

Клініко-діагностичні аспекти менеджменту новоутворень яєчників

В. І. Пирогова, І. І. Охабська, С. О. Шурпак

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

Демографічна ситуація в Україні, що характеризується низьким рівнем народжуваності та негативною динамікою зміни чисельності населення, викликає суттєве занепокоєння. Вагомим чинником порушення функціонування репродуктивної системи жінки є пухлинні утворення жіночих репродуктивних органів, які посідають особливе місце у структурі гінекологічної захворюваності. Відсутність специфічних клінічних і діагностичних маркерів для доброякісних новоутворень яєчників (НЯ), латентний перебіг захворювання та низька частота виявлення раку яєчників на ранніх стадіях зумовлюють не лише медичну, а й соціальну актуальність проблеми НЯ.

Мета дослідження: узагальнення інформації щодо сучасних клініко-діагностичних аспектів менеджменту НЯ.

Матеріали та методи. Проведено аналіз сучасних наукових публікацій у базах Internet, PubMed із проблематики НЯ.

Результати. У структурі гінекологічної захворюваності НЯ посідають друге місце серед усіх пухлин жіночих репродуктивних органів. Доброякісні форми в середньому становлять до 75–80% усіх істинних пухлин яєчників. Метою менеджменту є активне виявлення груп ризику виникнення злоякісних пухлин яєчників. До групи високого ризику належать жінки з носійством мутацій із доведеним ризиком спадкового раку яєчників, обтяженим сімейним анамнезом раку яєчників, ендометрія, товстої кишки, молочних залоз, а також наявністю ультразвукових ознак злоякісності НЯ. Для групи помірного ризику характерна наявність в анамнезі злоякісного новоутворення екстраоваріальної локалізації, виявлення об'ємного утворення яєчників кістозної будови в постменопаузальному періоді, поєднання двох і більше факторів ризику. Група низького ризику включає загальну популяцію.

До пухлиноподібних утворень яєчників належать фолікулярні кісти, кісти жовтого тіла, ендометріومی, параоваріальні утворення. Фолікулярні та лютеїнові кісти класифікуються як функціональні, їх особливістю є транзиторий перебіг і схильність до спонтанного регресу. Серед факторів ризику розвитку злоякісного процесу. Надмірний радикалізм та необґрунтовано великий обсяг оперативних втручань у пацієнток репродуктивного віку з доброякісними пухлинами яєчників негативно впливають на оваріальний резерв і суттєво підвищують ризик розвитку передчасної недостатності яєчників.

Висновки. Діагностика та диференційна діагностика НЯ є одним із найактуальніших і найскладніших клінічних завдань як у контексті профілактики можливих ускладнень, що потребують екстреної стаціонарної кваліфікованої медичної допомоги, так і з огляду на своєчасну оцінку ризику розвитку злоякісного процесу. Надмірний радикалізм та необґрунтовано великий обсяг оперативних втручань у пацієнток репродуктивного віку з доброякісними пухлинами яєчників негативно впливають на оваріальний резерв і суттєво підвищують ризик розвитку передчасної недостатності яєчників.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, новоутворення яєчника, функціональні кісти яєчника, дефіцит вітаміну D, антимюллерів гормон, ультразвукографія.

Clinical and diagnostic aspects of ovarian neoplasm management

V. I. Pyrohova, I. I. Okhabska, S. O. Shurpyak

The demographic situation in Ukraine, characterized by low birth rate and negative dynamics of population change, is of significant concern. A important contribution to the female reproductive system disorders is made by tumor formations of the female reproductive organs, which occupy a special place in the structure of gynecological morbidity. The absence of specific clinical and diagnostic markers for benign neoplasms, the latent course and the low frequency of ovarian cancer diagnosis in the early stages, determine not only the medical, but also the social relevance of the problem of ovarian neoplasms.

The objective: to summarize information on modern clinical and diagnostic aspects of ovarian neoplasm management.

Materials and methods. Analysis of modern scientific publications on the problem of ovarian neoplasms in Internet, PubMed was conducted.

Results. In the structure of gynecological morbidity among all tumors of the reproductive organs, ovarian neoplasms occupy the second place. Benign forms on average make up 75–80% of all true ovarian tumors. The goal of management is to actively identify risk groups for the occurrence of malignant ovarian tumors. The high-risk group includes women with mutations with a proven risk of hereditary ovarian cancer, a burdened family history of ovarian, endometrial, colon, breast cancer and the detection of ultrasound signs of ovarian malignancy. The moderate-risk group is characterized by the presence in the anamnesis of a malignant neoplasm of extraovarian localization, the detection of a volumetric ovarian cystic structure in postmenopause, a combination of two or more risk factors. The low-risk group includes the general population.

