмежено невеликими розмірами метастазів (менше 1 - 2 см). Опроміненню піддається вся черевна порожнина і малий таз. У сучасних схемах ведення пацієнток з оваріальною карциномою променева терапія служить доповненням до хірургічного та хіміотерапевтичного методів лікування. Проте дані про вплив променевої терапії на тривалість життя пацієнток з карциномою яєчників в літературі відсутні.

#### **Прогноз**

##### **5-ти річна виживаність**

- I стадія - 76-93%,
- II стадія - 60-74%.
- III A стадія - 41%



- В стадія - 25%
- С стадія - 23%
- IV стадія - 11%

### **Прикордонні пухлини яєчників**

У 1929 році Тейлор описав групу пухлин яєчників, які володіли гістологічною будовою і біологічною поведінкою характерною як для доброякісних, так і для злоякісних пухлин. У 1973 році ці оваріальні утворення були класифіковані ВООЗ як прикордонні пухлини яєчників. Прикордонні пухлини мають епітеліальне походження і становлять близько 10-20% оваріальних пухлин. Фактори ризику розвитку прикордонних пухлин такі ж, як і у злоякісних.

**Прикордонні пухлини яєчників** володіють низьким злоякісним потенціалом і **не мають здатності до інвазивного росту**. Ці утворення частіше односторонні, середній вік пацієнток становить 45 років. Більшість пацієнток мають I стадію захворювання. 5-річна виживаність в середньому становить 80-90%.

**Важливо пам'ятати:** до 40 років 60 - 70% недоброякісних оваріальних пухлин є прикордонними, після 40 років прикордонними є тільки 10%.

**Гістологічними критеріями** прикордонної пухлини є:

- проліферація епітеліальних клітин;
- порушення шаруватості епітелію;
- клітинна атипія;
- невелика кількість мітозів;
- відсутність стромальної інвазії.

Прикордонні пухлини можуть нагадувати високодиференційовану оваріальну карциному. При виявленні недоброякісного яєчничкового утворення в молодому віці необхідно, насамперед, виключити прикордонну пухлину, так як **тактика ведення прикордонних і злоякісних яєчничкових пухлин різна:**

- При прикордонній пухлині в більшості випадків застосовна органозберігаюча операція - одностороння аднексектомія.
- Видалення великого сальника необхідно проводити тільки при його зміні.
- Проведення післяопераційної хіміотерапії при локалізованих формах прикордонних пухлин не збільшує 5-річну виживаність і не рекомендується. Відсутні дані про ефективність хіміотерапії при прогресивних стадіях прикордонних пухлин. Її проведення виправдано тільки у разі рецидиву пухлини після хірургічного видалення.
- СА 125 не має ніякого прогностичного значення при прикордонних пухлинах.
- Прикордонні пухлини можуть поширюватися в черевній порожнині, але дуже рідко призводять до обструкції кишечника.

- Прогноз для жінок з прикордонними пухлинами хороший, хоча у 10 - 15% відбувається рецидив захворювання і летальний результат.

### **Утворення яєчника і вагітність**

Яєчникові утворення зустрічаються при вагітності з частотою 1 на 1000.

Більшість їх них редукуються самостійно до початку II триместру і тільки в 4% випадків необхідне проведення хірургічного видалення. Показаннями для оперативного втручання з приводу утворень яєчника під час вагітності є:

- Наявність симптоматики перекручення ніжки пухлини;
- «Блок» родового каналу (пухлина видаляється при абдомінальному розродженні);
- Підозра на злоякісне утворення: діаметр більше 6 см, складне або солідне утворення.

**Злоякісна пухлина яєчника** зустрічається з частотою 1: 9000 - 1: 25000 вагітностей. У 2/3 вагітних визначається перша стадія захворювання.

Найбільш часто при вагітності зустрічаються:

- Прикордонні пухлини - 35%
- Епітеліальний рак - 30%
- Дісгермінома - 17%
- Гранульозоклітинна пухлина - 13%
- Недиференційована карцинома - 5%

При підозрі на оваріальну карциному під час вагітності показано оперативне лікування:

- **переривання вагітності не змінює перебігу захворювання**
- **оперативне втручання в першій половині гестаційного процесу супроводжується великою частотою передчасного переривання вагітності.**
- при I A стадії захворювання операція проводиться в II триместрі з видаленням тільки ураженого яєчника.
- при інших стадіях, починаючи з II триместру, показано видалення обох яєчників і призначення хіміопрепаратів (для прикордонних пухлин - тільки хірургічне лікування) за схемами, використовуваними поза вагітністю. **Не існує даних про будь-який негативний вплив на плід хіміопрепаратів, що застосовуються з II триместру.**
- після 36 тижнів вагітності проводиться абдомінальне розродження з гістеректомією, двосторонньої аднексектомія, подібідочною резекцією великого сальника, біопсією регіональних лімфовузлів.

## ГЕСТАЦІЙНІ ТРОФОБЛАСТИЧНІ ХВОРОБИ

### Епідеміологія

Частота находження гестаційної трофобластичної хвороби в різних регіонах світу неоднакова. Найменша захворюваність відзначається в країнах Європи та Північній Америці. Пузирний замет там виявляється з частотою 1 випадок на 1500 вагітностей та 1 випадок на 600 штучних абортів, інвазивне міхурове занесення - 1 випадок на 15 000 вагітностей, хоріонепітеліома - 1 випадок на 20 000 - 40 000 вагітностей. У країнах Південно-Східної Азії зустрічальність трофобластичної хвороби в 3 - 10 разів вище. Пузирний замет в цьому регіоні виявляється з частотою 2 - 8 випадків на 1000 вагітностей.

### Фактори ризику

**Вагітність у віці понад 40 років** пов'язана з 7-ми кратним збільшенням ризику розвитку позирний замет, в порівнянні з більш молодим віком. При наявності вагітності в 35 років цей ризик зростає в 2 рази. Після 40 років підвищується також ризик прогресування міхурового занесення в хоріонепітеліому. Існують дані про підвищення частоти находження пузирний замет на початку репродуктивного віку (16 - 18 років). Вік батька не робить впливу на розвиток трофобластичної хвороби.

**Слід зазначити:** вік матері не впливає на ризик часткового ПЗ.

**Належність до монголоїдної раси** збільшує ризик розвитку трофобластичної хвороби в 3-10 разів, у порівнянні з іншими народами. Причина цього до кінця не відома, однак, існують припущення про вплив нестачі тваринних жирів і бета-каротину в їжі представників цієї раси.

**Спонтанні аборти.** При мимовільному перериванні попередніх вагітностей ризик розвитку гестаційної трофобластичної хвороби істотно зростає. Один самовільний аборт в анамнезі підвищує ризик розвитку пузирного замету в 2 - 3 рази, а два послідовних мимовільних аборти підвищують цей ризик у 10 разів. Знижується ризик при наявності в анамнезі народження живої дитини при доношеній вагітності.

**Пузирний замет при попередній вагітності** в 10 разів збільшує ймовірність появи цієї патології в подальшому: 0,6-1,5% жінок з повним ПЗ мають ризик повторення ПЗ при наступній вагітності, Для часткового ПЗ цей ризик невідомий.

**Кількість вагітностей:** ймовірність трофобластичної хвороби вище у жінок, що не народжували, порівняно з тими, що народжували.

**Брак бета-каротину, попередника вітаміну А,** у зв'язку з особливостями національної кухні розглядається в якості причини збільшення випадків пузирного заносу в деяких провінціях Італії.

**I (0) група крові матері і II (A) група крові батька, або I (0) група крові батька і II (A) група крові матері.**

- Зв'язок трофобластичної хвороби з групою крові, що не є загально визнаним фактом, існує тільки для ХЕ, але не для ПЗ.
- Не існує особливостей розподілу за групами крові у дітей, народжених при вагітностях, що ускладнилися ХЕ
- Не існує особливостей розподілу за антигенами HLA у жінок з ХЕ та їх статевих партнерів

### Генетика

**Генетичні аномалії відіграють ключову роль в етіології ПЗ.** Хоча точний механізм їх реалізації залишається невідомим, існує зв'язок між видом ПЗ і співвідношенням батьківського і материнського гаплоїдного набору хромосом: чим вище це співвідношення, тим більше зміни, характерні для ПЗ. При повному ПЗ ставлення батьківських хромосом до материнських становить 2: 0, при частковому - 2: 1.

**Повний ПЗ:** набір хромосом диплоїдний з каріотипом 46XX, у рідких випадках можливий три- і тетраплоїдний набір хромосом.

