

## **РАК ШИЙКИ МАТКИ**

Професор Купрієнко Н.В., Семікоз Н.Г.

### **Вступ**

Рак шийки матки (РШМ), який протягом майже сторіччя вважали одним з найпоширеніших видів патології серед злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи, за останні два десятиріччя ХХ століття привернув до себе особливо пильну увагу. Щороку в світі виявляється понад 500000 хворих на РШМ. Крім того, підвищений інтерес до проблеми з боку спеціалістів обумовлений рядом обставин.

По-перше, за останні 10 років різко зріс (більш ніж на 38%) і продовжує зростати стандартизований показник частоти раку шийки матки серед населення не тільки промислово розвинутих, але і ряду країн, що розвиваються. Дедалі більше поширення РШМ вивело його в Європі і США на друге місце після раку молочної залози у структурі онкозахворювання жінок.

По-друге, у ряді країн спостерігається прогресуюче збільшення частоти захворювання на РШМ у молодому віці. В Росії приріст показників захворювання на РШМ у віковій групі хворих до 30 років склав 51,6%, у Скандинавських країнах – більш ніж 60%. Високу частоту захворюваності на РШМ більшість авторів пов'язують з поширенням серед молоді паління, різким збільшенням інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ), *Chlamydia trachomatis*, які передаються статевим шляхом. У зв'язку з цим було запропоновано віднести цервікальний рак до сексуально індукованих хвороб.

По-третє, РШМ належить до тієї онкопатології, успіхи радикального лікування якої за останнє десятиріччя найбільш очевидні і вражаючі. Особливо це положення стосується результатів лікування захворювання на ранніх стадіях.

### **Епідеміологія раку шийки матки**

На протязі багатьох десятиліть було прийнято вважати, що РШМ проявляється лише у віці 50-60 років і старше. Усі фундаментальні роботи, присвячені проблемі діагностики і лікування раку шийки матки, ґрунтуються на вивченні захворюваності хворих середнього і похилого віку. Відповідні дослідження у молодих жінок базувались, в основному, на невеликій кількості спостережень.

Захворюваність на РШМ в цілому знижується, однак чітко простежується зростання захворюваності на РШМ серед молодих жінок до 40 років і, особливо, у віковій групі до 29 років. Найбільш значущими факторами ризику є: ранній початок статевого життя, велика кількість сексуальних партнерів, ранні перші пологи і вагітність, чоловічий фактор (вплив смегми і сперми), паління, низький соціально-економічний рівень життя, низька статева гігієна. Дискутується питання про вплив оральних контрацептивів і деяких інфекційних захворювань, які передаються статевим шляхом.

### **Етіологія раку шийки матки**

Вірусам папіломи людини (ВПЛ) відводять головну роль в індукції пухлинного росту. Найбільшу потенціальну онкогенну небезпечність мають типи 16, 18, 33, 45, 56, 58; менший ступінь онкогенності притаманний типам 31, 35, 51, 52, а до так званої «групи низького ризику» входять ВПЛ-6, 11, 42, 43, 44. Причому відзначено, що тип 16 найчастіше виявляється при плоскоклітинному раку, а тип 18 – у тканині залозистого.

Роль вірусного канцерогенезу у виникненні РШМ практично повністю доведена:

- доведена асоціація вірусу папіломи людини і злоякісної пухлини;
- установлені фактори ризику і шляхи передачі інфекції;
- ідентифіковані трансформуючі вірусні гени і механізми їх канцерогенного впливу;
- ідентифіковані клітинні гени, інгібування яких призводить до розвитку канцерогенезу.

Систематичне цитологічне і кольпоскопічне обстеження більше 2 тисяч сексуально активних підлітків Франції у віці до 20 років дозволило виявити різні типи патологічних процесів зовнішніх та внутрішніх статевих органів, такі як неспецифічне проліферативне запалення (11%), вірусні прояви типу конділом або герпесу (59%), виражені диспластичні змінення різного ступеня тяжкості (11%). Усі ці змінення можуть служити морфологічною основою для розвитку в подальшому у цих підлітків раку шийки матки.

У Федеративній Республіці Німеччині, відповідно до закону про ранню схему виявлення злоякісних пухлин, було здійснено експертну оцінку 96483

мазків з шийки матки молодих жінок (у віці до 30 років). Преанкрозні змінення виявлені у 28,7%. Інвазивний сквамозний рак виявлений у 12 молодих пацієнток або 9,7% відносно загальної кількості таких випадків. Відзначено збільшення кількості хворих на рак шийки матки протягом 5 років практично в 2,5 рази.

Останнім часом у Великобританії та країнах Європи активно використовується імунопрофілактика РШМ у вигляді HPV – вакцини, рекомендованої усім жінкам до початку статевого життя. Можливо, у зв'язку з цим найближчим десятиріччям структура захворюваності на РШМ може докорінно змінитися.

### **Передпухлинні стани**

Морфологічно до передраку відносять осередки атипового розростання незрілого епітелію незапального характеру, що виникають часто мультицентрично і не виходять за межі базальної мембрани. У шийці матки передраком є дисплазія, особливо її тяжка форма.

На II Міжнародному конгресі з питань патології шийки матки і кольпоскопії (1975 р.) для позначення поняття дисплазії прийнято термін «цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN)».

Розрізняють три ступені CIN: легкий, помірний і тяжкий. 57% CIN I спонтанно регресують, 32% зберігаються у вигляді CIN I протягом тривалого часу, 11% прогресують у CIN II – CIN III і тільки 0,5% – в інвазивну карциному. На відміну від дисплазії слабкого ступеня, CIN III перетворюється в інвазивний рак у 12% випадків протягом 2-х років, а регресують досить рідко.

Наступною за ступенем тяжкості клітинних і тканинних змінень є карцинома *in situ* (передінвазивний рак), яка потребує негайного хірургічного лікування, тому що практично завжди переходить в інвазивний рак.

Преінвазивна форма раку (стадії I – IA<sub>1</sub>) є проміжною ланкою у розвитку наступного етапу – мікроінвазивного раку шийки матки (MPШМ). Виділення мікроінвазивного варіанта є визначенням етапу переходу пухлинного процесу з локального стану у стан початкової генералізації (регіонарне метастазування). Ранньою формою інвазивного РШМ є мікроінвазивний рак. Першими морфологічними ознаками мікроінвазії пухлини у строму шийки матки служить мікроскопічне виявлення патологічних виступів на межі епітелію і стромы. При прогресуванні хвороби ці змінення

визначаються вже у стромі. Надзвичайно важливими критеріями, які дозволяють стадіювати мікроінвазивний РШМ, є глибина і поширення мікроінвазії. Діагноз МРШМ встановлюється на основі гістологічного дослідження. Адекватним мінімальним хірургічним втручанням, яке дозволяє діагностувати мікроінвазію пухлини в строму шийки матки, є конізація шийки матки. Сьогодні цілком точно можна вказати на два критерії, рекомендовані Всесвітньою асоціацією гінекологів-онкологів, за якими будується гістологічна концепція МРШМ:

- стромальна інвазія на глибину до 3 мм (при об'ємі пухлини не більше 100 мм<sup>3</sup>);
- відсутність комплексу пухлинних клітин у лімфатичних судинах шийки матки (LVI -).

### **Анатомічні особливості шийки матки**

Артеріальною кров'ю шийка матки постачається двома матковими артеріями, які беруть початок від внутрішньої клубової артерії, венозний відтік здійснюється по маткових венах, які впадають у внутрішню клубову вену. Лімфатичні судини шийки утворюють двошарову мережу, розташовуючись під прямим кутом до шийки матки. Лімфатичні вузли, в яких перериваються лімфатичні колектори шийки, відрізняються сталістю анатомічного розташування відносно до судин таза.

Розрізняють такі групи лімфатичних вузлів, через які здійснюється лімфовідтік від шийки матки:

- підчеревні;
- крижові;
- клубові (зовнішні, нижні і загальні);
- аортальні.

Кожен лімфатичний вузол цих груп пов'язаний приносними і виносними судинами з рештою лімфатичних вузлів, що надзвичайно важливо для визначення об'єму лімфаденектомії під час хірургічного втручання.

### **Метастазування раку шийки матки**

РШМ метастазує лімфогенним і гематогенним шляхом – поява метастазів є прогностично несприятливим фактором. Умовно прийнято розрізняти декілька етапів лімфогенного метастазування:

- 1 етап – зовнішні і внутрішні клубові, затульні лімфовузли;
- 2 етап – загальні клубові лімфовузли;
- 3 етап – поперекові лімфовузли;

4 етап – лімфовузли середостіння і надключичних зон.

При метастатичному ураженні тазових лімфовузлів можливий розвиток ретроградних метастазів у пахових лімфовузлах.

Частота лімфогенного метастазування корелює з глибиною інвазії пухлини:

– при глибині інвазії менше 1 мм розвиток метастазів у регіонарні лімфовузли не відбувається;

– при глибині інвазії до 3 мм частота регіонарних метастазів не перевищує 1%;

– при глибині інвазії 3 – 5 мм частота регіонарних метастазів досягає 5 - 8%;

– при IВ стадії частота регіонарних метастазів складає 15-18%;

– при II стадії частота регіонарних метастазів складає 20-30%;

– при III стадії частота регіонарних метастазів досягає 50-60%.

Гематогенні метастази виникають при місцево-інфільтративному поширенні пухлини внаслідок розвитку лімфогенного метастазування. Гематогенні метастази найчастіше викликають ураження легень, печінки і кісток.

### Морфогенез і гістогенез раку шийки матки

Морфологічні форми РШМ розрізняються відповідно до їх гістогенезу за класифікацією ВООЗ від 1992 р.

Плоскоклітинний рак: – зроговілий; – незроговілий; – бородавчастий; – кондилوماتозний; – перехідно-клітинний	Аденокарцинома: – муциозна (ендоцервікальна, кишкова і персневидно-клітинна); – ендометріодна; – світлоклітинна; – малігнізована аденома;
Інші епітеліальні пухлини: – аденоплоскоклітинна	– залозисто-папілярна; – серозна; – мезонефроїдна.
– карцинома; – світлоклітинний рак; – аденоїдно-кістозний рак; – аденоїдно-базальний рак; – карциноїдоподібна пухлина; – дрібноклітинний рак; – недиференційований рак.	Лімфоепітеліально-подібний рак

Найбільш прогностично сприятливим є плоскоклітинний зроговілий рак (а), плоскоклітинний незроговілий і аденокарцинома (б) – характеризуються несприятливим прогнозом.

### Стадіювання раку шийки матки

TNM категорії	FIGO Стадії	Описання
Tx	0	Недостатньо даних для оцінки первинної пухлини
T0		Первинна пухлина не визначається
T1	I	РШМ обмежений шийкою (поширення на тіло матки не враховується)
T1a	IA	Інвазивна пухлина діагностується тільки мікроскопічно. Усі макроскопічно виявлені ураження (навіть при поверхневій інвазії) позначають як T <sub>1b</sub> /IB
T1a1	IA <sub>1</sub>	Стромальна інвазія до 3 мм у глибину і до 7 мм в ширину
T1a2	IA <sub>2</sub>	Стромальна інвазія до 5 мм в глибину і до 7 мм в ширину. Примітка: глибина інвазії від основи поверхневого або залозистого епітелію повинна бути не більше 5 мм. Глибину інвазії позначають як поширення пухлини від епітеліально-стромального сполучення найбільш поверхневого епітеліального виросту до самої глибокої точки інвазії. Ураження судинних структур, венозних або лімфатичних капілярів не впливає на класифікацію
T1b	IB	Клінічно виявлений осередок ураження, обмежений шийкою, або мікроскопічно виявлене ураження більшого розміру, ніж T <sub>1a2</sub> /IA <sub>2</sub>
T1b1	IB <sub>1</sub>	Клінічно виявлений осередок ураження до 4 см в найбільшому вимірі
T1b2	IB <sub>2</sub>	Клінічно виявлений осередок ураження більше 4 см в найбільшому вимірі
T2	II	Пухлина шийки матки з поширенням за межі матки, але без проростання стінки таза або нижньої третини піхви
T2a	IIA	Без інвазії параметрію
T2b	IIB	З інвазією параметрію
T3	III	РШМ з поширенням на стінку таза і/або ураженням нижньої третини піхви, і/або спричиненням гідронефрозу і нефункціонуючої нирки
T3a	IIIA	Пухлина викликає ураження нижньої третини піхви, але не поширюється на стінку таза
T3b	IIIB	Пухлина поширюється на стінку таза і/або призводить до гідронефрозу і нефункціонуючої нирки
T4	IVA	Пухлина поширюється на слизову оболонку сечового міхура або прямої кишки і/або виходить за межі малого таза Примітка: наявності бульозного набряку недостатньо для класифікації пухлини як T <sub>4</sub>
M <sub>1</sub>	IVB	Віддалені метастази

## Клінічні прояви РШМ

Ранніми клінічними проявами РШМ можна вважати рясні водянисті білі, контактні кровомазання, ациклічні кров'янисті виділення у жінок репродуктивного віку.

Пізні клінічні прояви, пов'язані з поширенням пухлини на прилеглі органи, полягають у контактних кров'янистих виділеннях з піхви, менорагії, альгодисменореї, болях у малому тазу, дизуричних розладах, порушеннях дефекації.

## Основні методи діагностики

Стандартні методи обстеження: *огляд у дзеркалах і бімануальне ректо-вагінальне дослідження* – не дозволяють виявити РШМ на початкових стадіях. Вирішальне значення в діагностиці РШМ мають інструментальні методи діагностики: кольпоскопія; цитологічні; гістологічні.

З метою визначення меж поширення пухлинного процесу і коректного стадіювання виконуються:

- *ультразвукова ехографія* внутрішніх геніталій та інших органів черевної порожнини, заочеревинних лімфатичних вузлів таза і поперекової зони, сечовивідних шляхів;
- *рентгенологічні дослідження органів грудної клітки*;
- *цистоскопія*;
- *ректороманоскопія*;
- у разі необхідності – *комп'ютерна томографія, екскреторна урографія, радіоізотопне дослідження функції нирок, іригоскопія*.