Tumorous ovarian formations include follicular cysts, corpus luteum cysts, endometriomas, paraovarian formations. Follicular and luteal cysts are classified as functional ovarian cysts, which are characterized by a transient course and a tendency to spontaneous regression. Risk factors for ovarian neoplasms include a decreased number of pregnancies and births, which leads to "continuous ovulation", infertility, stimulation of ovulation in programs of *in vitro* fertilization, ovarian endometriomas, unilateral oophorectomy, pelvic inflammatory diseases, early or late menarche, early or late menopause, obesity, type 2 diabetes mellitus.

Conclusions. Diagnosis and differential diagnosis of ovarian neoplasms is one of the most urgent and complex clinical tasks both from the standpoint of preventing possible complications that require emergency inpatient qualified medical care, and timely assessment of the risk of malignant process. Excessive radicalism and unreasonable volume of surgical interventions in patients of reproductive age with benign ovarian tumors adversely affect the ovarian reserve and significantly increase the risk of developing premature ovarian failure.

Keywords: reproductive health, ovarian neoplasm, functional ovarian cysts, vitamin D deficiency, anti-Mullerian hormone, ultrasonography.

Демографічна ситуація в Україні, що характеризується низьким рівнем народжуваності та негативною динамікою чисельності населення, обумовлює медико-соціальну значущість охорони репродуктивного здоров'я жінок. Серед численних проблем і завдань, що постають перед науковцями й практиками сучасної гінекології, важливе місце посідає своєчасна діагностика доброякісних, прикордонних та злоякісних пухлин яєчників [27, 51].

Мета дослідження: узагальнення інформації щодо сучасних клініко-діагностичних аспектів менеджменту новоутворень яєчників (НЯ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено аналіз сучасних наукових публікацій у базах Internet, PubMed із проблематики НЯ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пухлинні утворення жіночих репродуктивних органів посідають особливе місце у структурі гінекологічної захворюваності [47], причому НЯ стабільно залишаються на другому місці (до 8%) після раку молочної залози (11,8%) [8]. У більшості випадків усіх істинних пухлин яєчників (до 80%) спостерігаються доброякісні форми, з яких 34% становлять пухлиноподібні процеси [4]. Серед кістозних утворень яєчників ретенційні утворення становлять близько 70% від загальної кількості [39]. Відсутність специфічних клінічних і діагностичних маркерів для доброякісних новоутворень, латентний перебіг захворювання та низька частота виявлення раку яєчників на ранніх стадіях обумовлюють не лише медичну, а й соціальну актуальність проблематики НЯ [9, 17].

Діагностика та диференційна діагностика НЯ належать до найбільш актуальних і складних клінічних завдань як у контексті профілактики можливих ускладнень, що потребують екстреної стаціонарної кваліфікованої медичної допомоги, так і через ризик розвитку злоякісного процесу [1, 5].

За даними Цільової групи США з профілактичної медицини (United States Preventive Services Task Force), скринінг раку яєчників вважається недоцільним через високий ризик проведення необґрунтованих оперативних втручань у безсимптомних жінок [16]. Сучасна діагностика НЯ, з огляду на ризик малігнізації процесу, потребує проведення комплексу діагностичних заходів, які дозволяють індивідуалізувати тактику ведення пацієнтки, що актуально щодо жінок будь-якого віку, оскільки неправильна тактика лікування може позначитися на перспективі реалізації репродуктивної функції [1].

У структурі гінекологічної захворюваності серед усіх пухлин репродуктивних органів НЯ посідають друге місце (6–8%). Доброякісні форми в середньому становлять до 75–80% усіх істинних пухлин яєчників [12, 13].

У 5–10% жінок проводиться оперативне лікування з приводу НЯ, і майже у 21% з них виявляються злоякісні пухлини [25, 50]. Помилки в діагностиці, виборі оптимальної тактики лікування та профілактики рецидивів НЯ можуть призвести до порушення репродуктивної функції жінки, що спричиняє негативні наслідки для сім'ї та суспільства [4, 5, 14].

Метою менеджменту НЯ є активне виявлення груп ризику виникнення злоякісних пухлин яєчників із метою покращення доопераційного обстеження та оптимізації тактики ведення пацієнтки [3]. Згідно з сучасними рекомендаціями, до групи високого ризику належать жінки з носійством генетичних мутацій, що асоціюються з доведеним підвищеним ризиком спадкового раку яєчників: генів *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *STK11* (синдром Пейтца – Герсера), генів репарації ДНК (*MLH1*, *PMS2*, *MSH6*, *ERCAM* – синдром Лінча), гена *RAD51C* (анемія Фанконі), а також з обтяженим сімейним анамнезом щодо раку яєчників, ендометрія, товстої кишки, молочних залоз і наявністю ультразвукових (УЗ) ознак злоякісності [17]. За даними світової літератури, у 40% хворих на рак яєчників та 20% жінок із доброякісними пухлинами яєчників виявляються мутації в промоторній ділянці антионкогена *PTEN*. Спадкові форми раку яєчника трапляються у 5–10% випадків. Обтяжена спадковість переважно проявляється при додаткових несприятливих впливах: високий інфекційний індекс, часті стресові ситуації, супутні соматичні захворювання, що знижують стійкість геному [56].

