Міністерство охорони здоров'я України

Харківський національний медичний університет

В. І. Старіков , О. А. Міхановський

Злоякісні пухлини жіночих геніталій

Навчальний посібник

для студентів 5-го курсу та лікарів-інтернів

Харків

ХНМУ

2018

Удк: 616-006.6
 с. 58 Затверджено вченою радою ХНМУ
 Протокол №6 від. 14.06.2018

Рецензенти:

*С. М. Карташов* − доктор мед. наук, проф. зав. кафедри онкогінекології Харківська медична академія післядипломної освіти

*С. А. Лисенко* − доктор мед. наук, доцент кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології Вінницький національний медичний університет ім.. М. І. Пирогова

Злоякісні пухлини жіночих геніталій: навчальний посібник для студентів 5-го курсу та лікарів-інтернів / В. І. Старіков, О. А. Міхановський. – Харків: ХНМУ, 2018. – 58 с.

У посібнику описана клініка, діагностика та лікування основних локалізацій раку жіночих геніталій, а саме рака ендометрію, яєчників та шийки матки.

Наведена сучасна класифікація пухлин за системою TNM. Методи лікування відповідають міжнародним стандартам NCEN.

УДК 618.16 −006.04(075,8)

© Харківський національний
медичний університет, 2018
©Старіков В. І., Міхановський О.А. 2018

З М І С Т

Методи діагностики та лікування рака ендометрію 2

Діагностика та лікування раку яєчників 16

Рак шийки матки 40

**методИ ДІагностики ТА ЛІКУВАННЯ РАКА ЕНДОМЕТРІЮ**

Мета данного видання - навчити студентів і лікарів - інтернів методам клінічної діагностики раку ендометрію (РЕ) і принципам вибору методу лікування.

## НАУКОВО-МЕТОДИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТЕМИ

## Студенти і лікарі-інтерни повинні знати, що за останнє десятиріччя в Україні відзначено значне збільшення захворюваності РЕ, яка в даний час складає 26,4 випадків на 100 000 жіночого населення.

## Патогенез РЕ

В результаті комплексних досліджень Я.В.Бохманом була висунута і обгрунтована концепція про два основних патогенетичні варіанти (ПГВ) гіперпластичних процесів і РЕ.

I (гормонозалежний) ПГВ спостерігається у 60 - 70% хворих на РЕ. Захворювання розвивається зазвичай в більш молодому віці на тлі тривалої гіперестрогенії і гіперплазії ендометрію. У хворих РЕ I патогенетичного типу часто спостерігаються ожиріння, цукровий діабет або гіпертонічна хвороба, можливі естрогенсекретучі пухлини яєчників або склерокістоз яєчників. Пухлини I патогенетичного варіанту, як правило, високодиференційовані, мають більш сприятливий прогноз. Характерна висока ефективність прогестагенів.

При II (гормононезалежному, або автономному) ПГВ, який зустрічається у 30-40% хворих, зазначені ендокринно-обмінні порушення виражені нечітко або взагалі відсутні. Пухлини ендометрію зазвичай низькодиференційовані, мають менш сприятливий прогноз. Прогестагени малоефективні. Пухлини II ПГВ виникають в більш пізньому віці, за відсутності гіперестрогенії, на тлі атрофії ендометрію.

З практичної точки зору визначення у кожної хворої I або II ПГВ РЕ допоможе лікарю більш точно оцінити особливості організму і вибрати раціональний план лікування.

Найбільш схильними до захворювання РЕ є жінки у віці від 50 до 70 років. Пік захворюваності припадає на вік від 51 до 60 років.

РЕ часто поєднується з іншими гінекологічними захворюваннями : фіброміомою матки (44- 47%) і запальними процесами геніталій (23-30%). Для загальносоматичної патології, що поєднується з РЕ найбільш характерними є: ожиріння (82%), гіпертонічна хвороба (59,5%), цукровий діабет (53%).

**Особливості пухлини та її клінічний перебіг**

**при двох основних ПГВ РЕ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Особливості пухлини | I варіант | II варіант |
| Тривалість симптомів | Звичайно тривала | Звичайно коротка |
| Ступень диференціювання пухлини | Висока (частіше I чи II ступінь) | Знижена (частіше III чи IV ступінь) |
| Глибина інвазії в міометрій | Частіше поверхнева | Частіше глибока |
| Потенції до лімфогенного метастазування | Невисока | Висока |
| Чутливість до прогестагенів | Висока | Невисока |
| Первинно-множинні пухлини | Яєчники, молочна залоза, товста кишка | Не характерні |
| Прогноз | Сприятливий | Сумнівний |

Морфологічні особливості гіперпластичних процесів і РЕ

Патологічні стани ендометрію, що мають значення для онкологічної клініки, класифікуються наступним чином:

1. Фонові процеси: залозиста гіперплазія ендометрію, ендометріальні поліпи.

2. Передракові захворювання: атипова гіперплазія ендометрію.

3. Рак.

РЕ розвивається з поверхневого циліндричного епітелію залоз ендометрію.

**Міжнародна гістологічна класифікація раку ендометрію (2003)**

Ендометріоїдна аденокарцинома

Варіант з плоскоклітинним диференціюванням

Віллогландулярний варіант

Секреторний варіант

Ціліарно-клітинний варіант

Серозна аденокарцинома

Світлоклітинна карцинома

Змішана аденокарцинома

Муцинозна аденокарцинома

Плоскоклітинна карцинома

Перехідноклітинна карцинома

Дрібноклітинна карцинома

Недиференційована карцинома

GX ступінь диференціювання пухлини не може бути визначена.

G1 Високий ступінь диференціювання.

G2 Проміжна ступінь диференціювання.

G3-4 Низька ступінь диференціювання або недиференційована пухлина.

Стадіювання раку ендометрію (TNM, FIGO).

Для стадіювання РЕ застосовують дві класифікації: FIGO і TNM (2017).

Класифікації раку ендометрія - TNM і FIGO (2017)

 (Код МКХ-О\* С54)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| TNM  | FIGO |  |
| TX  |  |  | Недостатньо данних для оцінки первинної пухлини |
| T0  |  |  | Первинна пухлина відсутня |
| Тis 0  |  | Carcinoma in situ (преінвазивна карцинома). |
| T1a  |  | IA | Пухлина обмежена тілом матки |
|  | T1a | IAa | Пухлина в межах ендометрію або пухлина з інвазією менше половини товщини міометрія |
|  | T1b | IB | Пухлина з інвазією більше половини товщини міометрія |
| Т2 |  | II | Пухлина поширюється на строму шийки матки, але не виходить за межі матки |
| T3 |  | III | Місцеве та/або регіональне поширення |
|  | Т3a | IIIA | Проростання серозної оболонки матки, ураження маткових труб або яєчників (безпосередній перехід пухлини або метастази). |
|  | Т3b | IIIB | Поразка піхви або параметріїв (безпосередній перехід пухлини або метастази). |
| N1,N2 |  | IIIC | Метастази в регіонарних лімфатичних вузлах (тазових або поперекових). |
|  | N1 | IIIC1 | Метастази в тазових лімфатичних вузлах.. |
|  | N2 | IIIC2 | Метастази в поперекових лімфатичних вузлах |
| Т4 |  | IV | Проростання слизової оболонки сечового міхура або прямої кишки. |

|  |
| --- |
| **N \* Регіонарні лімфатичні вузли** |
| NX | Оцінити стан регіонарних лімфатичних вузлів неможливо. |
| N0  | Метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах (тазових або поперекових) немає. |
| N1  | IIIC | Метастази в регіонарних лімфатичних вузлах (тазових або поперекових). |
|  | IIIC1 | Метастази в тазових лімфатичних вузлах |
|  | IIIC2  | Метастази в поперекових лімфатичних вузлах. |
| *М \* Віддалені метастази* |
| M0 | Віддалених метастазів немає |
| M1 | Віддалені метастази (метастази в паховинні лімфатичних вузлах і лімфатичні вузлах в межах черевної порожнини, крім тазових або поперекових лімфатичних вузлів; за винятком метастазів у піхву, в придатках матки і по тазовій очеревині) |

**M1 IVB Віддалені метастази (в тому числі метастази в пахових лімфатичних вузлах і лімфатичних вузлах в межах черевної порожнини, крім тазових або поперекових лімфатичних вузлів; за винятком метастазів у піхву, в придатках матки і по тазовій очеревині).**

## Групування за стадіями

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Стадія 0 | Tis | N0 | M0 |
| Стадія IA | Т1a | N0 | M0 |
| Стадія IB | T1b | N0 | M0 |
| Стадія II | Т2 | N0 | M0 |
| Стадія IIIA | Т3a | N0 | M0 |
| Стадія IIIB | T3a | N0 | M0 |
| Стадія III | T1, T2, T3 | N1, N2 | M0 |
| Стадія IIIC1 | T1, T2, T3 | N1 | M0 |
| Стадія IIIC2 | T1, T2, T3 | N2 | M0 |
| Стадія IVA | T4 | Будь-яке N | M0 |
| Стадія IVB | Будь-яке T | Будь-яке N | M1 |

Клініка РЕ

Основні симптоми РЕ - це маткові кровотечі і білі серозного або сукровичного характеру, які відзначаються у 95-98% хворих. У менструюючих хворих мають місце дисфункціональні маткові кровотечі, нерегулярний менструальний цикл, метрорагія в міжменструальному періоді.

Хворих також турбують болі внизу живота, рідше - підвищення температури тіла, дизуричні явища та ін. Болі відзначаються при стенозі цервікального каналу внаслідок скупчення виділень в порожнині матки. В деяких випадках больовий синдром обумовлений компресією і запаленням обтуратороного або сідничного нервів лімфогенними метастазами або інфільтратами.

Основні етапи і варіанти клінічного перебігу РЕ

I етап клінічного перебігу РЕ охоплює період від виникнення інвазивного раку до моменту його глибокого проростання в міометрій. Цей етап характеризується розвитком самої первинної пухлини, яке відбувається в напрямку поступової втрати морфологічної подібності з ендометрієм шляхом зниження диференціювання.

II етап клінічного перебігу характеризується глибоким проростанням пухлини в міометрій, зниженням її диференціювання і виникненням регіонарних метастазів.

III етап клінічного перебігу характеризується дисемінацією процесу. Він охоплює період від проростання пухлини за серозну оболонку матки і/або регіонарні метастази до широкої лімфогенної, лімфогематогенної та імплантаційної дисемінації.

Види клінічного перебігу РЕ.

1. Повільний, порівняно сприятливий клінічний перебіг.

У хворих виражені симптоми гіперестрогенії і порушень обміну жирів і вуглеводів. Значна тривалість симптому маткової кровотечі. Гістологічно - високодиференційований рак з поверхневою інвазією в міометрій. Лімфогенні метастази відсутні.

2. Несприятливий клінічний перебіг.

Ендокринно-обмінні порушення у хворих виражені нечітко або відсутні. Тривалість симптомів захворювання невелика. Диференціація пухлинизнижена. Пухлина глибоко вростає в міометрій, визначаються метастази в лімфатичних вузлах таза.

3. «Гостре», вкрай несприятливий клінічний перебіг.

Спостерігається рідко і характеризується одночасним поєднанням групи несприятливих факторів, що характеризують наростання прогресії пухлини: низьке диференціювання, інтенсивний інвазивний ріст, метастази в клубові і поперекові лімфатичні вузли. При проростанні серозної оболонки матки або ураженні яєчників можливий «оваріальний» тип метастазування, метастази по парієтальній очеревині, у великому сальнику, асцит.

**Діагностика РЕ**

Запідозрити наявність у хворої РЕ можна на підставі клінічних, цитологічних і рентгенологічних даних. Діагноз РЕ встановлюється на підставі гістологічного дослідження тканини ендометрію, отриманої при роздільному діагностичному вишкрябуванні порожнини матки і цервікального каналу, при біопсії ендометрію або після гістеректомії з обов'язковим зазначенням гістологічного типу і ступеня диференціювання пухлини.

###### Для визначення ступеня поширеності процесу використовується пряма і непряма лімфографія, УЗД органів малого таза і черевної порожнини, КТ органів черевної порожнини та заочеревинних лімфатичних вузлів, рентгеноскопія органів грудної клітки, біопсія, пункція периферичних лімфатичних вузлів.