## Методи лікування раку шийки матки

Приставаючи до лікування початкових форм РШМ, необхідно мати чіткий переконливий гістологічний діагноз. Поряд з цим, дуже важливо одержати максимально повну інформацію про гінекологічний і спадковий анамнез, знати плани пацієнтки щодо репродукції. Усе це в сукупності визначає основний принцип, за яким повинна формуватися програма лікування при початковому РШМ – оптимально-радикальне, але максимально функціонально зберігаюче лікування.

## Хірургічне лікування раку шийки матки

16 листопада 1898 року Ernst Wertheim уперше виконав черезчеревну радикальну гістеректомію з приводу РШМ. Для декількох поколінь лікарів ця операція служила класичним клінічним, хірургічним і науковим еталоном.

На протязі понад 100 років хірургічний метод лікування РШМ є або основним (при ранніх стадіях), або використовується при запущених формах хвороби в комбінації з іншими методами, такими як променева і поліхіміотерапія.



Сьогодні при преінвазивному РШМ застосовуються:

- конусоподібна електроексцизія;
- ножова ампутація, кріодеструкція;
- лазерна деструкція, лазерна конусоподібна ексцизія;
- ультразвукова ампутація шийки матки.

При мікроінвазивному РШМ найбільш поширеним і надійним методом лікування є **екстирпація матки без придатків** у пацієнок репродуктивного періоду та **екстирпація матки з придатками** у пацієнок, яким більше 50 років. Поряд з цим, останніми роками стали розглядатись варіанти органозберігаючого лікування (видалення тільки шийки матки) у молодих пацієнок, які бажають зберегти генеративну функцію. Однак подібний підхід вимагає особливо ретельного і точного з'ясування розповсюдження меж захворювання, уважного вивчення операційного препарату по лінії розрізу і цілеспрямованих заходів щодо патогенетичної профілактики. Такі пацієнтки потребують суворого динамічного спостереження з обов'язковим цитологічним і кольпоскопічним контролем.

З 1970 року методом вибору хірургічного лікування РШМ є **черезчеревна радикальна гістеректомія у сполученні з тазовою лімфаденектомією**.

Піхвовій екстирпації матки в її різних модифікаціях при лікуванні цервікального раку стали відводити обмежену роль. Однак завдяки простоті виконання, операція виявилась все ще корисною і сьогодні. Її здійснюють у пацієнок або дуже похилого віку, або в дуже молодих жінок з раннім інвазивним раком, з досить високим ризиком рецидування.

Основними звичайними і найбільш частими ускладненнями при виконанні радикальної екстирпації матки і лімфаденектомії вважаються пошкодження великих тазових судин і стінки сечового міхура, що тягнуть за собою сечову інфекцію (20,8%), дисфункцію міхура (9,2%) і сечовідні фістули (2,9%).

З появою світловолоконної оптики і створенням лапароскопа, починаючи з 1989 року, зроблено спроби комбінувати **піхвову радикальну екстирпацію матки з лапароскопічною тазовою і парааортальною лімфаденектомією**.

РШМ нерідко виникає у молодих жінок, які, звичайно, хотіли б зберегти здатність до народження дитини. Для цього контингенту хворих з ранньою стадією інвазивного раку в 1995 році у Франції (м. Ліон) уперше була розроблена і виконана черезпіхвова радикальна екстирпація шийки матки (з видаленням параметральної клітковини) у поєднанні з лапароскопічною лімфаденектомією, яка дає можливість зберегти функцію матки.

Черезпіхвову резекцію (екстирпацію) шийки матки у пацієнок з цервікальним раком позначають як «операцію Schauta». Удосконалена модифікація – поєднання черезпіхвової екстирпації шийки матки з лапароскопічною



лімфаденектомією і резекцією параметральної клітковини – у франкомовній літературі одержала назву – «операція Dargent». На думку більшості авторів, така операція відносно проста (але, безумовно, вимагає певного онкогінекологічного навичку) і забезпечує необхідний при інвазивному раку шийки матки радикалізм та збереження репродуктивної функції у молодих пацієнток.

У 2001 році запропонована ще одна модифікація радикальної ампутації шийки матки. Автори пропонують застосовувати лапароскопічну лімфаденектомію попередньо або паралельно до черевної екстирпації шийки матки. Автори вважають, що така операція технічно здійсненна і дозволяє досвідченому онкогінекологу проводити більш широку параметральну резекцію, ніж при радикальній піхвовій ампутації шийки матки з меншою загрозою імовірних інтра- і післяопераційних ускладнень.

Онкогінекологічні критерії вилікування мікроінвазивного раку шийки матки (МРШМ) включають в себе такі принципи:

- ретельне вивчення післяопераційного препарату, особливо країв розрізу, виконання серійно-ступінчастих зрізів;
- обов'язкове дослідження стану лімфатичних судин видаленого органа;
- тривале динамічне спостереження за пацієнткою (не менше 5 років) з цитологічним контролем.

### **Комбінована терапія раку шийки матки**

**Променева терапія РШМ** дозволяє досягти найкращих віддалених результатів, порівняно з іншими глибоко розташованими пухлинами, завдяки вдосконаленню технології лікування, можливості підведення високих доз до первинної пухлини, дистанційного опромінення параметральних інфільтратів, а також зон регіонарного метастазування, внаслідок високої чутливості тканини новоутворення до дії променевої енергії.

Дозою, здатною забезпечити тотальну загибель пухлинної паренхіми, є 60 Гр. Рубіж 60 Гр (за рахунок поєднання дистанційної і внутрішньопорожнинної гамма-терапії) визначається толерантністю оточуючих пухлину нормальних тканин – перевищення цього рівня тягне за собою розвиток тяжких променевих уражень.

Однак використання підвищених доз опромінення при проведенні променевої терапії РШМ ІВ – ІІА стадій призводить до пошкодження тканин та органів малого таза, що, у свою чергу, лімітує подальше збільшення дози опромінення. **Хіміотерапія РШМ** – з початку 70-х років інтенсивно вивчається можливість впровадження в клінічну практику хіміотерапії (ХТ) та її поєднання з променевою терапією і хірургічним лікуванням. Проведені дослідження показали, що цитостатики посилюють променеве пошкодження пухлинних

клітин за рахунок порушення механізму репарації ДНК, синхронізації вступу пухлинних клітин у фази клітинного циклу, які найбільш чутливі до променевого впливу. Також відзначено, що цитостатики забезпечують зменшення кількості пухлинних клітин, які знаходяться у фазі спокою, і сприяють девіталізації резистентних до ПТ пухлинних клітин, що перебувають у стані гіпоксії.

Виявлено, що пухлина буває більш хіміочутливою перед ПТ або операцією. У зв'язку з цим зменшення об'єму пухлини за рахунок попередньої хіміотерапії (ХТ) може сприяти збільшенню ефективності ПТ або підвищенню можливості хірургічного видалення пухлини зі значним зниженням ризику інтраопераційної дисемінації пухлинними клітинами.

Сьогодні не існує одностайної думки стосовно того, який з режимів ХТ є стандартом у поєднанні з ПТ. Однак, враховуючи помірно виражену токсичність і значне зменшення ризику смерті хворих при застосуванні платиноутримуючих схем, при проведенні ХПЛ кращою є терапія з включенням препаратів платини. Проведення курсу попередньої ХТ дозволяє у ряді випадків згодом виконувати радикальні хірургічні втручання з видаленням потенційно резистентних метастатичних осередків, що, врешті-решт, значно покращує безрецидивне виживання.

Схема лікування в подібних випадках виглядає таким чином: дистанційна ПТ на зону малого таза проводиться до сумарної осередкової дози 45 Гр, через 2 тижні – брахітерапія до сумарної дози на точку А – 85 Гр; одночасно проводиться ХТ цисплатином у дозі 75 мг/м<sup>2</sup> і 5-фторурацилом 4 г/м<sup>2</sup> (в/в), такий же цикл ХТ повторюється на 22-й день і далі одночасно з проведенням брахітерапії.

Перспективним видається застосування внутрішньоартеріальної хіміотерапії при місцево-розповсюджених формах РШМ. Проведені дослідження демонструють, що ефективність методу і вираження загальнотоксичних реакцій не поступаються таким при системному використанні цитостатиків.

Доцільність призначення хіміотерапії у післяопераційному періоді виправдана лише у разі виявлення метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах з обов'язковим включенням препаратів платини. Однак потребують уточнення питання про вибір дози цитостатика та оптимальну кількість циклів, які проводяться.

### **Хіміопроменева терапія при метастатичному і/або рецидивуючому РШМ**

Даний контингент хворих складають пацієнтки з IV стадією, які мають віддалені метастази або рецидиви захворювання після раніше проведеного радикального лікування. Прогноз несприятливий, і тому для

даної категорії хворих основним видом лікування є системна паліативна хіміотерапія або променевий метод. На сучасному етапі умовним стандартом при проведенні хіміотерапевтичного лікування залишаються схеми з препаратами платини. Основні труднощі хіміотерапії метастатичного РШМ можуть бути пов'язані як з генетичною, так і з цитокінетичною резистентністю пухлинних клітин. Крім того, внаслідок раніше проведеної променевої терапії виникає виражений фіброз м'яких тканин та облітерація судин малого таза, що порушує транспорт цитостатиків до пухлини і знижує їх ефективність. До того ж попереднє опромінення малого таза значно зменшує резерви кістково-мозкового кровотворення, часто викликає порушення функції нирок, що в свою чергу підвищує токсичність хіміотерапії. З нових цитостатиків у лікуванні РШМ заслуговує на увагу іринотекан (кампто), капецитабін (кселода), таксани (таксол, таксотер), гемцитабін, навельбін. У даний час монохіміотерапія при розповсюдженному РШМ практично не застосовується.

### **Результати лікування РШМ**

Узагальнюючи аналіз лікувальної допомоги хворим на РШМ, слід відзначити, що з позицій забезпечення якості і тривалості життя, єдиною своєчасно виявляючою стадією захворювання можна визнати тільки I, яка серед госпіталізованих хворих складає не більше 18%. Досить висока питома вага III і IV стадій дозволяє оцінити існуючу ситуацію як відносно несприятливу, котра вимагає зміщення акценту на виявлення пухлин у більш ранніх фазах.

Згідно з даними Американської асоціації акушерів-гінекологів, п'ятирічне виживання для інвазивних форм РШМ таке:

- мікрокарцинома – до 95%;
- IA – IB – до 84%;
- IIA – 75%;
- IIB – IIIB – не вище 45%;
- IV – менше 14%.

Вирішальним фактором прогнозу в операбельних хворих на РШМ Iв-IIа стадій є метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів. 5-річне виживання знижується на 50% при ураженні лімфатичних вузлів таза і не перевищує 25% при метастазах у поперекові лімфатичні вузли. При двосторонніх множинних метастазах ризик регіонарного рецидиву РШМ в 2 рази вищий, ніж у хворих з 1-3 метастазами, локалізованими в лімфатичних вузлах таза з одного боку.

При розмірах первинної пухлини менше 2 см 5-річне виживання складає 90%, від 2 до 4 см – тільки 40%.

У зв'язку з різноманітністю методів лікування РШМ, труднощами вибору найбільш оптимального варіанта з безлічі існуючих і складнощами його здійснення хворі зазначеної категорії мають перебувати у спеціалізованих онкологічних стаціонарах, забезпечених необхідними діагностичними, радіотерапевтичними установками і належним арсеналом цитостатичних засобів.

### **Ускладнення при променевих методах лікування РШМ**

Ускладнення при променевих методах лікування являють собою одну з актуальних проблем сучасної онкології. При лікуванні РШМ основним фактором, обмежувачим підведення до тканини пухлини запланованих осередкових доз, є небезпечність променевого пошкодження піхви, сечового міхура і слизової кишки та розвиток променевих реакцій і пошкоджень. Використання сучасних методик як дистанційного, так і внутрішньопорожнинного опромінення при сукупченому променевому лікуванні раку шийки матки викликало змінення частоти, тяжкості й характеру променевих реакцій та ускладнень.

Місцеві променеві пошкодження при лікуванні РШМ у переважній більшості спостережень пов'язані з навмисним або цілеспрямованим застосуванням доз, що перевищують природу толерантність опромінюваних тканин. Факторами, які сприяють розвитку ранніх і пізніх променевих ускладнень, є підвищена індивідуальна чутливість прилягаючих до пухлини тканин, наявність хронічних і гострих запальних процесів в органах, гістогенез пухлини тощо.

### **Якість життя пацієнтів як одна з основних задач сучасних підходів у лікуванні РШМ**

Сучасна медицина розглядає якість життя як кінцеву мету реалізації складного комплексу медичних, психологічних, духовних і соціальних програм допомоги хворому. За визначенням авторів, «якість життя – це інтегральна характеристика фізичного, психологічного, емоційного, духовного і соціального функціонування хворого, яка ґрунтується на його суб'єктивному сприйнятті».

З метою оцінки розповсюдження і серйозності психосексуальної дисфункції серед жінок після радикальної екстирпації матки за Вертгеймом з приводу РШМ проведено ретроспективне вивчення якості життя 105 пацієток шляхом анкетного опитування та інтерв'ю у строки від 6 місяців до 5 років після операції. 90% жінок до операції були сексуально активні, з цієї групи у 15% сексуальне спілкування було перервано після оперативного втручання. Після променевої терапії відсутність статевого потягу була звичайною проблемою – 82% жінок у віці молодше 50 років страждали на статеvu дисфункцію. Вважається, що статева дисфункція продовжує залишатись хронічною проблемою

у жінок після радикальної екстирпації матки з приводу РШМ. Так само як і органічні причини, дуже сильним є психогенний елемент, викликаний втраченою гормональною і репродуктивною функцією, що супроводжується депресією і стурбованістю подальшими відносинами зі статевим партнером.

Хворим з гінекологічними формами раку після проведення як комбінованого, так і променевого лікування рекомендується широко використовувати рівномірне розширення піхви як спосіб збереження її для доброго сексуального функціонування.

