

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

Коллектив авторов: Хохлова С. В., Давыдова И. Ю., Коломиец Л. А., Новикова Е. Г., Трякин А. А., Урманчеева А. Ф.

DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-156-170

Ключевые слова: герминогенные опухоли, дисгерминома, стромальные опухоли, тератома, недисгерминома

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование злокачественных неэпителиальных опухолей яичников (ЗНЭОЯ) проводится так же, как и эпителиальных, по результатам интраоперационной ревизии и послеоперационного гистологического исследования; используются классификации TNM (8-е издание, 2014 г.) и FIGO (2009 г.) (табл. 1). Морфологическая классификация (ВОЗ 2014 г.) представлена в табл. 2.

Таблица 1. Система стадирования рака яичников по TNM (8-е издание, 2014 г.) и FIGO (2009 г.)

| TNM | FIGO | |
|------|------|--|
| T1 | I | Опухоль ограничена яичниками |
| T1a | IA | Опухоль ограничена одним яичником, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости |
| T1b | IB | Опухоль ограничена двумя яичниками, их капсулы не повреждены, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичников, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости |
| T1c | IC | Опухоль ограничена одним или двумя яичниками в сочетании с одним из следующих факторов |
| T1c1 | IC1 | Повреждение капсулы во время операции |
| T1c2 | IC2 | Повреждение капсулы до операции или опухоль на поверхности яичника/маточной трубы |
| T1c3 | IC3 | Злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах с брюшины |
| T2 | II | Опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз |
| T2a | IIA | Врастание и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе маточные трубы |

Цитирование: Хохлова С. В., Давыдова И. Ю., Коломиец Л. А., Новикова Е. Г., Трякин А. А., Урманчеева А. Ф. *Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных неэпителиальных опухолей яичников // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 156-170*

| TNM | FIGO | |
|-------------|------------|--|
| T2b | IIB | Распространение на другие ткани таза |
| T3 и/или N1 | III | Опухоль поражает один или оба яичника с гистологически подтверждёнными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах (внутренних, наружных и общих подвздошных, запирательных, крестцовых, поясничных или паховых лимфоузлах) |
| N1 | IIIA1 | Метастазы только в забрюшинных лимфатических узлах |
| | IIIA1 (i) | Метастазы в лимфатических узлах размерами до 10 мм |
| | IIIA1 (ii) | Метастазы в лимфатических узлах размерами более 10 мм |
| T3a | IIIA2 | Микроскопические гистологически подтверждённые внутрибрюшинные метастазы за пределами таза ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах |
| T3b | IIIB | Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах |
| T3c | IIIC | Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах (включая распространение опухоли на капсулу печени и селезёнки без поражения паренхимы органов) |
| M1 | IV | Отдалённые метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы) |
| | IVA | Плевральный выпот со злокачественными клетками |
| | IVB | Метастазы в паренхиматозных органах и других органах вне брюшной полости (в том числе паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах за пределами брюшной полости) |

Таблица 2. Морфологическая классификация неэпителиальных опухолей яичников (ВОЗ 2014 г.)

| |
|---|
| <p>Герминогенные опухоли:</p> <ul style="list-style-type: none"> • дисгерминома • недисгерминома (опухоль желточного мешка, эмбриональный рак, хориокарцинома, полиэмбриома, смешанные) • тератома (незрелая тератома, зрелая тератома) <p>Монодермальная тератома и органоидные опухоли из дермоидных кист (струмы яичников, нейроэктодермальные опухоли и другие)</p> |
| <p>Опухоли стромы полового тяжа и стероидноклеточные опухоли:</p> <ul style="list-style-type: none"> • опухоли из клеток полового тяжа: гранулезоклеточные опухоли (взрослый тип, ювенильный тип), опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, опухоль стромы полового тяжа с трубчатыми структурами, другие • стромальные опухоли в чистом виде (фиброма и текома: типичные, клеточные, митотически активные, злокачественные фибросаркомы); • другие стромальные опухоли (стромальные опухоли яичников с незначительными элементами полового тяжа, склерозирующие стромальные опухоли, перстневидноклеточные стромальные опухоли, мелкоклеточные стромальные опухоли, миксома яичника, стромальные опухоли из клеток Лейдига) |
| <p>Редкие опухоли:</p> <ul style="list-style-type: none"> • саркома (карциносаркома яичника) • нейроэндокринные опухоли яичников (мелкоклеточная карцинома (гиперкальциемический и пульмолярный тип), карциноид яичника) |