- Всі хромосоми, що становлять набір, батьківського походження. При цьому Х хромосоми диплоїдного набору є результатом подвоєння гаплоїдного пронуклеуса сперматозоїда, що відбувається в «порожній» яйцеклітині, яка втратила свій материнський гаплоїдний набір хромосом.
- Подвоєння 23 Y варіанту гаплоїдного набору дає нежиттєздатну клітину з 46 YY каріотипом.
- Від 3% до 13% повного ПЗ має 46 XY каріотип, як результат диспермію, тобто запліднення «порожньої» яйцеклітини двома сперматозоїдами: одним з Х, іншим з Y хромосоною.
- Випадки повного ПЗ з наявністю плода є двійнями, одна з яких представляє собою ПЗ.

**Частковий ПЗ:** найбільш частим варіантом є триплоїдія (69 хромосом) з двома батьківськими і одним материнським гаплоїдними наборами хромосом. Рідко, при наявності плода, можливий 46XX каріотип. Зрідка можлива тетраплоїдія з трьома батьківськими гаплоїдними наборами хромосом.

- Варіанти Триплоїд: 70% ХХУ каріотип, 27% ХХХ каріотип, 3% ХУУ каріотип. Всі три варіанти генома є результатом запліднення яйцеклітини з гаплоїдним набором хромосом відразу двома сперматозоїдами з гаплоїдним набором хромосом або одним сперматозоїдом з диплоїдним набором хромосом 46 ХУ.
- Зародок з диплоїдним материнським геномом 46 Х Х і гаплоїдний набором батьківських хромосом розвивається в плід з триплоїдією без формування ПЗ. Подібні вагітності становлять 15-20% всіх випадків триплоїд. Таким чином, більшість випадків часткового ПЗ є триплоїдні, але не всі триплоїдні вагітності супроводжуються ПЗ.

## **Класифікація гестаційної трофобластичної хвороби**

### **• Пузирний замет**

1. повний

2. частковий

- Гестаційна трофобластическая пухлина
- Інвазивний пузирний замет
- Хоріонепітеліома
- Пухлина плацентарного ложа

Пузирний замет являє собою неправильно розвинуту плаценту, яка не володіє можливістю інвазивного росту і складається із збільшених набряклих ворсин хоріона у вигляді бульбашок і різної кількості проліферуючого трофобласта. Пузирний замет може бути повним і частковим.

**Повний пузирний замет** в більшості випадків має виражену симптоматику: збільшення матки понад розмірів, характерних для даного терміну вагітності, кровотеча з піхви, важка блювота (25%), артеріальна гіпертензія (25%), ознаки гіпертиреозидизму (7%). Ембріон відсутній. Виявляється зазвичай в 11-25 (у середньому 16) тижнів. Частота народження становить 60-75% від усіх випадків ПЗ.

**Частковий пузирний замет** зустрічається в 25 - 40% випадків ПЗ, зазвичай між 9 - 34 тижнями вагітності, може супроводжуватися симптоматикою схожою з такою при повному ПЗ, але зазвичай симптоми відсутні. При ньому може визначатися плід, який, як правило, гине внутрішньоутробно, зазвичай в 8-9 тижнів вагітності.

**Інвазивний пузирний замет** володіє подібними гістологічними характеристиками, але більш агресивний за течією, схильний до інвазивного росту, коли елементи ворсин проникають в міометрій або просвіт його судин, і здатний метастазувати в легені, піхву або в широкі зв'язки в 15% випадків. Розрізнити інвазивний пузирний замет і хоріонепітеліому не завжди можливо, так як обидва захворювання мають схожу біологічну поведінку, незважаючи на різну ступінь атипії.

**Хоріонепітеліома** - високотривалісна епітеліальна пухлина, яка містить всі 3 види трофобластичних клітин (цито-, синцитіотрофобласт і проміжний трофобласт) без ворсин хоріона. В пухлині часто визначаються вогнища крововиливу і некрозу. ХЕ здатна гематогенно поширюватися в легені, головний мозок, печінку, органи малого тазу, піхву і селезінку.

**Важливо пам'ятати**, що ХЕ може зустрічатися при будь-якій формі вагітності:

- в 25% випадків ХЕ розвивається після самовільного аборту,
- в 25% випадків після трубної вагітності,
- в 25% випадків після доношеної вагітності,

- в 25% випадків після пухлиного замету.

**Крім того**, чим більш патологічною є вагітність, тим більш імовірний розвиток ХЕ, частота якої становить:

- 1: 160 000 при нормальній вагітності
- 1: 15386 самовільних абортів
- 1: 5333 позаматкової вагітності
- 1: 40 випадків ПЗ

**Пухлина плацентарного ложа** - рідкісна пухлина, яка розвивається з проміжних клітин трофобласта, які продукують плацентарний лактоген. Клітинна маса пухлини, що займає ендометрій і міометрій, виглядає як доброякісна інфільтрація трофобластом плацентарного ложа. Пухлина найчастіше доброякісна, але може бути і високозлоякісних (15%). Рівень хоріонічного гонадотропіну в крові при цій пухлини, як правило, низький. Пухлина плацентарного ложа в основному резистентна до хіміотерапії, і основним методом лікування є оперативний.

### Діагностика

#### **Повний пузир ний замет**

**Вагінальна кровотеча** - найчастіший симптом. Він виявляється у 97% пацієнток з повним пузир ним заметом. Середній термін появи цієї клінічної ознаки становить 6 - 16 тижнів. Патогномічним для пухлиного замету є наявність в кров'яних виділеннях рідинних бульбашок - змінених ворсин хоріона.

Перевищення розмірів матки передбачуваного терміну вагітності відзначено у 1/3 жінок, у 1/3 розміри відповідають терміну, а у 1/3 пацієнток розміри матки менше передбачуваного гестаційного терміну.

**Прееклампсія** зустрічається у 25% жінок, причому у 1% пацієнток вона розвивається в I і II триместрах вагітності.

Надмірна блювота відзначається у 8-25% пацієнток.

**Гіпертиреозидизм**, викликаний продукцією зміненим трофобластом тиреотропного гормону, розвивається у 7% пацієнток.

**Емболія легеневої артерії зміненим трофобластом** є вкрай рідкісним клінічним проявом захворювання.

**Текалютеїнові кісти** в яєчниках визначаються у 15% жінок з гестаційною трофобластичною хворобою і є наслідком їх гіперстимуляції хоріонічним гонадотропіном.

Концентрація **хоріонічного гонадотропіну** при повному пузирному заметі як правило вище тієї, яка характерна для даного гестаційного терміну.

Найчастіше вона перевищує 100 000 МО / мл. Однак ізольоване визначення цього показника не є інформативним при диференціальній діагностиці повного пузирного замету і прогресуючої маткової багатоплідної вагітності.

**Серцебиття плоду** при повному пузирному заметі не реєструється.

**Ультразвуковою ознакою** повного пузирного заету є наявність дрібних округлих анехогенних включень в порожнині матки. Класична ознака - картина «хуртовини».

При **імуногістохімічному дослідженні** визначається розповсюджене дифузне фарбування препарату, характерне для **ХГЧ**, менш виражене помірне фарбування, характерне для **плацентарного лактогену** і окремі ділянки фарбування, характерного для плацентарної **лужної фосфатази**.

**Клінічний перебіг.** У 10-20% випадків після видалення повного ПЗ розвивається персистуюча трофобластична хвороба: в 10 - 17% випадків повний пузир ний зает прогресує в інвазивний пузирний зает і в 2 - 3% випадків перероджується в хоріонкарціному.

- Слід звернути увагу на фактори ризику, що включають збільшення матки і яєчників, і присутні у більш ніж 60% жінок, які потребують подальшої хіміотерапії

- **Не існує морфологічних або генетичних ознак, які можна використовувати для прогнозу клінічного перебігу повного ПЗ**

#### **Частковий пузир ний зает**

Клінічна симптоматика схожа з такою при аборті, о не відбувся, або неповному аборті. Діагностика, як правило, здійснюється на підставі гістологічного дослідження зі скрібка з порожнини матки з приводу вагінального кровотечі.

**Вагінальна кровотеча** зустрічається в 75% випадків часткового пузирного заносу.

**Перевищення розмірів** матки передбачуваного терміну вагітності відзначено у 4 - 11% жінок. В інших випадках розміри матки менше передбачуваного гестаційного терміну.

**Решта клінічних симптомів**, відмічені при повному пузирному заеті, при частковому зустрічаються вкрай рідко. Гіпертензія вагітних і прееклампсія розвиваються пізніше, ніж при повному ПЗ, але можуть бути настільки ж важкими.

**Ембріон** при частковому пузирному заеті може визначатися, але, як правило, до III триместру вагітності гине.

**Концентрація ХГЧ** відповідає передбачуваному терміну вагітності або, частіше, менше.

При **імуногістохімічному дослідженні** на відміну від повного ПЗ відзначається осередкове або помірне фарбування препарату, характерне для **ХГЧ**, і повсюдне дифузне фарбування, характерне для **плацентарного лактогену** і **плацентарної лужної фосфатази**.