Для групи помірного ризику характерні: наявність в анамнезі злоякісного новоутворення екстраоваріальної локалізації, виявлення об'ємного утворення яєчників кістозної будови в період постменопаузи, поєднання двох і більше факторів ризику [23].

До групи низького ризику належить загальна популяція, а також жінки без основних і додаткових анамнестичних факторів ризику, зокрема безпліддя, стимуляції овуляції в програмах екстракорпорального запліднення, ендометріюми яєчників, односторонньої оваріоектомії [43, 45], запальних захворювань органів малого таза (для серозних пухлин), раннього менархе та пізньої менопаузи (для пухлин 1-го типу за R. Kurman) [23], пізнього менархе та ранньої менопаузи (для пухлин 2-го типу за R. Kurman) [23], ожиріння, цукрового діабету 2-го типу, впливу деяких професійних шкідливих факторів [52].

У разі виявлення НЯ рекомендується проведення ультразвукового дослідження (УЗД) з оцінкою зображення в системі O-RADS (Ovarian-Adnexal Reporting and Data System) із подальшим визначенням тактики ведення пацієнтки [2, 3].

Відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я, серед доброякісних пухлин яєчників виокремлюють особливу групу – пухлиноподібні

процеси яєчників [8, 59], або кістозні утворення яєчників. Вони не є істинними пухлинами, а формуються під впливом різних етіологічних чинників, що зумовлюють різноманітні патогенетичні механізми розвитку [28]. Термін «кістома» є анахронізмом і не використовується в сучасній науковій літературі.

До пухлиноподібних утворень яєчників належать фолікулярні кісти, кісти жовтого тіла, ендометріоми, параоваріальні утворення. Фолікулярні, лютеїнові та текалютеїнові кісти класифікуються як функціональні кісти яєчників (ФКЯ), які характеризуються транзиторним перебігом і схильністю до спонтанного регресу [32, 39]. ФКЯ є найпоширенішим типом кіст яєчників, поява яких пов'язана з циклічним функціонуванням жіночого організму [6]. Ретенційні утворення яєчників виявляються у 7,8% клінічно здорових жінок та у кожної другої (52,3%) пацієнтки зі скаргами на біль унизу живота або порушеннями циклу [50].

Планування менеджменту пацієнток із НЯ повинно враховувати вікові особливості епідеміології пухлин яєчників [21, 25]. У дитячому віці більшість новоутворень придатків (до 65%) представлені ФКЯ. Серед істинних пухлин доброякісні утворення становлять до 28%, з домінуванням зрілих тератом групи герміногенних пухлин, тоді як частка злоякісних пухлин не перевищує 8%. Вони представлені переважно дисгерміномами, пухлинами ендодермального синуса, ембріональними карциномами та незрілими тератомами [3, 44].

У репродуктивному віці більшість НЯ мають пухлиноподібний характер, зокрема ФКЯ, а серед доброякісних пухлин переважають серозні цистаденоми та зрілі тератоми [54]. Останніми роками відзначається зростання частоти ФКЯ, що пояснюється як впливом зовнішніх факторів (шкідливі звички, несприятлива екологія, психоемоційні та фізичні стреси), так і загальним зростанням гінекологічної захворюваності (запальні захворювання органів малого таза, спайковий процес, ендометріоз) [50, 57].

У жінок віком старше 50 років з однаковою частотою виявляються як пухлиноподібні утворення яєчників, так і істинні новоутворення, які за морфологічними характеристиками найчастіше належать до доброякісних серозних або муцинозних пухлин, доброякісних пухлин із групи текофібром, зрілих тератом та ендометріом. Поширеність злоякісних пухлин у період перименопаузи не перевищує 13%, однак цей відсоток значно зростає (до 45%) до періоду постменопаузи, причому ранні стадії раку яєчників зазвичай є операційною знахідкою [55]. У постменопаузальний період виключається ймовірність наявності ФКЯ та ектопічної вагітності, тому виявлення об'ємного утворення придатків матки в цей період потребує виключення первинного та метастатичного раку яєчників [16].