2. ДИАГНОСТИКА

План обследования при подозрении на ЗНЭОЯ включает:

- **сбор анамнеза, изучение клинических симптомов;**
- физикальное, в том числе гинекологическое исследование (бимануальное ректовагинальное исследование с цитологическим исследованием мазков с шейки матки; целесообразно проведение пункции заднего свода влагалища для верификации диагноза);
- **общий биохимический и общеклинический анализы крови, анализ мочи;**
- **определение уровня опухолевых маркёров и гормонов:**
 - АФП, β -ХГЧ, ЛДГ определяют при подозрении на герминогенные опухоли яичников;
 - ингибин В и мюллеровскую ингибирующую субстанцию/антимюллеров гормон следует определять при подозрении на опухоли стромы полового тяжа;
 - тестостерон и эстрадиол может повышаться при опухолях из клеток Сертоли-Лейдига (вирилизация отмечается у 70–85% больных) и других опухолях стромы полового тяжа;
 - СА125 и HE4 может незначительно повышаться при герминогенных опухолях, карциносаркомах яичников;
 - СА199 и РЭА может незначительно увеличиваться при тератомах яичников).
- **R-логическое исследование органов грудной клетки;** КТ органов грудной клетки — по показаниям;
- **УЗИ (абдоминальное и трансвагинальное)/КТ органов брюшной полости и малого таза;**
- **обследование ЖКТ (эндоскопическое или R-логическое);**
- МРТ органов брюшной полости и малого таза;
- диагностическую гистероскопию, взятие аспирата из полости матки или выскабливание полости матки с гистологическим исследованием (при УЗИ-признаках гиперплазии эндометрия);
- молодым пациенткам с первичной аменореей необходимо проведение генетического исследования кариотипа с целью исключения дисгенезии гонад (синдрома Swire (XY-генотип) и др.).

Рекомендуемый диагностический алгоритм представлен на рис. 1.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Опухоли стромы полового тяжа и стероидноклеточные опухоли

3.1.1. Лечение ранних стадий опухолей стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолей

Более 50% опухолей представлены доброкачественными фибромами, текомаи, и только у 7% больных наблюдаются злокачественные варианты опухолей стромы полового тяжа яичника. Большинство новообразований (60–95%) диагностируют на ранней стадии заболевания. С учётом высокой вероятности одностороннего поражения яичника и молодого возраста заболевших при опухолях стромы полового тяжа преимущество отдаётся органосохраняющим объёмам хирургического вмешательства. Рекомендуемым объёмом операции при I (А, В, С) стадиях является удаление придатков матки, большого сальника, выполнение процедур хирургического стадирования. Биопсию контралатерального яичника выполнять нецелесообразно, если он визуально не изменён. Женщинам в постменопаузе и больным с распространёнными стадиями заболевания выполняется лапаротомия, экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, хирургическое стадирование.

При УЗИ признаках гиперплазии эндометрия для исключения рака эндометрия необходимо выполнять раздельное диагностическое выскабливание матки.

При опухолях из клеток Сертоли-Лейдига с низкой степенью дифференцировки или наличием гетерологичных элементов адъювантную ХТ следует проводить всем пациенткам, начиная с I стадии заболевания.

Прогноз при IA стадии опухолей стромы полового тяжа благоприятный, проведение адъювантной лекарственной терапии нецелесообразно.

Послеоперационная ХТ показана больным, начиная с IC стадии. Рекомендуется определять митотический индекс опухоли, при высоких значениях показана ХТ.

При II–IV стадиях показана экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, хирургическое стадирование и проведение адъювантной ХТ или ЛТ при локализованном процессе. ЛТ предпочтительна при более ранних стадиях, ХТ — при более распространённых.

Рекомендуемые режимы адъювантной ХТ при опухолях стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолях представлены в табл. 3.