Проблеми якості життя та психологічної реабілітації хворих на рак шийки матки (РШМ) набули останнім часом помітного соціального значення у зв'язку з важливими тенденціями:

- по-перше, у зв'язку зі збільшенням загального числа хворих на РШМ, відзначеного за останнє десятиріччя у більшості країн світу, включаючи й Україну, де РШМ, котрий за частотою займає четверте місце, перемістився на друге;

- по-друге, через прогресуюче збільшення частоти захворюваності на рак шийки матки у жінок фертильного віку, особливо у вікових групах до 35 років;

- по-третє, на фоні успіхів комбінованого лікування й удосконалення методів променевої терапії цервікального раку, що дозволяють помітно покращити показники п'ятирічного виживання;

- по-четверте, у зв'язку з тим, що адекватно виконані хірургічні операції, які дозволяють зберегти функцію яєчників, не тільки позбавляють від страждань, але й покращують якість життя пацієнток.

Збільшення тривалості життя основної маси хворих на РШМ сьогодні ставить питання не тільки про те, скільки прожила пацієнтка, але і як вона їх прожила. У зв'язку з цим зростає роль організаційних заходів щодо реабілітації такого контингенту онкологічних хворих.

## ГЛАВА XXII

### РАК ТІЛА МАТКИ

Професор Купрієнко М.В.

#### Захворюваність

Рак ендометрію(РЕ) зустрічається значно рідше, ніж рак молочної залози. В Україні число захворілих на ці новоутворення в усіх вікових групах дорівнювало в 2000 р., відповідно, 12,5 і 38,2 на 100000 населення, а середньо-річний приріст захворюваності за 1991–2000 рр. тримався на рівні 3,13% і 2,63%. У той же час, за матеріалами програми SEER, серед жіночого населення США ніякого приросту захворюваності на рак ендометрію за вказаний період часу не відбулось (24,5 в 1991 р. і 24,4 в 2000 р.). З іншого боку, число захворілих на рак молочної залози (насамперед, за рахунок жінок постменопаузального віку), за тими ж даними, продовжувало зростати. Подібні відмінності між захворюваністю населення двох країн і між захворюваністю на окремі новоутворення (яка у США в цьому випадку вірогідно вища, ніж в Україні) можуть пояснюватися як соціально-економічними і етнічними факторами, так і певними відмінностями в природі самих цих пухлин і асоційованих з ними гормонально-метаболічних порушень.

У 2000 р. на частку раку тіла матки припадало 6,5% усіх випадків злویкісних новоутворень жіночого населення (для порівняння: рак молочної залози – 19,3%, рак шийки матки – 5,3%, рак яєчників – 5,0%). Захворюваність на РЕ у віковому інтервалі від 40 до 54 років робить різкий стрибок, збільшуючись приблизно в 4 рази, поступово досягаючи піку до 60–64 років, після чого помітно знижується. Таким чином, захворюваність на РЕ і її динаміка в різних країнах вказують на безсумнівні специфічні особливості цього захворювання і залежність його виникнення від комплексу причин ендогенної та екзогенної природи.

#### Фактори ризику раку ендометрію

Основна роль в патогенезі РЕ відводиться надмірній естрогенній стимуляції ендометрію, яка поєднується з недостатністю прогестерону, і тому одержала назву «unopposed» (тобто, яка не потребує протидії). Як припускають, надмірний вплив естрогенів в умовах дефіциту прогестерону може призводити до гіперплазії ендометрію, яка, незважаючи на свою оборотність, здатна прогресувати в атиповий варіант, у 20–25% випадків схильний до перетворення в аденокарциному. У зв'язку з цим виділяють такі фактори ризику розвитку раку тіла матки:

- 1) Синдром Штейна-Левенталя, гормонопродукуючі пухлини яєчників;
- 2) Безпліддя, пов'язане з ановуляторними циклами, яке супроводжується відносною гіпоестрогенією;
- 3) Відсутність пологів;
- 4) Ожиріння і пов'язана з ним посилена екстрагонадна продукція естрогенів;
- 5) Пізня менопауза;
- 6) Неадекватна гормонозамісна терапія у жінок в менопаузі.

Одним із серйозних доказів гормонозамісної терапії в патогенезі РЕ слугують дані про підвищення частоти виявлення цього захворювання у жінок постменопаузального віку, які протягом тривалого часу одержували замісну терапію (ЗГТ) естрогенотримуючими препаратами. Таке ускладнення проявляється, переважно, у жінок, які не палять, що може бути пов'язано і з «антиестрогенним» ефектом тютюнового диму та з його впливом на метаболізм естрогенів. Прийом тамоксифену при лікуванні раку молочної залози також чинить естрогеноподібну стимулюючу дію на ендометрій.

- 7) Наявність цукрового діабету;
- 8) Наявність в анамнезі гіперпластичних процесів ендометрію.

### **Передракові захворювання**

До фонових для раку тіла матки процесів відносять *залозисту гіперплазію та ендометріальні поліпи*. Залозиста гіперплазія ендометрію (ЗГЕ) часто визначається у хворих з ановуляторними матковими кровотечами. Клініцисти не бачать суттєвих відмінностей між залозистою і залозисто-кістозною гіперплазією ендометрію, тому що кістозне розширення залоз свідчить не про ступінь гіперпластичного процесу, а радше про атрофічні змінення ендометрію. Поліпи ендометрію розвиваються внаслідок проліферації залоз базального шару ендометрію. Неодмінна анатомічна властивість поліпа – наявність ніжки, яка складається з фіброзної і гладком'язової тканини. Ознака «органодності» відрізняє поліп від поліповидної форми ЗГЕ, яку іноді позначають як поліпоз ендометрію.

*Атипова гіперплазія ендометрію (АГЕ)* – це передракове захворювання тіла матки. Мікроскопічно АГЕ характеризується значною перевагою залозистих елементів над стромальними, чого не буває при ЗГЕ. Але при АГЕ цитогенна строма між атипovими залозами завжди зберігається, що відрізняє її від високодиференційованої аденокарциноми ендометрію. Дискусійним залишається питання про правомірність діагнозу «Ca in situ» ендометрію, тому що з точки зору біологічної поведінки тяжка АГЕ еквівалентна сучасним уявленням про преінвазивний рак і гістологічно її важко відрізнити від високодиференційованої аденокарциноми ендометрію. За зведеними



літературними даними, прогресія АГЕ в інвазивний рак відмічається у 20-50% спостережень (в середньому 40%) на протязі від одного року до 13 років, що визначає необхідність її виявлення і негайного лікування.

### **Морфологічна класифікація раку тіла матки**

Міжнародна класифікація раку ендометрію, яка використовується в нинішній час, виділяє дві групи ендометріальних карцином: ендометріюїдні і неендометріюїдні (рідкісні).

#### ***Морфологічна класифікація ендометріальних карцином (ВООЗ, 1994).***

1. Ендометріюїдні
  - 1.1. Аденокарцинома
    - 1.1.1. Секреторна
    - 1.1.2. Циліарно-клітинна (війчасто-клітинна)
  - 1.2. Аденокарцинома зі сквамозною диференціацією
    - 1.2.1. Аденокарцинома зі сквамозною метаплазією (аденоакантома)
    - 1.2.2. Аденоквамозна карцинома
2. Серозно-папілярний рак
3. Світлоклітинна аденокарцинома
4. Муциозна аденокарцинома
5. Плоскоклітинна карцинома
6. Змішана карцинома
7. Недиференційована карцинома

### **Метастазування раку ендометрію**

Переважаючим типом метастазування раку ендометрію є лімфогенний, зазвичай у сполученні з гематогенним або імплантаційним. Спочатку з'являються метастази в лімфатичних вузлах таза, потім у поперекових, рідше в пахових лімфатичних вузлах і у віддалених органах. Виділяють три етапи клінічного перебігу раку ендометрію.

***Перший етап*** клінічного перебігу раку тіла матки охоплює період від виникнення інвазивного раку до моменту його глибокого проростання в міометрій. Цей етап характеризується розвитком самої первинної пухлини, що відбувається у напрямку її поступового дедиференціювання. Виявлення високодиференційованого залозистого раку є відображенням повільних темпів прогресії пухлини. І навпаки, зниження диференціювання пухлини свідчить про швидкі темпи її росту і зростання автономності.

***Другий етап*** клінічного перебігу раку тіла матки характеризується місцево-регіонарним розповсюдженням. Він починається з глибокого проростання пухлини в міометрій, після чого темпи її росту можуть прискорюватись. Це зумовлено руйнуванням м'язового і субсерозного лімфатичних сплетінь, кот-

ре призводить до значного збільшення частоти утворення метастазів у лімфатичних вузлах таза. Основними шляхами метастазування є клубові і парааортальні лімфовузли. Ураження клубових лімфатичних вузлів спостерігається при раку, який локалізується в нижньому сегменті матки і цервікальному каналі. При 1-й стадії метастази виявляються в 10% випадків, при 2-й стадії – в 35%.

Дисемінація процесу характеризує *третьої етап* клінічного перебігу раку тіла матки, який вимірюється проміжком часу від проростання пухлини за серозну оболонку матки і утворення регіонарних метастазів до широкої лімфогематогенної та імплантаційної дисемінації. При проростанні серозної оболонки матки або ураженні яєчників можливий «оваріальний» тип метастазування – метастази по парієтальній очеревині, у великому сальнику, асцит.

### Класифікація раку тіла матки за системою TNM

#### TNM – клінічна класифікація

##### **T – первинна пухлина**

T<sub>x</sub> – недостатньо даних для оцінки первинної пухлини

T<sub>0</sub> – первинна пухлина не визначається

T<sub>is</sub> – carcinoma in situ (преінвазивна карцинома)

T<sub>1</sub> – пухлина обмежена тілом матки

T<sub>1a</sub> – пухлина обмежена ендометрієм

T<sub>1b</sub> – пухлина уражає не більше половини товщини міометрію

T<sub>1c</sub> – пухлина викликає ураження більше половини товщини міометрію

T<sub>2</sub> – пухлина поширюється на шийку матки, але не за межі матки

T<sub>2a</sub> – поширення пухлини тільки на ендцервікальні залози

T<sub>2b</sub> – цервікальна стромальна інвазія

T<sub>3a</sub> – пухлина проростає в серозний шар і (або) в придатки (пряме розповсюдження або метастаз) і (або) ракові клітини в асцитичній рідині або перитонеальних змивах

T<sub>3b</sub> – пухлина поширюється на піхву (пряме розповсюдження або метастаз)

T<sub>3c</sub>N<sub>1</sub> – метастази в тазові і (або) парааортальні лімфатичні вузли

T<sub>4</sub> – пухлина проростає у слизовий шар сечового міхура і (або) товстої кишки

**Примітка:** бульозного набряку недостатньо, щоб класифікувати пухлину як T<sub>4</sub>.

M<sub>1</sub> – віддалені метастази (за винятком метастазів у піхві, серозній оболонці таза або в придатках, але включно з метастазами і в інших, крім парааортальних, внутрішньоочеревинних лімфатичних вузлах).

### Класифікація раку тіла матки за стадіями (FIGO, 1992)

- I стадія – рак обмежений тілом матки;
- IA стадія – пухлина не виходить за межі ендометрію;
- IB стадія – пухлина проростає не більш ніж половину товщі міометрію;
- IC стадія – пухлина проростає міометрій на глибину більше його половини;
- II стадія – пухлина проростає в шийку матки, але не поширюється за межі матки;
- IIA стадія – ураження тільки залозистого шару шийки матки;
- IIB стадія – ураження стромы шийки матки;
- III стадія – рак поширюється за межі матки, але не за межі малого таза, відзначається місцеве і/або регіонарне розповсюдження;
- IIIA стадія – пухлина поширюється на серозну оболонку і/або придатки матки, і/або наявність ракових клітин в асцитичній рідині або змиві з черевної порожнини;
- IIIB стадія – пухлина проростає піхву;
- IIIC стадія – метастази в тазових і/або парааортальних лімфовузлах;
- IV стадія – пухлина поширюється за межі малого таза і/або проростає слизову оболонку сечового міхура і прямої кишки;
- IVA стадія – проростання в сечовий міхур і/або в пряму кишку;
- IVB стадія – віддалені метастази.

### Клінічні прояви раку тіла матки

Основний симптом раку тіла матки – **маткові кровотечі**, які відзначаються в 95-98% випадків. Поява метрорагії у жінок в менопаузі є грізним симптомом, яке змушує запідозрити рак тіла матки. Одноразове нерясне кровомазання (окрім раку ендометрію) може бути симптомом ендометріального поліпа, або атрофічного ендометриту. У той же час, постійні рясні метрорагії є прямим указанням на злоякісну пухлину матки. Поява кровомазання у жінок в менопаузі є абсолютним показанням до фракційного діагностичного зскоблення порожнини матки і цервікального каналу (або біопсії ендометрію під контролем гістероскопії). В даній ситуації консервативне лікування або тактика очікування є глибоко помилковими і утруднюють подальше лікування хворі.

У міру росту пухлини матки та її вторинного інфікування кров'янисті виділення з матки стають більш рясними і набувають смердючого запаху. Для раку ендометрію також характерні, але менш постійні, лейкорея і болі. Останні відмічаються при стенозі шийкового каналу внаслідок накопичення

виділень в порожнині матки. В за давнених випадках больовий синдром зумовлений стисненням і запаленням замикального або сідничного нервів лімфогенними метастазами або інфільтратами.

### Методи діагностики раку тіла матки

В діагностиці РТМ застосовуються неінвазивні та інвазивні методи. При ознайомленні з анамнестичними даними хворих на рак ендометрію слід уточнити стан менструальної функції (початок першої менструації, тривалість репродуктивного періоду, наявність ациклічних маткових кровотеч, особливості перебігу клімаксу та час настання менопаузи) і генеративної функції. Велике значення має виявлення обмінних порушень, ожиріння і цукрового діабету.

Обстеження хворих на рак ендометрію починається з **бімануального ректовагінального дослідження**. При цьому ректальне дослідження є обов'язковим, оскільки дозволяє визначити через еластичну стінку прямої кишки стан параметрів і дугласового простору, що є принциповим моментом для визначення стадії пухлинного процесу та операбельності самої пухлини.