###### Схема обстеження з метою діагностики РЕ

|  |  |
| --- | --- |
| Питання | Етап обстеження |
| Перший | другий | третій |
| Причина маткової кровотечі | Цитологічне обстеження мазків з поверхні екто, ендоцервіксу та аспірату ендометрію | ѕ | ѕ |
| Гормональний статус | Цитологічне обстеження вагінальних мазків | Естрогени, прогестерон | ФСГ, ЛГ, кортизол, пролактин |
| локалізація пухлини | ѕ | Гістероцервікографія чи гістероскопія | ѕ |
| Гістоструктура пухлини | ѕ | Прицільна біопсія ендометрію | ѕ |
| Гормоночутливість пухлини | ѕ | Визначення рецепторів прогестерона і естрадіола  | ѕ |
| Стан суміжних органів | УЗД тазу, цистоскопія, ректороманоскопія | МРТ малого тазу (МРТ інформативніше КТ при оцінці глибини інвазії та переходу пухлини на шийку матки; точність визначення глибини інвазії за допомогою МРТ складає 71—97%); | ѕ |
| Стан сечовидільних шляхів | Хромоцистоскопія | Радіоізотопна ренографія, УЗДнирок | Екскреторна урографія |
| Стан регіонарних лімфовузлів | ѕ | Ізотопна лімфографіяКТ малого тазу та заочеревинного простору (при виявленні метастазів в лімфовузлах інформативність КТ і МРТ однакова).Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) | Рентгенконтрастна лімфографія (за показаннями) |
| Віддалені метастази | Рентгеногрфія грудної клітки | Сканування печінки, кісток, УЗД, КТ песінки | Рентгенографія кісток (за показаннями) |
| Активне виявлення первинно-множинних пухлин | ѕ | Низькодозова мамографія | Ендоскопічне та/або рентгенологічне обстеження товстої кишки |

**Прогностичні фактори**

Основним фактором, що визначає прогноз РЕ, є стадія захворювання. Прогресування виникає приблизно у 25% хворих РЕ ранніх стадій, а виживаність хворих РЕ майже не відрізняється від виживання хворих на рак яєчників аналогічних стадій. До інших несприятливих прогностичних факторів при РТМ відносяться:

• Вік > 60 років

• несприятливий гістологічний тип і низький ступінь диференціювання пухлини,

• глибока інвазія міометрія, ≥ 50%

• поширення пухлини на перешийок або шийку матки,

• пухлинні емболи в кровоносних і лімфатичних судинах,

• метастази в яєчниках і лімфатичних вузлах,

• дисеминация по очеревині,

• великі розміри пухлини,

• низький вміст рецепторів прогестерону і естрогену в пухлині,

• наявність пухлинних клітин в змивах з черевної порожнини,

 • анеуплоїдія пухлини,

 • експресія окремих онкогенів,

ЛІКУВАННЯ РАКА ЕНДОМЕТРІЮ

Найбільш ефективним методом лікування РЕ незалежно від стадії слід вважати хірургічний як самостійний, так і в комбінації з іншими методами. Хірургічне втручання може виконуватися лапаротомним, лапароскопічним або лапроскопічно - асистувальним вагінальним доступом за умови того, що доступ забезпечує вирішення завдань, що стоять перед хірургічним втручанням у даної хворої, в тому числі при необхідності виконання тазової і поперекової лімфаденектоміі. Показаннями до тазової лімфаденектомії можуть служити: метастази в тазові лімфатичні вузли; метастази в яєчникі; поширення пухлини за межі тіла матки; світлоклітинний, серозний, плоскоклітинний, недиференційований, низькодиференційований РЕ; інвазія міометрія більш ніж на половину його товщини; розміри пухлини більше 2 см.

При абсолютних протипоказаннях до хірургічного лікування проводять променеву терапію за радикальною програмою.

Загальні протипоказання до операції у хворих на РТМ зазвичай обумовлені похилим віком і важкими супутніми захворюваннями. До них відносяться: некомпенсований цукровий діабет, ожиріння 4 ступеня, гіпертонічна хвороба 3 ступеня, серцева недостатність.

Протипоказаннями до операції так само є інфільтрація параметріїв, метастази в піхву і генералізація захворювання.

Обсяг оперативного втручання залежить від стадії захворювання, гістологічної структури пухлини, віку пацієнтки, супутньої соматичної патології, а також наявності технічних умов.

У більшості випадків оперативне втручання виконується в обсязі простої екстирпації матки з придатками і резекцією сальника.

У післяопераційному періоді хворим з Т1-3 стадіямі проводиться курс дистанційної променевої терапії на ділянку малого тазу. Хворим з поширенням процесу на шийку матки і піхву проводиться опромінення кукси піхви або вагінальної трубки. Мета опромінення - закріплення ефекту досягнутого операцією і запобігання можливого розвитку місцевих рецидивів пухлини. Одночасне променеве лікування РЕ включає в себе дистанційну променеву терапію на ділянку малого тазу і внутрішню контактну променеву терапію. В даний час, практично у всіх вітчизняних клініках, для проведення внутрішньопорожнинної променевої терапії використовуються гамма-терапевтичні апарати АГАТ-В, ВУ, що забезпечують автоматичну подачу радіоактивних джерел лінійної форми в порожнину матки і зводи піхви.

Хіміотерапія РЭ.

ХТ проводиться хворим з занедбаними формами РЕ (з метастазами в яєчники, легені, тазові і парааортальні лімфовузли, при наявності інфільтрації параметральної клітковини), а також у хворих з рецидивами захворювання.

Доксорубіцін- 60 мг / м2 в 1-й день і цисплатин- 75 мг / м2 в 1-й день кожні 3 тижні.

Паклітаксел- 175 мг / м2 в 1-й день і карбоплатин- AUC 400 мг в 1-й день кожні 3 тижні.

Гормонотерапія РЕ.

1) Гормонотерапія (ГТ) доцільна лише при ендометріоїдних РЕ, які експресують рецептори стероїдних гормонів (естроген і прогестерон);

2) ГТ застосовується в післяопераційному періоді у хворих з високодиференційованою аденокарциномою ендометрію, як альтернатива променевої терапії;

3) ГТ іноді призводить до повного регресу метастазів в легені.

Для ГТ застосовуються такі препарати: оксипрогестеронкапронат (17 ОПК), депо-провера і тамоксифен.

Обсяг лікувальних заходів в залежності від стадії захворювання

Tis

Хірургічне лікування:

Видалення матки без/з придатками.

Внутрішньопорожнинна гамма-терапія, СД т. А / В 50 / 12,5 Гр (при протипоказаннях до хірургічного лікування).

T1a-bN0M0

Комбіноване лікування:

1-й етап - операція (екстирпація матки з придатками, резекція сальника).

2-й етап - післяопераційний курс дистанційного опромінення малого таза, СД т. А / В 40-50 Гр.

Поєднана променева терапія при протипоказаннях до хірургічного лікування:

\* Дистанційне опромінення, СД т. А / В 40 Гр;

\*Внутрішньопорожнинна променева терапія, СД залежить від довжини порожнини матки: при її розмірах до 8 см СД т. А / В становить 50 \* 55 і 12 \* 13, 75 Гр; більше 8 см \* 65 і 15 Гр

### Гормонотерапію використовують як самостійний альтернативний метод лікування високодиференційованих аденокарцином ендометрію або при наявності протипоказань до хірургічного та променевого лікування РЕ:

### Депо - провера по 500 мг в / м через день протягом 1 \* 2 місяців, 2 рази на тиждень 3 \* 4 місяці, 1 раз в тиждень \* 5 \* 6 місяців, 1 раз на місяць \* з 7-го місяця до 2 років або депостат по 200 мг 1 раз на тиждень \* до 2 років + тамоксифен \* до 2 років.

### T2N0M0

### 1-й етап \* операція в обсязі розширеної екстирпації матки з придатками по Бохману або операція Вертгейма.

### 2-й етап \* променева терапія.

### \* Післяопераційний курс дистанційного опромінення малого тазу, СД т. А / В 40 Гр;

### \* При поширенні РТМ на цервікальний канал проводять опромінення купола піхви. РІД становить 3,5 Гр, СОД \* 21 Гр за 6 фракцій.

### Поєднана променева терапія при протипоказаннях до хірургічного лікування:

### \*Дистанційне опромінення, СД т. А / В 40 Гр;

### \*Внутрішньопорожнинна променева терапія, СД залежить від довжини порожнини матки: при її розмірах до 8 см СД т. А / В становить 50 \* 55 і 12 \* 13, 75 Гр; більше 8 см \* 65 і 15 Гр.

T1-3N0-1M0-1

Комплексне лікування:

1-й етап \* операція в обсязі розширеної екстирпації матки з придатками по Бохману або операція Вертгейма.

2-й етап \* променева терапія.

\* Післяопераційний курс дистанційного опромінення малого таза, СД т. А / В 40 Гр;

\* При поширенні РТМ на цервікальний канал проводять опромінення купола піхви. РД складає 3,5 Гр, СД \* 21 Гр за 6 фракцій.

\* При наявності метастазів у піхву проводять внутрішньопорожнинне опромінення вагінальної трубки, СОД 30 \* 60 Гр.

3-й етап \* хіміо-гормонотерапія.

\* 3 курса поліхіміотерапії:

Доксорубіцін- 60 мг / м2 в 1-й день і цисплатин- 75 мг / м2 в 1-й день кожні 3 тижні.

Паклітаксел- 175 мг / м2 в 1-й день і карбоплатин- AUC 400 мг в 1-й день кожні 3 тижні.

Гормонотерапія:

депо-провера по 500 мг в / м через день протягом 1 \* 2 місяців, 2 рази на тиждень 3 \* 4 місяці, 1 раз в тиждень \* 5 \* 6 місяців, 1 раз на місяць \* з 7-го місяця до 2 років або депостат по 200 мг 1 раз на тиждень \* до 2 років + тамоксифен \* до 2 років.

При наявності протипоказань до хірургічного лікування проводять комбіновану променеву терапію:

\* Дистанційне опромінення, СД т. А / В 40 Гр;

\* Внутрішньопорожнинна променева терапія, СД залежить від довжини порожнини матки: при її розмірах до 8 см СД т. А / В становить 50 \* 55 і 12 \* 13, 75 Гр; більше 8 см \* 65 і 15 Гр.

\* При наявності метастазів у піхву проводять внутрішньопорожнинне опромінення вагінальної трубки, СОД 30 \* 60 Гр.

Хіміо-гормонотерапію проводять за тими ж схемами.

Результати лікування РЕ

Результати хірургічного та комбінованого лікування РЕ залежать від стадії захворювання, локалізації пухлини в порожнині матки і її гістологічної структури. Доповнення оперативного методу проведенням післяопераційного курсу променевої терапії покращує його результати хірургічного лікування на 40 -50%.

П'ятирічна виживаність хворих РЕ лікованих хірургічним і комбінованим методами в залежності від стадії захворювання і гістологічної структури пухлини коливається від 57,5 до 97,3%.

П'ятирічна виживаність для всіх стадій РЕ хворих, лікованих поєднаним променевим методом, становить 52,5%.

У прогностичному плані гірше результати комбінованого лікування у хворих з світлоклітинним, серозним, плоскоклітинним, недиференційованим, низькодиференційованим РЕ, що поширюється на шийку матки і має інвазію міометрія до серози.

При одночасному променевому лікуванні результати гірші при локалізації процесу в області маткових кутів, його екзофітному рості і великих розмірах пухлини.

Моніторинг хворих РЕ

1. Консультація онкогінеколога:

1-ша \* через 2 місяці після закінчення спеціального лікування.

2-а \* через 6 місяців після останнього огляду.

3-а \* через 1 рік після останнього огляду.

Надалі хвору оглядають 1 раз на рік.

1. УЗД печінки (1 раз на рік).

2. Рентгеноскопія органів грудної клітки (1 раз на рік).

**РАК ЯЄЧНИКІВ**

Мета даного видання - навчити студентів і лікарів-інтернів методам клінічної діагностики раку яєчників (РЯ) та принципам вибору методу лікування.

## НАУКОВО-МЕТОДИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТЕМИ

Студенти і лікарі-інтерни повинні знати, що РЯ займає 4-е місце в структурі онкологічних захворювань жіночої репродуктивної системи, поступаючись по частоті раку молочної залози, ендометрія і шийки матки. Причому на частку I-II стадії захворювання припадає 31,9% вперше виявлених хворих, в той час як поширені форми складають 68,1% спостережень. При цьому найбільша кількість жінок хворих на злоякісні пухлини статевих органів помирають від РЯ (50-65%). Летальність хворих РЯ на першому році після встановлення діагнозу становить 35%.

За даними Міжнародного агентства з вивчення раку щорічно в світі реєструється більше 192 тис. нових випадків РЯ і більше 114 тис. жінок помирають від цієї онкологічної патології, стандартний показник смертності становить відповідно 7,3 тис. на 100 000. В Україні захворюваність на РЯ становить 16,4 на 100 000 населення, а смертність - 9,8 на 100 000 населення.

За зведеними даними популяційних ракових регістрів країн Європи однорічна виживаність хворих на РЯ становить 63%, трирічна - 41%, п'ятирічна - 35%. Ризик захворіти РЯ протягом життя становить 1,5%, і одна з 100 жінок може померти від цього захворювання. Подібна ситуація буде зберігатися при одночасному зростанні показників смертності, в зв'язку з чим дана проблема набуває також і соціальне значення.

**ПАТОГЕНЕЗ РАКУ ЯЄЧНИКІВ**

До теперішнього часу немає обґрунтованого уявлення про патогенез РЯ. Факторами розвитку РЯ є:

* вік жінки - 40 - 50 років;
* дисфункціональні стани яєчників;
* відсутність в анамнезі статевого життя, вагітностей і пологів;
* рання менопауза.

Генетично детермінований РЯ становить лише 15 - 20%.

Існує кілька гіпотез, що пояснюють злоякісну трансформацію епітелію яєчників, при якій не спостерігається генетичної схильності до виникнення РЯ, зумовленої мутаціями генів BRCA1 і BRCA2.