3.1.2. Лечение распространённых стадий и рецидивов опухолей стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолей

Наиболее эффективным методом лечения опухолей стромы полового тяжа по-прежнему остаётся хирургический. Как и при эпителиальных опухолях яичников, при опухолях стромы полового тяжа наиболее эффективными являются оптимальные циторедуктивные операции. При распространённых стадиях и рецидиве заболевания на I этапе выполняется хирургическое вмешательство с последующими 3–4 курсами ХТ по схеме ВЕР или 4 курсами по схеме СРтх.

Если ранее проводилась ХТ по схеме ВЕР, то возможны следующие комбинации лекарственного лечения: «паклитаксел + карбоплатин» или «циклофосфамид + доксорубин + цисплатин» (табл. 3; рис. 2). Есть данные об эффективности ГТ (аналогов ГРГ, тамоксифена, ингибиторов ароматазы) при гранулезоклеточных опухолях яичника ювенильного типа. Гранулезоклеточные опухоли могут рецидивировать спустя годы, вплоть до 20 лет, что требует длительного наблюдения за больными.

3.2. Злокачественные герминогенные опухоли яичников

Злокачественные герминогенные опухоли яичников (ЗГОЯ) составляют 5% всех новообразований яичников, частота данных опухолей у лиц молодого возраста превышает 75% всех опухолей яичников. До и после хирургического лечения обязательно определение в крови уровня опухолевых маркёров, патогномичных для этого заболевания: АФП, β -ХГЧ и ЛДГ. СА125 не является информативным при ЗГОЯ и его мониторинг не рекомендуется.

3.2.1. Первичное лечение ЗГОЯ

Стандартом хирургического лечения при ЗГОЯ является удаление придатков матки на стороне поражения, хирургическое стадирование. К хирургическому стадированию относится экстирпация большого сальника (с сохранением аркадных сосудов желудка), биопсия брюшины, взятие смывов с брюшной полости для цитологического исследования. Подвздошная и/или парааортальная лимфодиссекция выполняется только у больных дисгерминомой (клинически I–II стадии) при наличии увеличенных лимфоузлов. Всем остальным больным независимо от стадии заболевания лимфодиссекцию выполнять нецелесообразно в связи с высокой чувствительностью опухоли к химиотерапии и стремлением в ближайшее после операции время (1–2 недели) приступить к лекарственному лечению.

Стандартный хирургический доступ — лапаротомия. Лапароскопический доступ может применяться на ранних стадиях (опухолях небольших размеров) с условием соблюдения правил абластики (эвакуация в контейнере, избегание касания опухоли инструментами и повреждения капсулы опухоли).

Даже при распространённых стадиях заболевания рекомендуется выполнять органосохраняющие объёмы операций с сохранением матки и контралатерального яичника. Клиновидную биопсию контралатерального яичника проводят только при наличии в нём визуальных изменений, поскольку при герминогенных опухолях противоположный яичник поражается редко, а удаление части яичника может привести к снижению фертильности. Двусторонняя аднексэктомия или экстирпация матки с придатками выполняются в следующих случаях:

- женщинам в постменопаузе, которым можно расширить объём до экстирпации матки с придатками;
- пациентам с дисгенезией гонад, которым показано удаление контралатерального яичника в связи с высоким риском малигнизации;

- больным дисгерминомой яичника (необходимо внимательно изучить противоположный яичник и при наличии признаков поражения выполнять его биопсию и срочное гистологическое исследование), при установленном двустороннем поражении рекомендована двусторонняя аднексэктомия или экстирпация матки с придатками.

При распространённом опухолевом процессе показано выполнение циторедуктивных операций с максимальным удалением всех опухолевых узлов и сохранением матки и контралатерального яичника. При вовлечении в опухолевый процесс смежных органов (сигмовидная кишка, мочевого пузыря и др.) не рекомендуется выполнять их резекцию. Остаточная опухоль возможна.

При диссеминированном опухолевом процессе лимфодиссекция даже при наличии метастазов в лимфатических узлах не показана. Основная цель лечения — незамедлительное начало химиотерапии.

Больные незрелой тератомой G1 IA стадии или дисгерминомой IA стадии не нуждаются в адьювантной ХТ при возможности адекватного наблюдения. Остальным пациенткам показана ХТ:

- при отсутствии резидуальной опухоли после хирургического лечения — 3 курса адьювантной ХТ по схеме ВЕР;
- при наличии резидуальной опухоли — 4 курса ХТ по схеме ВЕР.