**Ультразвуковими критеріями** часткового пузирного заету є фокальні кістозні зміни в хоріоні (плаценті) і збільшення поперечного діаметру

плідного яйця. При наявності обох ознак позитивна передбачальна цінність ехографії досягає 90%.

**Клінічний перебіг.** Ризик персистоючої трофобластичної хвороби після видалення часткового ПЗ значно менше, ніж при повному ПЗ. Не більше 5% пацієнтів потребують подальшої хіміотерапії, реальна частота якої складає 1:200 при частковому ПЗ і 1:12 при повному. Частота переродження часткового пухирного замету в хоріонкарціному дуже мала: у світовій літературі описані поодинокі випадки.

**Інвазивний пухир ний замет розвивається в 15% випадків ПЗ і є після нього другою за частотою формою персистоючої або метастатичної трофобластичної хвороби. Спостерігається в 6-10 разів частіше, ніж ХЕ, найчастіше обмежений маткою, а за її межі поширюється в 20-40% випадків. Ризик переходу в ХЕ не вище, ніж у повного ПЗ.**

**Тактика ведення пухирного замету**

- **Евакуація за допомогою вакууму.** Для профілактики можливих ускладнень при евакуації ПЗ паралельно внутрішньовенно вводиться окситоцин і інфузія триває кілька годин для досягнення повного скорочення матки. Для жінок з резус-негативною приналежністю крові після проведення евакуації рекомендується профілактика резус-конфлікту анти D імуноглобуліном в стандартному дозуванні. Слід провести рентгенологічне дослідження грудної клітини.

**При відомому заздалегідь діагнозі ПЗ передопераційне обстеження включає:**

- Загальний аналіз крові і група крові
- Протромбіновий час і частковий тромбопластиновий час
- Біохімічні дослідження, що включають оцінку функції печінки
- Рівень ХГЛ
- Рентгенологічне дослідження грудної клітини

**Можливі ускладнення: анемія, інфекція, гіпертиреозидизм, гіпертензія вагітних або ПЕ, коагулопатія.**

**Ускладнення під час евакуації ПЗ:**

- Перфорація матки;
- Кровотеча;
- Емболія легеневої артерії;
- Розвиток ДВС - синдрому;
- Тиреотоксичний криз.

Для купірування гемодинамічних проявів тиреотоксичного кризу показано внутрішньовенне введення пропранололу 1 - 5 мг 0,1% розчину.

- **Дослідження ХГЛ** проводять через 48 годин після операції і далі щотижня до отримання 3 негативних результатів. Далі дослідження ХГЛ проводять щомісяця до отримання 6 негативних результатів, а потім кожні два місяці



протягом півроку. Можливий інший варіант: контроль ХГЛ кожні 3 місяці протягом року.

- В середньому від ліквідації пухлинного змету до невизначеного рівня ХГЛ проходить 9 - 11 тижнів. У пацієнтів з підвищеним титром ХГЛ через 8 тижнів після евакуації ПЗ ймовірність інвазивного ПЗ або ХЕ становить 50%.
- **Слід пам'ятати** про необхідність повторного бімануального дослідження з метою контролю за інволюцією статевих органів та ранньої діагностики можливих метастазів: кожні 2-4 тижні до негативних результатів тестів на ХГЛ, і далі кожні 3 місяці до закінчення року від початку лікування. Можливе проведення УЗД.
- Практично всі випадки персистуючої трофобластичної хвороби спостерігаються в перші 6 місяців після видалення ПЗ.
- При відсутності зниження або підйомі рівня ХГЛ в крові показано рентгенологічне дослідження грудної клітини і початок необхідного лікування.
- **Контрацепція** рекомендується на весь період контролю за рівнем ХГЛ: 6-12 місяців, використовуються оральні контрацептиви або бар'єрні методи. Використання ВМС небажано через можливість нерегулярних маткових кровотеч.
- **Наступні вагітності**, враховуючи високий ризик повторного ПЗ, повинні супроводжуватися УЗД в ранні терміни, плаценту після пологів (або продукти зачаття після абортів) слід направити для гістологічного дослідження, а через 6 тижнів після пологів (або абортів) провести крові ХГЛ.

#### **Клінічні ознаки, що дозволяють судити про успішну евакуацію пухлинного змету:**

- Повна інволюція матки;
- Регресія оваріальних кіст (може потребувати декількох місяців);
- Припинення кров'яних виділень із статевих шляхів.

#### **Фактори, що підвищують ризик розвитку гестаційної трофобластичної пухлини після евакуації пухлинного змету:**

- розміри матки до евакуації ПЗ більше передбачуваного терміну вагітності або більше 20 тижнів
- двосторонні текалютеїнові кісти більше 6 см в діаметрі
- вік більше 40 років
- рівень ХГЛ більше 100 000 МО / мл
- повторний пухлинний змет
- масивна кровотеча після видалення ПЗ
- ознаки ДВЗ-синдрому
- гостра дихальна недостатність
- клініка прееклампсії

У таких пацієнток слід розглянути можливість хіміотерапії після евакуації пухлинного змету.

**Показаннями для призначення хіміотерапії можуть також бути:**

- «плато» в концентрації ХГЛ при трьох дослідженнях з інтервалом у тиждень;
- підвищення рівня ХГЛ протягом 2 тижнів;
- високий рівень ХГЛ (вище 20 000 МО / мл) більш ніж через 4 тижні після евакуації пухлинного змету;
- персистенція підвищеного рівня ХГЛ через 6 місяців після евакуації пухлинного змету;
- визначення метастазів;
- гістологічний діагноз хоріокарцінома;
- відсутність можливості надійного контролю за рівнем ХГЛ.

Необхідність проведення хіміотерапії після евакуації ПЗ виникає в середньому у 20 - 25% пацієнток.

**Методика проведення хіміотерапії після евакуації ПЗ**

Метотрексат 0,4 мг / кг (максимум 25 мг) в / в або в / м щодня протягом 5 днів.

Можливо поєднання з фолієвою кислотою 0,1 мг / кг в / м або per os через 24 години після кожної дози метотрексату.

Застосування фолатів знижує побічні ефекти метотрексату у вигляді тромбоцитопенії, гранулоцитопенії і гепатотоксичності, але підвищує вартість лікування.

**Гестаційна трофобластична пухлина**

Симптоматика гестаційної трофобластичної пухлини може з'являтися через кілька місяців або років після закінчення вагітності або евакуації міхура занесення: **1% рецидивів, якщо протягом року рівень ХГЛ залишався в нормі.** Клінічні ознаки цієї пухлини неспецифічні і пов'язані насамперед з наявністю метастазів. Клінічна класифікація гестаційної трофобластичної пухлини представлена в таблиці 12.

У **неметастатичну пухлину** прогресує близько 15% всіх випадків пухлинного змету. Основними клінічними проявами є:

- нерегулярні кров'янисті виділення зі статевих шляхів,
- субінволюція матки або її нерівномірне збільшення,
- текалютеїнові оваріальні кісти.

У крові визначається постійно високий рівень ХГЧ. Пухлина може руйнувати стінку матки, що призводить до кровотечі в черевну порожнину. Некроз пухлини викликає нагноєння, розвиток больового синдрому та сепсису.

**Таблиця 12.**

**Клінічна класифікація гестаційної трофобластичної пухлини (FIGO 1994)**

<b>I.</b>	<b>Неметастатична гестаційна трофобластична пухлина</b>
<b>II.</b>	<b>Метастатична гестаційна трофобластична пухлина</b> <b>A. Низький ризик</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• ХГЛ &lt;100,000 МЕ в 24-годинній порції сечі або &lt;40,000 МЕ/мл у сироватці</li><li>• Симптоми з'явилися менш ніж через 4 місяці після вагітності</li><li>• Відсутні метастази у печінці та головному мозку</li><li>• Не було попередньої хіміотерапії</li><li>• Попередня вагітність завершилася пухлинним заміном, спонтанним аборт, передчасними родами або була ектопічною</li></ul> <b>B. Високий ризик</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• ХГЛ &gt; 100,000 МО в 24-годинній порції сечі, або &gt; 40,000 МО / мл у сироватці</li><li>• Симптоми з'явилися більш ніж через 4 місяці після закінчення вагітності</li><li>• Наявність метастазів у печінку і головний мозок</li><li>• Проведена раніше хіміотерапія</li><li>• Попередня вагітність - доношена</li></ul>

У метастатичну пухлину прогресують не більше 3% пухлинних замінів. Найчастіше визначаються метастази в легені. При рентгенологічному дослідженні їх частота сягає 80-90% при всіх метастатических пухлинах. Метастази в піхву зустрічаються в 30% випадків, метастази в печінку і головний мозок - у 20-60%. Можливі метастази в нирки, шлунково-кишковий тракт, а також у будь-який орган, включаючи шкіру. Поява елементів пухлини у плода неможливо.