Можливі механізми схильності до виникнення РЯ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гіпотеза** | **Передбачуваний механізм** | **Підтвердження** |
| Постійна овуляція | Пея пошкоджується під час овуляції, а відновлювальні процеси підвищують схильність до мутацій | Ризик РЯ знижується при зменшенні числа овуляторних циклів (При вагітності, що завершилася пологами, годуванні грудьми, прийом пероральних контрациптивів) |
| стимуляція гонадотропінами | ФСГ і ЛГ стимулюють ріст пухлини, клітинний розподіл і мутагенез | Підвищення ризику РЯ при безплідді, СПКЯ; зниження ризику при прийоміпрогестагенних препаратів; ФСГ підвищує експресію багатьох онкогенов і стимулює пухлинний ріст (Експериментальні дані) |
| гормональна стимуляція | Високі концентрації андрогенів в мікрооточенні пухлини стимулюють канцерогенез, в той час як прогестагени знижують ризик РЯ­ | Стани, що супроводжуються високим рівнем циркулюючих андрогенів (СПКЯ), підвищують ризик РЯ, андрогени -превалюють гормони в інклюзіонних кістах; застосування прогестагенів знижуєризик РЯ |
| запалення | Пошкодження пея при овуляції викликає запалення, яке стимулює перебудову тканини і підвищує схильність до мутацій | Можливість зниження ризику РЯ при прийомі НПЗЗ; високий вмістзапальних медіаторів в пухлиннійтканині |

Скорочення: пея - поверхневий епітелій яєчників; СПКЯ - синдром полікістозних яєчників; НПЗЗ - нестероїдні протизапальні засоби

***Гіпотеза гіперстимуляції яєчників,*** запропонована MF Fathalla (1971), грунтується на підвищенні ризику РЯ у жінок з великим числом овуляций. Передбачається, що під час овуляції відбувається занурення і пошкодження клітин поверхневого епітелію яєчника, а наступні репаративні процеси в таких клітинах підвищують ризик виникнення мутації з малигнизацією. Відповідно до цієї гіпотези ризик РЯ нижче у жінок, що мали багато вагітностей, що завершилися пологами, довго годували грудьми і застосовували пероральні контрацептиви.

***Гонадотропінова гіпотеза***. Згідно з якою стимуляція поверхневого епітелію яєчників фолікулостимулючим і лютеїнізуючим гормонами (ФСГ і ЛГ) може підвищувати ризик його малігнізації. Рецептори до ФСГ і ЛГ виявляють у 100% нормальних клітин поверхневого епітелію яєчників і у 60% злоякісних клітин. Дані досліджень показали, що ФСГ, ЛГ і хоріонічний гонадотропін людини можуть стимулювати проліферацію клітин РЯ і активізувати мітоген-активовану протеінкіназу. Индукована гіперекспресія рецептора до ФСГ веде до підвищення експресії рецептора епідермального фактора росту (epidermal growth factor receptor - EGFR), рецептора типу 2 до людського епідермального фактору росту (human epidermal growth factor receptor 2 - HER2). До інших можливих онкогеннів, експресія яких підвищується при впливі ФСГ і ЛГ in vitro, належать β-катенин, Meis-1,

***Гіпотеза гормональної стимуляції.*** Дані епідеміологічних досліджень свідчать, що прогестерон, його похідні і комбіновані оральні контрацептиви знижують ризик РЯ. У станах, що супроводжуються підвищеним рівнем андрогенів (синдром полікістозних яєчників), зростає ризик розвитку РЯ. Найвища концентрація андрогенів створюється всередині зростаючих фолікулів, які через рецепторний апарат поверхневого епітелію яєчників підсилюють проліферацію клітин.

***Гіпотеза запалення***. Авторами RB Ness, C. Cottreau (1999) вивчена етіологічна роль запалення в канцерогенезі РЯ, яке супроводжує кожну овуляцію і призводить до вивільнення цитокінів, і як наслідок - до тканинних перебудов, що веде клітини поверхневого епітелію до генетичних ушкоджень і злоякісної трансформації. Гіпотеза підтверджується зниженням ризику розвитку РЯ у жінок, які регулярно приймають нестероїдні протизапальні засоби, зокрема ацетилсаліцилову кислоту і парацетамол. Кінцевими мішенями сигнальної системи, яку запускає нестероїдними протизапальними засобами, служать NO-синтетаза, циклооксигеназа-2, VEGF та NF-кВ, які залучені в механізми канцерогенезу.

**Теорія гормонального канцерогенезу**

Розвиток гормонозалежного раку відбувається наступним чином: порушення синтезу або інактивації гормону периферичної ендокринної залози призводить до припинення гальмуючої дії на гіпофіз, опосередкованої гіпоталамусом; синтез гормонів гіпофіза активується, відбувається гіперстимуляція периферичної залози. Таким чином, підвищується вміст гормонів в крові, відбувається стимуляція процесів проліферації в тканини, яка зазнає пухлинне перетворення.

Вивчення ролі проліферації як фактора канцерогенезу показало, що:

* розвиток дисгормональних пухлин викликають лише ті гормони, які стимулюють проліферативні процеси в нормальних тканинах;
* встановлено зв'язок між розвитком раку грудної залози, раку тіла матки і тривалою гіперестрогенізацією; між виникненням пухлини яєчників і сім'яників і підвищенням рівня гонадотропних гормонів гіпофіза; між пухлинами надниркових залоз і щитовидної залози і високим вмістом адренокортикотропного і тиреотропного гормонів гіпофіза;
* підвищена гормональна активність надниркових залоз, особливо секреція ними естрогенів, викликає посилену проліферацію в тканині грудної залози у кастрованих мишей, що створює умови для виникнення раку грудної залози.

**Спадковою схильністю до РЯ** можна пояснити виникнення тільки 15-20% пухлин, головним чином, у зв'язку з генеративними мутаціями в генах BRCA1 (17q21.31) і BRCA2 (13q13.1). З мутаціями BRCA1 пов'язують також 50% й довічний ризик РЯ у 20-65% жінок, у яких рак проявляється у віці 49-53 року. Ризик, пов'язаний з мутаціями BRCA2, нижче і проявляється в більш пізньому віці (55-58 років). Фактично весь BRCA "асоційований РЯ має highgrade серозную морфологію. Високий ризик РЯ також пов'язаний з мутаціями в генах репарації ДНК (BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51C, RAD51D, RAD50, MRE11A, NBN), які ще на 6% збільшують генеративні мутації.

Неодмінною умовою адекватного лікування є правильне визначення ступеня поширення пухлини тобто встановлення стадії захворювання.

Як правило, стадіювання захворювання проводиться двічі: до початку лікування з метою його вибору і після операції. Стадія захворювання в подальшому не змінюється.

**Класифікація TNM І FIGO ПУХЛИН ЯИЧНИКА**

**Яєчник (код МКХ-О  С56)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| TNM категорія | FIGO стадія |  |
| Tх |  |  |  | Первинна пухлина не може бути оцінена  |
| T0 |  |  |  | Немає ознак первинної пухлини  |
| T1 |  |  | I | Пухлина обмежена яєчниками |
|  | T1a |  | IA | Пухлина обмежена яєчником або стінкою маткової труби, без проростання капсули / поверхні маткової труби; немає злоякісних клітин в асцитичної рідини / змивах з очеревини |
|  | T1b |  | IB | Пухлина обмежена одним / двома яєчниками / матковими трубами, без проростання капсули яєчника / поверхні маткової труби; немає злоякісних клітин в асцитичної рідини / змивах з очеревини |
|  | T1c |  | IC | Пухлина обмежена одним / двома яєчниками / матковими трубами з будь-якою наступною ознакою |
|  |  | T1c1 |  | Пошкодження капсули під час операції  |
|  |  | T1c2 |  | Проростання капсули або пухлина на поверхні яєчника / маткової труби  |
|  |  | T1c3 |  | Злоякісні клітини в асцитичної рідини або змивах з очеревини  |
| T2 |  |  | II | Пухлина вражає один / два яєчника / маткові труби і поширюється на очеревину / первинний рак очеревини  |
|  | T2a |  | IIA | Поширення пухлини і / або імплантати на матці та / або маткових трубах і / або яєчниках  |
|  | T2b |  | IIB | Поширення пухлини на інші органи таза і черевної порожнини  |
| T3 і/або N1 |  |  | IIIа | Пухлина вражає один / два яєчника / маткові труби / первинна карцинома очеревини з цитологічним або гістологічним підтвердженням поширення по очеревині за межі таза і / або метастази в заочеревинні лімфатичні вузли |
| N1 |  |  |  | Метастази тільки в заочеревинні лімфатичні вузли |
|  |  | N1a | ІІІА1і | Метастази в лімфатичних вузлах розмірами до 10 м |
|  |  | N1b | IIIA1ii | Метастази в лімфатичних вузлах розмірами більше 10 мм |
|  |  | T3a any N | IIIA2 | Мікроскопічно встановлены поразки очеревини за межами таза с / без метастазів в заочеревинні лімфатичні вузли |
|  |  | T3b any N | IIIB | Макроскопічно видимий метастаз поза межами таза до 2 см з / без метастазів в заочеревинні лімфатичні вузли |
|  |  | T3c any N | IIIC | Макроскопічно видимий метастаз поза межами таза понад 2 см, з / без метастазів в заочеревинні лімфатичні вузли (виключає поширення пухлини на капсулу печінки і селезінки без поразки паренхіми органів) |
| M1 |  |  | IV | Віддалені метастази, за винятком метастазів на очеревині |
|  |  | M1a | IVA | Плевральний випіт зі злоякісними клітинами |
|  |  | M1bb | IVB | Метастази в паренхіматозні і інші органи черевної порожнини (в тому числі пахові лімфатичні вузли і лімфатичні вузли за межами черевної порожнини) |

**N - регіональні лімфатичні вузли**

Регіонарними лімфатичними вузлами є гіпогастральні (замикальні), загальні і зовнішні клубові, латеральні сакральні, парааортальні, а також пахові вузли

Nх Регіональні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені

Nо Немає метастазів в регіональних лімфатичних вузлах

N1 ІІІ А1 Метастази в регіональні лімфатичні вузли

N1a ІІІ А1і Метастази в лімфатичних вузлах до 10 мм

N1b ІІІ А1іі Метастази в лімфатичних вузлах понад 10 мм

**M - віддалені метастази**

(В печінку, легені, плевру)

**M0** Немає віддалених метастазів

**M1** Віддалені метастази

**Патоморфологична класифікація пухлин яєчників**

Категорії рТ, рN і pM відповідають категоріям Т, N і M.

Матеріал для гістологічного дослідження після тазової лімфаденектоміі повинен включати не менше 10 лімфатичних вузлів.

**G гістологічна градація**

**Gх** Степень диференціювання пухлини не може бути визначена.

**GВ** Погранічна злоякісність.

**G1** Висока ступінь диференціювання.

**G2** Середня ступінь диференціювання.

**G3-4** Нізка ступінь диференціювання або недиференційована пухлина.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Stage I | T1 | N0 | M0 |
| Stage IA | T1a | N0 | M0 |
| Stage IB | T1b | N0 | M0 |
| Stage IC | T1 | N0 | M0 |
| Stage II | T2 | N0 | M0 |
| Stage IIA | T2a | N0 | M0  |
| Stage IIB | T2b | N0 | M0 |
| Stage IIC | T2c | N0 | M0 |
| Stage IIIA1 | T1/2 | N1 | M0 |
| Stage IIIA2 | T3a | N0,N1 | M0 |
| Stage IIIB | T3b | N0,N1 | M0 |
| Stage IIIC | T3c | N0,N1 | M0 |
| Stage IV | Any T | Any N0,N1 | M1 |
| Stage IVA | Any T | Any N0,N1 | M1a |
| Stage IVB | Any T | Any N0,N1 | M1b |

**КЛАСИФІКАЦІЯ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ (ВООЗ, 2013)**

Епітеліальні пухлини

Серозні пухлини

Доброякісні

Серозна цистаденома 8441/0

Серозна аденофіброма 9014/0

Серозна поверхнева папілома 8461/0

Пограничні

Серозна погранична / атипова проліферативна серозна пухлина 8442/1 Серозна погранична пухлина - мікропапілярний варіант / неінвазивна low-grade серозна карцинома 8460/2 \*

Злоякісні Low-grade (низького ступеня злоякісності) серозна карцинома 8460/3

High-grade (високого ступеня злоякісності) серозна карцинома 8461/3. Муцинозні пухлини

Доброякісні

Муцинозна цистаденома 8470/0

Муцинозна аденофіброма 9015/0

Погранічні

Муцинозні пограничні/атипові проліферативні муцинозні пухлині 8472/1

Злоякісні

Муцинозна карцинома 8480/3

Ендометріоїдні пухлини

Доброякісні

Ендометріоїдна кіста

Ендометріоїдна цистаденома 8380/0

Ендометріоїдна аденофіброма 8381/0

Погранична

Ендометріоїдна погранична / атипова проліферативна ендометріоїдна пухлина 8380/1
Злоякісні

Ендометріоїдна карцинома 8380/3

Світлоклітинна пухлина

Доброякісні

Світлоклітинна цистаденома 8443/0

Світлоклітинна аденофіброма 8313/0

Пограничні

Світлоклітинна погранична / атипова проліферативна світлоклітинна пухлина 8313/1

Злоякісні

Світлоклітинна карцинома 8310/3

Зухлини Бреннера

Доброякісні

Пухлини Бреннера 9000/0

Пограничні

Погранична пухлина / атипова проліферативна пухлина Бреннера 9000/1

Злоякісні

Злоякісна пухлина Бреннера 9000/3

Серозно-муцинозні пухлини

Доброякісні

Серозно-муцинозна цистаденома 8474/0 \*

Серозно-муцинозна аденофіброма 9014/0 \*

Пограничні

Серозно-муцинозна погранична / атипова проліферативна серозно- муцинозна пухлина 8474/1 \*

Злоякісні

Серозно-муцинозна карцинома 8474/3 \*

Недиференційована карцинома 8020/3

Мезенхімальні пухлини Low-grade ендометріоїдна стромальна саркома 8931/3

High-grade ендометріоїдна стромальна саркома 8930/3

Змішані епітеліальні і мезенхімальні пухлини

Аденосаркома 8933/3

Карциносаркоми 8980/3

Пухлини строми статевого тяжа

Істинно стромальні пухлини

Фіброма 8810/0

Клітинна фіброма 8810/1

Текома 8600/0

Лютеїнізірована текома, пов'язана з склерозуючим перитонітом 8601/0

Фібросаркома 8810/3

Склерозуюча стромальна пухлина 8602/0

Перстнеподібно- стромальна пухлина 8590/0

Мікрокістозна стромальна пухлина 8590/0

Лейдігоклетинна пухлина 8650/0

## КЛІНІКА РАКА ЯЄЧНИКІВ

Основними скаргами і симптомами при РЯ є різного характеру біль, збільшення живота в об'ємі за рахунок пухлинних мас або асцитичної рідини, кров'янисті виділення зі статевих шляхів, порушення функції кишечника, зниження діурезу, відчуття тяжкості в животі, втрата апетиту, загальна слабкість, зниження працездатності, задишка, підвищення температури.