Серед інструментальних методів дослідження, у зв'язку з високою інформативністю і простотою, на першому етапі застосовується **цитологічне дослідження аспірату ендометрію**. Чутливість цитологічного методу виявлення раку ендометрію 92,1%, специфічність 99%. При підозрінні і наявності атипової гіперплазії ендометрію або раку ендометрію наступним діагностичним прийомом стає **гістероцервікографія** або **гістероскопія** для уточнення особливостей пухлинного росту – локалізації і протяжності ураження. При відсутності можливості виконання гістероскопії виконують роздільне **діагностичне зіскоблення слизової оболонки матки і цервікального каналу**. Однак слід відзначити, що при використанні цього доступного, і в той же час «сліпого», методу, приблизно в 10% випадків морфологічне заключення може бути помилковим, у 3% випадків біопсійний матеріал не інформативний.

Важливу роль у діагностиці РТМ відіграє ультразвукове дослідження (сонографія), незважаючи на те, що її інформативність при первинній діагностиці РТМ не перевищує 66,3%. Слід зазначити, що інформативність сонографії у пацієнток постменопаузального періоду значно вища (86,0%), ніж у групі хворих перименопаузального періоду (57,9%). Основна частка помилкових висновків при атипових кровотечах у перименопаузі припадає на гіперпластичні процеси, атрофію ендометрію та аденоміоз. Виходячи з вищесказаного, сонографію не слід вважати досить інформативною при установленні причин атипових маткових кровотеч, у подібних випадках основне значення приділяється морфологічній верифікації патологічного процесу.

Використання сонографії на початкових етапах діагностики дозволяє виключити оглядову гістероскопію, наприклад, при переконливих ультразвукових ознаках раку або атрофії ендометрію. У першому випадку обстеження

доповнюється аспіраційною біопсією, у другому – виконується за показаннями лікування і спостереження. З цієї точки зору, більш ефективною є оглядова гістероскопія з прицільною аспіраційною біопсією ендометрію.

### **Скринінг раку раку тіла матки**

Скринінг раку раку тіла матки включає в себе три складових моменти:

- \*соціально-культурний або етнічний аспект;
- \*\*медичний аспект;
- \*\*\*економічний аспект.

У рамках охорони здоров'я вирішуються задачі методології та організації скринінгу. В проблемі раку ендометрію методологічною базою скринінгу є сонографія, ультразвукові критерії скринінгу при патологічних процесах ендометрію мають ряд обмежень і спираються на такі принципи:

1 – в репродуктивному і перименопаузальному періодах УЗД повинне виконуватись в ранній I фазі менструального циклу;

2 – при цьому серединні маткові структури (М-ехо) «нормального» ендометрію не повинні перевищувати 6 мм;

3 – в постменопаузі основна ультразвукова ознака атрофії відповідає товщині серединних маткових структур, які не перевищують 4 мм.

Узагальнені дані літератури свідчать про те, що більшість дослідників за пороговий діагностичний критерій гіперпластичних процесів ендометрію в постменопаузальному періоді обирають товщину М-ехо 4 або 5 мм.

Найбільш доцільно диференціювати 3 категорії рішень з урахуванням даних товщини М-ехо.

При першому варіанті (М-ехо до 4 мм) можна обмежитись динамічним (не більше 1 разу в 2–3 роки) ультразвуковим спостереженням. При другому варіанті (М-ехо до 12 мм) необхідна гістероскопія, візуальна оцінка характеру змінень у порожнині матки з подальшою прицільною аспіраційною біопсією ендометрію. При третьому варіанті (М-ехо більше 12 мм) різко зростає імовірність злоякісного процесу в порожнині матки, що робить доцільним обмеження аспіраційною біопсією ендометрію. Слід сказати, що в такому важливому питанні, як чітке диференціювання характеру патологічного процесу в порожнині матки, необхідно орієнтуватися лише на прицільну, адекватну біопсію з гістологічним заключенням.

### **Прогностичні фактори при раку ендометрію**

Найбільш значущими факторами, які визначають прогноз захворювання при раку ендометрію, є: поширення пухлинного процесу (стадія захворювання) і ступінь диференціювання пухлини. Помічено, що найбільш сприятливий прогноз відзначається у хворих з високодиференційованою аденокарциномою ендометрію з

мінімальною інвазією в міометрій. У міру зниження диференціювання пухлини, збільшення глибини її інвазії, поширення на серозний покрив матки, придатки, метастазування в регіонарні лімфатичні вузли прогноз значно погіршується.

### **Хірургічна анатомія матки**

Матка розташовується в малому тазу між сечовим міхуром і прямою кишкою. Вона складається з двох відділів: верхнього – тіла матки і її дна та нижнього – шийки матки. З боків від матки листки очеревини утворюють широкі зв'язки матки, розташовані у фронтальній площині. У вільному краю широких зв'язок матки закладені придатки матки, маткові труби. До заднього листка широкої зв'язки матки за допомогою брижів фіксований яєчник. Кровообіг матки здійснюється двома матковими артеріями (аа. uterinae), яєчником-ними артеріями (аа. ovaricae) та артеріями круглої зв'язки матки. В оперативній гінекології найбільший інтерес представляють топографоанатомічні взаємовідношення маткових судин і сечоводів, оскільки при мобілізації цих анатомічних утворень трапляється найбільша кількість ятрогенних ускладнень. Початок маткової артерії (яка є гілкою внутрішньої клубової артерії) прикритий зверху сечоводом. На відстані 4-5 см вниз від місця відходження маткова артерія проникає в основну зв'язку матки, яка лежить біля основи широкої зв'язки, і, не доходячи 2 см до шийки матки, перетенає сечовід зверху. Біля бокового краю матки артерія віддає піхвову гілку і піднімається вгору по ребру матки.

### **Хірургічне лікування раку тіла матки**

Хірургічний метод є основою лікування хворих на РТМ.

Хірургічні втручання виконуються як на ранніх, так і на пізніх стадіях захворювання. Саме високою частотою РТМ I–II стадій пояснюється те, що хірургічне лікування проводиться переважній більшості хворих з цією злоякісною пухлиною. У міру вдосконалення хірургічної техніки, анестезії, передопераційної підготовки і післяопераційного ведення стає все менше хворих на РТМ, яким операція протипоказана через супутні захворювання. Серед хворих на РТМ ранніх стадій не підлягають операції через тяжкі супутні захворювання лише 13%. Обов'язковим є ретельне передопераційне обстеження хворої. Воно має включати фізикальне дослідження (пальпацію живота, лімфатичних вузлів, гінекологічне дослідження), загальний аналіз крові і сечі, біохімічне дослідження крові, коагулограму, ЕКГ, рентгенографію грудної клітки, УЗД малого таза, черевної порожнини і заочеревинного простору. Визначення рівня СА-125 у сироватці дозволяє припускати про поширення пухлини. За показаннями проводять КТ, МРТ, екскреторну урографію, цистоскопію, ректороманоскопію, іригоскопію. У не-



великої частини хворих на РТМ при обстеженні виявляється дисемінація пухлини, яка перешкоджає операції. Це масивний перехід пухлини на шийку матки, інфільтрати в параметріях, вrostання у сечовий міхур або пряму кишку, віддалені метастази. Враховуючи те, що РТМ зазвичай спостерігається у похилих жінок, необхідне всебічне обстеження, спрямоване на виявлення супутніх захворювань, і ретельна підготовка до хірургічного лікування.

Першим етапом лікування більшості хворих на РТМ I і II стадії пухлинного процесу є екстрафасціальна екстирпація матки з придатками.

Хірургічний доступ дозволяє провести повноцінну ревізію малого таза й черевної порожнини і при необхідності виконати лімфаденектомію. Найчастіше виконують нижню серединну лапаротомію з обходом пупка зліва. Але можливі і поперечні доступи з перетином прямих м'яз живота (доступ за Мейлердом) або з їх відсіченням від лобкових кісток (доступ за Черні).

Після розтину черевної порожнини виконують змиви з очередини піддіафрагмальної зони, бокових каналів і малого таза. Для змиву з кожної зони беруть 50 мл ізотонічного розчину  $\text{NaCl}$ . Щоб одержати змиви з піддіафрагмальних просторів, до шприца можна під'єднати гумовий катетер.

Далі проводять ревізію черевної порожнини і малого таза, оглядають серозну оболонку матки, ретельно оглядають і пальпують діафрагму, печінку, великий сальник, тазові і поперекові лімфатичні вузли.

Після ревізії приступають до мобілізації матки. Пересікають міхурно-маткову складку і сечовий міхур відшаровують вниз до переднього склепіння піхви. Потім з обох боків розсікають задній листок широкої зв'язки, контролюючи хід сечоводу. Матку підтягують наверх, по її ребрах чітко проступають маткові судини, на які на рівні внутрішнього зіву точно перпендикулярно до шийки матки накладаються затискачі Мікулича. Судини пересікають і перев'язують. Потім паралельно до шийки матки на шийкову гілку маткової артерії накладають затискач Кохера, пересікають і перев'язують. Також паралельно до матки накладають затискачі на паравагінальні гілки, які пересікають і перев'язують. Піхвова трубка пересікається на рівні її верхньої третини. Стінки піхви ушиваються, відновлюється цілісність тазової очередини.

**Видалення придатків матки обов'язкове, оскільки в них нерідко виявляються метастази.** Крім того, у хворих на РТМ підвищений ризик синхронного і метакронного раку яєчників. Останнім часом з'являються роботи, присвячені органозберігаючому лікуванню хворих на РТМ. Рідкісність РТМ у жінок дітородного віку не дозволяє поки що дати загальних рекомендацій з впровадження в клінічну практику абляції ендометрію і гормонотерапії як самостійних методів лікування РТМ ранніх стадій. Необхідні подальші клінічні дослідження, які дозволять оцінити ефективність цих методик і відда-



лені результати лікування. Що стосується збереження яєчників у жінок дітородного віку, які не планують мати дітей, то такий підхід вважається недоцільним, оскільки, з одного боку, це робить неадекватним визначення морфологічної стадії і може призвести до серйозних помилок у плануванні лікування, а з іншого – існує альтернатива збереженню яєчників у хворих на РТМ – замісна гормональна терапія. РТМ довгий час вважали протипоказанням до замісної гормональної терапії, вважаючи, що естрогени можуть стимулювати ріст мікрометастазів. Між тим, клінічні дані про те, що замісна гормональна терапія підвищує ризик прогресування РТМ у вилікуваних хворих відсутні. Більш того, результати проведених досліджень переконливо довели, що застосування естрогенів у хворих, вилікуваних від РТМ, не підвищують ризик прогресування пухлини. Проводити замісну гормональну терапію бажано, оскільки багато хворих страждають від наслідків оварієктомії: вазомоторних порушень, атрофічного вагініту, остеопорозу та ішемічної хвороби серця.

### **Комбіноване лікування раку тіла матки**

Комбіноване лікування включає, як правило, хірургічний і променевиї компоненти, які здійснюються в одному з двох різних варіантів: 1) хірургічне втручання + післяопераційне опромінення; 2) передопераційне опромінення + наступна радикальна операція + післяопераційне опромінення.

Найбільш визнаним варіантом комбінованого лікування раку ендометрію є метод з післяопераційним опроміненням.

Післяопераційне опромінення спрямоване на закріплення ефекту, досягнутого завдяки операції, і попередження можливого розвитку місцевих рецидивів пухлини. Питання про післяопераційне опромінення вирішується індивідуально, з урахуванням даних гістологічного дослідження операційного препарату. При високодиференційованій аденокарциномі, відсутності глибокого проростання пухлини в міометрій і виключенні метастазів у віддалених лімфатичних вузлах післяопераційне опромінення не показано. Воно необхідне при локалізації пухлини в нижніх відділах матки та ендocerвіксі, низькодиференційованій структурі, глибокій інвазії пухлини в міометрій і наявності метастазів у лімфатичних вузлах малого таза. Дистанційне опромінення проводять з таким розрахунком, щоб за курс лікування на рівні залягання кукси піхви і параметральних відділів таза була створена доза порядку 40 Гр. Опромінення проводиться дрібними фракціями, разова осередкова доза складає 2-2,5 Гр. Променеві пошкодження прямої кишки і сечового міхура є найчастішими ускладненнями променевої терапії і визначають якість життя вилікуваних від пухлини хворих. Профілактика променевих ускладнень прямої кишки і сечового міхура передбачає раціональне дотримання сумарних поглинених доз, дотримання

дозних обмежень, які ґрунтуються на даних радіочутливості органів і тканин. Важливим елементом профілактики променевих ускладнень є санація сечового міхура (уросептики, сечогінні) і прямої кишки (регуляція функції кишкового, лікувальні мікроклізми) до початку лікування.

### **Хіміотерапія раку тіла матки**

У хворих з дисемінованим раком ендометрію з метастазами в легенях і кістках, а також при виникненні рецидивів і метастазів пухлини лікування доповнюють хіміотерапією у вигляді моно- або поліхіміотерапії. Найчастіше при раку ендометрію використовуються такі препарати як: цисплатин, адриаміцин, фторурацил. Застосування хіміотерапії дозволяє домогтися ремісії у 30-40% хворих на рак тіла матки з запущеними формами.

### **Променева терапія раку тіла матки**

Променева терапія, як самостійний метод лікування при раку ендометрію, використовується в таких клінічних ситуаціях:

- місцево-поширені форми раку: перехід пухлини на шийку матки, піхву, параметральну клітковину;
- локалізований рак ендометрію на фоні суб- і декомпенсованої соматичної патології, який є абсолютним протипоказанням для хірургічного лікування;
- рак ендометрію з факторами несприятливого прогнозу (низькодиференційовані пухлини з великою внутріорганною протяжністю);
- резектабельні форми пухлини з морфологічно підтвердженою глибокою інвазією ендометрію або з поширенням на придатки, що суттєво погіршує прогноз захворювання.

Методика проведення поєднаного променевого лікування включає дистанційну гамма-терапію з двох протилежних полів. При цьому передбачають одночасний променевий вплив на первинну пухлину і зону регіонарного метастазування. Сумарні поглинені дози у хворих на рак тіла матки 1-ої стадії складають 30-40 Гр, 3-ої стадії – до 45 Гр. Методика внутрішньопорожнинної променевої терапії раку ендометрію джерелами високої активності передбачає підведення сумарної дози 50 Гр 10 фракціями з разовою осередковою дозою 5 Гр.