**Основними клінічними проявами метастатичної пухлини є:**

- Кашель
- Задишка
- Кровохаркання
- Головний біль, епілептичні припадки і геміплегія, пов'язані з метастазами пухлини в головний мозок

- Гострий живіт або внутрішньочеревна кровотеча, викликані перфорацією матки
- Наявність двосторонніх придаткових утворень (текалютеїнових кіст)
- Концентрація ХГЛ різко підвищена

**Про наявність гестаційної трофобластичної пухлини слід думати якщо:**

- Рівень ХГЛ не знижується при трьох послідовних вимірах з інтервалом 1 - 2 тижні або наростає після евакуації пузирного замету;
- Присутній високий рівень ХГЛ після переривання вагітності;
- Є клінічні прояви, що свідчать про метастази пухлини.

Важливо пам'ятати, що при метастатичній пухлині:

- **вогнище в порожнині матки в 20-30% випадків не визначається, гінекологічна симптоматика вкрай мізерна або може бути відсутня, а вискоблювання порожнини матки марно в діагностичному відношенні**
- захворюванню передують: ПЗ - в 50%, аборт або позаматкова вагітність - в 25%, нормальна вагітність - в 25% випадків

#### **Стадіювання гестаційної трофобластичної пухлини**

Для визначенні стадії захворювання необхідно проведення рентгенографію грудної клітини, магнітно-резонансної томографії головного мозку, черевної порожнини і малого тазу. **Біопсії метастазів слід уникати через можливість профузної кровотечі.**

Класифікація гестаційної трофобластичної пухлини за стадіями була прийнята на черговому з'їзді FIGO (Міжнародна федерація акушерів-гінекологів), який відбувся в Стокгольмі в 1994 році. Ця класифікація наведена в таблиці 13.

**Таблиця 13. Стадії гестаційної трофобластичної пухлини**

	<b>Поширення пухлини</b>
<b>Стадія I</b>	Захворювання обмежене маткою.
IA	Захворювання обмежене маткою при відсутності факторів ризику.
IB	Захворювання обмежене маткою з одним фактором ризику.
IC	Захворювання обмежене маткою з двома факторами ризику.
<b>Стадія II</b>	Гестаційна трофобластична пухлина розповсюджується за межами матки, але обмежується геніальними структурами (придатки, піхву, широку зв'язку матки)

IIA	Гестаційна трофобластична пухлина залучає генітальні структури, фактори ризику відсутні.
IIB	Гестаційна трофобластична пухлина залучає генітальні структури, присутній один фактор ризику.
IIC	Гестаційна трофобластична пухлина залучає генітальні структури, присутні два фактори ризику.
<b>Стадія III</b>	Гестаційна трофобластична пухлина виявляється у легенях з залученням або без генітальних структур.
IIIA	Гестаційна трофобластична пухлина визначається в легенях із залученням або без генітальних структур, фактори ризику відсутні.
IIIB	Гестаційна трофобластична пухлина визначається в легенях із залученням або без генітальних структур, присутній один фактор ризику.
IIIC	Гестаційна трофобластична пухлина визначається в легенях із залученням або без генітальних структур, присутні два фактори ризику.
<b>Стадія IV</b>	Метастази в будь-які інші органи.
IVIA	Метастази в будь-які інші органи, фактори ризику відсутні.
IVIB	Метастази в будь-які інші органи, присутній один фактор ризику.
IVIC	Метастази в будь-які інші органи, присутні два фактори ризику.

**Фактори ризику:**

- Рівень сироваткового ХГЛ > 100,000 МО / мл
- Тривалість захворювання більше 6 місяців від моменту переривання попередньої вагітності.

**Необхідно брати до уваги:**

- чи проводилася раніше хіміотерапія з приводу гестаційної трофобластичної пухлини

- чи проводилася гістологічна верифікація діагнозу
- пухлини плацентарного ложа слід розглядати окремо

### **Ведення гестаційної трофобластичної пухлини**

#### **Неметастатична пухлина**

- **Гістеректомія** при віці 40 років і старше, небажання реалізувати надалі генеративну функцію і за життєвими показаннями. Операція проводиться на третій день першого курсу монохіміотерапії, яка триває в залежності від показників вмісту ХГЛ в крові
- **Монохіміотерапія** призначається при бажанні зберегти дітородну функцію:
  1. метотрексату 1,0 мг / кг в / м на 1, 3, 5 і 7 день лікування.  
Фолієва кислота 0,1 мг / кг в / м або per os на 2, 4, 6 і 8 дні лікування.  
або
  2. Актиноміцини - Д 12 нг / кг на добу в / в протягом 5 днів.
- Хіміотерапія проводиться до тих пір, поки 3 послідовних аналізи на ХГЛ, узятих з інтервалом в 1 тиждень, будуть негативні. Далі ХГЛ оцінюється щомісяця протягом року.
- При високому ризику метастазування після досягнення негативного результату тесту на ХГЛ проводиться від одного до трьох додаткових курсів хіміотерапії з інтервалом 7-14 днів
- Рентгенологічне дослідження грудної клітини і бімануального дослідження проводяться кожні 3 місяці протягом року
- **Контрацепція** протягом 12 місяців.

Ускладнення при лікуванні метотрексатом і актиноміцином:

#### **1. Шлунково-кишковий тракт**

1. Стоматит, діарея
2. Анорексія, нудота, блювання (актиноміцин)
3. Порушення функції печінки (метотрексат)

#### **2. Система кровотворення**

1. Лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія

#### **3. Шкіра (актиноміцин)**

1. Алопеція (зазвичай оборотна)
2. Дерматит
3. Місцеве роздратування
4. Нирки (метотрексат)

#### **Необхідно відзначити:**

- При оперативному лікуванні яєчники можуть бути збережені
- При неефективності монохіміотерапії показана поліхіміотерапія або комбіноване лікування (операція + поліхіміотерапія)
- При виявленні метастазів необхідна зміна препаратів

- При призначенні повторних курсів хіміотерапії проводиться попередній контроль показників крові (лейкоцити більше 3000 / мм<sup>3</sup>, тромбоцити більше 100 000 / мм<sup>3</sup>), функції печінки та нирок
- Протягом року у 2% пацієнтів можливі рецидиви захворювання
- Вживають 100%, а дітородну функцію зберігають 90% пацієнтів

#### **Метастатична пухлина**

1. Гістеректомія з аднексектомія.
2. Поліхіміотерапія.

**Хіміотерапія проводиться до тих пір, поки 3 послідовних аналізи на ХГЛ з інтервалом в один тиждень будуть негативні. Після цього необхідно проведення ще 3 курсів хіміотерапії для зниження ризику рецидиву захворювання. Далі рівень ХГЛ оцінюється щотижня протягом 3 місяців, а потім щомісяця протягом року. За наявності високого ризику необхідно дослідження рівня ХГЛ ще 1 рік з частотою 1 раз в 3 місяці. Одна зі схем поліхіміотерапії наведена в таблиці 14.**

1. При метастазах в головний мозок і печінку проводиться променева терапія. Контроль за ефективністю лікування при наявності церебральних метастазів здійснюється шляхом дослідження **концентрації ХГЛ в цереброспинальній рідині.**

**Хірургічне лікування при наявності метастазів: торакотомія, краніотомія, резекція кишечника.**

**Таблиця 14. Схема ведення метастатичної трофобластической пухлини по KD Bagshawe**

<b>Час</b>	<b>Препарати</b>
1 день	Етопозид 100мг/м <sup>2</sup> в/в інфузія в 200 мл фізіологічного розчину за 30 хв
	Актиноміцин – Д 0,5 мг в/в болюсно
	Метотрексат 100 мг/м <sup>2</sup> в/в болюсно
	Метотрексат 200 мг/м <sup>2</sup> в/в інфузія протягом 12 годин
2 день	Етопозид 100мг/м <sup>2</sup> в/в інфузія в 200 мл фізіологічного розчину за 30 хв
	Актиноміцин – Д 0,5 мг в/в болюсно
	Фолієва кислота 15 мг в/м або per os кожні 12 годин 4 рази,

	починаючи через 24 години після закінчення введення метотрексату
8	Циклофосфамід 600 мг/м <sup>2</sup> в/в на фізіологічному розчині
день	Вінкристин 1,0 мг/м <sup>2</sup> в/в болюсно

Алгоритм ведення пацієток з гестаційною трофобластичною хворобою представлений на малюнку 19.

### **Прогноз**

1. Ефективність монохіміотерапії при I стадії гестаційної трофобластичної пухлини становить 92%. У решти пацієток при цій стадії ремісії захворювання вдається досягти застосуванням поліхіміотерапії або хірургічного лікування.
2. При II стадії захворювання ефективність монохіміотерапії становить 84%, а при застосуванні поліхіміотерапії досягає 100%.
3. При III стадії монохіміотерапією успішна в 81% випадків, поліхіміотерапія - в 99%.
4. Застосування сучасних схем поліхіміотерапії у поєднанні з променевою терапією і хірургічним методом лікування дозволили забезпечити позитивний результат у 86% пацієток в IV стадією захворювання.