## ДІАГНОСТИКА РАКА ЯЄЧНИКІВ

Незадовільний стан діагностики РЯ знаходить своє відображення в тому, що більшість хворих (70%) надходять на лікування з 3 - 4 стадією процесу.

Низька якість діагностики проявляється у великій кількості діагностичних помилок, що допускаються при обстеженні жінок, які звернулися до лікаря зі скаргами, тобто при наявності вже вираженого захворювання. За даними літератури, лише 27% хворих, які страждають на РЯ, отримують необхідне лікування не пізніше, ніж через 2 місяці після звернення до лікаря. У 75 - 85% хворих на РЯ звертаються до лікаря в терміни до 2 місяців з моменту появи симптомів, від першого звернення до лікаря до початку лікування проходить від 3,6 до 4,3 місяців, а лікування починається через 5,4 - 6,5 месяцев з моменту появи симптомів.
 Помилковий діагноз при наявності РЯ ставлять гінекологи у 53% хворих, при зверненні хворих до терапевта цей показник досягає 82,6%.
 Зазвичай серед причин, які обумовлюють труднощі встановлення діагнозу, перш за все називають особливості клінічних проявів захворювання, коли на перший план виступають симптоми загального характеру (слабкість, погіршення загального стану, швидка стомлюваність, здуття кишечника, нудота, печія і т.д.), що з'являються до того ж при наявності вже розвиненого захворювання, а також агресивний перебіг пухлинного процесу, що виражається раннім і великим метастазуванням.

Однак в якості причин неправильної діагностики не менше значення має недостатньо цілеспрямоване обстеження хворих, які звертаються до лікарів жіночих консультацій і поліклінік. Крім того, лікарі стаціонарів недостатньо знають діагностичні можливості додаткових методів дослідження, як спеціальних, так і загальних, і мало використовують їх в своїй практичній роботі. В основному діагностичні помилки при розпізнаванні пухлин яєчників виникають у зв'язку з поверхневим ознайомленням із загальним і гінекологічним анамнезом, недооцінкою скарг, недостатньо уважним наглядом за динамікою розвитку захворювання і неправильною оцінкою даних об'єктивних методів дослідження.

Неправильне трактування даних об'єктивного дослідження відбивається на частоті встановлення помилкового діагнозу при вже поширеному РЯ. Так, діагноз «фіброміома матки» встановлюється у 4,8 - 21% хворих РЯ, а діагноз «запалення придатків» - у 8,6 - 25%. При РЯ в 6,4 - 7,1% випадків заперечується патологічний процес. При обстеженні у гінеколога «здоровими» були визнані 5,1% хворих з безасцитною формою РЯ і 25% хворих з наявністю асциту.

Ще в 1965 році І.Д. Нечаєва з метою активного виявлення хворих на РЯ виділила «групи підвищеного ризику»:

1) хворі з доброякісними пухлинами яєчників;

2) хворі з діагнозом «фіброміома матки»;

3) хворі, які тривалий час лікувалися з приводу «хронічного запалення придатків»;

4) хворі, у яких виявляються збільшені яєчники або невизначені пухлинні маси в малому тазу.

У всіх зазначених випадках, на думку І.Д. Нечаєвої, необхідно ретельно обстежити хворих і в сумнівних ситуаціях частіше вдаватися до лапаротомії.

До числа жінок, які підлягають поглибленому обстеженню з метою виявлення РЯ, також слід зарахувати хворих які: пред'являють неясні скарги; з випотом в черевній порожнині або плевральній порожнині; з різного характеру порушеннями менструального циклу (особливо молодих), хворих які перенесли в минулому операції з приводу «кіст яєчників»; лікованих раніше з приводу злоякісних новоутворень інших локалізацій; з безпліддям.

## Обстеження хворих

Обстеження з метою виявлення РЯ передбачає вирішення таких питань:

1) патологія якої системи має місце (гінекологічна, шлунково-кишкова, серцево-судинна і т.п.);

2) яка первинна локалізація пухлини (матка, придатки, шлунково-кишковий тракт, внеорганні і т.п.);

3) який характер процесу (доброякісний, злоякісний, непухлинний);

4) яка морфологічна характеристика пухлини;

5) ступінь поширеності процесу;

6) ступінь залучення інших органів та систем в пухлинний процес;

7) як оцінюється загальний стан хворої.

Послідовне вирішення цих питань в процесі обстеження досягається шляхом цілеспрямованого використання інформаціі, отриманної при опитуванні, клінічному обстеженні, а також в результаті додаткових досліджень, багато з яких можуть бути застосовані вже в умовах жіночої консультації.

Комплекс діагностичних досліджень включає в себе:

1. Огляд онкогінеколога.

2. УЗД органів малого таза і черевної порожнини.

3. Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки.

4. Рентгенографію шлунково-кишкового тракту з ірігоскопією.

5. ФГС, ректороманоскопію (за показаннями).

6. Аналіз крові на пухлинний маркер СА-125.

7. Цитологічне дослідження зіскрібка з цервікального каналу шийки матки і аспірату з порожнини матки.

8. Парацентез, кульдоцентез, плевральну пункцію з цитологічним дослідженням асцитичної і плевральної рідини.

9. КТ органів малого таза (за показаннями).

10. Клінічний аналіз крові з тромбоцитами.

11. Клінічний аналіз сечі.

12. Кров на RW, групу крові, Rh-фактор.

13. Коагулограму.

14. Біохімічний аналіз крові.

15. ЕКГ.

16. Огляд терапевта, анестезіолога.

**Опитування** включає в себе скарги хворих, анамнез захворювання і життя. При цьому особливо важливо оцінити невиразні, неясні, нехарактерні скарги, встановити тривалість цих скарг, характер болю, виявити зміни зовнішнього вигляду і маси хворої, які вона сама зазначає, розлад функції кишечника та сечовидільної системи.

Анамнез дозволяє уточнити обставини виявлення захворювання, відомості про попередні гінекологічні огляди, а також про звернення до лікарів інших спеціальностей, з'ясовується характер попереднього обстеження і лікування, якщо таке проводилося.

Гінекологічний анамнез включає характеристику менструальної і дітородної функцій, перенесені гінекологічні захворювання і характер лікування.

Загальний анамнез характеризує спадковість, перенесені загальні захворювання, види лікування.

**Фізичне обстеження** починають з огляду. При цьому слід пам'ятати, що зовнішній вигляд хворої РЯ навіть при поширеному пухлинному процесі нерідко не страждає, і у лікаря створюється враження, що перед ним цілком здорова людина.

При огляді в положенні стоячи звертають увагу на форму живота, який при наявності рідини може мати опуклу, обвислу форму, при цьому часто відзначається випинання пупка. У горизонтальному положенні форма живота «жаб'яча», розпластана. При відсутності асциту живіт стирчить або виглядає горбистим. Нерідко в області пупка виявляється виразка або мокнуча поверхня внаслідок метастатичного ураження. Перкусія та пальпація живота дозволяє більш чітко визначити відсутність або наявність рідини в черевній порожнині, а також наявність пухлини.

Послідовна пальпація всіх груп лімфатичних вузлів нерідко дозволяє виявити їх метастатичне ураження. Іноді подібні знахідки можуть бути першими проявами злоякісної пухлини.

Перкусія та аускультація органів грудної клітки дозволяє встановити наявність або відсутність випоту в плевральних порожнинах і тим самим сприяють встановленню поширеності процесу.

**Гінекологічне дослідження** відіграє провідну роль в діагностиці пухлин яєчників. Для підвищення інформативності цього методу важливо дотримуватись основної умови проведення дослідження на гінекологічному кріслі, після спорожнення сечового міхура і очищення кишечника. При неясних пальпаторних даних доцільно повторити дослідження через невеликий термін. Огляд в дзеркалах дозволяє охарактеризувати стан і положення шийки матки. Бімануально визначають стан шийки і тіла матки. Якщо тіло матки чітко контурірується, встановлюють її розмір, консистенцію, розташування в малому тазі, зв'язок з визначеним в області придатків новоутворенням, рухливість. При нечітких даних про стан матки, включеної в пухлинний конгломерат, нерідко створюється помилкове враження про фіброміому.

При огляді області придатків характеризують виявлені тут зміни: наявність пухлинного новоутворення, його розміри, стан поверхні, консистенцію, зв'язок з оточуючими органами, розташування по відношенню до матки, зміщуваність, болючість, наявність інфільтратів в параметіі. При РЯ отримані дані, як правило, обумовлені характером процесу і ступенем його розповсюдження.

Стан прямокишково-маточного простору де нерідко розташовуються пухлини яєчників, а також імплантаційні метастази, які визначаються у вигляді «шипа», що свідчить про значне поширення процесу, найбільш чітко можна охарактеризувати при ректовагінальному дослідженні. На жаль, лише 2,8% акушерів-гінекологів використовують це дослідження у жінок з підозрою на РЯ. Ректовагінальное дослідження особливо важливо застосовувати при обстеженні повних жінок, а також при наявності асциту.
При обстеженні дівчаток і дівчат обов'язковим є застосування ректального пальцевого дослідження.

**Інструментальні методи дослідження.** Уже під час первинного обстеження хворої, з метою уточнення вихідної локалізації пухлини, яку пальпують, можна скористатися такими найпростішими діагностичними прийомами, як зондування порожнини матки і проба з накладенням кульових щипців на шийку матки.

До числа обов'язкових методів первинного обстеження хворих з пухлинами яєчників відносяться УЗД органів малого таза і черевної порожнини, а також рентгенологічні дослідження ОГК і шлунково-кишкового тракту.

**УЗД** широко застосовується для виявлення пухлин яєчників. Перевагами методу є:

- висока інформативність;

- неінвазивний (можливість багаторазового повторення);

- можливість виявленн пухлин; які не пальпуються;

Недоліком методу є низька специфічність методу.

У порівнянні з клінічним обстеженням застосування тільки ультразвукового сканування дозволяє більш ніж в два рази поліпшити діагностику кістозних утворень яєчників. Точність топічної УЗ діагностики становить 85 - 94,7%. Однак, за даними літератури, УЗД дає до 27% хибнопозитивних і до 9% помилково негативні діагнозів.

Специфічність даного методу при РЯ невисока, оскільки тільки кожна десята лапаротомія підтверджує діагноз РЯ, в той час як в 9 випадках виявляється непухлинна патологія. Визначити тип пухлини в придатках матки часто виявляється неможливим.

Таким чином, основне завдання УЗД топічної діагностики полягає в своєчасному виявленні пухлини яєчника, умінні провести диференційну діагностику з іншими новоутвореннями внутрішніх геніталій, неорганними і заочеревинними пухлинами малого таза і хронічними запальними специфічними процесами.

**При обстеженні ОГК** звертають увагу не тільки на зміни легенів, наявність рідини в плевральних порожнинах, а й на стан середостіння, оскільки при пухлинах яєчників, що супроводжуються лімфогенним метастазуванням, тут можна виявити збільшені лімфовузли. Уточнити діагноз у цьому випадку можна шляхом КТ.

**Рентгенологічне дослідження шлунково-кишкового тракту** в обов'язковому порядку проводиться всім хворим з пухлинами яєчників для виключення первинного злоякісного ураження цих органів.

**КТ** застосовується для диференціальної діагностики між злоякісними і доброякісними пухлинами яєчників, уточнення даних клінічного дослідження про локалізацію, розміри, форму, контури і внутрішню структуру пухлин і зв'язок її з оточуючими органами і тканинами.