Общие принципы ХТ ЗГОЯ, в том числе принципы редукции доз препаратов при использовании комбинации ВЕР соответствуют таковым при герминогенных опухолях у мужчин и изложены в соответствующем разделе рекомендаций. Рекомендуемый алгоритм первичного лечения больных ЗГОЯ представлен на рис. 3, 4.

После завершения ХТ динамическое наблюдение показано:

- пациенткам с дисгерминомой независимо от размера резидуальной опухоли;
- больным недисгерминомой при нормализации опухолевых маркёров (АФП, β-ХГЧ) и размере резидуальной опухоли менее 1 см.

Во всех остальных случаях показано удаление резидуальной опухоли. Хирургическое вмешательство позволяет:

- исключить наличие жизнеспособной опухолевой ткани;
- осуществить профилактику синдрома «растущей зрелой тератомы»;
- предотвратить злокачественную трансформацию незрелой тератомы.

Дальнейшая тактика определяется результатами гистологического исследования послеоперационного материала. При обнаружении жизнеспособной злокачественной опухоли показано проведение ХТ II линии по схеме Т1Р, количество курсов ХТ определяется радикальностью хирургического лечения: при радикальном объёме — 2 курса, при нерадикальном — 4 курса.

3.2.2. Лечение рецидивов ЗГОЯ

В подавляющем большинстве случаев прогрессирование заболевания развивается в течение 2 лет после окончания лечения. Рецидивная опухоль может локализоваться в полости малого таза (чаще) или в забрюшинных лимфоузлах (подвздошных, поясничных). Перед началом ХТ по поводу рецидива важно исключить синдром «растущей зрелой тератомы», при котором формальное появление или увеличение в размерах опухолевых узлов происходит на фоне снижающихся или нормальных опухолевых маркёров и обусловлено ростом кистозных полостей, а не жизнеспособной опухолевой ткани. В данной ситуации ХТ нецелесообразна, поскольку процесс носит доброкачественный характер. Показано удаление кистозных образований.

В случае потенциально резектабельных опухолей на первом этапе показано хирургическое вмешательство даже при повышенных опухолевых маркёрах. При невозможности радикального удаления опухоли и повышенных маркёрах необходимо начинать ХТ II линии с последующей операцией, если по данным МРТ определяется остаточная опухоль. Стандартными режимами ХТ рецидивов ЗГОЯ являются комбинации на основе ифосфамида (режимы VeIP или TIP) (табл. 3.), которые позволяют добиться излечения у 25% больных недисгерминомами яичников.

При наличии остаточной опухоли после окончания ХТ II линии показано её удаление. В крайне редких случаях возможно проведение послеоперационной ЛТ (СОД 36 Гр), однако, это касается только случаев дисгерминомы, когда при патоморфологическом исследовании остаточной опухоли обнаруживается жизнеспособная ткань (желательно избегать использования данного метода). При наличии в удалённой остаточной опухоли жизнеспособных элементов недисгерминомы (опухоль желточного мешка, эмбрионального рака, хориокарциномы, полиэмбриомы, незрелой тератомы, смешанной герминогенной опухоли) целесообразно рассмотреть проведение 4 курсов ХТ III линии (GEMOX, TGO) в случае нерадикальной операции (табл. 3). При радикальной операции рекомендуется динамическое наблюдение (рис. 5).

3.3. Редкие опухоли яичников

3.3.1. Нейроэндокринные опухоли яичников (мелкоклеточный рак яичников и карциномы яичников)

Нейроэндокринные опухоли отличаются экспрессией одного или нескольких нейроэндокринных маркёров, таких как хромогранин, синаптофизин, нейроспецифическая енолаза. Мелкоклеточный рак яичников характеризуется агрессивным течением, морфологически схож с мелкоклеточным раком лёгкого. Стандартным хирургическим вмешательством является оптимальная циторедуктивная операция (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингоовариэктомией и оментэктомией) с последующей адъювантной ХТ, аналогичной таковой при мелкоклеточном раке лёгкого. Гиперкальциемический тип мелкоклеточного

рака яичников часто сочетается с гиперкальциемией, гипонатриемией и задержкой жидкости. В качестве симптоматического лечения в таких ситуациях могут использоваться:

- регидратация 0,9% раствором натрия хлорида;
- терапия бисфосфонатами;
- солевой диурез: 0,9% раствор натрия хлорида + диуретики (фуросемид).