### **Варто відзначити:**

- У 1,5% пацієток, пролікованих етопозидом, в подальшому розвивається гострий лейкоз

### **Між іншим:**

- У 5-10% пацієнтів з ХЕ спостерігається спонтанне самовиліковування
- У пацієнтів з відсутністю ефекту від поліхіміотерапії на кордоні клітин пухлини з тканинами організму повністю відсутні лімфоцитарні інфільтрати, а в периферичній крові відзначається виражена лімфопенія
- ХЕ є пухлиною розвивається в організмі з ослабленою імунною системою

### **Вагітність після лікування гестаційної трофобластичної пухлини**

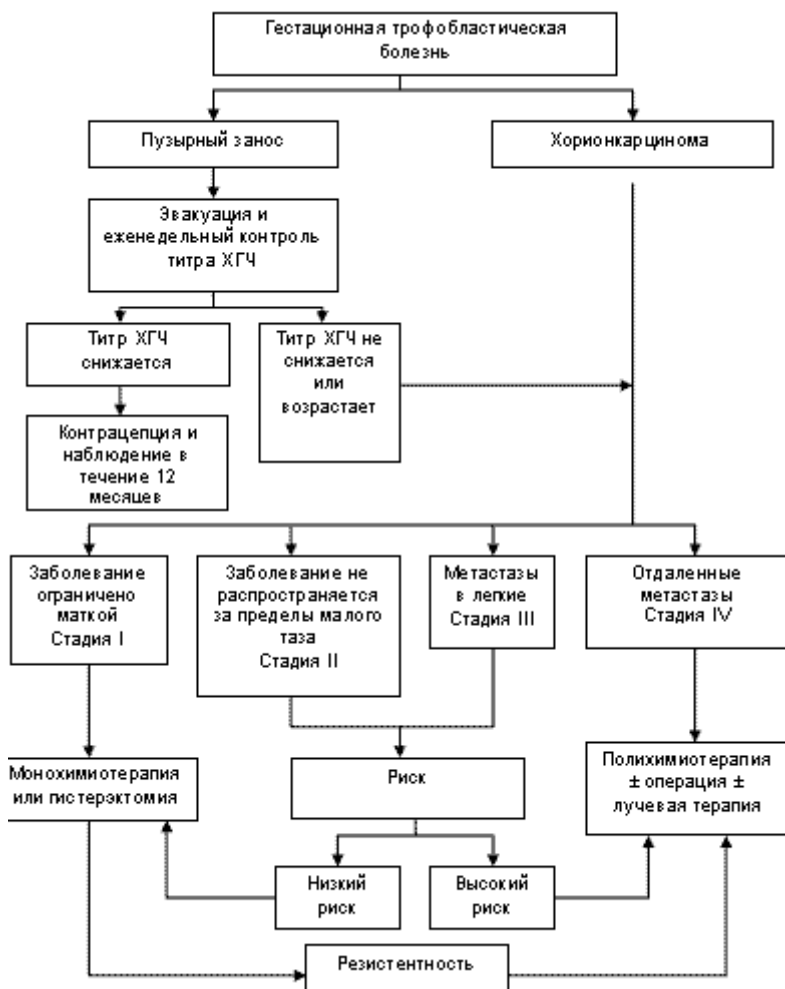
Перебіг вагітності не супроводжується підвищеним числом спонтанних абортів, народження недоношених дітей, вродженими аномаліями розвитку у плодів, їх незрілістю або іншими акушерськими ускладненнями.

### **Пухлина плацентарного ложа**

**Рідкісний варіант** гестаційної трофобластичної хвороби. Вперше описаний в 1895 році, детально вивчений в 1981 році. Виникає після будь-якого виду вагітності.

**Основні клінічні прояви:** аменорея або нерегулярні маткові кровотечі, збільшення матки і низький рівень ХГЛ в крові.





Малюнок 19. Схема ведення гестаційної трофобластичної хвороби  
**Гістологічно** пухлина представлена клітинами трофобласта проміжного типу. **Імуногістохімічні дослідження** вказують на продукцію більшістю клітин плацентарного лактогену і невеликий вміст ХГЛ.  
 При наявності метастазів результат зазвичай летальний. **Летальність становить 20%.**

**Оптимальне лікування невідомо: хіміотерапія неефективна.**

**Консервативне ведення** з вискоблюванням порожнини матки можливо для пацієнтів, які бажають зберегти дітородну функцію. При цьому кількість мітозів в матеріалі зіскрібка при імерсійній мікроскопії не повинно перевищувати 5 на 10 полів зору. **Екстирпація матки з придатками** рекомендується пацієнтам з високим рівнем мітотичної активності в матеріалі зіскрібка або за наявності стійко підвищеного рівня ХГЛ і плацентарного лактогену після вишкрібання порожнини матки. В окремих випадках яєчники можуть бути збережені.

## МАТЕРІАЛИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ\*

\* **вірні відповіді виділені жирним шрифтом**

### Тестові завдання

1. При підозрі на меланому вульви використовують методи
  - a. ножова біопсія
  - b. скарифікаційна біопсія
  - c. взяття мазків-відбитків**
  - d. біопсія пункції
  - e. все перераховане вірно
2. Внутрішньоепітеліальний рак шийки матки має морфологічні ознаки злоякості
  - a. в поверхневому шарі
  - b. тільки атипію в деяких клітинах
  - c. тільки в окремих ділянках пласта епітелію
  - d. у всій товщі епітелію**
3. Найбільш часто хоріокарцінома виникає після
  - a. абортів
  - b. пухирного занеску**
  - c. нормальних пологів
  - d. передчасних пологів
4. Патогенетичні варіанти хоріокарціноми
  - a. хоріокарцінома після нормальної вагітності
  - b. хоріокарцінома після патологічної вагітності
  - c. хоріокарцінома в постменопаузі
  - d. вірно а) і b)**
  - e. вірно все перераховане
5. Наявність лютеїнової кісти у хворих на хоріокарціному матки впливає на прогноз
  - a. сприятливо
  - b. несприятливо**
  - c. не має впливу
  - d. невідомо
6. Найбільш часто вогнища малігнізації вульви виникають на тлі
  1. крауроза
  2. незміненої ділянки вульви
  3. хронічного запалення
  4. лейкоплакії
    - a. вірно 1, 2, 3
    - b. вірно 1, 2
    - c. вірно всі перераховані
    - d. вірно 4**

- е. все перераховане невірно
7. Фактори ризику виникнення раку шийки матки
1. більше 3 пологів в анамнезі
  2. вірусна інфекція
  3. ожиріння
  4. первинне безпліддя
    - а. вірно 1, 2, 3
    - б. вірно 1, 2**
    - с. вірно всі перераховані
    - д. вірно 4
    - е. все перераховане невірно
8. Міжнародна класифікація за системою TNM позначає
1. Т - пухлина, (тумор)
  2. N - регіонарні лімфатичні вузли тазу
  3. M - віддалені метастази
  4. G - диференціювання пухлини
    - а. вірно 1, 2, 3
    - б. вірно 1, 2
    - с. вірно всі перераховані**
    - д. вірно 4
    - е. все перераховане невірно
9. У вітчизняній класифікації виділена IA стадія раку шийки матки (мікроінвазивний рак), що має наступні характеристики
1. інвазія в строму до 3 мм
  2. наявність лімфоїдної-плазмоцитарної інфільтрації стромы
  3. проліферація фібробластів
  4. поразку тільки епітеліального пласта
    - а. вірно 1, 2, 3**
    - б. вірно 1, 2
    - с. вірно всі перераховані
    - д. вірно 4
    - е. все перераховане невірно
10. Профілактика раку шийки матки складається
1. в диспансеризації хворих із застосуванням цитологічного і кольпоскопічного методів діагностики
  2. в регулярних профілактичних оглядах жінок з цитологічним дослідженням мазків
  3. в удосконаленні роботи оглядових кабінетів
  4. в постійному навчанні кадрів
    - а. вірно 1, 2, 3**
    - б. вірно 1, 2