**Ендоскопічні методи**, Тобто методи візуального обстеження органів малого таза (лапароскопія, кульдоскопія). Показаннями до ендоскопічного дослідження при підозрі на наявність пухлини яєчників є:

1. Визначення вихідної локалізації пухлинного новоутворення;

а) диференціальна діагностика між пухлинами матки і придатків;

б) диференціальна діагностика між запальними утвореннями придатків і пухлинами яєчників;

в) диференціальна діагностика між заочеревинними пухлинами і новоутвореннями яєчників;

г) необхідність уточнення вихідної локалізації злоякісного новоутворення при випоті в черевній або плевральних порожнинах і нечітких даних гінекологічного дослідження;

2. Визначення ступеня поширеності процесу (виявлення дисемінації в черевній порожнині);

3. Морфологічна верифікація діагнозу (отримання матеріалу для морфологічного дослідження).

Помилкові висновки при ендоскопічних методах дослідження зустрічаються в 16% випадків. Частота ускладнень при цих методах дослідження коливається від 1,4 до 6,8%.

**Цитологічне дослідження застосовується з метою:**

1. Верифікації злоякісного процесу в черевній і плевральній порожнинах;
2. Диференціальної діагностики між РЯ, злоякісними новоутвореннями інших локалізацій (ШКТ, печінка, підшлункова залоза, грудна залоза, заочеревинного простору), а також захворюваннями, які супроводжуються утворенням серозних випотів в черевній і плевральних порожнинах (цироз печінки, захворювання серцево-судинної системи, туберкульоз і ін.);
3. Визначення ступеня поширеності процесу (метастатичне ураження пахвинних і надключичних лімфатичних вузлів, проростання в матку);
4. Для контролю за ефективністю проведеного лікування.

Встановлення характеру патологічного процесу і з'ясування морфологічної будови пухлини до початку лікування особливо необхідно в тих випадках, коли лікування недоцільно починати з оперативного втручання. Матеріалом для цитологічного дослідження можуть служити випоти з черевної та плевральної порожнин, отримані шляхом парацентезу, трансвагінальної пункції, а також пункції плевральної порожнини. Вони є найбільш інформативним матеріалом − 96% позитивних знахідок. Також досліджуються змиви і випоти з Дугласова простору, пунктати з підозрілих вузлів, аспірати з порожнини матки, мазки і зіскрібки з області пупка.
При отриманні рідини з черевної або плевральної порожнин завжди необхідно проводити цитологічне дослідження.

Для повноцінного цитологічного дослідження в лабораторію необхідно відправляти максимальну кількість рідини. При великому обсязі відаленої рідини в лабораторію можна доставити 1л з останньої порції. Для попередження згортання рідини в неї додають 5% р-р цитрату натрію. Зберігати рідину слід в холодильнику. Роздільна діагностина здатність методу складає 86,3%. У 12,8% обстежених можуть бути отримані помилково негативні результати цитологічного дослідження, які можу істотно вплинути на вибір методу лікування, особливо якщо вони суперечать клінічній картині. Тому при постановці остаточного діагнозу злоякісного новоутворення до уваги необхідно приймати тільки позитивні знахідки.

**Обстеження сечовидільної системи** необхідно, в першу чергу, для вирішення питання лікувальної тактики при РЯ. Лікарю важливо мати уявлення про стан сечовивідної системи: функцію нирок, топографію сечоводів, взаємини пухлини яєчника і сечового міхура. В даний час існує два основних лабораторних метода діагностики злоякісних новоутворень. Перший, молекулярно-генетичний, заснований на визначенні мутантних генів і їх РНК продуктів. Численні мутації в генах призводять до синтезу цілого ряду невластивих дорослому організму білків, а також білків характерних для ембріонального періоду розвитку. Чутливість методу дуже висока і дозволяє виявити пухлину ще в доклінічній стадії.
Другий метод діагностики злоякісних пухлин - виявлення онкомаркерів імунохімічними методами. Аналіз багатьох имунохімічних маркерів виконується за допомогою стандартних діагностичних наборів. Однак чутливість цих методів в тисячу разів менше, молекулярно-генетичних методів, і діагностичне значення вони мають уже при сформованих пухлинах. В даний час в клініці найбільш широко застосовується визначення у хворих РЯ пухлиноасоційованого маркера СА-125 (раково-вуглеводний антиген). Дискримінаційним рівнем прийнято вважати 35 Од / мл. Специфічність цього дослідження становить близько 80%. Необхідно підкреслити, що при дослідженні концентрації СА-125 відзначаються фізіологічні коливання: підвищення рівня білка під час менструації і різке його падіння після неї. Описані випадки підвищення рівня СА-125 до 100 - 300 Од / мл. Підвищення рівня маркера (до 100 Од / мл) характерно не тільки для РЯ, а й для соматичних захворювань (гострий гепатит, панкреатит, перитоніт, туберкульоз). При ендометріозі у 25% хворих також відзначається підвищення рівня СА-125 в середньому до 46 Од / мл. Рівень СА-125 може бути підвищений і при інших онкологічних захворюваннях: РГЗ (15-20%), РТМ (25%), РЛ (17%). За останні кілька десятиліть досягнуто значного прогресу в розумінні молекулярної біології клітини. Стали відомі багато механізмів контролю клітинного поділу і смерті, підтримки генетичної стабільності, шляхів передачі сигналу від рецепторів в ядро і т.д. На сьогоднішній день відомо більше 100 білків і / або генів, зміни яких знаходять в злоякісних клітинах. Кожна пухлина є унікальною по набору порушень, залучених в процеси канцерогенезу.

Визначення молекулярно-біологічних маркерів (МБМ) в тканині пухлини може давати додаткову інформацію про біологічну поведінку пухлини: про швидкість її зростання, здатності до інвазії і метастазування, стійкості до хіміопрепаратів. Активно вивчається прогностичне значення маркерів апоптозу, ангіогенезу, проліферації і інших для безрецидивної і загальної виживаності хворих. Новий розвиток отримала розробка аналізу лікарської резистентності та чутливості при протипухлинній терапії. Однак до теперішнього часу не визначені найбільш значущі МБМ для прогнозування перебігу хвороби і вибору обґрунтованої терапії. Вирішення цих проблем призведе до індивідуалізації лікування онкологічних хворих.

Найбільша увага приділяється вивченню МБМ, що характеризують апоптоз, проліферацію клітини і ангіогенез. Ключовими білками, які беруть участь в управлінні апоптозом, є білки сімейства Вс1-2 і білок - супресор пухлинного росту - р53. Мутації в гені, що кодує рецептор Fas / apol, індукують процес утворення пухлини. Супресор пухлинного росту р53, відомий як один з основних білків, контролюючий проходження клітиною клітинного циклу. Активність білка р53 потрібна для активації деяких форм апоптозу, і його мутації можуть бути асоційовані з агресивністю перебігу захворювання і стійкістю пухлинних клітин до хіміо- або променевої терапії. Неоангіогенез, або формування нових мікросудин на основі вже існуючої в тканині мережі судин, є необхідним для pocтa пухлини і розвитку метастазів. Фактор росту ендотелію судин (VEGF) є головним фактором, що індукує утворення нових судин у пухлині шляхом стимулювання поділу і міграції ендотеліальних клітин прилеглих судин. Експресія VEGF в злоякісних пухлинах поєднується з посиленням метастатичної її активністі і укороченням безрецидивного виживання.

Отримана при обстеженні інформація повинна бути проаналізована в світлі клінічних даних. При цьому важливо встановити, чи достатньо повно проведено обстеження і дозволяють отримані дані підтвердити або спростувати наявність пухлини яєчника. Якщо встановлено, що є пухлинне утворення яєчника, то важливо виявити його природу (доброякісна пухлина, непухлинний процес, первинне злоякісне новоутворення або метастатична пухлина). При наявності злоякісної пухлини яєчника визначають ступінь поширеності процесу. При скрутному трактуванні даних обстеження або недостатній інформації, отриманої при проведеному обстеженні, необхідно вдатися до лапаротомії, яка буде заключним етапом діагностики. Однак при підозрі на генералізацію пухлинного процесу, наявність віддалених метастазів, для проведення диференціальної діагностики, в алгоритм обстеження доцільно включати діагностичну лапароскопію. Проведення лапароскопії, дозволяє отримати морфологічну верифікацію пухлини, визначити місцеву поширеність і віддалені метастази в черевній порожнині, допомагає вибрати правильну тактику лікування. На думку різних авторів, слід віддавати перевагу лапароскопії, з огляду на більш швидке її виконання і можливість якнайшвидшого початку неоад’ювантної хіміотерапії. Лапароскопія дозволяє передбачити резектабельність пухлин з негативним предиктивним значенням на 100% і позитивним предиктивним індексом 87%, визначити місцеву поширеність і віддалені метастази в черевній порожнині, допомагає вибрати правильну тактику лікування.

## ЛІКУВАННЯ РЯ

Біологічні особливості РЯ визначають великі труднощі у формуванні стандартів лікування цього захворювання.

Лікування РЯ має бути оптимальним, гранично індивідуалізованим, адекватним особливостям пухлини і організму конкретної хворої.

1) Хірургічне втручання є практично обов'язковим і по можливості переважно першим етапом комбінованого або комплексного лікування РЯ. Під час операції проводиться той обсяг втручання, який виявиться технічно здійсненним. Операцією вибору є екстирпація або надпіхвова ампутація матки з придатками і оментектомія. Також видаляються окремі великі метастатичні вузли. Особливо важливим є використання при чреворозтині поздовжнього розрізу для кращого доступу.

Типи хірургічних втручань при РЯ:

1. Первинна циторедуктивна операція: видалення якомога більшого обсягу пухлини і метастазів перед початком наступної терапії. Первинна циторедуктивна операція є стандартом допомоги при поширеному РЯ, особливо при ІІІ стадії захворювання. Метою ціторедуктівної операції повинно бути повне або максимально можливе видалення пухлини.

2. Проміжна циторедуктивна операція виконується у хворих після короткого індукційного курсу хіміотерапії (зазвичай 2-3 курса).

3. Операція «Second look» − діагностична лапаротомія, яка виконується для оцінки залишкової пухлини у хворих при відсутності клінічних проявів захворювання після проведених курсів хіміотерапії.

4. Вторинна циторедуктивна операція. Більшість вторинних ціторедуктівних операцій виконується при локалізованих рецидивах, що виникли після комбінованого лікування.

5. Паліативні операції в основному проводяться для полегшення стану хворої, наприклад, при кишковій непрохідності або прогресуванні захворювання.

Медикаментозна терапія хворих РЯ.

Важливою складовою комбінованого лікування хворих РЯ є хіміотерапія оскільки РЯ відноситься до числа високочутливих до хіміотерапії пухлин. Тільки хірургічним втручанням можна обмежитися в випадках високодиференційованих пухлин 1А-1В стадії., яке забезпечує 5-річну виживаність 90% і більше. Хіміотерапія проводиться курсами, кількість яких в залежності від стадії захворювання і ефективності лікування становить від 5 до 10 і більше. Залежно від кількості використовуваних препаратів розрізняють монохіміотерапією і поліхіміотерапію. На сьогоднішній день при поширених формах РЯ оптимальними схемами ефективної хіміотерапії РЯ, як при вперше виявленої, так і при рецидивної пухлини, визнані комбінації на основі препаратів платини (карбоплатин, цисплатин) і таксанів (паклітаксел, доцетаксел, таксол і ін.). Монотерапія препаратами платини можлива лише в початкових стадіях захворювання при високодиференційованих пухлинах. Схеми хіміотерапії препаратами платини і циклофосфаном, які застосовувалися раніше, не дають таку ефективність. Заміна циклофосфана на паклітаксел в стандартній комбінації з цисплатином значно поліпшила безпосередні та віддалені результати лікування хворих на дисемінований РЯ: збільшилися частота об'єктивних ефектів - з 66 до 77%, тривалість безрецидивного періоду - з 12,0 до 16,6 міс. Середня тривалість життя - з 25 до 35 місяців.

Необхідно відзначити, що хіміотерапія має ряд серйозних побічних ефектів, пов'язаних з цитотоксичною дією використовуваних препаратів, в першу чергу, на різні типи гемопоетичних клітин гранулоцитарного, лимфоїдного і еритроїдного ряду. Ці ефекти призводять до розвитку лейкопенії, нейтропенії, тромбоцитопенії та інших порушень гемопоезу, які можуть бути причиною гнійно-септичних і тромбоемболічних ускладнень. Крім цього, протипухлинні препарати ушкоджують епітелій травного тракту з розвитком диспептичного синдрому, викликають порушення функції печінки і нирок.

Все це робить актуальним пошук ефективних, але менш токсичних режимів і методів проведення першої лінії хіміотерапії. Зокрема, пропонується використання перед- і післяопераційної внутрішньочеревної хіміотерапії. Відзначають підвищення ефективності лікування при використанні індукційної хіміотерапії, а також неоад'ювантної, зокрема, ендолімфатичної.

Неоад'ювантна хіміотерапія (НХТ) при запущених формах РЯ, показана коли первинне хірургічне втручання не забезпечує виконання оптимальної ціторедуктівной операції, що, як правило, обумовлено генерализациею пухлинного процесу по черевній порожнині. На думку вчених, у хворих з поширеним РЯ, проведення на першому етапі лікування НХТ дозволяє поліпшити резектабельність пухлини, підвищити частоту виконання оптимальних циторедуктивних операцій. Об'єктивний ефект НХТ при РЯ досягає 71,6%.