До факторів ризику розвитку пухлинного процесу в яєчниках належить зниження кількості вагітностей і полів, що призводить до так званої «безперервної овуляції». Безпліддя також вважається окремим фактором ризику [19, 35, 50]. Спайковий процес органів малого таза, що розвивається на тлі хронічного запалення, а також оперативні втручання в анамнезі можуть спровокувати активацію клітинної проліферації та зумовити розвиток пухлинного процесу [57]. Однією з теорій розвитку є метаболічна, згідно з якою порушення стероїдогенезу в

яєчниках, дисбаланс співвідношення між естрогенами й прогестероном призводять до підвищення продукції гонадотропних гормонів, що, своєю чергою, може спричинити виникнення пухлинного процесу в яєчниках, зумовленого вогнищевою гіперплазією та проліферацією клітин [57].

ФКЯ можуть бути наслідком ановуляції, гормонального дисбалансу, зокрема гіперпролактинемії, змін у рівнях лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів [6, 34].

Сучасна УЗ-діагностика НЯ базується на двох основних підходах:

- 1) стратифікація ризику, яка ґрунтується на оцінці візуальних характеристик новоутворення;
- 2) використання моделі прогнозування ризику, що передбачає дотримання правил ІОТА (International Ovarian Tumor Analysis).

Стратифікація ризику дозволяє класифікувати виявлене новоутворення до однієї з трьох груп:

- 1) практично напевно доброякісне;
- 2) практично напевно злоякісне;
- 3) невизначене.

Пріоритет сонографії визначається відносною простотою виконання, відсутністю протипоказань та іонізуючого випромінювання, а також високою інформативністю. Чутливість УЗ-методу щодо НЯ оцінюється на рівні 81–100%, специфічність – 80–95% [14, 48].

У 2020 р. міжнародним міждисциплінарним консенсусом експертів (гінекологи, гінекологи-онкологи, рентгенологи) була запропонована нова модель передопераційної оцінки пухлин і пухлиноподібних утворень придатків матки – O-RADS, яка дозволяє не лише стратифікувати ризики наявності злоякісного процесу, а й ранжувати пацієнток на 6 клінічних категорій (O-RADS 0–5), для кожної з яких визначається подальша лікувально-діагностична тактика чи спостереження [2]. Система O-RADS є інтегральним продуктом, що об'єднав діагностичний підхід, заснований на виявленні характерних сукупностей ехографічних ознак. Вона є єдиною моделлю диференційної діагностики, заснованою на результатах візуального аналізу зображень доброякісних, прикордонних і злоякісних новоутворень, описаних відповідно до стандартизованої класифікації, яка визначає єдину термінологію опису НЯ, його країв, внутрішньої структури та васкуляризації, що включає УЗ-ознаки простої та однокамерної кісти, геморагічної кісти, ендометріоми, дермоїдної кісти й фіброми яєчника [3, 46, 47].

Для систематизації ехографічних особливостей НЯ застосовується класифікація ІОТА, основу якої становлять ехографічні маркери [3]. Вона містить так звані «прості правила» (“simple rules”) УЗ-інтерпретації утворень придатків матки (таблиця) [55].

Розрізняють 5 типів НЯ:

- 1) однокамерна кіста без солідного компонента;
- 2) однокамерна кіста із солідним компонентом;
- 3) багатокамерна кіста без солідного компонента;
- 4) багатокамерна кіста із солідним компонентом;
- 5) солідне утворення.

Згідно з даними літератури, трансвагінальне УЗД дозволяє встановити доброякісний характер НЯ в 96% випадків [37], хоча деякі автори вважають, що до 13% результатів обстеження можуть бути хибнопозитивними [58].

Класифікація ознак доброякісності та злоякісності НЯ за IOTA (The IOTA Classification of Signs of Benign and Malignant Ovarian Tumors) [55]

УЗ-ознаки доброякісних пухлин («В-ознаки»)	УЗ-ознаки злоякісних пухлин («М-ознаки»)
Однокамерна кіста	Ділянки солідного компонента
Розміри солідного компонента < 7 мм	Асцит
Наявність акустичних тіней	Не менше ніж 4 папілярні структури
Гладкостінна багатокамерна пухлина діаметром < 100 мм	Багатокамерна пухлина з множинними солідними компонентами ≥ 100 мм
Відсутність кровотоку при колірному доплерівському картуванні	Сильно виражений кровотік при колірному доплерівському картуванні

Ефективність УЗД гладкостінних серозних цистаденом, за наявними даними, становить 71–80% [48]. Складнощі інтерпретації цієї нозологічної групи виникають через ідентичність УЗ-характеристик серозної цистаденоми, особливо невеликого розміру, та фолікулярної кісти у пацієнток репродуктивного віку [55]. Найбільше клінічне значення має своєчасна діагностика папілярної серозної цистаденоми через її виражений злоякісний потенціал [49]. Муцинозні цистаденоми невеликого розміру нерідко демонструють схожість за УЗ-характеристиками з ендометріюдною кістою або кістою жовтого тіла з крововиливом у порожнину [32].

