

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И НАБЛЮДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ

## **I. ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ**

### **I.1. ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ**

- Дисгерминома
- Недисгерминома (опухоль желточного мешка, эмбриональная карцинома, смешанные)
- Тератомы (незрелая тератома, зрелая тератома)
- Монодермальная тератома и соматического типа опухоли, связанные с тератомами (стромальные опухоли яичников, нейроэктодермальные опухоли и другие)

### **I.2. ОПУХОЛИ СТРОМЫ ПОЛОВОГО ТЯЖА И СТЕРОИДНОКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ**

- Стромальные опухоли яичников: гранулезоклеточные опухоли: ювенильный и взрослый тип, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига), гонадобластома, опухоль стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками, другие.
- Чистые стромальные опухоли (фиброма и текома: типичные, клеточные и митотически активные, злокачественные фибросаркомы)
- Другие стромальные опухоли (стромальные опухоли яичников с незначительными элементами полового тяжа, склерозирующие стромальные опухоли, перстневидноклеточные стромальные опухоли, микроцистные стромальные опухоли, яичниковая миксома, стромальные опухоли из клеток Лейдига)
- Стероидные опухоли (стромальная лютеома из клеток Лейдига, опухоли из стероидных клеток без указания специфики)

**1.3. РЕДКИЕ ОПУХОЛИ:** саркома (карциносаркома яичников) и нейроэндокринные опухоли яичников (мелкоклеточная и крупноклеточная карцинома яичников и карциноиды яичников)

## **2. ПЕРВИЧНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ**

### **2.1. МИНИМАЛЬНЫЙ ОБЪЕМ ОБСЛЕДОВАНИЙ**

- Сбор анамнеза (с учётом наследственных и других факторов риска)
- Полное физикальное обследование пациентки
- Осмотр гинеколога (бимануальное ректовагинальное исследование с цитологическим контролем состояния шейки матки и эндометрия, целесообразно проведение пункции заднего свода влагалища для верификации диагноза).
- Биохимический и общеклинический анализы крови, анализ мочи
- Определение уровня опухолевых маркеров и гормонов (АФП,  $\beta$ -ХГЧ, ЛДГ- обязательное определение при герминогенных опухолях яичников, Ингибин В- следует определять при подозрении на гранулезоклеточные опухоли. СА-125 может повышаться при герминогенных опухолях, карциносаркомах яичников. СА-125, СА-19,9 и РЭА может повышаться при тератомах. Повышение тестостерона и эстрадиола отмечается при опухолях из клеток Сертоли-Лейдига)
- Рентгенологическое исследование органов грудной клетки
- УЗИ (абдоминальное и трансвагинальное)/КТ органов брюшной полости и малого таза.
- Обследование желудочно-кишечного тракта (эндоскопическое или рентгенологическое).

При стадировании заболевания должна быть использована система TNM с последующей группировкой по стадиям (7-ое издание 2010)

### **2.2. ОПТИМАЛЬНЫЙ ОБЪЕМ ОБСЛЕДОВАНИЙ**

- МРТ органов брюшной полости и малого таза.
- Диагностическая гистероскопия
- Молодым пациенткам с первичной аменореей или дисгенезией гонад необходимо проведение генетического исследования с целью исключения синдрома Swire (XY-генотип) в случае подозрения на гонадобластому.

## 3. ЛЕЧЕНИЕ

### 3.1. ОПУХОЛИ СТРОМЫ ПОЛОВОГО ТЯЖА И СТЕРОИДНОКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ

#### 3.1.1. Начальные стадии заболевания

Опухоли стромы полового тяжа в основном доброкачественные, из которых > 50% приходится на фибромы и только 7% на злокачественные опухоли. Большинство опухолей (60%–95%) диагностируются на ранней стадии заболевания. Учитывая, как правило, молодой возраст и одностороннее поражение, удаление придатков матки с сохранением контралатерального яичника и матки в настоящее время считается адекватным хирургическим лечением при I стадии. Если контралатеральный яичник визуально неизменен, биопсию яичника выполнять не обязательно. Для женщин в постменопаузе, у пациенток с распространенным процессом или вовлечением второго яичника должна выполняться абдоминальная гистерэктомия и билатеральная сальпингооофорэктомия с адекватным стадированием.