- c. вірно всі перераховані
  - d. вірно 4
  - e. все перераховане невірно
11. Особливостями дісгерміноми яєчника є
- a. одностороннє ураження
  - b. вік хворий до 50 років
  - c. сприятливий прогноз при морфологічно "чистій" дісгерміномі
  - d. все перераховане**
  - e. нічого з перерахованого
12. Найбільш часто виділяють дві стадії крауроza вульви
- a. атрофічну
  - b. склеротичну
  - c. проміжну
  - d. вірно a) і b)**
  - e. вірно a) і c)
13. Диференціальну діагностику гіперпластичних процесів і раку ендометрія слід проводити
- a. з субмукозній вузлом міоми
  - b. з залезисто-фіброзним поліпом ендометрію
  - c. з гормонально-активною пухлиною яєчника
  - d. вірно a) і b)
  - e. з усім перерахованим**
14. Основний шлях метастазування при раку ендометрія
- a. гематогенний
  - b. лімфогенний**
  - c. імплантаційний
15. Перша стадія раку ендометрія розділяється на варіанти (a, b, c) залежно
- a. від ступеня поширення пухлини за межі матки
  - b. від ступеня інвазії пухлини в міометрій**
  - c. від величини порожнини матки
  - d. від розмірів матки
16. Хіміотерапія у хворих після видалення пузирного замету
- a. не рекомендується
  - b. обов'язкове
  - c. залежить від морфологічної картини**
  - d. на розсуд лікаря, залежно від клінічних та лабораторних даних
17. Хворим на хоріокарціному в залежності від поширеності процесу доцільно проводити
- a. монохімотерапію
  - b. поліхіміотерапію
  - c. протизапальну терапію

**d. вірно a) і b)**

е. все перераховане

18. Крауроз, лейкоплакія і рак вульви діагностуються

1. візуальним оглядом
2. цитологічним дослідженням зіскрібків і відбитків з поверхні вульви
3. морфологічним дослідженням біоптату
4. ультразвуковим дослідженням

**a. вірно 1, 2, 3**

b. вірно 1, 2

c. вірно всі перераховані

d. вірно 4

е. все перераховане невірно

19. Інвазивний рак вульви характеризується наявністю

1. виразки окремих ділянок
2. гиперкератоза окремих ділянок
3. екзофітної пухлини
4. збільшених лімфовузлів

a. вірно 1, 2, 3

b. вірно 1, 2

**c. вірно всі перераховані**

d. вірно 4

е. все перераховане невірно

20. Злоякісні пухлини маткових труб представлені наступними гістологічними формами

1. сосочкова аденокарцинома
2. железисто-солідний рак
3. низькодиференційований рак
4. плоскоклітинний рак

**a. вірно 1, 2, 3**

b. вірно 1, 2

c. вірно всі перераховані

d. вірно 4

е. все перераховане невірно

21. Діагностика раку шийки матки здійснюється за допомогою

1. гінекологічного огляду
2. цитологічного дослідження зіскрібків з шийки матки і цервікального каналу
3. кольпоскопії
4. гістологічного дослідження шматочка шийки матки

a. вірно 1, 2, 3

b. вірно 1, 2

**с. вірно всі перераховані**

d. вірно 4

е. все перераховане невірно

22. До групи ризику по захворюванню на рак шийки матки відносять жінок

1. почали раннє статеве життя (до 18 років)

2. мають пологи до 18 років

3. перенесли вірусні захворювання статевих органів

4. страждають деформацією шийки матки після її розриву в пологах

a. вірно 1, 2, 3

b. вірно 1, 2

**с. вірно всі перераховані**

d. вірно 4

е. все перераховане невірно

23. Цитологічними ознаками малігнізації епітелію шийки матки є

1. поліморфізм клітин

2. зміна співвідношення ядра і цитоплазми в клітині

3. діскаріоз

4. наявність патологічних мітозів

a. вірно 1, 2, 3

b. вірно 1, 2

**с. вірно всі перераховані**

d. вірно 4

е. все перераховане невірно

24. Саркоми матки розрізняються за гістотіпом

1. лейоміосаркома

2. ендометріальна

3. карциносаркома

4. мезодермальна пухлина

a. вірно 1, 2, 3

b. вірно 1, 2

**с. вірно всі перераховані**

d. вірно 4

е. все перераховане невірно

25. Саркома матки метастазує

1. лімфогенним шляхом

2. гематогенним шляхом

3. імплантаційним шляхом

4. проростанням в сусідні органи

**a. вірно 1, 2, 3**

b. вірно 1, 2

c. вірно всі перераховані

- d. вірно 4
  - e. все перераховане невірно
26. Обсяг оперативного втручання при раку ендометрія II стадії
- a. надпівхова ампутація матки без придатків
  - b. надпівхова ампутація матки з придатками
  - c. екстирпація матки з придатками
  - d. розширена екстирпація матки**
27. Найбільш часто при раку ендометрія I стадії роблять
- a. екстирпацію матки з придатками і верхньої треті піхви
  - b. екстирпацію матки з придатками, верхньої треті піхви і лімфаденектомію
  - c. розширену екстирпацію матки з придатками по Вертгейму
  - d. вірно a) і b)**
  - e. вірно все перераховане
28. Відмінною рисою внутрішньоепітеліального раку шийки матки є все перераховане, крім
- a. відсутність інвазії в підлягаючу сторону
  - b. збереження базальної мембрани
  - c. клітинного атипізму у всьому пласті епітелію
  - d. осередкового проникнення групи клітин в строму**
29. Символ "i" у клінічній класифікації пухлин яєчників (FIGO) означає
- a. капсула інтактна**
  - b. є проростання капсули пухлиною
  - c. є розрив капсули
  - d. вірно b) і c)
  - e. нічого з перерахованого
30. Симптоми раку вульви
1. наявність пухлини
  2. кровоточивість тканин
  3. гнійні виділення з виразкової поверхні
  4. свербіж
- a. вірно 1, 2, 3
  - b. вірно 1, 2
  - c. вірно всі перераховані**
  - d. вірно 4
  - e. все перераховане невірно
31. Форми зростання раку вульви
1. екзофітна
  2. ендофітна
  3. виразкова
  4. інфільтративно-набрякла

- a. вірно 1, 2, 3
- b. вірно 1, 2
- c. вірно всі перераховані**
- d. вірно 4
- e. все перераховане невірно

32. Основні симптоми раку ендометрія

- 1. кров'янисті виділення зі статевих шляхів в менопаузі
- 2. ациклічні кровотечі в репродуктивному віці
- 3. болі знизу живота
- 4. слизові виділення зі статевих шляхів
  - a. вірно 1, 2, 3
  - b. вірно 1, 2**
  - c. вірно всі перераховані
  - d. вірно 4
  - e. все перераховане невірно

33. Кольпоскопічні картини підозрілі по раку шийки матки

- 1. атипова зона перетворення
- 2. атипічні судини
- 3. тонка лейкоплакія
- 4. проста основа лейкоплакії
  - a. вірно 1, 2, 3
  - b. вірно 1, 2**
  - c. вірно всі перераховані
  - d. вірно 4
  - e. все перераховане невірно

34. Під трофобластичною хворобою матки мають на увазі

- 1. пузирний замет
- 2. інвазивний пузирний замет
- 3. хоріокарциному
- 4. трофобластична пухлина плацентарного місця
  - a. вірно 1, 2, 3
  - b. вірно 1, 2
  - c. вірно всі перераховані**
  - d. вірно 4
  - e. все перераховане невірно

35. У діагностиці трофобластичної хвороби використовується метод дослідження

- 1. ультразвуковий
- 2. рентгенологічний
- 3. гістологічний
- 4. лабораторний (визначення хоріонічного гонадотропіну)



- a. вірно 1, 2, 3
  - b. вірно 1, 2
  - c. вірно всі перераховані**
  - d. вірно 4
  - e. все перераховане невірно
36. Справжнім раком яєчників є
- 1. серозна цистаденокарцінома
  - 2. муцинозна цистаденокарцінома
  - 3. світлоклітинна карцинома
  - 4. ендометріюїдна аденоакантома
- a. вірно 1, 2, 3
  - b. вірно 1, 2
  - c. вірно всі перераховані**
  - d. вірно 4
  - e. все перераховане невірно
37. Найбільш бажані методи лікування при хоріокарциномі матки
- a. хіміотерапія
  - b. екстирпація матки з придатками
  - c. розширена екстирпація матки
  - d. вірно a) і b)**
  - e. вірно a) і c)
38. Обсяг операції при раку вульви I стадії з залученням клітора у молодих жінок
- a. розширена вульвектомія з пахово-стегноюю лімфаденектомією**
  - b. проста вульвектомія
  - c. розширена вульвектомія з пахово-клубовою лімфаденектомією
  - d. надпихова ампутація матки з простою вульвектомією
  - e. резекція клітора
39. Обсяг оперативного лікування при пре- і мікроінвазивному раку вульви
- a. проста вульвектомія**
  - b. вульвектомія в поєднанні з пахово-стегноюю лімфаденектомією
  - c. розширена вульвектомія з пахово-клубовою лімфаденектомією
  - d. вульвектомія і надпихова ампутація матки без придатків
40. Рак вульви зустрічається частіше у жінок
- a. репродуктивного віку
  - b. в пременопаузі
  - c. в постменопаузі**
  - d. незалежно від віку
41. Найбільш часто зустрічається гістологічна форма раку вульви
- a. залозистий
  - b. світлоклітинний