### **Гормонотерапія раку тіла матки**

Більша частина ендометріальних карцином експресує естрогенні і прогестеронові рецептори, від їх рівня залежить модулюючий ефект прогестинів, антиестрогенів, інгібіторів ароматази.

Прогестерон-позитивні пухлини в 50–70% реагують на прогестинотерапію. На жаль, первинні пухлини ендометрію з високим ризиком рецидиву

(низьке диференціювання, неендометріодні форми: серозно-папілярний або світлоклітинний рак та ін.) малочутливі до прогестеронотерапії, також як і рецидиви і метастази ендометріодного раку з початково високим і помірним ступенем диференціювання. Для подолання первинної гормонорезистентності і підвищення чутливості карциноми ендометрію до гестагенів використовують тамоксифен. Найчастіше використовують медроксипрогестерону ацетат (депо-провера) по 500 мг 2 рази на тиждень протягом 6 місяців, тамоксифен призначають по 20-30 мг щоденно.

### **Результати лікування раку тіла матки**

Аналіз результатів лікування раку ендометрію свідчить про високу ефективність на початкових стадіях комбінованої терапії, яка дозволяє досягти 5-річного виживання у 85–95% хворих з I стадією захворювання, у 65-70% – з II стадією і лише у 29% – з III стадією. Таким чином, комбінований метод лікування може бути ефективно використаний лише у 70–75% хворих на рак ендометрію з так званими операбельними пухлинами без соматичних протипоказань до хірургічного лікування.

### **Профілактика раку тіла матки**

Профилактические меры по предотвращению РТМ пока не получили должного распространения. Считается оправданным лечение бесплодия и синдрома поликистозных яичников; снижение избыточной массы тела и устранение нарушений углеводного обмена (в частности, с помощью антидиабетических бигуанидов, глитазонов и статинов); использование пероральных стероидных контрацептивов; наблюдение за женщинами, пользующимися заместительной гормонотерапией (ЗГТ) в менопаузе; наблюдение за больными раком молочной железы, длительно принимающими тамоксифен.

Обсуждается целесообразность применения с профилактической целью ингибиторов ароматазы, некоторых препаратов группы SERM, не оказывающих стимулирующего влияния на эндометрий, и нестероидных противовоспалительных средств, часть из которых способна подавлять активность ароматазы.

При формировании групп риска, наряду с ориентацией на определенные эндокринные стигматы, необходимо также иметь в виду, что при одинаковом избытке массы тела риск возникновения рака эндометрия ниже у тех женщин, которые ведут подвижный образ жизни, следят за поддержанием определенного уровня физической активности. Таким образом, существует достаточно обширный набор подходов к предупреждению рака эндометрия, базирующийся на современных представлениях о факторах риска и патогенезе заболевания, но на практике, к сожалению, реализующийся редко и, как правило, бессистемно.

## РАК ЯЄЧНИКІВ

Член-кор. АМН України, професор Думанський Ю.В.

### Вступ

Злоякісні пухлини яєчників є однією з найбільш частих причин летальних наслідків серед жінок з онкологічними захворюваннями. Сьогодні для стаціонарного лікування в 70-85% випадків госпіталізуються хворі з запущеними стадіями, що, звичайно, відбивається на віддалених результатах лікування. Отже, проблема своєчасної діагностики та ефективної тактики лікування раку яєчників(РЯ) залишається в центрі уваги онкологів.

### Захворюваність, епідеміологія

Дані епідеміологічних досліджень указують на те, що злоякісні пухлини яєчників за частотою виникнення займають 2-3 місце у структурі захворюваності. РЯ складає 4-6% серед злоякісних пухлин у жінок і посідає 7-е місце за частотою. За даними Міжнародної агенції з вивчення раку, щороку в світі реєструється понад 165 тис. нових випадків РЯ, і більше 100 тис. жінок помирають від злоякісних пухлин яєчників. Якщо питома вага РЯ в онкологічній захворюваності жінок в усіх країнах світу приблизно однакова, то частота захворюваності на 100 тис. жіночого населення значно варіює. У Європі, особливо в північних країнах і Великобританії, а також у Північній Америці, стандартизовані показники захворюваності найбільш високі (12,5 і більше на 100 тис. жіночого населення). В Японії рівень захворюваності на РЯ найнижчий у світі – 2,8 на 100 тис. жінок.

В Україні в 1999 році цей показник склав 15,8 випадків, в 2004 році також 15,8 на 100 тисяч жіночого населення. Причому, якщо в Севастополі було зареєстровано 24,9 випадків, у м. Києві – 19,1, а в Запорізькій області, відповідно, – 19,2, то в Івано-Франківській лише 12,2, а в Житомирській – 13 на 100 тис. жінок. Наведені дані з великою часткою імовірності підтверджують інформацію дослідників про те, що жінки, які проживають в містах, хворіють на злоякісні пухлини яєчників удвічі частіше, ніж мешканці сільських районів.

Віковий діапазон захворюлих на оваріальні пухлини коливається в межах 40-60 років і більше. Пік захворюваності в Україні припадає на вік 60-64 роки, де цей показник складає 44,8 випадків на 100000 жіночого населення.

Смертність від РЯ незмінно посідає перше місце серед усіх злоякісних пухлин геніталій і складає 10,5 випадків на 100000 населення. На протязі першого року, після встановлення діагнозу, в Україні помирає майже 40% пацієнток.

Наведені дані говорять про те, що РЯ є одним з найбільш поширених пухлинних процесів у жінок. Окрім цього, він належить до найбільш підступних і складних серед більшості локалізацій раку, як для сучасної діагностики, так і для вироблення тактики лікування.

Однією з основних причин, яка формує подібну думку про це захворювання, є складний ембріогенез яєчників, які на етапі свого розвитку формуються з усіх трьох зародкових листків. У зв'язку з цим, сам термін «РЯ» слід вважати збірним, тому що він включає усі злоякісні новоутворення цього органа.

### **Етіологія пухлин яєчників**

Етіологія виникнення пухлин яєчників невідома, хоча неабияку роль відіграють гормональні і генетичні фактори. Вагітність і пологи сприяють зниженню ризику виникнення захворювання, у той час як безпліддя, навпаки, – підвищенню. Застосування протягом одного року гормональних препаратів, які стимулюють овуляцію, підвищує ризик захворювання у 2 – 3 рази. Згідно з «овуляторною» теорією, ризик розвитку раку яєчників прямо пропорційний числу репарацій покривного епітелію після овуляторних циклів протягом усього життя жінки. Рак молочної залози в анамнезі підвищує ризик захворювання на пухлини яєчників у 2-4 рази. Сьогодні існують дані, які свідчать про безсумнівну роль в етіології раку яєчників генетичних факторів.

Джерелом майже усіх епітеліальних пухлин яєчників вважаються кісти, які виникають в результаті відшарування інвагінованого покривного мезотелію. Клітини у цих кістах можуть диференціюватися в бік як трубного, так і ендодерміального епітелію. Клітини герміногенних пухлин розвиваються із зародкових клітин, а стромальноклітинні пухлини яєчників – з мезенхімальних. Багато авторів, які протягом тривалого часу, займаються цим розділом онкології, однозначно зізнаються у тому, що у більшості спостережень установити початок інвазивного росту не вдається за можливе.

Хоча родинні раки яєчника досить рідкісні, їх молекулярна генетика вивчена значно краще, порівняно зі спонтанними пухлинами. Епідеміологічні дослідження дозволили виявити, що близько 10% випадків епітеліального РЯ зумовлені генетичними зміненнями, які передаються від покоління до покоління. Виділяють 2 форми родинного раку: РЯ у поєднанні з раком молочної залози (breast-ovarian cancer syndrom), на який припадає 90-95% усіх випадків спадкового раку яєчників, і синдром неполіпозного раку товстої кишки, асоційований з високою частотою виявлення родинного раку товстої кишки та раком ендометрію (5-10% ви-

падків) (Lynch syndrom I). Більшість випадків спадкового РЯ пов'язана з пошкодженнями і мутаціями гена BRCA-

Гістологічний тип пухлини яєчників є одним з провідних прогностичних факторів, який впливає на тривалість життя хворих. У той же час, визначення істинного гістогенезу пухлини, навіть для досвідчених патоморфологів, подекуди становить значні труднощі. У нашій країні використовується гістологічна класифікація пухлин яєчників, яка була розроблена співробітниками Міжнародного центру на основі пропозиції Всесвітньої федерації акушерів-гінекологів у модифікації ВООЗ.

### **Морфологічна класифікація злоякісних пухлин яєчників**

Згідно з сучасною класифікацією, виділяють такі групи пухлин яєчників: епітеліальні пухлини, пухлини строми статевого тяжа, ліпідноклітинні пухлини, герміногенні пухлини, гонадобластома, пухлини м'яких тканин, неспецифічних для яєчників, некласифіковані пухлини, вторинні (метастатичні) пухлини і, нарешті, пухлиноподібні процеси.

Найбільшу за складом і характером ураження групу становлять *епітеліальні пухлини*. До цієї групи входять серозні, муцинозні, ендометріюїдні, світло-клітинні (мезонефроїдні), змішані епітеліальні, некласифіковані епітеліальні пухлини, пухлина Бреннера і недиференційована карцинома.

До групи *пухлин строми статевого тяжа* входять гранульозо-стромальноклітинні пухлини, андробластоми, пухлини з клітин Сертолі і Лейдига, гігандробластоми, некласифіковані пухлини строми статевого тяжа.

*Герміногенні пухлини* представлені дисгерміноюю, ембріональною карциноюю, хоріонепітеліноюю, тератомою, поліембріноюю.

Решта істинних пухлин яєчників зустрічається значно рідше.

У цій класифікації представлена така різноманітність пухлин яєчників за гістотипами, які не зустрічаються ні в якому іншому органі.

Етіологія пухлин яєчників, як, між іншим, і більшості злоякісних пухлин людини, невідома. Однак, враховуючи велику їх різноманітність, можна припустити вплив великої кількості факторів, які призводять до розвитку патологічного процесу в цьому органі. У той же час, існуючих на сьогодні відомостей і непрямих доказів достатньо для припущення того, що механізм виникнення раку яєчників криється в умовах порушення гормонального балансу в системі гіпофіз-яєчники.

Установлення стадії захворювання, тобто з'ясування точного анатомічного поширення пухлини, на сьогодні є провідним моментом при виробленні тактики лікування раку яєчників.



У нинішній час при стадіюванні цього захворювання використовуються дві класифікації – за системою TNM (1997р.) і класифікація, запропонована FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique, 1997).

TNM	FIGO	Ступінь поширення
T <sub>0</sub>	–	Пухлина відсутня
T <sub>x</sub>	–	Недостатньо даних для оцінки первинної пухлини
T <sub>1a</sub>	IA	Пухлина обмежена одним яєчником, капсула не уражена, немає пухлинного розростання на поверхні яєчника
T <sub>1b</sub>	IB	Пухлина обмежена двома яєчниками, капсула не уражена, немає пухлинного розростання на поверхні яєчника
T <sub>1c</sub>	IC	Пухлина обмежена одним або двома яєчниками, супроводжується розривом капсули, наявністю пухлинного розростання на поверхні яєчника, наявністю злоякісних клітин в асцитичній рідині або змиві з черевної порожнини
T <sub>2</sub>	II	Пухлина уражає один або два яєчники з утягненням органів і стінок малого таза
T <sub>2a</sub>	IIA	Поширення і/або метастазування в матку і/або обидві труби
T <sub>2b</sub>	IIB	Поширення на інші тканини таза
T <sub>2c</sub>	IIC	Обмежена границями малого таза (IIA або IIB) з наявністю злоякісних клітин в асцитичній рідині або змиві з черевної порожнини
T <sub>3</sub> і/або N <sub>1</sub>	III	Пухлина уражає один або обидва яєчники з мікроскопічно підтвердженими метастазами за межами таза і/або метастазами в регіонарних лімфатичних вузлах
T <sub>3a</sub>	IIIA	Мікроскопічно підтверджені внутрішньоочеревинні метастази за межами таза
T <sub>3b</sub>	IIIB	Мікроскопічні внутрішньоочеревинні метастази за межами таза до 2 см у найбільшому діаметрі
T <sub>3c</sub> і/або N <sub>1</sub>	IIIC	Внутрішньоочеревинні метастази за межами таза більше 2 см у найбільшому вимірюванні і/або метастази в регіонарних лімфатичних вузлах
M <sub>1</sub>	IV	Віддалені метастази (за винятком внутрішньоочеревинних метастазів)

**Примітка:** метастази в капсулу печінки класифікують як T<sub>3</sub> стадія III; метастази в паренхіму печінки класифікують як M<sub>1</sub> (стадія IV); позитивні цитологічні знахідки у плевральній рідині розцінюються як M (стадія IV).



Необхідно відзначити значні труднощі, які виникають на визначенні меж поширення злоякісного процесу, особливо на ранніх стадіях захворювання.

Дані літератури свідчать про те, що навіть у хворих з I-II стадіями РЯ, які розцінюються клініцистами як ранні стадії, при цілеспрямованому дослідженні діагностуються мікрометастази у заочеревинні лімфатичні вузли різних локалізацій (Trimbos J.B., 2000). За даними деяких дослідників, частота ураження лімфатичних вузлів досягає майже 30%. Лапаротомія є найбільш точним методом визначення стадії раку яєчників. Із 100% хворих з I-II стадіями РЯ у 28% з передбачуваною I стадією і у 43% з передбачуваною другою – установлюються більш пізні стадії процесу. Виходячи з цього, розроблені і неодноразово модифіковані класифікації FIGO і TNM, напевне, не повністю задовольняють онкологів, тому що навіть, незважаючи на численні поправки, вони залишаються досить умовними. Складність виявлення метастазів у лімфатичні вузли пояснюється тим, що заочеревинно тільки в парааортальній зоні нараховується від 80 до 120 лімфатичних вузлів, і практично кожен з них може бути уражений мікрометастазами. Уражені пухлиною лімфатичні вузли можуть залишатися звичайного розміру, мати щільно еластичну консистенцію, бути вільно або відносно зміщуваними. Тому у хворих на РЯ з ранніми стадіями захворювання, яким була проведена операція у повному обсязі, відзначається досить високий відсоток рецидивів – 23%.