Карциноиды яичника — это высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли с менее агрессивным течением, которые часто принимают за метастазы в яичниках злокачественных опухолей ЖКТ (в первую очередь необходимо исключить первичную опухоль ЖКТ). Молодым женщинам при одностороннем поражении яичника может быть предложена органосохраняющая операция, в остальных случаях выполняется оптимальная циторедуктивная операция (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингоооариэктомиёй и оментэктомиёй). При наличии карциноидного синдрома назначаются аналоги соматостатина. Принципы лечения карциноидов яичника схожи с лечением высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей ЖКТ и изложены в соответствующем разделе.

3.3.2. Карциносаркомы яичников

Это редкий вариант прогностически неблагоприятных злокачественных новообразований яичников, на долю которых приходится не более 2–4% всех злокачественных опухолей яичников. Важным этапом в диагностике карциносаркомы яичников, подобно карциносаркоме матки, является определение соотношения эпителиального и мезенхимального компонентов в опухолевой ткани. При преобладании эпителиального компонента лекарственное лечение должно быть аналогичным таковому при раке яичников (используются препараты платины и таксаны), а при преобладании мезенхимального компонента — схожим с лечением сарком мягких тканей (см. Схемы химиотерапии в разделе лечения сарком мягких тканей). После циторедуктивной операции (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингоооариэктомиёй и оментэктомиёй, хирургическим стадированием) в оптимальном объёме (по возможности) всем пациенткам независимо от стадии показано проведение 4–6 курсов адьювантной ХТ (табл. 3), выбор которой определяется преобладающим компонентом (эпителиальный или мезенхимальный). При возникновении рецидива также важна морфологическая верификация с планированием ХТ в зависимости от преобладающего компонента.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии злокачественных неэпителиальных опухолей яичников

| 1. Режимы адьювантной ХТ при опухолях стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолях | |
|--|---|
| ВЕР | Блеомицин 30 мг в/в в 1-й, 3-й и 5-й дни + этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1-5-й дни, 4 курса каждые 3 нед. |
| СРtx | Карбоплатин АUC-6 в/в в 1-й день + паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день, 6 курсов каждые 3 нед. |
| ЕР | Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1-5-й дни, 4 курса каждые 3 нед. |
| 2. Режимы ХТ при распространённых стадиях и рецидивах опухолей стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолях (у больных, получавших ранее режим ВЕР) | |
| СРtx | Карбоплатин АUC-6 в/в в 1-й день + паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день, 4-6 курсов каждые 3 нед. |
| ТIP | Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 25 мг/м ² в/в во 2-5-й дни + ифосфамид 1500 мг/м ² в/в во 2-5-й дни (+ месна по 400 мг/м ² в/в × 3 раза в день во 2-5-й дни + Г-КСФ (фил-граттим) 5 мкг/кг п/к в 6-12-й дни), 4 курса каждые 3 нед. |
| CDE | Циклофосфамид 1000 мг/м ² в/в в 1-й день + доксорубицин 45 мг/м ² в/в в 1-й день + этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-3-й дни, 4-6 курсов каждые 3 нед. |
| CAV | Циклофосфамид 1000 мг/м ² в/в в 1-й день + доксорубицин 50 мг/м ² в/в в 1-й день + винкристин 1,4 мг/м ² в/в в 1-й день, 4-6 курсов каждые 3 нед. |
| 3. Режимы лекарственной терапии II-III линий при распространённых стадиях и рецидивах опухолей стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолях | |
| Ифосфамид 1,6 мг/м ² в/в в 1-3-й дни 1-часовая инфузия (+ месна из расчёта 100% от дозы ифосфамида в/в одновременно с ним в 1-3-й дни) + паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 3-й день каждые 3 нед. | |
| Доцетаксел 75 мг/м ² в/в каждые 3 нед. | |
| Бевацизумаб 7,5-15 мг/кг в/в каждые 3 нед. | |
| Тамоксифен 20 мг внутрь 2 раза в сутки ежедневно | |
| Ингибиторы ароматазы: | |
| — летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно; | |
| — анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно; | |
| — эксместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно | |
| Аналоги ГРГ: | |
| — лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней; | |
| — гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней или 10,8 мг п/к 1 раз в 84 дня; | |
| — бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней | |
| 4. 4. Рекомендуемые режимы ХТ злокачественных герминогенных опухолей яичников | |
| I линия | |
| ВЕР | Блеомицин 30 мг в/в в 1-й, 3-й и 5-й дни + этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1-5-й дни, 3-4 курса каждые 3 нед. |
| II линия | |
| ТIP | Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 25 мг/м ² в/в во 2-5-й дни + ифосфамид 1500 мг/м ² в/в во 2-5-й дни (+ месна по 400 мг/м ² в/в × 3 раза в день во 2-5-й дни + Г-КСФ (фил-граттим) 5 мкг/кг п/к в 6-12-й дни), 4 курса каждые 3 нед. |
| VeIP | Винбластин 0,11 мг/кг в/в в 1-й и 2-й дни + ифосфамид 1200 мг/м ² в 1-5-й дни (+ месна по 400 мг/м ² в/в × 3 раза в день в 1-5-й дни) + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1-5-й дни + Г-КСФ (фил-граттим) 5 мкг/кг п/к в 6-12-й дни), 4 курса каждые 3 нед. |