Складним завданням УЗ-візуалізації є діагностика прикордонних пухлин яєчників [38]. Існують повідомлення про нечисленні ехографічні ознаки, які дозволяють досліднику з більшою ймовірністю запідозрити прикордонний характер новоутворення [40, 49], однак остаточно верифікація діагнозу залишається прерогативою гістологічного методу [41].

Найбільш характерними УЗ-ознаками атипово проліферуючих пухлин яєчників серозного типу слід вважати: нерівність внутрішнього контуру капсули, наявність папілярних розростань, найчастіше виявлення двостороннього ураження яєчників, що не поєднується з асцитом [29]. Іншої думки дотримуються дослідники, які зазначають, що немає специфічних УЗ-ознак, які б відрізняли прикордонні пухлини яєчників від раку на початковій стадії захворювання [52, 54]. Згідно з останніми повідомленнями, прикордонні пухлини яєчників у клінічній практиці класифікують як злоякісні новоутворення у 47% випадків, як доброякісні – у 29%, тоді як у 24% їх взагалі не вдається класифікувати [14]. Натомість інші – «неприкордонні» пухлини – вдається правильно класифікувати в 90% досліджень, а діагностичні помилки трапляються в 7–10% випадків [11, 12].

Попри тенденцію до спрощення описової характеристики утворень яєчників, малі розміри пухлин, гетерогенність УЗ-характеристик НЯ можуть знижувати точність верифікації пухлин [60]. Остаточно визначити характер процесу (доброякісний/злоякісний) та прогноз захворювання можливо лише після проведення морфологічного дослідження [41].

Вплив пухлиноподібних утворень яєчників на фертильність і рівень антимюллерового гормону [7, 20, 24, 42] широко обговорюється, однак багато науковців вважають, що рецидиви ФКЯ можуть бути причиною зниження оваріального резерву та субфертильності [18, 22, 23, 53].

Водночас широко досліджується взаємозв'язок дефіциту вітаміну D з порушеннями менструального

циклу, розвитком НЯ і змінами оваріального резерву [10, 22, 26, 33, 36, 47]. Застосування комбінованих оральних контрацептивів сприяє запобіганню утворення нових ФКЯ, хоча їх ефективність у лікуванні вже наявних кіст залишається недоведеною [15].

У менеджменті пацієнток із кістами яєчників існують три можливі опції: консервативне лікування, спостереження та оперативне лікування [30–32, 37]. Вибір найбільш доцільного варіанта ґрунтується на оцінці клінічної симптоматики, даних УЗД, менструальної функції, індексу ризику злоякісності та факторів ризику [25]. За наявності ФКЯ діаметром до 5 см у жінок репродуктивного віку рекомендується спостереження, оскільки ці кісти самостійно редукуються протягом 3 менструальних циклів [38]. При ФКЯ розмірами 5–7 см рекомендується спостереження з УЗД в динаміці, а при більших розмірах слід розглядати хірургічне ендоскопічне лікування [26]. Пункційна аспірація кістозних утворень може призводити до рецидивів, тому її проведення не рекомендується [25].

Розуміння патофізіології та клінічних проявів непухлинних утворень яєчників має важливе значення для збереження репродуктивного здоров'я жінок. Хоча в більшості випадків кістозні непухлинні утворення є доброякісними й мають здатність самостійної регресії, своєчасна діагностика та відповідне втручання мають вирішальне значення для запобігання ускладненням [20].

ВИСНОВКИ

Діагностика та диференційна діагностика НЯ залишаються одними з найактуальніших і найскладніших клінічних завдань як із погляду профілактики можливих ускладнень, що потребують екстреної стаціонарної кваліфікованої медичної допомоги, так і своєчасної оцінки ризику злоякісного процесу.

Серед факторів ризику НЯ розглядають: зниження кількості вагітностей і пологів, що призводить до «безперервної овуляції», безпліддя, стимуляцію овуляції в програмах екстракорпорального запліднення, ендометріюми яєчників, односторонню овариоектомію, запальні захворювання органів малого таза, раннє або пізнє менархе, ранню або пізню менопаузу, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу.

Надмірний радикалізм та необґрунтовано великий обсяг оперативних втручань у пацієнток репродуктивного віку з доброякісними пухлинами яєчників негативно впливають на оваріальний резерв і суттєво збільшують кількість пацієнток із передчасною недостатністю яєчників.