- с. нiзькодиференцiйований
  - d. плоскоклiтинний**
  - е. базальноклiтинний
42. Мiкроiнвазивний рак шийки матки за своїм клiнiчним перебiгом подiбний
- а. до важкої дисплазiї
  - б. до внутрiшньоепiтелiального раку
  - с. до iнвазивного раку
  - d. вiрно а) i б)**
  - е. до усього перерахованого
43. При внутрiшньоепiтелiальному раку шийки матки у молодих пацiєнток методом вибору лiкування є
- а. екстирпацiя матки з придатками
  - б. екстирпацiя матки без придаткiв
  - с. крiодеструкцiя
  - d. електроконiзацiя**
44. До якої групи диспансерного облiку слiд вiднести хвору з пiдозрою на рак яєчникiв?
- a. I а**
  - б. I б
  - с. II
  - д. III
  - е. IV
45. Вибiр лiкувальної тактики у хворої iз злоякiсною пухлиною яєчника визначається
- а. стадiєю захворювання
  - б. гiстоструктурою пухлини
  - с. вiком хворої
  - д. станом внутрiшнiх органiв
  - е. всiм перерахованим**
46. Обсяг хiрургiчного лiкування при злоякiсних пухлинах яєчникiв
- a. екстирпацiя матки з придатками i резекцiя великого сальника**
  - б. екстирпацiя матки i резекцiя великого сальника
  - с. вагiнальна екстирпацiя матки з придатками
  - д. вiрно а) i б)
  - е. вiрно все перераховане
47. Занедбанiсть раку вульви, як правило, пов'язана
1. з пiзнiм зверненням хворої до лiкаря
  2. з вiдсутнiстю онкологiчної настороженостi лiкаря
  3. з помилками дiагностики
  4. з невиправданою сором'язливiстю жiнки
- а. вiрно 1, 2, 3

- b. вірно 1, 2
  - c. вірно всі перераховані**
  - d. вірно 4
  - e. все перераховане невірно
48. При раку вульви метастази виникають в лімфатичних вузлах
- 1. пахових
  - 2. стегнових
  - 3. клубових
  - 4. сакральних
- a. вірно 1, 2, 3**
  - b. вірно 1, 2
  - c. вірно всі перераховані
  - d. вірно 4
  - e. все перераховане невірно
49. План лікування хворих на рак ендометрія виробляється на підставі
- 1. гістологічної форми пухлини
  - 2. стадії захворювання
  - 3. розмірів матки
  - 4. симптомів захворювання
- a. вірно 1, 2, 3
  - b. вірно 1, 2
  - c. вірно всі перераховані**
  - d. вірно 4
  - e. все перераховане невірно
50. Третя стадія раку ендометрія характеризується
- 1. проростанням пухлиною серозної оболонки матки
  - 2. переходом пухлини за межі матки
  - 3. поразкою пухлиною яєчника
  - 4. метастазуванням пухлини в піхві
- a. вірно 1, 2, 3
  - b. вірно 1, 2
  - c. вірно всі перераховані**
  - d. вірно 4
  - e. все перераховане невірно
51. Методи лікування хворих на рак ендометрія
- 1. комбінований
  - 2. хірургічний
  - 3. променевий
  - 4. гормональний
- a. вірно 1, 2, 3
  - b. вірно 1, 2

**с. вірно всі перераховане**

d. вірно 4

e. все перераховане невірно

52. Інвазивний рак шийки матки навідміну від мікроінвазивного має наступні ознаки

1. інвазія в строму більше 3 мм
2. висока потенція до метастазування
3. прогресуюче зростання пухлини
4. зниження ознак тканинного захисту

a. вірно 1, 2, 3

b. вірно 1, 2

**с. вірно все перераховане**

d. вірно 4

e. все перераховане невірно

53. Гістологічні форми раку шийки матки

1. плоскоклітинний зроговілий рак
2. плоскоклітинний незроговілий рак
3. аденокарцинома
4. низькодиференційований рак

a. вірно 1, 2, 3

b. вірно 1, 2

**с. вірно все перераховане**

d. вірно 4

e. все перераховане невірно

54. Трофобластичні пухлини секретують

1. хоріонічний гонадотропін
2. хоріонічний соматотропі
3. хоріонічний тиреотропін
4. глюкокортикоїди

**a. вірно 1, 2, 3**

b. вірно 1, 2

c. вірно всі перераховані

d. вірно 4

e. все перераховане невірно

55. Фактори ризику, що визначають несприятливий прогноз для життя при трофобластичній хворобі

1. титр ХГ понад 100000 МО / л
2. попередні пологи
3. тривалість симптомів більше 4-6 міс
4. розміри матки більше 12 тижнів

a. вірно 1, 2, 3

- b. вірно 1, 2
- c. вірно всі перераховані**
- d. вірно 4
- e. все перераховане невірно

56. Показання до профілактичної хіміотерапії після видалення пухирного замету

- 1. високий титр хоріонічного гонадотропіну - більше 20000 МО / л через 2 тижні
- 2. повільна регресія розмірів матки
- 3. виявлення метастазів
- 4. гістологічне підтвердження хоріокарцінома
  - a. вірно 1, 2, 3
  - b. вірно 1, 2
  - c. вірно всі перераховані**
  - d. вірно 4
  - e. все перераховане невірно

57. Символ "іі" в клінічній класифікації пухлин яєчників (FIGO) означає

- 1. мається проростання капсули пухлиною
- 2. є розрив капсули
- 3. маються двосторонні пухлини
- 4. капсула інтактна
  - a. вірно 1, 2, 3
  - b. вірно 1, 2**
  - c. вірно всі перераховані
  - d. вірно 4
  - e. все перераховане невірно

58. Злоякісні пухлини яєчників, особливо епітеліальні, відрізняються

- 1. агресивним перебігом
- 2. обширним метастазуванням
- 3. асцитом
- 4. набряком передньої черевної стінки
  - a. вірно 1, 2, 3**
  - b. вірно 1, 2
  - c. вірно всі перераховані
  - d. вірно 4
  - e. все перераховане невірно

59. При проведенні простої екстирпації матки з придатками у хворого на рак ендометрія на прогноз для життя хворого впливає

- 1. високодиференційована морфологічна структура пухлини
- 2. розташування вогнища ураження в області дна і бічних стінок матки
- 3. інфільтрація пухлиною міометрія до 1/3 його товщини

4. ураження верхніх 2/3 порожнини матки
- вірнo 1, 2, 3
  - вірнo 1, 2
  - вірнo всі перераховані**
  - вірнo 4
  - все перераховане невірнo
60. При внутрішньоепітеліальному раку шийки матки у жінок 50 років і старше з лікувальною метою доцільно виробляти
- екстирпацію матки з придатками**
  - екстирпацію матки без придатків
  - кріодеструкцію
  - електроконізацію
61. При мікроінвазивному раку шийки матки у жінок репродуктивного віку застосовуються всі перераховані види лікування, крім
- лазерної конізації
  - високої ножової ампутації шийки матки
  - операції Вертгейма**
  - екстирпації матки без придатків
62. Комбінований метод лікування хворих з онкогінекологічною патологією включає комбінацію двох методів (з числа зазначених), крім
- хірургічного та хіміотерапевтичного
  - променевого та хіміотерапевтичного
  - гормонотерапії та хірургічного
  - хірургічного та променевого**
  - всіх перерахованих
63. Найбільш часта локалізація раку вульви
- великі статеві губи
  - малі статеві губи
  - клітор
  - задня спайка
- вірнo 1, 2, 3**
  - вірнo 1, 2
  - вірнo всі перераховані
  - вірнo 4
  - все перераховане невірнo
64. Методи радикального лікування хворих на рак вульви
- хірургічний
  - комбінований
  - променевий
  - кріодеструкція
- вірнo 1, 2, 3**

- b. вірно 1, 2
- c. вірно всі перераховані
- d. вірно 4
- e. все прераховане вірно

65. Гіперпластичні процеси та рак ендометрію розвиваються частіш за все на тлі

- 1. ановуляци
  - 2. ожирения
  - 3. сахарного диабета
  - 4. гипертонической болезни
- a. вірно 1, 2, 3
  - b. вірно 1, 2
  - c. вірно всі перераховані**
  - d. вірно 4
  - e. все перераховане невірно

66. Обсяг радикального хірургічного втручання при раку ендометрія

- 1. розширена екстирпація матки з придатками
  - 2. викорінення матки з придатками
  - 3. викорінення матки без придатків
  - 4. надпівхова ампутація матки
- a. вірно 1, 2, 3
  - b. вірно 1, 2**
  - c. вірно всі перераховані
  - d. вірно 4
  - e. все перераховане невірно