Серозний рак	21%
Муцинозний рак	10%
Ендометріоїдний рак	16%
Мезонефроїдний рак	53%

Частота рецидивів на I-II стадіях раку яєчників у залежності від гістологічної форми пухлини (Trimbos J.B., 2000):

Клінічна класифікація за системою TNM практично відповідає класифікації FIGO за винятком того, що тут виділяють такі категорії, як  $T_x$  і  $T_0$ , у решті випадків вони ідентичні.

Стан регіонарних лімфатичних вузлів у класифікації TNM визначається такими параметрами:  $N_x$  – недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів;  $N_0$  – немає ознак ураження метастазами регіонарних лімфатичних вузлів;  $N_1$  – є метастази в регіонарних лімфатичних вузлів.

### Прогностичні фактори

Клініко-морфологічні знахідки при ретельній ревізії під час лапаротомії є важливими прогностичними факторами. До клініко-морфологічних прогно-

стичних факторів можуть бути віднесені: стадія захворювання за клінічною класифікацією FIGO, гістологічний тип і диференціювання пухлини, а також обсяг невидалених пухлинних мас при циторедуктивних операціях.

**Стадія** поширення злоякісної пухлини є головним прогностичним фактором. П'ятирічне виживання хворих на РЯ ранніх стадій (IA і IB стадій) високо і помірно диференційованих форм ( $G_1$  і  $G_2$ ) перевищує 90%. П'ятирічне виживання хворих на РЯ ранніх стадій, але з прогностично несприятливими факторами знижується до 40%. На думку більшості клініцистів, до несприятливих прогностичних факторів для ранніх стадій РЯ (I-IIA) повинні бути віднесені не тільки проростання пухлиною капсули кісти або наявність пухлинних клітин в асцитичній рідині (IC стадія), але й розтин капсули пухлини при хірургічних маніпуляціях, масивні зрощення і спайки пухлини з оточуючими тканинами, а також низьке диференціювання ( $G_3$ ), світлоклітинна гістоструктура (мезонефроїдний рак), висока мітотична активність, анеуплоїдія, висока експресія мутацій гена p53. В клінічній практиці з усіх перерахованих прогностичних факторів для ранніх стадій РЯ рекомендовано виділяти групи з високим і низьким ризиком розвитку рецидивів захворювання. До групи низького ризику включені: пухлини високого диференціювання ( $G_1$ ) IA і IB стадії. До групи високого ризику віднесені: пухлини з помірним і низьким диференціюванням ( $G_{2,3}$ ) IA і IB стадій і світлоклітинного гістотипу. А також пухлини IC і IIA стадій усіх гістотипів з різним диференціюванням.

П'ятирічне виживання хворих на РЯ III стадії коливається від 15 до 20%, а при IV стадії знижується до 5% і менше.

**Обсяг залишених пухлинних мас** після циторедуктивних операцій при розповсюдженому раку яєчників залишається найбільш важливим прогностичним фактором. П'ятирічне виживання хворих на РЯ III стадії досягає 35% після оптимальних циторедуктивних операцій (обсяг залишених пухлинних мас не перевищує 1-2 см в діаметрі) з подальшою комбінованою хіміотерапією препаратами платини.

**Гістологічний тип пухлини та її диференціювання** при розповсюдженому РЯ не мають великого прогностичного значення на відміну від ранніх стадій захворювання, хоча деякі клініцисти відзначають гірший прогноз при світлоклітинних та муцинозних карциномах яєчників. **Вік** хворих, особливо при розповсюдженому РЯ, також має прогностичне значення. Медіана виживання хворих, які молодші 65 років, на 2 роки більше, ніж у хворих, старших 65 років. Не останнє значення має також загальний клінічний статус хворої з дисемінованим РЯ до моменту початку лікування.

Крім того, сучасні молекулярно-генетичні дослідження вказують на прогностичне значення онкогенів (*her-2/neu*, *p21*), супресорних генів (*p53*, *p16*, *pRB*) і показників лікарської інтуїції (*Pgr*, *LRP*, *MRP*, *GST*, *BAX*), які, на жаль, ще не мають широкого клінічного застосування.

Вибір варіанта комбінованого лікування РЯ багато в чому залежить від виявлених клініко-морфологічних прогностичних факторів захворювання.

### **Хірургічна анатомія яєчників**

Яєчники (*ovarium*) – парне утворення, розміром 2,5x1,5x1,0 см. Вони мають матковий кінець, до якого прикріплюється власна зв'язка яєчника (*lig. ovarii proprium*), фіксуюча його до маткового кута. По ходу цієї зв'язки розташовуються анастомози між яєчником і матковою артеріями. До верхнього, або трубного, кінця яєчника фіксується підвішуюча зв'язка яєчника. У яєчника розрізняють два краї: передній, фіксований до широкої зв'язки матки, і задній - вільний, повернений у напрямку прямої кишки. Яєчник має дві поверхні – медіальну, яка повернена в порожнину таза і стикається з тазовими органами, і латеральну, повернену до стінки таза. Зовнішній покрив яєчника утворений зародковим епітелієм, а не очеревиною, що зумовлює матовість яєчника. Прилягає яєчник до бокової стінки таза трохи нижче від входу в малий таз. Тут, поблизу біфуркації загальної клубової артерії, утворюється заглиблення – яєчникова ямка (*fossa ovarica*).

Кровообіг яєчника здійснюється яєчником артерією, яка бере початок від аорти на рівні L1 хребця, а також яєчником гілкою маткової артерії. Судини яєчника з'єднуються між собою. Відтік венозної крові здійснюється у нижню порожнисту вену, лімфовідтік – в аортальні і клубові лімфатичні вузли.

Іннервація здійснюється гілками матково-піхвового сплетіння.

### **Клініка раку яєчників**

Клінічна картина РЯ дуже неспецифічна. Пов'язано це, у першу чергу, з великою варіабельністю злоякісних пухлин яєчників, об'єднаних загальним терміном «рак». Симптоми захворювання, як правило, з'являються лише при значному розповсюдженні процесу. Виняток складають злоякісні новоутворення строми статевих органів. У цьому випадку гормональні зрушення при гормонально активних пухлинах характеризуються гіперестрогенізмом або андрогенізацією.

У той же час, клінічна картина, незалежно від морфологічної форми пухлини, має і багато спільного. Наприклад, на перших етапах розвитку пухлини можуть бути рухомими, але згодом, по мірі зростання, вони цю здатність втрачають.

До найбільш ранніх симптомів, тих, що часто зустрічаються при злоякісних пухлинах яєчників, належать больові відчуття. Останні мають досить широкий діапазон інтенсивності: від легкого, який позначається хворими як потягування внизу живота, до вираженого, котрий потребує прийому анальгетиків. Іноді хворі відзначають тяжкість внизу живота. У ряді випадків болі в черевній порожнині не мають чіткої локалізації, або не характерні для даного захворювання. Вони можуть припинятись на більш чи менш тривалі проміжки часу. Відомі приклади, коли захворювання уперше проявлялося раптовими гострими болями в результаті перекручення ніжки пухлини або розриву її капсули. У цьому випадку хворим показано термінове хірургічне втручання.

До числа досить ранніх, але відносно рідкісних симптомів РЯ належить розлад сечовипускання або порушення акту дефекації. Механізм цих симптомів досить простий – тиск пухлини, розташованої вперед або назад від матки, на відповідні структури. Першим симптомом може бути також стрімке збільшення живота у розмірах. У цьому випадку хворі відзначають утруднене дихання, швидке насичення їжею під час їди.

До симптомів, характерних для запущеного пухлинного процесу, належать погіршення загального стану, швидке стомлення, схуднення, задишка. Больовий синдром, виражений більш яскраво, частіше відзначається здуттям кишкового. Це пов'язано з великим обсягом пухлини, виникненням метастазів у сальнику і по вісцеральній очеревині, які утруднюють відходження калу, газів, накопичення асцитичної рідини, виникненням гідротораксу. Прогресуванню пухлини іноді сприяє підвищення температури тіла, пов'язане з частковим розпадом зростаючих пухлинних вузлів, дегенеративними змінами. Дослідження периферичної крові дозволяє виявити лейкоцитоз і збільшення ШОЕ. Ці ознаки також зумовлені виникаючими у пухлині осередками некрозу і запалення. *Асцит і гідроторакс*, як правило, є сигналом великої дисемінації злоякісного процесу.

**Метастазування РЯ.** Частота метастазування РЯ у різні органи коливається від 52 до 93% і залежить, головним чином, від гістологічної структури пухлини яєчників. При епітеліальних пухлинах яєчників спостерігається надзвичайно швидка і масивна дисемінація по вісцеральній і парієтальній очеревині малого таза і черевній порожнині. На 2-му місці за частотою метастазування стоїть великий сальник 60-80%, з розвитком асциту, на початкових стадіях серозного, на пізніх стадіях – геморагічного, на 3-му – лімфатичні вузли. У першу чергу і найчастіше уражаються регіонарні для яєчників парааортальні лімфатичні вузли на рівні поперекових хребців (15-20%). При герміногенних пухлинах і стромі статевого тяжа більш поширеним шляхом метастазування є лімфогенний.

### **Розрізняють три типи розповсюдження раку яєчників:**

1. Безпосередній ріст пухлини з проростанням капсули і переходом на сусідні органи. Ракова пухлина може проростати у просвіт прямої кишки, в надпівхову частину шийки матки. При міжзв'язковому розташуванні пухлини – у клітковину малого таза і в зону клубових судин.

2. Дисемінація процесу по очеревині і, в першу чергу, ураження тазової очеревини (прямокишково-маткове заглиблення і широкі зв'язки), потім сальника, очеревини кишковика і парістальної очеревини.

3. Розповсюдження по течії лімфи: спочатку в парааортальні, потім у заочеревинні лімфатичні вузли, далі – у головну лімфатичну протоку. В процес утягується лімфатична система верхнього відділу черевної і плевральної порожнин, надключичні і шийні вузли, переважно лівосторонні.

Досить часто метастази виникають у глісоновій капсулі печінки і піддіафрагмальному просторі. Метастази в кістковий мозок трапляються у 30% хворих з I-III стадіями захворювання. У цієї категорії хворих значно частіше (70%) виникають рецидиви захворювання, порівняно з хворими, в яких ураження кісткового мозку виявлено не було (40%).

Почасти виникає метастатичний плеврит. Відносно рідко розвиваються метастази в печінку, легені, інші органи, хоча можливе виникнення метастазів у легені через багато років після операції.

Рецидив РЯ частіше локалізується в зоні малого таза.

### **Діагностика пухлин яєчників**

З урахуванням клінічних проявів, процес розпізнання злоякісних пухлин яєчників у за давненій стадії не становить значних труднощів. Однак саме те, що злоякісні пухлини яєчників діагностуються здебільшого в за давнених стадіях, і обумовлює незадовільні результати лікування. Підтвердженням сказаному служить той факт, що 1995 року в нашій країні 3-ю стадію захворювання виявлено у 40,1% первинних хворих, а 4-у, відповідно, у 27,2%. У зв'язку з цим охоплення хворих радикальним лікуванням склало лише 25,2%, а однорічна летальність – 37,4%. Вивчення причин запущеності показало, що більш ніж у чверті випадків прогання вчасного лікування відбувається через провину самої хворої і більш ніж у третини випадків – через провину лікарів.

Досить велика частина хворих звертається до лікаря протягом першого місяця після появи симптомів захворювання, однак майже 75% з них вже при первинному огляді мають 3-4 стадії.

Ці дані свідчать про те, що основною задачею діагностики є активне виявлення хворих, ще до початку виникнення симптомів захворювання.

Постановка питання про активне виявлення початкових стадій злоякісних пухлин яєчників, а також проліферуючих їх форм цілком правомірна, але в той же час слід зазначити, що на сьогодні бракує універсального методу діагностики, який би дозволяв з високим ступенем вірогідності поставити діагноз.

Коли говорять про своєчасну діагностику, мають на увазі цілий комплекс діагностичних заходів, проведення яких сприяє виявленню початкових стадій РЯ.

При проведенні профілактичних оглядів дуже важливо не тільки прагнути виявити хворих з пухлинами яєчників, але також і жінок, які можуть бути віднесені до груп підвищеного ризику із захворювання на пухлини яєчників.

Важливе значення у системі обстеження жінок, з метою виявлення ранніх стадій і проліферуючих форм пухлин яєчників, має правильно і цілеспрямовано зібраний анамнез. При цьому слід пам'ятати, що симптоматологія захворювання може бути або дуже мізерною, або взагалі відсутньою.

Схема збору анамнезу при підозрінні на пухлину яєчників виглядає таким чином:

1. Наявність скарг, точна їх характеристика.
2. Зміни загального стану за останній час (легка слабкість, відсутність апетиту, швидка стомлюваність, зниження працездатності, млість, адинамія).
3. Менструальна функція (перша менструація, вік, у якому вона з'явилась, чи зразу установилась, тривалість, інтервали, об'єм втрати крові, болісність, регулярність циклу протягом усього життя, тривалість циклу).
4. Початок статевого життя, регулярність, характер *libido*. Чи використовуються контрацептиви. Які саме?
5. Дітородна функція (загальне число вагітностей і пологів, їх перебіг і характер, число абортів, строки і характеристика кожного). Якщо вагітності не було – з'ясувати причину безпліддя.
6. Перенесені гінекологічні захворювання (які, коли, зв'язок їх з пологами та абортами). Характер проведеного лікування. Операції (коли, які, з якого приводу, їх завершення).
7. Спадковість.

Після ретельно зібраного анамнезу приступають до гінекологічного дослідження, яке виконується за допомогою дзеркал з подальшим дворучним вагінально-ректально-черевностінковим дослідженням.

Важливо підкреслити значення саме такого дослідження, тому що саме таким чином вдається, при наявності злоякісної пухлини яєчників, визначити метастатичні пухлинні вузли, які локалізуються в матково-прямокишковому просторі. Крім цього, даний спосіб дослідження дозволяє здійснити



ретельну ревізію параметрального простору з обох боків, через які досить часто удається визначити нижній полюс пухлини яєчника.