У пациенток с гранулёзоклеточной опухолью для исключения сопутствующего рака матки необходимо выполнить раздельное диагностическое выскабливание полости матки.

При развитии опухоли из клеток Сертоли – Лейдига, клиническая вирилизация отмечается у 70-85% больных, связанная с продукцией андрогенов. Для опухолей из клеток Сертоли – Лейдига адъювантную химиотерапию следует рассматривать для всех пациенток с I стадией заболевания с низкой степенью дифференцировки или с наличием гетерологичных элементов.

IA стадия заболевания имеет благоприятный прогноз и проведение адъювантной терапии не требуется. Проведение послеоперационной химиотерапии показано пациенткам с IC стадией с высоким митотическим индексом и при более поздних стадиях заболевания (II) (таблица 1).

**Таблица 1. Оптимальные схемы адьювантной химиотерапии при опухолях стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолях.**

Схема химиотерапии	Препараты	Дозы	Путь введения	Дни приёма	Периодичность цикла, дни	Количество циклов
ВЕР	Блеомицин Этопозид Цисплатин	30 мг 100 мг/м <sup>2</sup> 20 мг/м <sup>2</sup>	в/в в/в в/в	1, 8, 15 день 1–5 дни 1–5 дни	21 день	4
СР	Карбоплатин Паклитаксел	AUC 6 175 мг/м <sup>2</sup>	в/в в/в	1 день 1 дни	21 день	4
ЕР	Этопозид Цисплатин	100 мг/м <sup>2</sup> 20 мг/м <sup>2</sup>	в/в в/в	1–5 дни 1–5 дни	21 день	4

**3.1.2. Распространенные стадии заболевания и рецидивы**

Циторедуктивные операции остаются наиболее эффективным методом лечения метастатической или рецидивирующей гранулезоклеточной опухоли яичников. 4 цикла ВЕР или 4 цикла карбоплатин / паклитаксел в настоящее время рекомендуется для адьювантной химиотерапии при распространенных стадиях заболевания или для пациенток с развитием рецидива заболевания.

Если ранее использовалась химиотерапия по схеме ВЕР, то возможны комбинации паклитаксела с карбоплатином и альтернативные варианты химиотерапии – циклофосамид, доксорубицин, цисплатин. (таблица 2). Есть данные об эффективности гормональной терапии (аналогов лютеинизирующего гормона, тамоксифена, прогестинов и ингибиторов ароматазы) при гранулезоклеточных опухолях ювенольного типа.

Гранулезоклеточные опухоли могут рецидивировать спустя несколько лет, вплоть до 20 лет, после постановки первичного диагноза, что требует длительного наблюдения за больными.

**Таблица 2. Режимы химиотерапии, используемые при распространенных стадиях и при рецидивах опухолей стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолях (если ранее был ВЕР).**

Схема химиотерапии	Препараты	Дозы	Путь введения	Дни приёма	Периодичность цикла, дни	Количество циклов
CP	Карбоплатин Паклитаксел	AUC 6 175 мг/м <sup>2</sup>	в/в в/в	1 день 1 дни	21 день	4-6
CDE	Циклофосфамид Доксорубин Этопозид	1000мг/м <sup>2</sup> 45 мг/м <sup>2</sup> 100 мг/м <sup>2</sup>	в/в в/в в/в	1 день 1 день 1-3 дни	21 день	4-6
CAV	Циклофосфамид Доксорубин Винкристин	1000мг/м <sup>2</sup> 50 мг/м <sup>2</sup> 1,4 мг/м <sup>2</sup>	в/в в/в в/в	1 день 1 день 1 день	21 день	4-6

### 3.2. ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ (ЗГОЯ)

Герминогенные опухоли составляют 5% всех опухолей яичников, при этом у лиц молодого возраста составляют > 75% случаев. До и после хирургического лечения обязательно определение уровня АФП, ХГЧ и ЛДГ. СА 125 не информативен при ЗГОЯ и его мониторинг не рекомендуется. Односторонняя сальпингоооарэктомия считается стандартом хирургического лечения пациенток с герминогенными опухолями даже при распространенных стадиях.