Відомості про авторів

- Пирогова Віра Іванівна** – ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (050) 581-94-48. *E-mail: vira.pyrohova@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-1205-6365
- Охабська Ірина Іванівна** – ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (050) 371-76-77. *E-mail: i.ohabska@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-6250-5894
- Шурпак Сергій Олександрович** – ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (097) 051-42-21. *E-mail: serhiyshurpyak@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5445-6375

Information about the authors

- Pyrohova Vira I.** – SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”; tel.: (050) 581-94-48. *E-mail: vira.pyrohova@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-1205-6365
- Ohabska Iryna I.** – SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”; tel.: (050) 371-76-77. *E-mail: i.ohabska@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-6250-5894
- Shurpyak Serhiy O.** – SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”; tel.: (097) 051-42-21. *E-mail: serhiyshurpyak@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5445-6375

ПОСИЛАННЯ

1. Al Zahidy ZA. Causes and management of ovarian cysts. *Egypt J Hospital Med.* 2018;70(10):1818-22. doi: 10.12816/0044759.
2. Andreotti RF, Timmerman D, Strachowski LM, Froyman W, Benacerraf BR, Bennett GL, et al. O-RADS US risk stratification and management system: a consensus guideline from the ACR ovarian-adnexal reporting and data system committee. *Radiology.* 2020;294(1):168-85. doi: 10.1148/radiol.2019191150.
3. Basha MAA, Metwally MI, Gamil SA, Khater HM, Aly SA, El Sammak AA, et al. Comparison of O-RADS, GI-RADS, and IOTA simple rules regarding malignancy rate, validity, and reliability for diagnosis of adnexal masses. *Eur Radiol.* 2021;31(2):674-84. doi: 10.1007/s00330-020-07143-7.
4. Biggs WS, Marks ST. Diagnosis and management of adnexal masses. *Am Fam Physician.* 2016;93(8):676-81.
5. Cayrol M, Ouldamer L, Marret H. Ovarian tumors. *Rev Prat.* 2013;63(2):259-65.
6. Chowdhury SK, Hussain MZ. A Retrospective study of organic ovarian cysts. *Global J Medical Research.* 2020;20(2):27-32.
7. De Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril.* 2020;114(9):357-62. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02993-4.
8. Adhikari L, Hassell LA. WHO classification of ovarian neoplasms [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorwhoclassif.html>.
9. Farina S, Osti T, Russo L, Maio A, Scarsi N, Savoia C, et al. The current landscape of personalised preventive approaches for non-communicable diseases: A scoping review. *PLoS One.* 2025;20(1):e0317379. doi: 10.1371/journal.pone.0317379.
10. Fichera M, Török P, Tesarik J, Della Corte L, Rizzo G, Garzon S, et al. Vitamin D, reproductive disorders and assisted reproduction: evidences and perspectives. *Int J Food Sci Nutr.* 2020;71(3):276-85. doi: 10.1080/09637486.2019.1661978.
11. Forstner R, Thomassin-Naggara I, Cunha TM, Kinkel K, Masselli G, Kubik-Huch R, et al. ESUR recommendations for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an update. *Eur Radiol.* 2017;27(6):2248-57. doi: 10.1007/s00330-016-4600-3.
12. Foti PV, Attina G, Spadola S, Caltabiano R, Forina R, Palmucci S, et al. MR imaging of ovarian masses: classification and differential diagnosis. *Insights Imaging.* 2016;7(1):21-41. doi: 10.1007/s13244-015-0455-4.
13. Gokcu M, Gungorduk K, Aşıcıoğlu O, Çetinkaya N, Güngör T, Pakay G, et al. Borderline ovarian tumors: clinical characteristics, management, and outcomes – a multicenter study. *J Ovarian Res.* 2016;9(1):66. doi: 10.1186/s13048-016-0276-1.
14. Gordiyuk AB, Beloded OA. Diagnosis and prevention of ovarian neoplasms. *Women's Doc.* 2019;4(4):19-27.
15. Grimes DA, Jones LaShawn B, Lopez LM, Schulz F. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4):CD006134. doi: 10.1002/14651858.CD006134.pub5.