В процесі огляду з'ясовується відношення пухлини до матки, прямої кишки, інших оточуючих тканин та органів. Необхідно також установити характер поверхні пухлини, її консистенцію, розміри, визначити, якщо це має місце, наявність вільної рідини у черевній порожнині і грудній клітці. Обов'язковій пальпації підлягає зона великого сальника, який, при наявності злоякісної пухлини яєчників, може видаватися горбистим або з дрібнозернистою поверхнею. Це свідчить про метастатичне його ураження.

Дані пальпації слід зіставити з віком хворої, характером менструальної функції, скаргами та анамнезом. Це дозволить більш правильно їх інтерпретувати і провести диференціальну діагностику.

У тому випадку, коли вільна рідина в черевній порожнині не визначається, метастази в малому тазу чітко не пальпуються, немає метастатичного ураження великого сальника, скарги у хворої або відсутні, або досить непевні, а пухлина яєчника невелика, рухома, з гладкою поверхнею, і консистенція її однорідна, питання про уточнення діагнозу стоїть досить гостро.

Тут мусить бути використаний увесь набір необхідних додаткових методів дослідження, який дозволить скласти програму лікування, адекватну розповсюдженню пухлинного процесу і загальному стану хворої.

На даний час **цитологічний метод** дослідження у хворих зі злоякісними пухлинами яєчників широко використовується з метою морфологічної верифікації клінічного діагнозу. Висока ефективність даного дослідження для визначення ступеня розповсюдження пухлинного процесу, як контролю за ефективністю проведення комбінованого лікування, що включає і лікарську терапію, а також для контролю за станом клінічної ремісії у хворих після радикального лікування. Неабияке значення цитологічне дослідження має і при виявленні розвитку рецидиву захворювання.

Матеріалом для цитологічного дослідження може служити будь-який клітинний субстрат, узятий як під час обстеження, так і під час хірургічного втручання. У той же час, максимальну інформативність, за даними літератури, має асцитична або плевральна рідина, а також пунктат з пухлинної тканини. Взяття й дослідження саме цього матеріалу дає змогу встановити наявність клітин злоякісної пухлини вдається в 70-90% випадків.

Велике значення приділяється аналізу так званих мазків-відбитків, які підлягають терміновому цитологічному дослідженню під час виконання первинної циторедуктивної операції, а також операції типу second look.

**Мазки-відбитки** беруться з ділянок найчастішої локалізації метастазів раку яєчників: очеревини малого таза і його бокових стінок, поверхні великого



сальника, капсули печінки, поверхні діафрагми, поверхні яєчників, уражених пухлинним процесом. Після операції, під час вивчення секційного матеріалу, мазки-відбитки можна взяти з поверхні розрізу пухлини.

У випадку, коли цитологічний метод використовується для визначення ступеня розповсюдження пухлинного процесу перед початком лікування, матеріалом для дослідження може служити аспірат з порожнини матки (пухлинні клітини потрапляють з черевної порожнини по маткових трубах в порожнину матки, особливо при асциті), пунктат пахових лімфатичних вузлів.

У цілому слід відзначити, що цитологічне дослідження як метод діагностики раку яєчників, а також як спосіб контролю за ефективністю лікування, володіючи високою інформативністю, посідає одне з провідних місць.

Підтвердженням сказаному служать літературні дані про те, що як це не парадоксально, але в 30% хворих з 4-ою стадією захворювання пухлинні клітини при цитологічному дослідженні не виявляються. У той же час у такої ж кількості хворих з 1-2 стадією в мазках-відбитках пухлинні клітини знаходять.

Традиційними методами, які ще й сьогодні використовуються в діагностиці раку яєчників, є **рентгенографія органів грудної клітки або КТ, рентгенографія органів шлунково-кишкового тракту**, які дозволяють виявити метастази в легенях, а також підтвердити або виключити метастатичний плеврит, уточнити характер пухлинного процесу.

Виявлення рідини у плевральній порожнині хворої на рак яєчників значно ускладнює подальший перебіг захворювання і свідчить про запущеність пухлинного процесу.

Рентгенологічне дослідження органів шлунково-кишкового тракту є обов'язковим, оскільки дозволяє уточнити характер пухлини яєчників. Досить часто в жінок наслідком запущеного пухлинного процесу шлунка є метастази в яєчники – метастази Крукенберга.

До плану дослідження обов'язково повинна бути включена і **рентгенографія товстої кишки**, яка допомагає виключити первинну пухлину кишки, а також з'ясувати взаємовідношення органів малого таза. Даному дослідженню повинна передувати **ректороманоскопія**, яка дає можливість оцінити стан слизової оболонки прямої і сигмовидної кишок.

У ряді випадків провідним симптомом раку яєчників є часткова і повна кишкова непрохідність. У цьому випадку рентгенологічне дослідження (оглядова рентгенографія органів черевної порожнини) дозволяє виявити чаші Клойбера.

Як правило, подібна симптоматологія відзначається у хворих при запущених стадіях раку яєчників. У зв'язку з цим слід намагатися ліквідувати ці

явища консервативними способами, тому що практично в усіх хворих вони обумовлені вираженим спайковим процесом, пов'язаним з канцероматозом пухлини по очеревині, брижі тонкої і товстої кишки і, що найголовніше, по самій серозній оболонці кишковика. Подібне розповсюдження пухлини робить недоцільними спроби роз'єднання спайок, накладення обхідних анастомозів або формування кишкової строми, тому що це не призведе до розв'язання кишкової непрохідності.

Досить широко в нинішній час для визначення меж поширення пухлинного процесу використовують *ультразвукове дослідження і комп'ютерну томографію*. Пов'язано це з тим, що анатомопографічні особливості малого таза, обмеженого кістками тазового кільця, міцними зв'язками і розвинутою мускулатурою, утруднюють процес розпізнавання пухлин цієї зони загальноприйнятими рентгенологічними методами.

При злоякісних пухлинах яєчників ультразвукове дослідження дозволяє виявити неправильну форму цих органів. Межі між пухлиною і сечовим міхуром мають неоднакову ширину. При інфільтративному рості стінки пухлини визначити складно. Відзначається її фіксований взаємозв'язок з іншими органами малого таза. Внутрішня структура злоякісних новоутворень відрізняється значним поліморфізмом.

Ультразвукове дослідження дозволяє більш точно міркувати про макроструктуру пухлин і пухлиноподібні утворення придатків матки і, зокрема, про макроструктуру злоякісних пухлин яєчників. Однак досі не з'ясована залежність ультразвукового зображення від макроскопічної будови пухлин яєчників.

Арсенал діагностичних заходів, придатних для ранньої діагностики раку яєчників, за останні роки досить інтенсивно збільшується. Найбільш перспективними у цьому плані слід визнати імунологічні методи, за допомогою яких можливе визначення пухлинних маркерів.

Як правило, *СА-125* присутній в амніоні та ембріональній тканині і в той же час відсутній у нормальній тканині яєчників. У більшості хворих на рак концентрація цього антигену в плазмі крові значно підвищується, перевищуючи нормальні показники в десятки разів.

Крім СА-125, в онкогінекології з успіхом застосовується РЕА (раково-ембріональний антиген), АФП (L- фетопротейн) та ряд інших маркерів, зокрема КЕА (карцино-ембріональний антиген), кислий глікопротеїн, ГТП (галактозилтрансфераза), плацентарна лужна фосфатаза, плацентарний лактоген та інші.

Вивчення рівня кількості цих маркерів слугує підґрунтям для ранньої діагностики раку яєчників у групі підвищеного ризику, тобто може

використовуватись для проведення скринінгу. Однак основна задача, яка переслідується при вивченні пухлинних маркерів, – це підвищення точності визначення клінічної стадії захворювання, оцінка ефективності проведеного лікування, моніторинг субклінічних процесів після закінчення комбінованого лікування, розпізнавання рецидивів захворювання.

Імунологічні методи приваблюють також тим, що вони практично не шкідливі, можуть бути використані при проведенні масових профілактичних оглядів з метою відбору контингентів для подальшого диспансерного спостереження та обстеження.

### **Лікування раку яєчників**

Рак яєчників є, мабуть, єдиною формою злоякісного новоутворення, при якій виправдане видалення пухлинних мас будь-якого розміру. Це сприяє успішному додатковому лікуванню, тому що від розмірів залишкової пухлини залежить прогноз захворювання.

Основоположним принципом, на якому базується терапія хворих на РЯ, є комбіноване і комплексне лікування.

При цьому використовуються хірургічне втручання, променева терапія, хіміотерапія і гормонотерапія. План лікування залежить від ступеня поширення процесу, його особливостей і стану захворілої.

**Хірургічне втручання** при РЯ є не тільки лікувальним заходом, але й заключним етапом діагностики.

На сьогодні оперативні втручання, які використовуються у лікуванні РЯ, підрозділяються на декілька груп. Такий розподіл пов'язаний, у першу чергу, з розповсюдженням пухлинного процесу в черевній порожнині і загальним станом хворих.

Виділяють **первинні і вторинні циторедуктивні операції, а також повторні (second look) і паліативні хірургічні втручання.**

Первинна циторедуктивна операція передбачає максимальне видалення маси пухлини на першому етапі лікування раку яєчників.

У ряді випадків, коли пухлину не можна видалити під час первинної операції, циторедукція проводиться після того, як ефект навіть після одного курсу хіміотерапії досягає максимуму, і це дозволяє видалити пухлинні маси в максимальному обсязі. Таке хірургічне втручання називається **інтервенційною циторедукцією.**

Вторинна операція переслідує ті ж цілі, що й первинна, але проводиться у хворих, в яких залишаються пухлинні маси після того, як завершено увесь

первинний цикл (тобто декілька курсів хіміотерапії) або при наявності рецидивів пухлини.

**Паліативні хірургічні втручання** спрямовані на усунення ускладнень, пов'язаних з перебігом пухлинного процесу. Ускладненням, яке найчастіше зустрічається при давньому пухлинному процесі, слід вважати часткову або повну кишкову непрохідність.

**Повторні хірургічні втручання *туну second look*** виконуються у хворих, яким проведено повний курс лікування за радикальною програмою і в яких немає клінічних ознак продовження захворювання. Мета цих операцій – ревізія органів черевної порожнини, а при наявності рецидивів пухлини, які клінічно себе не проявляють – видалення останніх у максимальному обсязі. У разі виконання операцій такого характеру обов'язковим є проведення біопсії не менш ніж із 20-40 різних ділянок, а також узяття промивних вод для цитологічного дослідження на наявність атипових клітин.

Деякі спеціалісти досить негативно ставляться до операцій типу *second look*, маючи на увазі етичну сторону проблеми. Американські онкогінекологи однозначно висловлюють думку про те, що такі хірургічні втручання можуть проводитися лише у тому випадку, коли очікується, що вони змінять подальшу тактику лікування.

Виконання операції на першому етапі лікування дозволяє, якщо і в неповному обсязі видалити усі осередки пухлини, то хоча б основний їх масив, що сприяє значному підвищенню ефективності подальшого лікарського лікування.

З огляду на те, що основною вимогою до радикальної операції – є абластичність, найчастіше при раку яєчників виконується екстирпація матки або надпівхова ампутація матки з резекцією сальника. Двостороннє видалення придатків пов'язане з тим, що візуально визначити інтактність зовні незміненого яєчника, при пухлинному ураженні протилежного, практично неможливо.

Додатково, навіть на початкових стадіях захворювання, обов'язковою є резекція сальника у зв'язку з тим, що останній у більшості хворих утягується в пухлинний процес при подальшому розповсюдженні пухлини.

При РЯ пухлинні клітини, безумовно, чутливі до хіміотерапії. Пов'язано це в першу чергу з тим, що відносно більшості злоякісних пухлин епітеліальної природи, а саме при такій формі, лікарське лікування найбільш ефективно і застосовується найбільш широко.

**Лікарське лікування** хворих з різними формами злоякісних пухлин яєчників зазвичай планується комплексно, у сполученні з хірургічним втручанням, у ряді випадків із залученням променевої терапії. План лікування, як правило, повинен бути складений на етапі установлення діагнозу і визначення меж поширення пухлинного процесу.

## **I стадія раку яєчників**

При пограничних пухлинах яєчників I стадія захворювання зустрічається в 90% спостережень. Під час лапаротомії виконується резекція або одностороння овариєктомія (аднексектомія), обов'язково біопсія контрлатерального яєчника і видалення великого сальника. При підтвердженні пограничної пухлини яєчників післяопераційна хіміотерапія, як правило, малоефективна.

При високодиференційованих пухлинах IA, B стадій зазвичай виконується екстирпація матки з придатками, видалення великого сальника, біопсія очеревини (не менше 10 зразків), особливо із зони малого таза і піддіафрагмальної поверхні, змиви з черевної порожнини. У випадку підтвердження IA стадії серозного, високодиференційованого раку жінкам, які бажають зберегти дітородну функцію, може бути виконана одностороння аднексектомія, біопсія контрлатерального яєчника, резекція великого сальника, ревізія заочеревинних лімфатичних вузлів. Щадний обсяг операції накладає на хірурга велику відповідальність, тому що досить багато припускається діагностичних помилок на усіх етапах спостережень за хворою. У зв'язку з цим, такі пацієнтки постійно повинні знаходитись під суворим контролем (УЗД, СА125). Додаткове лікування – ад'ювантна хіміотерапія у більшості клінік світу зазвичай не проводиться, хоча, за нашими даними, післяопераційна лікарська терапія навіть у монорежимі забезпечує підвищення п'ятирічного виживання на 7-9%. При решті гістологічних форм РЯ IA-B стадій надійнішим є проведення радикальних операцій. За зведеними даними, 5-річне виживання при високодиференційованому мезонефроїдному раку I стадії складає 69%, при серозному – 85%, при муцинозному – 83%, при ендометріоїдному – 78%, а при недиференційованій формі – 55%. Тому даному контингенту хворих після виконаної радикальної операції рекомендується ад'ювантна монохіміотерапія або поліхіміотерапія.

Усім хворим з помірно- або низькодиференційованими пухлинами IA-B-C стадій показана операція – екстирпація матки з придатками, видалення великого сальника з подальшими курсами поліхіміотерапії, не менше 6 курсів.