В останні роки активно формується новий науковий напрям, пов'язаний з вивченням впливу надмалих доз (НМД) біологічно активних речовин на перебіг процесів у біологічних об'єктах на молекулярному, субклітинному, клітинному рівнях і на рівні цілісного організму. Крім значної наукової цінності, дослідження ефектів і механізмів дії НМД може зіграти важливу роль у створенні наукового базису для застосування лікарських препаратів в НМД при лікуванні різних захворювань, тобто для розробки нових нанотехнологій в лікарській терапії.

Вивчення ефектів надмалих концентрацій біологічно активних речовин, як ендогенних, так і екзогенних, проводиться вже понад два десятиріччя. Виконано велику кількість різноманітних експериментів, які довели реальне існування цього феномена. Теоретичні, експериментальні і клінічні дослідження в цій області мають не тільки важливе, багато в чому принципове наукове значення, але і створюють основу для великого числа практичних додатків в медицині, в першу чергу, при розробці нових підходів до лікарської терапії. Очевидно, важливе значення цей напрямок має і для протипухлинної хіміотерапії, тому що може сприяти вирішенню ряду проблем, зокрема, зниження токсичності лікування, подолання резистентності, створення передумов для нових схем комбінованої хіміотерапії і т.д.

Променева терапія при РЯ традіційно вікористовується як додатковий метод у лікуванні хворих зі злоякісними новоутвореннями, що не відповіли на хіміотерапію, и для допомоги хворим з рецидивною пухлиною після первинного лікування, включаючи хіміотерапію та операцію. Променева терапія может бути корисна також для паліатівного лікування інкурабельних хворих. Прямим протипоказанням до променевої терапії у хворих на РЯ є наявність в черевній порожнині асцитичної рідини.

У зв'язку з поширенням метастазування, із залучених до пухлинного процеса всіх відділів черевної порожніні, РЯ залішається нерозв'язаною проблемою. Променева терапія може застосовуватися лише як один з етапів комбінованого лікування. Оптимальне поєднання опромінення з хірургічнім втручанням і хіміотерапією має бути максимально індивідуалізованім з урахуванням стадії, гістотипу, ступеня діференціювання пухлини. З огляду на характер метастазування РЯ, на широке ураження усіх відділів черевної порожнини перевага останнім часом надається повному опромінюванню черевної порожнини відкритими полями.

## РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ РЯ

Загальна 5-річна виживаність хворих на РЯ становить 25%, що приблизно відповідає відсотку випадків, діагностованих на 1 і 2 стадії захворювання. При 1 стадії 60-70%, при 2 стадії 30-40%, при 3 стадії 10%. Хворі з 3 і 4 стадіями захворювання, як правило, помирають у перші 3 роки після встановлення діагнозу. При муцинозних цістаденокарциномах 5-річна виживаність становить 40- 60%, при ендометріоїдних − 30%, при серозних 15-20%. Низькі результати лікування пояснюються агресивними біологічними властивостями злоякісних пухлин яєчників, їх здатністю до швидкого і великого метастазування.

## МОНІТОРИНГ ХВОРИХ РЯ

1. Консультація онкогінеколога (протягом першого року кожні 3 місяці, потім 1 раз в 6 місяців).

2. УЗД органів черевної порожнини (протягом першого року кожні 3 місяці, потім 1 раз в 6 місяців).

3. Аналіз крові на пухлинний маркер СА-125 (протягом першого року кожні 3 місяці, потім 1 раз в 6 місяців).

4. Рентгеноскопія органів грудної клітки (1 раз в 6 місяців).

**РАК ШИЙКИ МАТКИ**

**(діагностика, лікування, профілактика)**

Мета цього видання - навчити студентів і лікарів-інтернів методам клінічної діагностики раку шийки матки (РШМ) і принципам вибору методу лікування.

**НАУКОВО-МЕТОДИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТЕМИ**

Студенти і лікарі-інтерни повинні знати, що рак шийки матки (РШМ) - одно з найбільш поширених онкологічних захворювань, займає друге місце в структурі жіночої онкологічної захворюваності і смертності. За даними ВОЗ, щорічно у світі цю пухлину виявляють більш ніж у 600 тис. пацієнток. В Україні захворюваність РШМ складає 19,8 випадків на 100000 жіночого населення. Щороку від цієї патології в Україні помирає 2500 чоловік, 500 з них - працездатного віку. Хоча зазвичай РШМ розвивається у віці 40-60 років, контингент хворих останнім часом сильно "помолодшав". Ця тенденція особливо виражена серед пацієнток репродуктивного віку: з 1,4 до 2,9 випадків у віковій категорії 20-24 років; з 14,6 до 18,5 - у жінок 30-34 років.

З 2001 по 2017 рік зростання смертності від РШМ серед жінок у віці 20-24 років склало 70%, а у віковій групі 30-34 років - майже 30%. У значної частини пацієнток пухлина цієї локалізації виявляється вже на пізніх стадіях, коли ефективність сучасних методів лікування різко знижується. Причиною цього є не лише недостатнє охоплення жіночого населення цитологічним скринінгом і діагностичними помилками при його здійсненні, але і той факт, що від 7 до 20% злоякісних пухлин шийки матки відрізняються дуже високими початковими темпами розвитку. Близько 40% хворих помирають найближчими роками після закінчення первинного лікування від прогресу захворювання.

Значне перевищення показників захворюваності над показниками смертності від РШМ вказує на можливість ефективного лікування пухлин цієї локалізації. Проте звідні дані Міжнародної федерації гінекологів і акушерів (FIGO) свідчать, що впродовж останніх 15 років показники смертності зменшуються повільно, а 5-річна виживаність при II-III стадіях не перевищує 50%. У зв'язку з цим проблема ранньої діагностики РШМ набуває особливого значення.

**ЧИННИКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ РШМ:**

1. Кількість статевих партнерів у жінок упродовж життя;

2. Вік початку статевого життя;

3. Сексуальна поведінка статевого партнера, тобто кількість його статевих зв'язків.

**ЕТІОЛОГІЯ РШМ**

Нині вже не викликає сумніву той факт, що необхідним етіологічним чинником розвитку РШМ є персистуюча інфекція онкогенних штамів вірусу папіломи людини (ВПЛ). Ідентифіковані більше 100 різних типів ВПЛ, з яких 30 можуть вражати статеві органи людини. Тільки 15 з них є онкогенними. Найбільш небезпечними в цьому плані визнані 16, 18, 31 і 45 типи вірусу.

З ВПЛ-інфекцією вздовж життя стикаються до 80% жінок, що живуть статевим життям. Роками персистуючи в клітинах епітелію шийки матки, вірус призводить до мутацій, які у свою чергу є основою для розвитку дисплазії епітелію і його ракового переродження.

Враховуючи роль ВПЛ-інфекції в розвитку РШМ, були розроблені специфічні методи визначення інфікованості жінок цим вірусом. Часто ВПЛ-інфекція протікає безсимптомно, і звернення до лікаря відбувається на стадіях, коли можна лише констатувати розвиток раку. Загальноприйняті системи скринінгу виявляють вже існуючі поразки, але не захищають від першопричини РШМ - персистуючої ВПЛ-інфекції онкогенних штамів.

Найбільше число захворювань РШМ спостерігаєтьсяу жінок у віці від 40 до 60 років. Розвитку РШМ передують фонові і передракові захворювання. До них відносяться: псевдоерозія, лейкоплакія, поліп, плоскі кондиломи і дисплазії шийки матки слабкої, помірної і важкої ступіні.

**КЛАСИФІКАЦІЯ РШМ ЗА СТАДІЯМИ (FIGO, 2009р.) І ПОШИРЕНІСТЮ ПУХЛИННОГО ПРОЦЕСУ (TNM, 2017р.)**

**Шийка матки (код МКХ-О - С53)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| TNM категорії | FIGO стадії | ОПИС |
| Тx |  | Недостатньо даних для оцінки первинної пухлини |
| Т0  |  | Первинна пухлина не визначається |
| Тis |  | Carcinoma in situ, преінвазивна карцинома (ці випадки не входять в статистику захворюваності раком шийки матки) |
|  T1 |  | I | Пухлина обмежена шийкою матки (поширення на тіло матки не враховується) |
|  | T1abc | I1 | Діагноз ставиться тільки при гістологічному дослідженні |
|  | T1a1 | IA1 | Глибина інвазії не більше 3 мм (мікроінвазивний рак). Горизонтальне поширення не має перевищувати 7 мм (в іншому випадку пухлину слід відносити до стадії IВ) |
|  | T1a2 | IA2 | Глибина інвазії більше 3 мм, але не більше 5 мм (вимірюється від базальної мембрани поверхневого або залозистого епітелію). Горизонтальне поширення до 7 мм |
|  | T1b | IB | Глибина інвазії більше 5 мм |
|  | T1b1 | IB1 | Розміри пухлини не більше 4 см |
|  | T1b2 | IB2 | Розміри пухлини більше 4 см |
| T2 |  | II | Пухлина, що поширилася за межі матки, без переходу на стінки тазу і поразки нижньої третини піхви |
|  | T2a | IIA | Без залучення параметрія |
|  | T2a1 | IIA1 | Розміри пухлини не більше 4 см |
|  | T2a2 | IIA2 | Розміри пухлини більше 4 см  |
|  | T2b | IIB | Із залученням параметрія |
| T3 |  | III | Пухлина, що залучає стінки тазу (при ректальному дослідженні відсутній простір між пухлиною і стінкою тазу) або нижню третину піхви, а також усі випадки раку шийки матки з гідронефрозом і нефункціонуючою ниркою |
|  | T3a | IIIB | Залучення нижньої третини піхви |
|  | T3b | IIIB | Поширення на стінку тазу або гідронефроз і нефункціонуюча нирка |
| T4 |  | IVA | Пухлина, що поширилася за межі тазу або проростає слизову оболонку сечового міхура або прямої кишки (бульозний набряк не дозволяє віднести пухлину до стадії IV) |

**N Регіонарні лімфатичнівузли**

Регіонарними лімфатичними вузлами є вузли, розміщені біля шийки матки і тіла матки, гіпогастральні (внутрішні клубові і замикальні), загальні і зовнішні клубові, пресакральні та латеральні сакральні.

Nx Недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів.

N0 Немає ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

N1 Є метастази в регіонарних лімфатичних вузлах.

## М  Віддалені метастази

М0 Віддалені метастази відсутні.

М1 Наявні віддалені метастази.

\*\*\*\*\*\*\*\*\*

А. У класифікації FIGO стадію 0 (Tis) не застосовують.

Б. Стадії IА1 і IА2 діагностують на підставі результатів гістологічного дослідження операційних препаратів переважно після конізації шийки матки. При конізації має бути видалена уся змінена вагінальна частина шийки матки. Якщо пухлина визначається макроскопічно, то слід відносити її до стадії T1b. Глибина інвазії визначається від базальної мембрани, незалежно від того, виходить пухлина з поверхневого епітелію або із залізистого. Виявлення пухлинних емболів в посудинах не міняє стадію, але має бути відбите в укладенні гістологічного дослідження, оскільки може вплинути на тактику лікування. Поширення на тіло матки не враховується, оскільки перехід пухлини на тіло матки до операції виявити дуже важко.

В. При залученні параметрія стадія III діагностується тоді, коли інфільтрат в параметрії має вузлову форму і доходить до стінки тазу. В інших випадках діагностується стадія IIb. Слід підкреслити, що при гінекологічному дослідженні судити про природу інфільтрату (запальний або пухлинний) неможливо.

Г. При гідронефрозі і недіючий ниркі, обумовлених здавленням сечоводу пухлиною, діагностують стадію III.

Д. Інвазія в слизову оболонку сечового міхура або прямої кишки має бути підтверджена результатами біопсії.

Е. Включаючи метастази у пахвинних, поперекових лімфатичних вузлах, а так само метастази на очеревині, за винятком серозних оболонок органів малого тазу. Виключені метастази в піхві, серозні оболонки малого тазу і придатки.

**рtnm Патоморфологічна класифікація**

Категорії рТ, рТ і рM відповідають категоріям Т, N і M.

pNO Матеріал для гістологічного дослідження після тазової лімфаденектомії повинен включати не менш 10 лімфатичних вузлів.

**G  Гистологична градація**

## G1 – високодиференційована.

## G2 –помірнодиференційована.

## G3 – низкодиференційована або недиференційована.

## Группування по стадіям

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Стадія 0 | Tis | N0 | М0 |
| Стадія I | T1 | N0 | М0 |
| Стадія IA | T1a | N0 | М0 |
| Стадія IA1 | T1a1 | N0 | М0 |
| Стадія IA2 | T1a2 | N0 | М0 |
| Стадія IB | T 1b | N0 | М0 |
| Стадія IB1 | T 1b1 | N0 | М0 |
| Стадія IB2 | T 1b2 | N0 | М |
| Стадія II | T 2 | N0 | М0 |
| Стадія IIA | T 2a | N0 | М0 |
| Стадія IIА1 | T 2а1 | N0 | М0 |
| Стадія IIА2 | T2A2 | N0 | M0 |
| Стадія IIB | T2b | N0 | M0 |
| Стадія III | T 3 | N0 | М0 |
| Стадія IIIA | T 3a | N0 | М0 |
| Стадія IIIB | T3bT1, T2, T3 | Будь-яке NN1 | М0M0 |
| Стадія IVA | T4  | Будь-яке N | М0 |
| Стадія IVB | Будь-яке T  | Будь-яке N | М1 |

**ГІСТОЛОГІЧНІ ФОРМИ РШМ**

1. У 70-80% хворих інвазивним РШМ діагностується плоскоклітинний рак. Виникає з епідермального епітелію.