При отсутствии визуальных изменений в контралатеральном яичнике проведение клиновидной биопсии не требуется, поскольку при герминогенных опухолях он поражается редко, а клиновидная резекция может снизить фертильность.

Исключение составляют:

- женщины в постменопаузе, которым показана экстирпация матки с придатками
- пациентки с дисгенезией гонад, которым необходимо удаление контралатерального яичника в виду высокого риска его малигнизации.
- пациентки с дисгерминомой яичников, которым показана биопсия/клиновидная резекция контралатерального яичника в виду относительно высокой частоты двустороннего поражения (до 15%).

При распространенном опухолевом процессе показано выполнение циторедуктивных операций с максимальным удалением всех опухолевых узлов и сохранением фертильности. Тотальная лимфаденэктомия при наличии метастазов в лимфатических узлах не показана. Если первичное хирургическое вмешательство не было выполнено в оптимальном объеме, у больных незрелой тератомой G1 и дисгерминомой яичников клинически I стадии возможно повторное хирургическое вмешательство

с целью адекватного стадирования, что необходимо в случае планируемого наблюдения (рис. 2).

Больные с незрелой тератомой G1 IA стадии или дисгерминомой IA стадии не нуждаются в проведении адьювантной химиотерапии при условии возможности организации адекватного наблюдения. Остальным пациентам при отсутствии резидуальной опухоли после хирургического лечения показано проведение 3 циклов адьювантной химиотерапии по схеме ВЕР. При наличии резидуальной опухоли показано проведение 4 циклов по схеме ВЕР.

### **3.2.1. Ведение больных ЗГОЯ после химиотерапии**

Динамическое наблюдение показано:

1. Пациенткам с дисгерминомой независимо от размера резидуальной опухоли;
2. Больным недисгерминомой при нормализации опухолевых маркеров (АФП, ХГЧ) и размере резидуальной опухоли менее 1 см.

В остальных случаях показано удаление резидуальной опухоли.

Хирургические вмешательства позволят исключить:

- наличие жизнеспособной опухолевой ткани;
- развитие синдрома «растущей зрелой тератомы»;
- злокачественную трансформацию незрелых тератом.

Дальнейшая тактика будет определяться результатами гистологического исследования послеоперационного материала (рис.2а).

При обнаружении жизнеспособной злокачественной опухоли показано проведение 2 или 4 циклов химиотерапии второй линии по программе TIP в случае радикального или нерадикального вмешательства соответственно.

### **3.2.2. Лечение рецидивов ЗГОЯ**

Подавляющее большинство случаев прогрессирования заболевания развивается в течение 2 лет после окончания лечения, преимущественно в полости малого таза или в забрюшинных лимфоузлах. Перед началом химиотерапии по поводу рецидива важно исключить синдром «растущей зрелой тератомы» – появление или увеличение в размерах метастазов на фоне снижающихся/нормальных опухолевых маркеров. В данной ситуации показано хирургическое вмешательство в виде резекции метастазов или, при невозможности, их биопсии. При потенциально резектабельных опухолях даже при повышенных опухолевых маркерах на первом этапе показано хирургическое вмешательство. При невозможности радикального удаления опухоли и повышенных маркерах необходимо начинать химиотерапию второй линии с последующим выполнением операции. Стандартной химиотерапией рецидива являются комбинации на основе ифосфамида – (режимы VelP или TIP) (табл. 3.), позволяющие добиться длительной выживаемости у 25% больных недисгерминами яичников.