67. У хворих зі стадіями раку ендометрія Iб, Iв і II після операції зазвичай проводять додаткове лікування

- 1. променеве
  - 2. гормональне
  - 3. імунотерапевтичне
  - 4. хіміотерапевтичне
- a. вірно 1, 2, 3
  - b. вірно 1**
  - c. вірно всі перераховані
  - d. вірно 4
  - e. все перераховане невірно

68. При III стадії раку ендометрія застосовується

- 1. поєднане променеве лікування
- 2. гормональне лікування
- 3. розширена операція + променева терапія
- 4. хіміотерапія

- a. вірно 1, 2, 3
- b. вірно 1, 2
- c. вірно всі перераховані
- d. вірно 3**
- e. все перераховане невірно

69. Показання до хірургічного лікування хворих на хоріокарциному

- 1. кровотеча
- 2. розміри матки більше 12 тижнів
- 3. неефективність хіміотерапії
- 4. рецидиви міхура занесення

- a. вірно 1, 2, 3**
- b. вірно 1, 2
- c. вірно всі перераховані
- d. вірно 4
- e. все перераховане невірно

70. Скарги хворих із злоякісними пухлинами яєчників

- 1. стомлюваність, слабкість
- 2. біль невизначеного характеру
- 3. збільшення живота в об'ємі
- 4. поліурія

- a. вірно 1, 2, 3**
- b. вірно 1, 2
- c. вірно всі перераховані
- d. вірно 4
- e. все перераховане невірно

71. Обсяг операції при злоякісному ураженні яєчника у хворої 35 років полягає

- a. у видаленні придатків матки на боці ураження
- b. у надпівовій ампутації матки з придатками і резекції великого сальника
- c. у екстирпації матки з придатками, видаленні великого сальника і лімфодісекції**
- d. у видаленні придатків матки з обох сторін
- e. у надпівовій ампутації матки з придатками

72. Метастазування раку шийки матки відбувається в лімфовузлах

- 1. зовнішні і внутрішні клубові, замикаючі
- 2. загальні клубові
- 3. поперекові
- 4. парааортальні

- a. вірно 1, 2, 3
- b. вірно 1, 2



**с. вірно всі перераховані**

d. вірно 4

e. все перераховане невірно

73. Показанням для розширеної екстирпації матки з придатками є рак шийки матки стадії

1. 1б (у жінок до 50 років)

2. II (при поєднанні пухлини з вагітністю)

3. III (метастатичний варіант)

4. 0

**a. вірно 1, 2, 3**

b. вірно 1, 2

c. вірно всі перераховані

d. вірно 4

e. все перераховане невірно

74. Екстирпація матки як компонент комплексного лікування хворих на рак ендометрія показана при наступній поширеності пухлинного процесу

1. T1N0M0

2. T1N1M0

3. T2N0M0

4. T2N1M0

a. вірно 1, 2, 3

b. вірно 1, 2

**с. вірно всі перераховані**

d. вірно 4

e. все перераховане невірно

75. Захворюваність на рак шийки матки на даному етапі

a. є найвищою серед усіх злоякісних пухлин геніталій

b. залишається стабільною

c. намітилося її зниження у всіх країнах

**d. має тенденцію до підвищення**

76. Операція Вертгейма відрізняється від простої екстирпації матки видаленням

a. зв'язок матки

b. параметральної клітковини

c. клубових лімфатичних вузлів

d. верхньої третини піхви і всього лімфатичного колектора, навколишнього матки

**e. усього перерахованого**

77. Для діагностики трофобластичної хвороби найбільш ефективно визначення

a. ХГЛ

- b. трофобластичного бета-глобуліну
  - c. хоріонічного соматотропіну
  - d. вірно a) і b)**
  - e. усього перерахованого
78. Основними клінічними симптомами раку маткової труби є
- 1. збільшення живота в об'ємі
  - 2. запори
  - 3. ускладнене сечовипускання
  - 4. виділення зі статевих шляхів
    - a. вірно 1, 2, 3
    - b. вірно 1, 2
    - c. вірно всі перераховані
    - d. вірно 4**
    - e. все перераховане невірно
79. Рак шийки матки метастазує в лімфовузли
- 1. клубові
  - 2. замикаючі
  - 3. парааортальні
  - 4. брижові
    - a. вірно 1, 2, 3**
    - b. вірно 1, 2
    - c. вірно всі перераховані
    - d. вірно 4
    - e. все перераховане невірно
80. Для уточнення ступеня поширення злоякісної пухлини яєчника використовуються методи діагностики
- 1. ультразвукове дослідження
  - 2. комп'ютерна томографія
  - 3. лапароскопія
  - 4. діагностична лапаротомія
    - a. вірно 1, 2, 3
    - b. вірно 1, 2
    - c. вірно всі перераховані**
    - d. вірно 4
    - e. все перераховане невірно
81. Основний метод діагностики раку тіла матки:
- a. гістологічне дослідження зіскрібка ендометрію;**
  - b. цитологічне дослідження аспірату з порожнини матки;
  - c. трансвагінальна ехографія;
  - d. гістероскопія;
  - e. рентгенотелевізійного гістеросальпінгографія.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Janicek M . F ., Averette H . E . Cervical Cancer : Prevention , Diagnosis , and Therapeutics // CA Cancer J Clin 2001; 51:92-114)
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Санкт-Петербург. 2002. 544 С.
3. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки (обзор литературы) // Гинекология 2001. – Т. – 1. — N . – 3. – С. 3 – 7.
4. Гилязутдинова З.Ш., Михайлова М.К. Онкогинекология. Москва. 2002. 383 С.
5. Нечаева И.Д. Опухоли яичников. – М., 1987. – 216 с.
6. Харитоновна Т.В. Современные стандарты лечения рака яичников // Современная онкология 2003. – Т5. – N 2.
7. Auersperg N., Ota T., Mitchell G. W. E. Early events in ovarian epithelial carcinogenesis: progress and problems in experimental approaches // International Journal of Gynecological Cancer. – 2002. – V. – 12. – P. 691.
8. Bast R.C., Kufe D.W., Pollock R.E. et al. Cancer Medicine. – Decker Inc., 2000. 2400 P.
9. Bjorge T., Abeler V. M., Sundfor K., et al. Gestational Trophoblastic Tumors in Norway , 1968–1997: Patient Characteristics, Treatment, and Prognosis // Gynecologic Oncology 2002. – V. 87 . – P. 71–76.
10. Herzog T.J. What is the clinical value of adding tamoxifen to progestins in the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer? // Gynecologic Oncology – 2004. – V.92. – P.1–3.
11. Janicek M.F., Averette H.E. Cervical Cancer: Prevention, Diagnosis, and Therapeutics // CA Cancer J Clin 2001; 51:92-114.
12. Lambrou N. C., Morse A. N., Wallach E. E. The Johns Hopkins manual of gynecology and obstetrics.- Philadelphia , 1999.
13. Muggia F.M., Braly P.S., Brady M.F., et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with

- suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study // J Clin Oncol. – 2000. – V. – 18. – P. 106-115.
14. Oehler M. K., Rees M. C. P. Menorrhagia: an update // Acta Obstet Gynecol Scand – 2003. – V. – 82. – P. 405 – 422.
  15. Reece E. A., Hobbins J. C. Medicine of the fetus and mother. – Philadelphia , 1999.
  16. Sirovich B. E., Welch G. H. The Frequency of Pap Smear Screening in the United States // J. Gen. Intern. Med. 2004. – V. – 19. – P. 243-250,
  17. Shih I.-M., Kurman R. J. The Pathology of Intermediate Trophoblastic Tumors and Tumor-like Lesions // International Journal Of Gynecological Pathology 2001. – V.-20. – P.31-47.
  18. Takushi M., Moromizato H., Sakumoto K. // Management of Invasive Carcinoma of the Uterine Cervix Associated with Pregnancy: Outcome of Intentional Delay in Treatment. Gynecologic Oncology 87 — 2002 , - P . 185–189.
  19. Topuz E., Eralp Y., Saglam S. et al. Efficacy of intraperitoneal cisplatin as consolidation therapy in patients with pathologic complete remission following front-line therapy for epithelial ovarian cancer // Gynecologic Oncology – 2004. – V. – 92 – P . 147-151
  20. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Ovarian Cancer: Brief Evidence Update . May 2004.
  21. Webb P. M., Purdie D. M., Grover S. et al. Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer // Gynecologic Oncology 2004. – V. – 92. – P. 232 – 239.
  22. Wright T.C., Cox J. T., Massad L. S. et al. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia // Am J Obstet Gynecol 2003. – V. 189. – P. 295-304.
  23. Zivaljevic M., Tesic M., Vujkov T., et al. Gestational trophoblastic disease // Archive of Oncology 2002. – V. 10. – P. — 71-75.