2. Аденокарцинома ШМ відзначається у 10-20% хворих. Локалізується в цервікальному каналі. Виникає з епітелію Мюллера;

3. Низкодиференційований РШМ, зустрічається в 10% випадків.

Інші гістологічні типи злоякісних пухлин шийки матки складають не більше 1%.

**ПО СТУПЕНЮ ІНВАЗІЇ РОЗРІЗНЯЮТЬ:**

−преінвазивний РШМ - рак in situ;

−мікроінвазивний РШМ - з глибиною інвазії до 3 мм;

− інвазивний РШМ - з глибиною інвазії більше 3 мм

**ФОРМИ РОСТУ РШМ:**

1. Ендофітна.

2. Екзофітна.

3. Змішана.

## КЛІНІЧНА КАРТИНА РШМ

Дисплазія і преінвазивний РШМ не мають патогномонічних клінічних проявів і діагностуються тільки морфологічно. Преінвазивний РШМ може бути виявлений при гістологічному дослідженні на візуально незмінній шийці матки на тлі дисплазії.

Клінічна картина РШМ характеризується класичною тріадою симптомів: білі, кровотеча і біль. Білі можуть бути різного характеру: водянисті, забарвлені кров'ю, без запаху або смердючі.

Дуже характерні для РШМ так звані контактні кровотечі, що з'являються внаслідок місцевої навіть дуже легкої травми (статевий контакт, спринцювання, вагінальне дослідження і тд.). Для жінок, що вже не менструюють, поява крові із статевих шляхів у великому відсотку випадків вказує на розвиток злоякісної пухлини.

Болі найчастіше локалізуються в попереку, крижах, внизу живота, в прямій кишці. Треба завжди пам'ятати, що біль є пізньою ознакою, що вказує на залучення до процесу лімфатичних вузлів і клітковини тазу, з утворенням інфільтратів, які здавлюють нервові стволи і нервові сплітіння тазу.

Поява симптомів з боку сечового міхура і прямої кишки також зазвичай служить вказівкою занедбаності хвороби.

Вигляд ракової пухлини на шийці матки украй різноманітний і залежить від форми росту та стадії процесу.

При экзофітній формі пухлини вона має вигляд великих або дрібних розростань. При ендофітних формах, шийка матки виглядає роздутою, щільною, покритою слизовою оболонкою темно-багрового кольору. При розпаді пухлини з відторгненням пухлинних мас шийка має вигляд частково або повністю зруйнованою, з утворенням глибокої виразки з зритими краями і горбистим дном. При бімануальному та ректо-піхвовому дослідженні при початкових формах захворювання пальпаторно шийка матки звичайна. При запущених стадіях - шийка матки щільна, горбиста, обмежена в рухливості, з наявністю інфільтрації парацервікальної та паравезікальної клітковини, параметріїв і крижово-маткових зв'язок.

Для РШМ є характерним раннє лімфогенне метастазування. Первинні ортоградні метастази 1-го етапу метастазування локалізуються в трьох групах лімфатичних вузлів : зовнішніх клубових, внутрішніх клубових і замикальних; 2-го етапу - в загальних клубових лімфовузлах; 3-го - в поперекових лімфатичних вузлах. Метастази РШМ в пахвинні лімфовузли є ретроградними. При гематогенному метастазуванні найчастіше уражаються легені, печінка, кістки.

## ДІАГНОСТИКА РШМ

Діагностика вже розвинутого раку не є складною. Важко діагностувати тільки дійсно початкові випадки, коли на шийці матки ще немає виражених ознак пухлинних утворень, а є підозріла ерозія.

У зв'язку з безсимптомною течією початкових форм РШМ для своєчасної діагностики потрібне виконання наступного діагностичного алгоритму:

* 1. Цітологічнее дослідження мазків шийки матки і зскрібка цервікального каналу.
	2. Кольпоскопія.
	3. При необхідності біопсія шийки матки.

Необхідність застосування комплексу діагностичних методів зазвичай виникає у разі виявлення патологічних змін при гінекологічному дослідженні або клітинній атипії при проведенні цитологичного скринінгу.

Макроскопічна картина і симптоматика псевдоерозії, ерозованого ектропіона, лейкоплакії, еритроплакії, поліпів і клінічного РШМ досить добре відомі практичним лікарям. В той же час при різних візуально визначуваних патологічних процесах шийки матки, що клінічно розцінюються як цілком доброякісні, подальше поглиблене обстеження із застосуванням методів морфологічної діагностики нерідко виявляє дисплазію, пре- і мікроінвазивний рак. Більше того, дані літератури вказують на високу частку преклінічного РШМ за відсутності видимих патологічних змін шийки матки.

Нині великого значення набувають дослідження, присвячені пошуку нових можливостей діагностики РШМ на ранніх стадіях захворювання, а також оцінці ефективності лікування цієї патології. Одним з них є визначення пухлиноасоційованого маркеру SCCA (squamous cell carcinoma antigen) в сироватці крові хворих на РШМ, оскільки відомо, що підвищення продукції білка SCCA пов'язано з виникненням різних патологічних процесів, у тому числі і плоскоклітинного РШМ.

Основною функцією SCCA в пухлинних клітинах є блок апоптозу, тобто високий рівень цього антигена сприяє зростанню пухлини. З іншого боку, доведена участь SCCA у процесах клітинної адгезії, що може бути одним з чинників, сприяючих процесу метастазування. SCCA належить до сімейства інгібіторів сироваткових протеаз. Чинниками, сприяючими експресії SCCА вважають: епідермальний чинник зростання і чинник некрозу пухлини. Цей антиген може розцінюватися як диференціюючий і віднесений до класу онкофетальних антигенів. Вважається, що у разі підвищення рівня SCCA до початку лікування існує велика вірогідність метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

За даними літератури, діагностична чутливість SCCA при плоскоклітинному РШМ складає 55 - 87%, при його специфічності 90-91%. У деяких роботах відмічено, що можливе підвищення рівня цього маркера і за наявності передракових захворювань шийки матки. Так, при цервикальній інтраепителіальній неоплазії рівень маркера, що перевищує дискримінаційне значення, спостерігається в 7,0-14,3%.

## СКРИНІНГ РШМ

Історично першим способом боротьби з РШМ є скринінг жіночого населення. РШМ - це одне з небагатьох злоякісних новоутворень, виникнення якого може бути попереджене шляхом виявлення передракових змін цервікального епітелію на ранніх стадіях і відповідного лікування. У багатьох країнах Європи, а також в США були розроблені і впроваджені в практику акушерсько-гінекологічної служби програми скринінгового обстеження жінок, що включають огляд гінеколога і цитологічні методи дослідження.

Основне завдання скринінгу - виділити на етапі первинного огляду хворих, у яких передбачається наявність патології шийки матки, з тим щоб в подальшому піддати їх поглибленому обстеженню з використанням високоспецифічних діагностичних методів. Цитологічний скринінг згідно з рекомендаціями ВОЗ здійснюється 1 раз у 3 роки, а його основою до теперішнього часу залишається Пап-мазок, методика проведення якого була розроблена 80 років тому грецьким патологом Георгом Папаниколау і носить його ім'я. Цитологічні дослідження можуть здійснюватися у рамках трьох видів профілактичних оглядів жінок, а саме: при комплексних профілактичних оглядах, при цільових оглядах серед організованих контингентів, а також індивідуальних профілактичних оглядах в поліклініках, жіночих консультаціях, стаціонарах, в т. ч. серед неорганізованого контингенту.

Найбільше поширення отримав цитологічний скринінг серед працюючих жінок, які щорічно проходять диспансеризацію. Організація скринінгу ускладнена серед непрацюючих жінок, в основному у віці старше 55 років. Вони запрошуються для профілактичного обстеження в жіночі консультації, розташовані за місцем проживання. У міських і сільських поліклініках функціонують оглядові кабінети, куди прямують жінки старше 20 років, що звернулися до фахівців будь-якого профілю. У оглядових кабінетах працюють кваліфіковані середні медичні працівники, навчені в онкологічних установах. Вони оглядають шкіру, грудні залози, беруть мазки з поверхні ендоцервіксу для цитологічного дослідження.

Важлива роль у ранній діагностиці і профілактиці РШМ належить лікарям жіночих консультацій. Вони зобов'язані проводити цитологічний скринінг усім гінекологічним хворим жінкам, що звертаються з приводу збереження або переривання вагітності, гормональної або внутрішньоматочної контрацепції. Важливе значення в стратегії скринінгу має визначення оптимальних вікових меж і інтервалів між обстеженнями. Бажано розпочинати скринінг з 20-річного віку. Час закінчення скринінгу знаходиться в інтервалі 61 - 65 років за умови негативних цитологічних даних двох попередніх обстежень. Не підлягають цитологическому скринінгу тільки 3 категорії жінок: 1) у віці до 20 років; 2) у будь-якому віці, що не жили статевим життям; 3) що перенесли у минулому экстирпацію матки. Усі інші повинні включатися у скринінг-програми. Якщо у жінки визначаються чинники ризику розвитку РШМ, то інтервали між обстеженнями не повинні перевищувати одного року.

Світовий досвід показав, що рання діагностика початкових форм РШМ дійсно сприяє зниженню захворюваності і смертності від цієї патології. Організація скринінгових програм, наприклад в Швеції або Фінляндії, сприяла значному зменшенню частоти інвазивного РШМ в цих країнах.

Скринінг, що регулярно проводиться, може зменшити кількість випадків РШМ на 80%, а у жінок, що не проходять огляди регулярно, ризик розвитку РШМ підвищується приблизно в 5 разів.

Не менше 50% нових випадків захворювання фіксуються у жінок, які або взагалі не проходили скринінг, або проходили його нерегулярно. Проте сьогодні вже очевидно, що існує безліч причин, внаслідок яких навіть при використанні кращих скринінгових програм близько 20% випадків РШМ залишаються недіагностованими на ранніх стадіях. До них відносяться і наявність аденокарциноми (вражаються глибші шари, ніж обстежувані при скринінгу), що важко виявляється скринінгом, і недоступність для обстеження пацієнток, чиє розуміння серйозності РШМ недостатньо, і інші організаційні моменти системи охорони здоров'я. До 30% результатів цитологічних досліджень є псевдонегативними.

## ЦИТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати цитологічного дослідження зазвичай класифікуються по п'ятибальній системі Papanikolau (1943), прийнятій у багатьох країнах:

1. відсутність клітин з атипєю;
2. клітини з атипією без ознак злоякісності;
3. підозра на рак;
4. деякі ознаки раку;
5. рак.

Порівняно невисока частота псевдонегативних висновків робить цей метод незамінним при масових обстеженнях. В той же час відзначаються значні розбіжності цитологічних і гістологічних даних при дисплазії і преінвазивному раку.

У зв’язку з можливістю псевдопозитивних цитологічних висновків, лікування не повинне починатися до отримання гістологічного підтвердження діагнозу. Це стає можливим при уточненні локалізації патологічного процесу, що забезпечується комплексним обстеженням із застосуванням кольпоскопії.

## КОЛЬПОСКОПІЯ

Засновником методу є Hinselmann (1928). Детальний огляд слизової оболонки шийки матки під 15-кратним збільшенням дозволяє з високою мірою достовірності диференціювати доброякісні зміни від ракових. При виявлених цитологічних змін кольпоскопія дозволяє уточнити топографію процесу і є прекрасним орієнтиром для проведення прицільної біопсії.

## ЛІКУВАННЯ ФОНОВИХ ДОБРОЯКІСНИХ ПРОЦЕСІВ

## ШИЙКИ МАТКИ

Дисплазія і РШМ рідко виникають на фоні візуально і ендоскопічно незміненого епітелію. Найчастіше їм передують і супроводять фонові доброякісні процеси: псевдоерозії, дискератозы, поліпи, плоскі кондиломи.

Консервативне лікування фонових доброякісних захворювань шийки матки не має бути тривалим - при його неефективності впродовж 1 - 3 місяців слід прибігати до більш радикальніших заходів. Основне місце у системі лікування фонових доброякісних захворювань займають методи деструкції за допомогою електрокоагуляції і кріовтручання. Якщо фонові процеси поєднуються з вираженою деформацією шийки матки, то методом вибору є конізація, що виконується електрохірургічним або ножовим способом.

## ЛІКУВАННЯ ДИСПЛАЗІЇ, ПРЕІНВАЗИВНОГО ТА

## МІКРОІНВАЗИВНОГО РШМ

*Вибір методу лікування.* Планування лікування грунтується на підставі зіставлення результатів клінічних, ендоскопічних і морфологічних досліджень і залежить від суті патологічного процесу, його поширення в межах шийки матки, міри клітинної атипії, віку жінки, стану менструальної і репродуктивної функцій.

При виборі методу лікування доброякісних процесів і ранньої онкологічної патології шийки матки необхідно прагнути до дотримання двох основних принципів: 1) забезпечення надійного лікування, внаслідок чого досягається попередження рецидивів захворювання і перехід у більше виражений патологічний процес; 2) бажаність застосування органо-зберігаючих і щадних методів лікування у жінок молодого віку.