16. US Preventive Services Task Force; Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Davidson KW, et al. Screening for Ovarian Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018;319(6):588-94. doi: 10.1001/jama.2017.21926.
17. Guare LA, Das J, Caruth L, Setia-Verma S. Social determinants of health and lifestyle risk factors modulate genetic susceptibility for women's health outcomes. *Pac Symp Biocomput.* 2025;30:296-313. doi: 10.1142/9789819807024_0022.
18. Henes M, Engler T, Taran FA, Brucker S, Rall K, Janz B, et al. Ovarian cyst removal influences ovarian reserve dependent on histology, size and type of operation. *Womens Health (Lond).* 2018;14:1745506518778992. doi: 10.1177/1745506518778992.
19. Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Risk of functional ovarian cyst: effects of smoking and marijuana use according to body mass index. *Am J Epidemiol.* 2005;161(6):520-5. doi: 10.1093/aje/kwi080.
20. Jin J, Ruan X, Hua L, Mueck AO. Prevalence of diminished ovarian reserve in Chinese women with follicular cysts and menstrual disorders. *Gynecol Endocrinol.* 2023;39(1):2250004. doi: 10.1080/09513590.2023.2250004.
21. Keyvani V, Kheradmand N, Navaei ZN, Mollazadeh S, Esmaeili SA. Epidemiological trends and risk factors of gynecological cancers: an update. *Med Oncol.* 2023;40(3):93. doi: 10.1007/s12032-023-01957-3.
22. Khurana M. Vitamin D and female reproductive health: A review of molecular mechanisms and clinical implications. *Reprod Health J.* 2021;18(1):123-34.
23. Kurman RJ, Shih IM. Seromucinous Tumors of the Ovary. What's in a Name? *Int J Gynecol Pathol.* 2016;35(1):78-81. doi: 10.1097/PGP.0000000000000266.
24. La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, Fauser BC, Macklon NS. Anti-Müllerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Hum Reprod.* 2019;34(9):2264-75. doi: 10.1093/humrep/dep210.
25. La Vecchia C. Ovarian cancer: Epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev.* 2017;2(1):55-62. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000217.
26. Łagowska K. The Relationship between Vitamin D Status and the Menstrual Cycle in Young Women: A Preliminary Study. *Nutrients.* 2018;10:1729. doi: 10.3390/nu10111729.
27. Lakhno IV, Tkachev AE, Segal OS, Zhdanyuk SO, Ablyazova AO, Nesmiyan NV. Optimization of treatment of patients with follicular ovarian cysts. *Health Women.* 2017;(6):124-6.
28. Levine D, Patel MD, Suh-Burgmann EJ, Andreotti RF, Benacerraf BR, Benson CB, et al. Simple Adnexal Cysts: SRU Consensus Conference Update on Follow-up and Reporting. *Radiology.* 2019;293:359-71. doi: 10.1148/radiol.2019191354.
29. Li HM, Qiang JW, Ma FH. The value of dynamic contrast-enhanced MRI in characterizing complex ovarian tumors. *J Ovarian Res.* 2017;10(1):4. doi: 10.1186/s13048-017-0302-y.
30. Liu Y, Luo Y, Cai M, Shen P, Li J, Chen H, et al. Anti-angiogenic therapy in ovarian cancer: current situation & prospects. *Indian J Med Res.* 2021;154(5):680-90. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1160_19.
31. Makarchuk OM, Matviykov NI. Clinical experience with a variety of approaches to complex and preventive treatment of functional ovarian cysts. *Reprod Endocrinol.* 2016;(27):72-6. doi: 10.18370/2309-4117.2016.27.72-76.
32. Medvediev MV, Malvasi A, Gustapane S, Tinelli A. Hemorrhagic corpus luteum: Clinical management update. *Turk J Obstet Gynecol.* 2020;17(4):300-09. doi: 10.4274/tjod.galenos.2020.40359.
33. Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Reyna-Villasmil E. Vitamin D in gynecological pathologies and reproductive medicine. *Rev Peru Gynecol Obstet.* 2022;68(1):1-6. doi: 10.31403/rpgo.v68i2387.
34. Murdoch WJ, Murphy CJ, Van Kirk EA, Shen Y. Mechanisms and pathobiology of ovulation. *Soc Reprod Fertil Suppl.* 2010;67:189-201. doi: 10.7313/upo9781907284991.017.