Значно більше проблем перед клініцистами виникає при лікуванні пацієнтів з розповсюдженими стадіями захворювання. Сьогодні ні в кого не виникає сумнівів стосовно необхідності у застосуванні неоад'ювантних комбінованих або комплексних лікувальних заходів для цих хворих. У той же час окремі моменти і деталі цього лікування суперечливі у зв'язку з великою кількістю думок різних дослідників, які торкаються тактики, схем хіміотерапії, етапності, тривалості лікування.

## II стадія раку яєчників

При II стадії РЯ усім пацієнткам показане видалення усієї пухлини або її більшої частини (екстирпація матки з придатками, резекція великого сальника, видалення усіх пухлинних осередків). У разі відсутності видимих пухлинних осередків поза тазовою зоною і планування подальшої хіміотерапії всеодно потрібна процедура стадіювання, хоча можливий вибір лікування не впливає на виживання. При клінічній відсутності «залишкового захворювання» необхідно проводити ревізію органів черевної порожнини, біопсію з поверхні діафрагми, тазової зони, очеревини поза зоною таза, необхідне також гістологічне дослідження тазових і парааортальних лімфатичних вузлів. У подальшому планується променева терапія на залишкову пухлину і проведення 6-7 курсів поліхіміотерапії з інтервалами у 3 тижні.

У післяопераційному періоді проводяться курси лікування за такими схемами:

1. При залишковій пухлині менше 2 см.

Системна хіміотерапія:

ТР (паклітаксел (таксол) + цисплатин або карбоплатин);

СР (циклофосфан + цисплатин);

СС (циклофосфан + карбоплатин).

Тотальне опромінення черевної порожнини і таза (при залишковій пухлині малого таза не менше ніж 0,5 см).

Інтраперитонеальне введення 32Р (при пухлинних залишках менш ніж 1 мм) використовується рідко, через частий розвиток кишкової непрохідності як ускладнення.

2. При залишковій пухлині більше 2 см.

Комбінована хіміотерапія:

ТР (паклітаксел (таксол) + цисплатин або карбоплатин);

СР (циклофосфан + цисплатин);

СС (циклофосфан + карбоплатин).

## III стадія раку яєчників

Первинна циторедуктивна операція є стандартом допомоги при розповсюдженому РЯ, особливо при III стадії захворювання, і включає екстирпацію матки з придатками, оментектомію, видалення максимально можливо-го обсягу пухлинної тканини. З позиції біологічних характеристик пухлинного росту, первинна циторедуктивна операція може виявитись «не зовсім коректною процедурою». Однак існують докази того, що обсяг пухлинних залишків і виживання хворих знаходяться у зворотній пропорційній залежності. За літературними даними, середнє виживання хворих з оптимальною циторедукцією склало 39 місяців, а у хворих з субоптимальною циторедук-



цією – 17 місяців. Однак дані ретроспективних досліджень виявили, що у хворих з початково великою пухлиною, яким удалося провести оптимальну циторедукцію (обсяг залишкової пухлини менше 1 см), показники виживання нижчі, ніж у пацієнок з невеликим обсягом пухлинної тканини. В ретроспективному дослідженні виживання хворих із залишковою пухлиною менше 2 см було вище від виживання хворих з залишковою пухлиною більш ніж 2 см. Рандомізоване дослідження виявило збільшення середнього виживання на 8 місяців у хворих з залишковою пухлиною до 2 см при інтраперитонеальному введенні цисплатину і циклофосфану, порівняно з хворими, яким хіміотерапія за такою схемою не була проведена системно. Однак інтраперитонеальна хіміотерапія не показана хворим, в яких при первинній лапаротомії був виявлений виражений спайковий процес, оскільки зрощення очеревини утруднюють доставку хіміопрепаратів до пухлинної тканини. На разі вивчається роль первинної інтраперитонеальної хіміотерапії, яка містить паклітаксел. Поки що не одержано даних, які б підтверджували покращання показників виживання при радикальних операціях, коли для досягнення повної циторедукції виконується видалення ділянок очеревини і резекція кишковика.

Вивчаючи значення послідовності комбінованого і комплексного лікування при III-IV стадіях раку яєчників, вчені вже давно дійшли висновку, що варіант «операція + хіміотерапія» значно покращує виживання пацієнок у порівнянні з такими показниками при проведенні на першому етапі лікування лікарської терапії. Це можна пояснити і теоретично:

- ефективність застосування фармакологічних препаратів підвищується з видаленням максимальної пухлинної маси зі слабким кровотоком;

- ефективність хіміопрепаратів корелює з високою метастатичною активністю малих пухлин;

- найменші залишкові пухлини потребують меншої кількості курсів хіміотерапії;

- видалення основної маси пухлини забезпечує покращання імунної системи пацієнок;

- разом з пухлинною масою видаляються і фенотипово резистентні клітини.

Для солідних новоутворень характерний мізерний кровотік, що викликає зниження концентрації фармпрепарату в пухлинній тканині і, відповідно, ефективність проведеного лікування. Особливо це проявляється в центральних частинах пухлини, де часто бувають великі некрози, пов'язані з порушенням трофіки тканин.

Для максимального ефекту більшості фармакологічних агентів необхідна фракція швидкозростаючих клітин. Тому при видаленні основної



маси малочутливих до хіміотерапії клітин залишаються більш чутливі невеликі осередки (дисемінати), які володіють високою здатністю міто-тичного пулу.

При III стадії  $^{32}\text{P}$  використовують рідко (у разі залишку пухлини не більше 1 мм), причому відзначають велику кількість променевих пошкоджень кишки в багатьох роботах зарубіжних авторів.

#### **IV стадія раку яєчників**

Роль циторедуктивних операцій при IV стадії за FIGO суперечлива, але хворі з тільки плевральним випотом, метастазами у надключичні лімфатичні вузли або одиничними шкірними метастазами можуть лікуватися так, як при III стадії захворювання, і їм може бути показана надпихова ампутація або екстирпація матки з придатками, оментектомія. У разі неможливості здійснити даний обсяг операції, необхідне видалення пухлини або її частини з оментектомією, або ж таким хворим виконуються симптоматичні операції з приводу кишкової непрохідності, затримки сечі та інших ускладнень. Не показані надпихова або екстирпація матки з придатками та оментектомія хворим з метастазами в печінку і легені.

З іншого боку, неоад'ювантна хіміотерапія є альтернативою лікування цієї категорії хворих. При лікуванні хворих з IV стадією РЯ променева терапія практично не використовується, останнім часом з'явилися літературні дані про вивчення можливостей системної променевої терапії, з урахуванням переконливих результатів, одержаних внаслідок проведення такого лікування у хворих з розповсюдженими злоякісними новоутвореннями інших локалізацій.

На сьогоднішній день зрозуміло, що на ефективність лікування РЯ, у тому числі і хіміотерапевтичного, впливає ціла низка факторів. Провідними з них є стадія захворювання, гістологічна форма пухлини, ступінь диференціювання пухлинних клітин, маса пухлини і тощо. У той же час вибір способу цитостатичного лікування, безумовно, залежить від поставленої мети, яка може бути спрямована або на повне вилікування, або на полегшення симптомів захворювання і зменшення страждань хворої.

У тому випадку, коли мова йде про паліативну терапію і коли лікар лише намагається полегшити тяжкість перебігу захворювання, використовується щадний підхід, за якого токсичність лікування не повинна перевищувати ефективність. Діаметрально протилежною виглядає тактика лікування, коли мова йдеться про повне вилікування або тривалу ремісію. Тут допустиме агресивне, токсичне лікування.

З кінця 40-х років, коли до схеми лікування РЯ уперше почали вводити алкілюючі цитостатики (циклофосфан, тіотек та ін.), минуло досить багато часу.

За цей період арсенал, яким користуються онкологи, значно розширився. Слід зазначити, що й зараз трапляються випадки, коли використання тільки моно-хіміотерапії алкілюючими агентами дає змогу вилікувати хворих.

Численні порівняльні дослідження показали, що поліхіміотерапія більш ефективна і забезпечує більший відсоток повних регресій, ніж моно-хіміотерапія. На разі ефективність різних режимів комбінованої хіміотерапії складає приблизно 50-80%.

### **Променева терапія раку яєчників**

Ще й сьогодні показання до променевої терапії при РЯ суперечливі. Як правило, променева терапія хворих застосовується як додатковий метод впливу з метою ліквідації одиничних метастазів, рецидивів у зоні малого таза і параметральної клітковини. Багато дослідників схиляються на користь післяопераційної променевої терапії з опроміненням таза і черевної порожнини при 2-3 стадії, інші стверджують, що опромінення показано хворим з ранніми стадіями, навіть у випадку виконання радикальної операції. Крім того, робляться спроби комбінованого лікування з включенням променевої і хіміотерапії у первинно неоперабельних хворих. За даними більшості дослідників, променева терапія у комплексному лікуванні РЯ вважається виключно доцільною як з профілактичною, так і з лікувальною метою, оскільки сприяє значному розповсюдженню безрецидивного періоду і підвищенню якості життя.

В Донецькому обласному протипухлинному центрі тактика комбінованого лікування ранніх стадій раку яєчників полягає в оперативному втручанні, яке включає надпівову ампутацію (екстирпацію) матки з придатками і резекцію сальника з подальшою ад'ювантною хіміотерапією. Питання зменшення зазначеного обсягу оперативного втручання вирішується індивідуально у молодих жінок з пограничними пухлинами і пухлинами Іа стадії.

У разі поширеного пухлинного процесу, асцити, лікування починається з неоад'ювантної хіміотерапії з подальшим оперативним втручанням. Кратність курсів хіміотерапії визначається індивідуально в залежності від її клінічної ефективності і з урахуванням імунологічних показників. Для цих цілей у клініці розроблено метод ендолімфатичного введення хіміопрепаратів (у т.ч. препаратів платини) і метод імунологічного моніторингу на основі LAI-тесту.

Хворим, яким виконана циторедуктивна операція (незважаючи на її обсяг), як правило, проводиться 6 і більше курсів ад'ювантної хіміотерапії.

При пухлинах, які супроводжуються вираженим асцитом, виконується лапароцентез, дренажування черевної порожнини для цитологічного дослідження асцитичної рідини в динаміці і в/черевне введення хіміопрепаратів також під контролем LAI-тесту.

## Профілактика раку яєчників

Профілактичні заходи при раку яєчників включають масові профілактичні огляди жінок для виявлення різної патології придатків матки з використанням УЗД, комп'ютерної томографії, лапароскопії, ретельне обстеження хворих з хронічними запальними захворюваннями матки і яєчників, детальне обстеження хворих, які відносяться до групи підвищеного ризику виникнення раку яєчників, своєчасне лікування жінок з доброякісними пухлинами яєчників.

До групи підвищеного ризику більшість дослідників відносять жінок з порушенням статевого диференціювання, з пухлиноподібними утвореннями в малому тазу, які мають професійну шкідливість, а також жінок, в анамнезі яких: пізнє настання менархе, аменорея у фертильному віці, безпліддя, ранній клімакс та менопауза, гіпоменструальний синдром.

Скринінг-методами для виявлення раку яєчників слід вважати анамнез, бімануальне і ректовагінальне дослідження, УЗД з трансвагінальним датчиком, визначення пухлинних маркерів.

В основі профілактики РЯ лежать досягнення онкології у вивченні причин виникнення і закономірностей розвитку пухлин яєчників. Виділяють **первинну і вторинну профілактику раку яєчників**.

Комплекс заходів, спрямованих на попередження виникнення захворювання, називається **первинною профілактикою**.

На сьогодні бракує ефективних скринінгових програм щодо активного виявлення злоякісних пухлин яєчників, у зв'язку з цим жінкам з «звичайним» ризиком розвитку цієї нозологічної форми захворювання достатньо бімануального огляду гінеколога з обов'язковою оцінкою стану ректовагінальної перегородки, УЗД малого таза і визначення рівня СА 125. Пацієнткам, в анамнезі яких значиться родинний рак яєчників, необхідно проводити генетичне тестування для визначення мутацій BRSA-1 і BRSA-2. У зв'язку з цим важливо також відзначити значення нормалізації основних фізіологічних функцій організму жінок – збереження гормональної рівноваги. Ризик виникнення найбільш поширених серед них пухлин підвищується за будь-яких порушень, пов'язаних з їх дітородною функцією. Це – надто ранній або пізній початок статевого життя, його нерегулярність, аборти, ранні або пізні пологи, прийом гормональних протизародкових засобів, відмова від годування груддю або дітонародження, спадковість. Первинна профілактика раку яєчників полягає в корекції ановуляції і гіперстимуляції овуляції (наприклад, при потужності стероїдної контрацепції у жінок, які старші 40 років). Вагітність і пологи здатні знижувати ризик виникнення

раку яєчників; відмова від гормональних препаратів, стимулюючих овуляцію, також забезпечує зниження ризику виникнення раку яєчників. Активне виявлення факторів ризику захворювання раку яєчників, а також виявлення та активне спостереження групи ризику щодо захворювання на пухлини яєчників.

Основою профілактики раку завжди була і залишається **вторинна профілактика** – раннє виявлення і своєчасне лікування хворих з передпухлинними захворюваннями та лікування хворих на рак у ранній стадії.

До одного з найбільш активних методів ранньої діагностики і профілактики РЯ слід віднести, насамперед, профілактичні медичні огляди населення. Досвід показав, що диспансерний метод є найбільш ефективним. Він дозволяє активно боротися з захворюваннями такими шляхами:

- 1) активно виявляти хворих, особливо з доброякісними і пограничними пухлинами яєчників, та проводити їх хірургічне лікування;
- 2) брати на облік окремі групи здорових і хворих з обтяжливою спадковістю, передбачуваними і можливими факторами ризику виникнення пухлин яєчників і активного спостереження за ними;
- 3) своєчасно і планомірно застосовувати лікувальні і профілактичні заходи для попередження рецидивів захворювання, якнайшвидшого відновлення здоров'я і працездатності;
- 4) з'ясовувати фактори зовнішнього середовища, які впливають на стан здоров'я людини, проводити заходи щодо покращання умов праці і побуту, працевлаштування відповідно до стану здоров'я.