| | |
|--------------|---|
| III линия | |
| TGO | Паклитаксел 80 мг/м ² в/в в 1-й и 8 дни + гемцитабин 800 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 130 мг/м ² в/в в 1-й день, 4 курса каждые 3 нед. |
| GemOx | Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 130 мг/м ² в/в в 1-й день, 4 курса каждые 3 нед. |

Оценка эффекта при наличии проявлений болезни производится каждые 2–3 курса лечения.

4. НАБЛЮДЕНИЕ

Наблюдение за больными ЗГОЯ должно производиться с соблюдением сроков, указанных в таблице 4.

Таблица 4. Рекомендуемая периодичность наблюдения за больными герминогенными опухолями яичников

Наблюдение больных с I стадией, не получавших адъювантной химиотерапии

| Годы | Интервал между визитами, мес.* |
|------|--------------------------------|
| 1-й | 1 |
| 2-й | 2 |
| 3-й | 3 |
| 4-й | 4 |
| 5-й | 6 |
| 6+ | 12 |

Наблюдение больных с I–IV стадиями, получавших химиотерапии

| Годы | Интервал между визитами, мес.* |
|------|--------------------------------|
| 1-й | 2–3 |
| 2-й | 2–3 |
| 3-й | 4 |
| 4-й | 4 |
| 5-й | 6 |
| 6+ | 12 |

*В каждый визит выполняется объективный осмотр, проверяются опухолевые маркёры, проводится УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза.

*R-графия органов грудной клетки выполняется каждый второй визит.

При остальных ЗНЭОЯ наблюдение осуществляется в соответствии со следующими принципами:

- осмотр гинеколога с цитологическим исследованием мазков с культи влагалища, сбор анамнеза, выяснение жалоб, определение маркёров (в соответствии с вариантом опухоли) — 1 раз в 3 мес. в течение первых 2 лет, в течение 3-го, 4-го, 5-го годов — 1 раз в 6 мес., далее — ежегодно. При опухолях стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолях: при IA стадии наблюдение каждые 6–12 мес., при IC–IV стадиях — каждые 4–6 мес.
- УЗИ органов малого таза — каждые 6 мес.;
- КТ, МРТ органов малого таза и брюшной полости, грудной клетки — по показаниям.

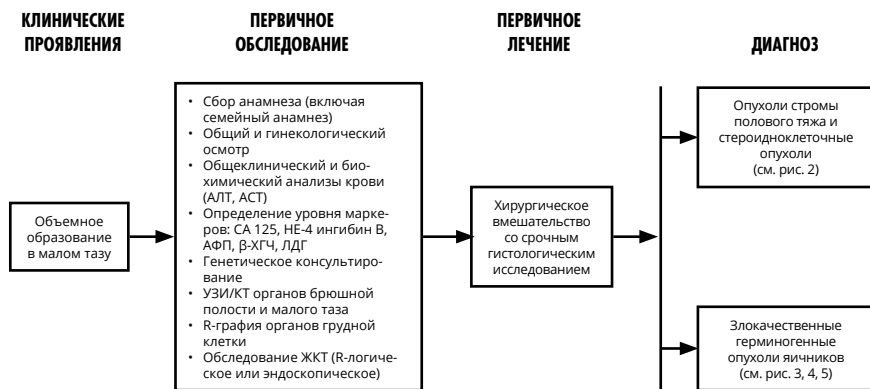


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм первичного обследования при подозрении на злокачественную неэпителиальную опухоль яичников.