**ОБ'ЄМ ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ**

**ВІД СТАДІЇ РШМ**

*Хірургічне лікування:*

-діатермоконізація шийки матки з цитологічним контролем стану цервікального каналу (показана хворим у віці до 50 років з добре вираженою шийкою матки, при обмеженні поширення процесу на цервікальний канал і вагінальне склепіння);

-ампутація шийки матки (хворим молодого віку - при поширенні пухлини на цервікальний канал);

- екстирпація матки з придатками:

* у хворих після 50 років;
* при локалізації пухлини в цервікальному каналі;
* за відсутності в препараті після діатермоконізації вільних від внутрішньоепітеліального раку ділянок, наявність пухлини по лінії резекції;
* за наявності у хворої (яка не народжувала) різкого укорочення шийки матки і згладжених склепінь;
* при великій поразці склепінь піхви (екстирпація матки з верхньою третиною піхви);
* за наявності супутніх гінекологічних захворювань (міома матки, виражений зовнішній і внутрішній ендометріоз, пухлини придатків).

Внутрішньопорожнинна гамма-терапія хворим літнього віку, які мають протипоказання до названих вище хірургічних методів лікування Са insitu через екстрагенітальну патологію, виконують внутрішньопорожнинну гамма-терапію, СД на т. А 50 Гр (10 фракцій по 5 Гр).

**Стадія T1aN0M0**

*Хірургічне лікування ѕекстирпація матки з відрізком піхви з/без придатками залежно від віку.*

При протипоказаннях до операції *ѕ* внутрішньопорожнинна гамма-терапія  50 Гр на т. А (10 фракцій по 5 Гр).

**Стадія T1bN0M0**

*Хірургічне лікування в об'ємі операції Вертгейма.*

При великих экзофітних пухлинах *ѕ* передопераційна внутрішньопорожнинна гамма-терапія: 2 сеанси по 10 Гр в т. А, СД 20 Гр + операція Вертгейма через 2448 годин. Надалі *ѕ* проведення післяопераційної дистанційної гамма-терапії до СД в т. В 40 Гр.

Післяопераційний курс дистанційної гамма-терапії класичним фракціонуванням до СД 4050 Гр показане:

-при гістологічно позитивних краях рани;

-в усіх випадках виявлення метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах;

-за наявності несприятливих прогностичних ознаках (аденокарцинома, низькодиференційований рак, інвазія лімфатичних судин, глибина інвазії близько 1 см.

За наявності яких-небудь протипоказань для хірургічного лікування слід віддавати перевагу поєднаної променевої терапії. Дистанційна гамма-терапія т. А/В ѕ 2040 Гр (20 фракцій по 2 Гр)+внутрішньопорожнинна гамма-терапія ѕ СД в т. А/В ѕ 5012,5 Гр (10 фракцій по 5 Гр на т. А).

**Стадія T2aN0M0**

*Хірургічне лікування у молодих жінок в об'ємі пангістеректомії по Вертгейму після передопераційної променевої терапії.*

Передопераційна променева терапія:

-дистанційне опромінення з СД 2030 Гр;

-внутрішньопорожнинне опромінення, СД в т. А/В *ѕ* 256,25 Гр.

*Поєднана променева терапія в традиційному варіанті:*

-дистанційна гамма-терапія, СД в т. А/В *ѕ* 2025/4042 Гр (2021 фракція по 2 Гр);

-внутрішньопорожнинна гамма-терапія, СД в т. А 50 Гр (10 фракцій по 5 Гр, ритм опромінення *ѕ*23 рази в тиждень), в т. В  12,5 Гр.

**Стадія T2bN0M0**

Поєднана променева терапія в традиційному варіанті:

-дистанційна гамма-терапія, СД в т. А/В *ѕ*2025/4042 Гр (2021 фракція по 2 Гр);

-внутрішньопорожнинна гамма-терапія, СД в т. А *ѕ* 50 Гр (10 фракцій по 5 Гр, ритм опромінення *ѕ* 23 рази на тиждень), в т. В  12,5 Гр;

-можливе використання радіомодифікаторів (платина, гидреа, 5-фторурацил).

Ад'ювантна поліхіміотерапія (3*ѕ*6 курсів).

**Стадія T3aN0M0; Стадія T13bn1m0**

Поєднана-променева терапія по розщепленому курсу з використанням згаданих вище радіомодифікаторів:

-1-й етап ѕ дистанційна гамма-терапія т. А/В до 30 Гр;

-2-й етап ѕ (через 2 тижні) дистанційна гамма-терапія т. А/В ѕ 516 Гр (СД від двох етапів складає 3546 Гр) +внутрішньопорожнинна гамма-терапія т. А/В ѕ 5055/12,513,75 Гр.

Хіміотерапевтичне лікуванняѕ в плані неоад'ювантної індукційної ПХТ після завершення поєднаної-променевої терапії.

**Стадія Т4 Nбудь-яке М0; Т будь-яке N будь-яке М1**

Лікування індивідуальне.

**Примітки:**

1. Оперативне лікування (термін перебування в стаціонарі  14 днів).

2. Променева терапія в умовах стаціонару (5060 днів поєднана-променева і 30 днів  післяопераційна).

3. Поліхіміотерапія: 1 курс  1 тиждень, повторення кожні 4 тижні. Підбір схем поліхіміотерапії  індивідуально.

**РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ РШМ**

П'ятирічна виживаність хворих РШМ лікованих хірургічним і комбінованим методом без метастазів в регіонарні лімфатичні вузли складає 86,7%; з метастазами  52,7%.

При використанні променевої терапії п'ятирічна виживаність складає: при I ст  89%, при IIа  64%, IIв  45,2%, III  33,5%, IV  7,8%.

**МОНІТОРИНГ ХВОРИХ НА РШМ**

1. Консультація онкогінеколога упродовж 3 років щокварталу, потім 1 раз в 6 місяців.

2. Рентгеноскопія органів грудної клітки 1 раз на рік.

3. УЗД органів черевної порожнини 1 раз в 6 місяців.

4. Остеосцинтиграфія, реносцинтиграфія  за свідченнями.

**ПРОФІЛАКТИКА РШМ**

Значущість відкриття етіологічної ролі ВПЛ в ініціації неопластичних процесів цервікального епітелію важко переоцінити, адже знання безпосередньої причини розвитку РШМ послужило поштовхом до пошуку можливості вакцинації від ВПЛ і первинного попередження розвитку дисплазії цервікального епітелію. Така вакцина вже створена в лабораторіях фармацевтичної компанії "Глаксо Смит Кляйн" (Великобританія), а в листопаді 2004 року компанія оголосила про її успішне випробування проти папіломавірусної інфекції. Вакцина виготовлена на основі білку, що входить до складу оболонки двох найбільш поширених штамів ВПЛ (16-го і 18-го типів), які відповідальні більш ніж за 70% усіх випадків РШМ. Крім того, в ході клінічних досліджень були отримані дані про додатковий ефект від перехресного імунітету до штамів 45 і 31, які разом з 16 і 18 викликають більше 80% усіх випадків РШМ. Вакцина, розроблена "Глаксо Смит Кляйн", забезпечує захист від РШМ впродовж мінімум п'яти з половиною років. Імовірно, що вакцину можна буде застосовувати не лише для первинної профілактики ВПЛ-інфекції, але і у жінок, вже інфікованих вірусом. Створення вакцини проти РШМ - це науковий факт, що відбувся, який, поза сумнівом, належить до найбільш значимих за останнє десятиріччя досягнень в області медицини. Сьогодні вже підраховується, скільки жінок вакцина зможе уберегти від раку і який економічний ефект отримають системи охорони здоров'я різних країн від її широкого застосування. У країнах, які в змозі відшкодувати пацієнтам вартість вакцини, рішення про вакцинацію прийняте на рівні урядових програм. 16 січня 2007 року Американське онкологічне суспільство (American Cancer Society) рекомендувало рутинну вакцинацію дівчаток у віці 11-12 років. Рішення про обов'язкову вакцинацію дівчаток вже прийнято в деяких країнах Євросоюзу, при цьому рекомендується здійснювати її у віці від 9 до 12 років.

**СКРИНІНГ + ВАКЦИНАЦІЯ – НОВА СТРАТЕГІЯ БОРОТЬБИ З РШМ**

Переваги вакцинації незаперечні, але очевидно - вона не замінить скринінг. Саме поєднання вакцинації з цитологічним скринінгом розглядається сьогодні як найбільш багатообіцяючий спосіб захисту жінок від РШМ. Програма вакцинації дасть можливість починати цитологічний скринінг у більше старшому віці і рідше проводити обстеження. Комбінування вакцинації із скринінгом, що регулярно проводиться, за попередніми оцінками, може понизити захворюваність РШМ майже на 94% і значно зменшити кількість аномальних результатів скринінгу, що вимагають подальшого обстеження.

Показано, що найекономічніше доцільною є модель з комбінованою стратегією профілактики РШМ: вакцинація у віці 12 років і цитологічний скринінг кожні 3 роки, починаючи з 25 років.Проте роль, яку належить зіграти вакцинації в захисті жінок від РШМ, багато в чому залежатиме від країни і системи охорони здоров'я, в якій вона буде застосована. У країнах з добре налагодженою системою скринінгу профілактичні стратегії, грунтовані на комбінації скринінгу і вакцинації, можуть стати ефективнішим рішенням, ніж стратегії, грунтовані тільки на використанні цитологічного дослідження.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Гранів А.М., Винокуров В.Л. Променева терапія в онкогінекології та онкохірургії. Під ред. А.М. Гранова. СПб.: ФОЛІАНТ, 2002. 349 с.
2. Онкологія. За ред. Білінського Б.Т., Стернюка Ю.М., Шпарика Я.В. \* Львів, 1998. 270 с.
3. Клиническая онкогинекология / Под ред. В.П. Козаченко. М .: Медицина, 2005. С. 101-156.
4. Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака матки. // Практ. Онкол. - 2004. - Т. 5, № 1. - С. 33-39.
5. Залуцький І.В., Литвинова Т.М. Аналіз невдач лікування раку тіла матки / І.А. Косенко, Ю.П. Істомін, Л.А. Фурманчук // Вопр. Онкол. - 2006. - № 2. - С. 179-182.
6. Литвинова Т.М. Нові підходи до комбінованого лікування хворих на рак тіла матки // Онкол. журн. - 2007. - № 1. - С.78-84.
7. Манухин І.Б., Висоцький М.М., Аваліані Х.Д. та ін. Переваги лапароскопічного доступу в хірургічному лікуванні пухлин яєчників // Ендоскопічна хірургія. - 2004. - № 5. - С. 20-23.
8. Міхановський О.А., Слободянюк О.В.Сучасні аспекти діагностики та лікування раку яєчників // Міжнародний медичний журнал.-Том 18,2 (70) / 2012 С. 85-89.
9. Федоренко З.П. Бюлетень національного канцер-реєстру України / З.П. Федоренко. - К., 2017. - № 18. 54 - 55 с.
10. Е.В.Целіщева, Ж.Н.Дбар, Степанова Е.В. Молекулярні механізми пухлинного неоангіогенезу. // Питання сучасної біології, 2004, т. 124, № 5, с.480-488.
11. Кушлінскій Н.Є., Герштейн Е.С., Овчинникова Л.К., та інші. Біологічні маркери пухлин в клініці досягнення, проблеми, перспективи // Российський биотерапевтический журнал -2009. № 3 - с. 95-102.
12. Міхановський О.А., Слободянюк О.В. Результати експериментальних досліджень впливу надмалих доз лікарських препаратів на біологічні об'єкти // Медицина сегодня и завтра. -№3-4 (56-57), 2012 С. 37-43.
13. Міхановський О.А. і співавт. Шляхи покращення результатів лікування запущених форм раку яєчників // Міжнародний медичний журнал.-Том 21,3 (83) / 2015, С. 21-25.
14. Міхановський О.А. Перспективи використання молекулярних маркерів при раку яєчників // Міжнародний медичний журнал.-Том 21,4 (84) / 2015, С. 61-65. с.
15. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг // Практ. Онкол. – 2002. – Т. 3, №3. – С.156-165.
16. Бохман Я В Руководство по онкогинекологии. – СП б: Фолиант. – 2006. – 540 с.
17. Рак в Україні 2015 – 2016 // Бюл. Нац. Канцер-реєстру України № 18. – К., 2017. – 130 с.
18. Кузнецов В.В. Хирургическое и комбинированное лечение рака шейки матки ранних стадий. Роль хирургических вмешательств при местнораспространенном раке шейки матки // Онкогинекология: образовательный курс ESMO Москва, 2006г. – С.237-255.
19. ВОЗ. Комплексная борьба с раком шейки матки / Краткое практическое руководство: ВОЗ, 2008. – 290 с
20. Леонов М.Г. Совершенствование цитологического метода диагностики рака шейки матки / М.Г.Леонов, Т.В.Шелякина, Я.Б.Ершова и др.// Кубан. научн. мед.вестн. – 2010. - №6. - С.75-78.
21. Акберова Д.Р. Эпидемиология, этиопатогенез, классификация папилломавирусной инфекции и микозов // Альтернативная медицина. – 2010. – Т.19, №2. [Электронный ресурс]. URL: http://altermed2004.ru/420102.html (дата обращения: 27.04.2013).
22. Киселёв С.И. Гистерэктомия (исторический экскурс) // Онкогинекология. – 2012. - №1. – С.5-17. [Электронный ресурс] URL:http://osors.com/Journal/j\_01\_2012.htm (датаобращения: 07.05.2013).