**Таблица 3. Оптимальные схемы химиотерапии при ЗГОЯ.**

Схема химиотерапии	Препараты	Дозы	Путь введения	Дни приёма	Периодичность цикла, дни	Количество циклов
VEP	Блеомицин	30 мг/м <sup>2</sup>	в/в	1, 3, 5 дни	21 день	Первая линия 4
	Этопозид	100 мг/м <sup>2</sup>	в/в	1-5 дни		
	Цисплатин	20 мг/м <sup>2</sup>	в/в	1-5 дни		
TIP	Паклитаксел	175 мг/м <sup>2</sup>	в/в	1 дни	21 день	Вторая линия 4
	Цисплатин	25 мг/м <sup>2</sup>	в/в	2-5 дни		
	Ифосфамид	1500 мг/м <sup>2</sup>	в/в	2-5 дни		
	Месна	400 мг/м <sup>2</sup> ×3	в/в	2-5 дни		
VeIP	Винбластин	0,11 мг/кг	в/в	1,2 день	21 день	Вторая линия 4
	Ифосфамид	1200 мг/м <sup>2</sup>	в/в	1-5 дни		
	Цисплатин	20 мг/м <sup>2</sup>	в/в	1-5 дни		
	Месна	400 мг/м <sup>2</sup> ×3	в/в	1-5 дни		

**Наблюдение при герминогенных опухолях яичников.**

Наблюдение у больных I стадией, не получавших адъювантного лечения	
Года	Интервал между визитами, мес.*
1	1
2	2
3	3
4	4
5	6
6+	12

Наблюдение у больных I-IV стадиями после химиотерапии	
Года	Интервал между визитами, мес.*
1	2-3
2	2-3
3	4
4	4
5	6
6+	12

\* Каждый визит выполняется объективный осмотр, опухолевые маркеры, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза.

\* R органов грудной клетки выполняется каждый второй визит.

### 3.3. РЕДКИЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

#### **3.3.1. Нейроэндокринная карцинома яичников (мелкоклеточный и крупноклеточный рак яичников и карциноиды яичников)**

По последним данным их следует относить к нейроэндокринным опухолям (НЭО) отличаются экспрессией хотя бы одного нейроэндокринного маркера, таких как хроматографин, синаптофизин, нейроспецифическая эналаза).

Мелкоклеточный и крупноклеточный рак яичников характеризуется агрессивным течением, по гистологической характеристике схож с мелкоклеточным раком легких. Стандартным хирургическим вмешательством является полная циторедуктивная операция (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингооварэктомией и оментэктомией) с последующим проведением адъювантной химиотерапии аналогичной при мелкоклеточном раке лёгкого. При гиперкальциемическом типе мелкоклеточного рака яичников часто встречается гиперкальциемия, гипонатриемия и задержка жидкости. Карциноиды являются высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями и менее агрессивными. Часто карциноиды яичников путают с метастазами в яичники при первичном поражении гастроинтестинального тракта. Молодым женщинам при одностороннем поражении яичников может быть предложена органосохраняющая операция, в остальных случаях выполняется полная циторедуктивная операция (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингооварэктомией и оментэктомией). При наличии карциноидного синдрома назначаются аналоги соматостатина.

#### **3.3.2. Карциносаркомы яичников**

Это редкий вариант злокачественных новообразований яичников, на долю которых приходится не более 2-4%, составляющих группу пациентов с плохим прогнозом. При карциносаркоме яичников, так же как и при карциносаркоме матки, важным является определение в послеоперационном материале соотношения эпителиального и мезенхимального компонента. При преобладании эпителиального компонента лечение должно быть схожим с лечением рака яичников (химиотерапия препаратами платины и таксанами), а при преобладании мезенхимального компонента, лечение должно быть схожим с саркомами (в схемы химиотерапии следует включать цисплатин, ифосфамид, доксорубицин). После, по возможности, полной циторедуктивной операции (абдоминальной гистерэктомии с билатеральной сальпингооварэктомией и оментэктомией) всем пациенткам (стадии I-IV) показано проведение 4-6 циклов адъювантной химиотерапии, идентичной адъювантной химиотерапии при раке яичников (при преобладании эпителиального компонента). При преобладании мезенхимального компонента в схемы адъювантной химиотерапии должны входить доксорубицин, ифосфамид или цисплатин, возможно проведение лучевой терапии.