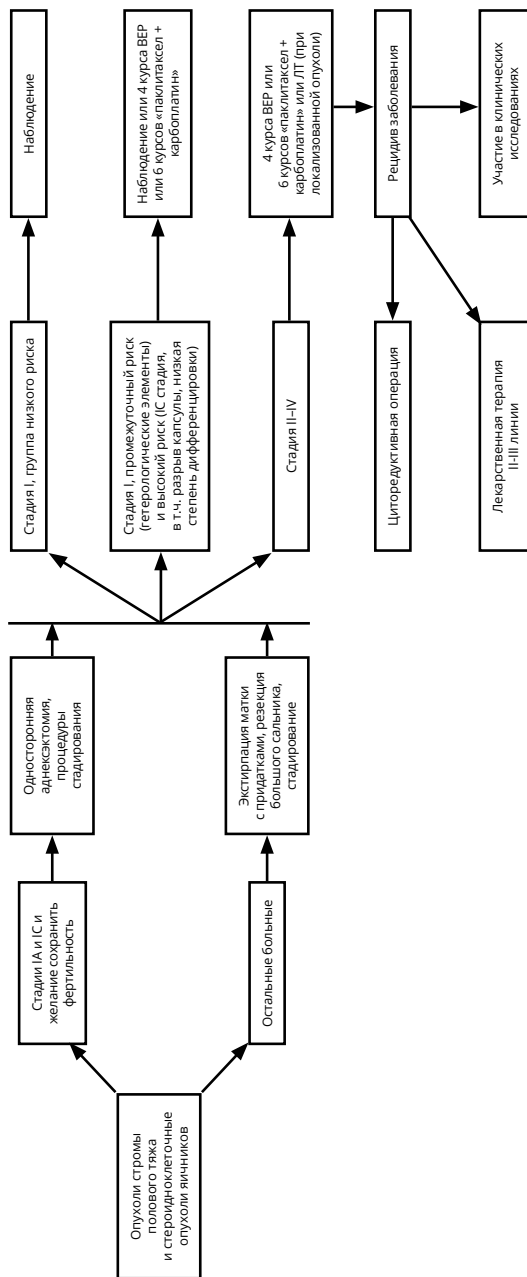


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения опухолей стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолей яичников.

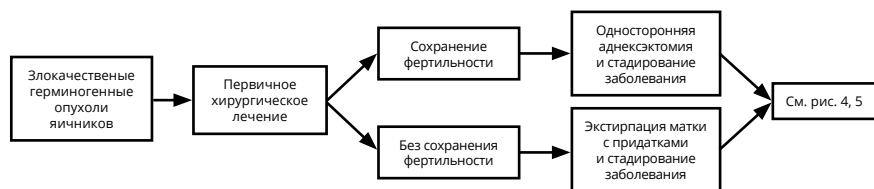


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм хирургического лечения герминогенных опухолей яичников.