35. Nahum GG, Kaunitz AM, Rosen K, Schmelter T, Lynen R. Ovarian cysts: Presence and persistence with use of a 13.5 mg levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 2015;91(5):412-7. doi: 10.1016/j.contraception.2015.01.021.
36. Neelgund S, Hiremath P. A retrospective study of ovarian cysts. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2016;5(6):1969-73. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20161700.
37. Nowak M, Szpakowski M, Malinowski A, Maciolek-Blewniewska G, Wilczyński JR, Władziński J, et al. Laparoscopy and laparotomy in the operative treatment of ovarian cysts. *Ginekol Pol*. 2000;71(9):1173-8.
38. Otify M, Laios A, Elshamy T, D'Angelo A, Amso NN. A systematic review and meta-analysis of the use of ultrasound to diagnose borderline ovarian tumours. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;244:120-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.11.016.
39. Pyrohova V, Ferents M. Clinical and anamnestic characteristics of patients with functional ovarian cysts (Retrospective study). *Reprod Health Woman*. 2024;(7):60-4. doi: 10.30841/2708-8731.7.2024.315440.
40. Qiao JJ, Yu J, Yu Z, Li N, Song C, Li M. Contrast-enhanced ultrasonography in differential diagnosis of benign and malignant ovarian tumors. *PLoS One*. 2015;12:10. doi: 10.1371/journal.pone.0118872.
41. Qureshi N, Ahmed A, Memon F. Histological pattern of ovarian tumors in reproductive age groups. *Indo Am J P Sci*. 2017;4(3):587-92. doi: 10.5281/zenodo.438823.
42. Rafiq S, Jeppesen PB. Body mass index, vitamin D, and type 2 diabetes: A systematic review and metaanalysis. *Nutrients*. 2018;10:1182. doi: 10.3390/nu10091182.
43. Rasmussen ELK, Hannibal CG, Dehlendorff C, Baandrup L, Junge J, Vang R, et al. Parity, infertility, oral contraceptives, and hormone replacement therapy and the risk of ovarian serous borderline tumors: A nationwide case-control study. *Gynecol Oncol*. 2017;144(3):571-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.01.002.
44. Renaud EJ, Sømme S, Islam S, Cameron DB, Gates RL, Williams RF, et al. Ovarian masses in the child and adolescent: An American Pediatric Surgical Association Outcomes and Evidence-Based Practice Committee systematic review. *J Pediatr Surg*. 2019;54(3):369-77. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.08.058.
45. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian-stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD008215. doi: 10.1002/14651858.CD008215.pub3.
46. Sahu SA, Shrivastava D. A comprehensive review of screening methods for ovarian masses: Towards earlier detection. *Cureus*. 2023;15(11):e48534. doi: 10.7759/cureus.48534.
47. Salvador S, Scott S, Glanc P, Eiriksson L, Jang JH, Sebastianelli A, et al. Guideline No. 403: Initial Investigation and Management of Adnexal Masses. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020;42(8):1021-29.e3. doi: 10.1016/j.jogc.2019.08.044.
48. Sayasneh A, Ekechi C, Ferrara L, Kaijser J, Stalder C, Sur S, et al. The characteristic ultrasound features of specific types of ovarian pathology (review). *Int J Oncol*. 2015;46(2):445-58. doi: 10.3892/ijo.2014.2764.
49. Jin J. Screening for Ovarian Cancer. *JAMA*. 2018;319(6):624. doi: 10.1001/jama.2017.22136.
50. Shapoval OS. Problematic issues in the treatment of patients of reproductive age with functional ovarian cysts. *Health Women*. 2018;(5):80-5.
51. Shih KK, Zhou Q, Huh J. Risk factors for recurrence of ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol*. 2011;130(3):480-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.11.016.
52. Smith-Bindman R, Ponder L, Johnson E, Miglioretti DL. Risk of malignant ovarian cancer based on ultrasonography findings in a large unselected population. *JAMA Intern Med*. 2019;179(1):71-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.5113.
53. Sun X, Liu D, Guo Z, He L, Wang S. The influence of ovarian cyst type and size on ovarian reserve markers: implications for fertility counseling and preservation strategy. *Front Endocrinol*. 2025;16:1517789. doi: 10.3389/fendo.2025.1517789.
54. Terzic M, Aimagambetova G, Norton M, Della CL, Marin-Buck A, Lisón JF, et al. Scoring systems for the evaluation of adnexal masses nature: current knowledge and clinical applications. *J Obstet Gynaecol*. 2021;41(3):340-7. doi: 10.1080/01443615.2020.1732892.
55. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;16(5):500-5. doi: 10.1046/j.1469-0705.2000.00287.x.
56. GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010-19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022;400(10352):563-91. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01438-6.
57. Tresa A, Rema P, Suchetha S, Dinesh D, Sivarajith J, Nath AG. Hypothyroidism presenting as ovarian cysts-a case series. *Indian J Surg Oncol*. 2021;12(2):343-7. doi: 10.1007/s13193-020-01263-8.
58. Valentin L, Amey L, Franchi D, Guerriero S, Jurkovic D, Savelli L, et al. Risk of malignancy in unilocular cysts: a study of 1148 adnexal masses classified as unilocular cysts at transvaginal ultrasound and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(1):80-9. doi: 10.1002/uog.12308.
59. World Health Organization. WHO Classification of tumours editorial board. In: *Female Genital Tumours*, 5th ed.; International Agency for Research on Cancer. Geneva: WHO; 2020. 168 p.
60. Zhang H, Wang J, Guo R. Application value of color doppler ultrasound and ultrasound contrast in the differential diagnosis of ovarian tumor. *Pak J Med Sci*. 2020;36(2):80-4. doi: 10.12669/pjms.36.2.847.

Стаття надійшла до редакції 10.06.2025. – Дата першого рішення 16.06.2025. – Стаття подана до друку 14.07.2025