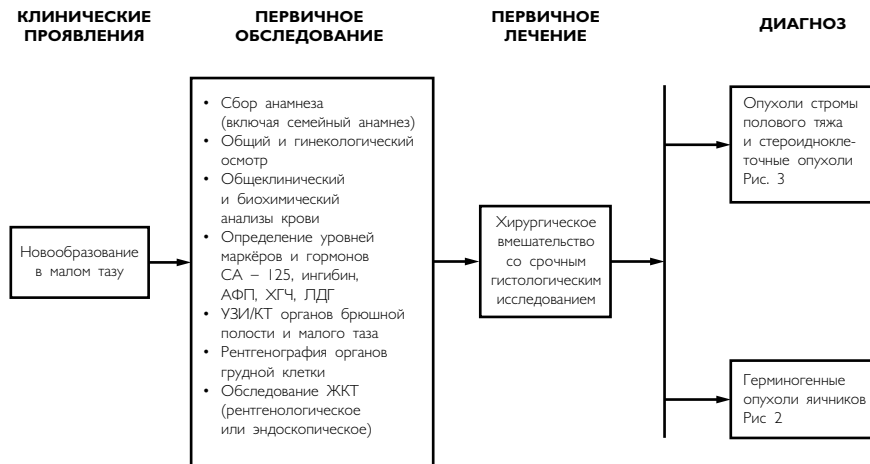


При возникновении рецидива, также важна морфологическая характеристика, и в зависимости от преобладающего компонента выбирается химиотерапия.

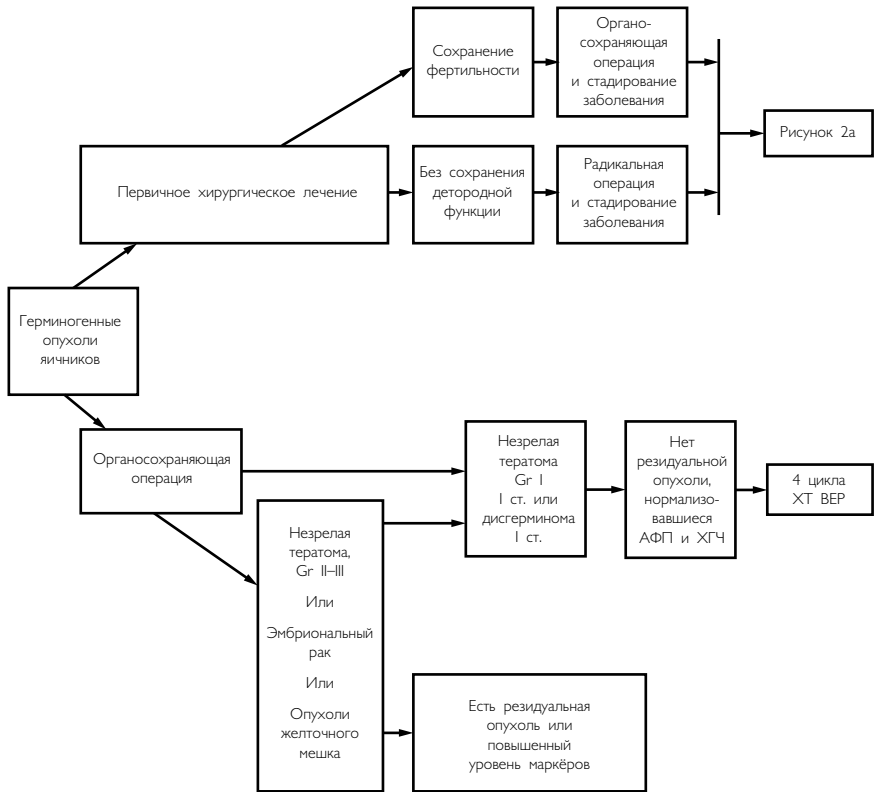
#### 4. ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПРИ НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ ЯИЧНИКОВ (КРОМЕ ЗГОЯ)