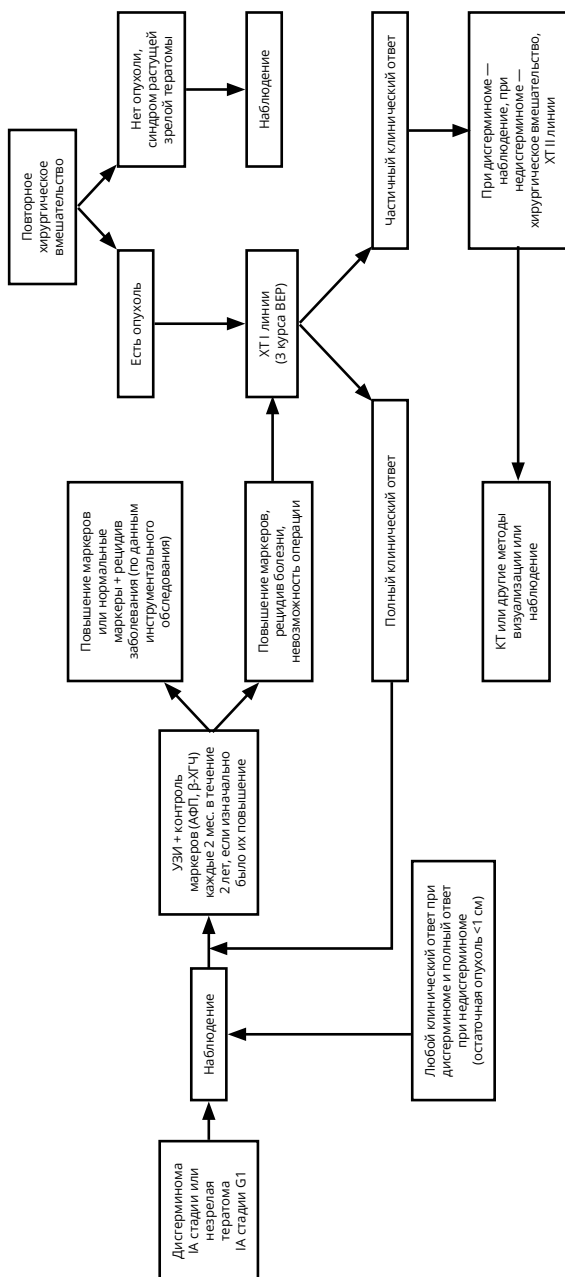


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при дисгерминоме IA стадии, незрелой тератома IA стадии G1.

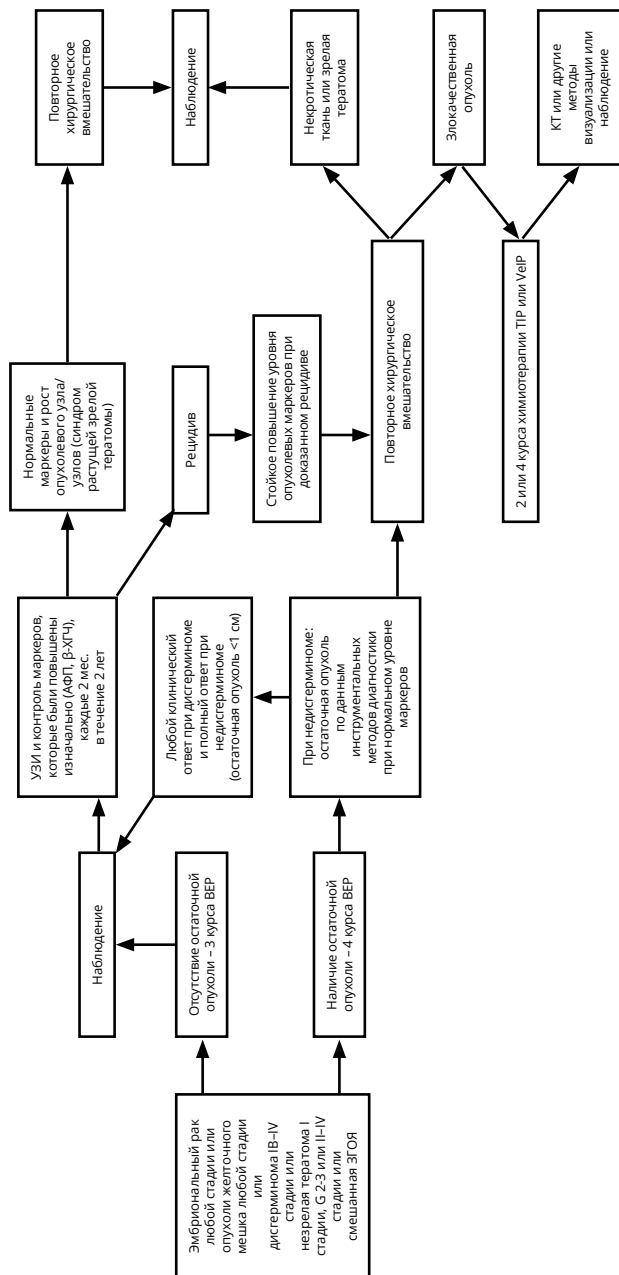


Рисунок 5. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при злокачественных герминогенных опухолях яичников после химиотерапии.