- наблюдение гинеколога, сбор анамнеза и жалоб, маркеры 1 раз в 3 месяца в течение первых 2 лет, затем 1 раз в 6 месяцев в течение 3, 4, 5 лет и далее ежегодно;
- УЗИ органов малого таза, забрюшинного пространства следует проводить каждые 6 месяцев
- КТ органов малого таза следует проводить в соответствии с клиническими показаниями

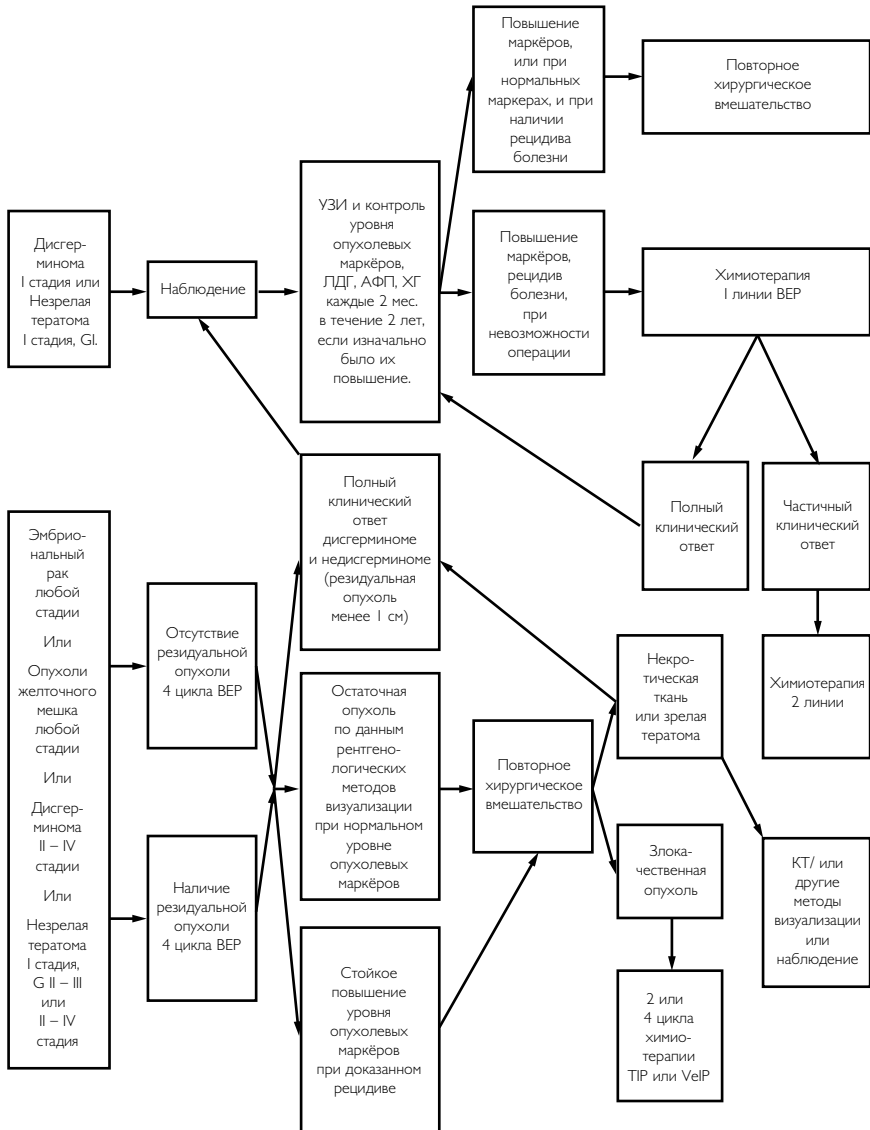
**Рисунок 1. Первичное обследование пациентки с опухолями яичников.**



**Рисунок 2. Алгоритм ведения больных герминогенными опухолями яичников.**



**Рисунок 2а. Тактика ведения больных с герминогенными опухолями яичников (ЗГОЯ) после проведенной химиотерапии.**



**Рисунок 3. Алгоритм ведения больных опухолями стромы полового тяжа и стромальными опухолями.**

