

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

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

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-177-191

Ключевые слова: герминогенные опухоли яичников, 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

Цитирование: Хохлова С.В., Давыдова И.Ю., Коломиец Л.А., Кузнецов В.В., Новикова Е.Г., Трякин А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных неэпителиальных опухолей яичников. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 177-191.

TNM	FIGO	
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
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с гистологически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах (внутренних, наружных и общих подвздошных, запираательных, 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 подтвержденные 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 селезенки без поражения паренхимы органов)
M1	IV	Отдаленные 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, клеточные, митотически активные, злокачественные фибросаркомы); • другие стромальные опухоли (стромальные опухоли яичников с незначительными элементами полового тяжа, склерозирующие стромальные опухоли, перстневидноклеточные стромальные опухоли, мелкокистозные 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 пульмонарный 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 маркеров 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;
 - СА 125 и HE-4 может незначительно повышаться при герминогенных опухолях, карциносаркомах яичников;
 - СА-19–9 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;
- МРТ головного мозга (по показаниям). При высоком уровне β -ХГЧ (свыше 50000 мМЕ/мл или множественных метастазах в легкие в связи с высоким риском поражения головного мозга).
- 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

Показано хирургическое лечение: рекомендуется лапаротомия. Лапароскопический доступ возможен в исключительных случаях на ранних стадиях заболевания, при опухолях небольших размеров при условии высокой квалификации хирурга и выполнения операции с учетом всех правил абластики. Повреждение капсулы опухоли, попадание содержимого опухоли в брюшную полость, на брюшину, касание опухоли портов, касание инструментами брюшины, контактирующими с опухолью должно быть исключено. Большим репродуктивного возраста при IA, C стадиях опухоли стромы и полового тяжа показана односторонняя аднексэктомия. Биопсию контралатерального яичника выполнять нецелесообразно, если он визуально не изменен. Больным менопаузального возраста рекомендована экстирпация матки с придатками. Хирургическое стадирование включает резекцию большого сальника, биопсию подозрительных участков брюшины, взятие мазков с париетальной брюшины диафрагмы, латеральных каналов, малого таза, интраоперационное взятие смывов с брюшной полости для цитологического исследования. Лимфодиссекцию можно не выполнять.

С учетом высокой вероятности одностороннего поражения яичника и молодого возраста заболевших при опухолях стромы и полового тяжа предпочтение отдается органосохраняющим объемам хирургического вмешательства. Биопсию контралатерального яичника выполнять нецелесообразно, если он визуально не изменен.

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

У больных с I стадией опухоли стромы и полового тяжа с высоким риском прогрессирования (низкодифференцированная опухоль из клеток Сертоли-Лейдига, разрыв капсулы опухоли) и промежуточным риском (опухоль из клеток Сертоли-Лейдига с гетерологичными элементами) целесообразна адъювантная ХТ. Однако возможна и опция наблюдения (менее целесообразна). Комбинации, применяемые для адъювантного лечения, включают режимы ВЕР или либо Срх (табл. 4).

Прогноз при низкодифференцированной опухоли Сертоли-Лейдига более неблагоприятный, чем при гранулезоклеточной опухоли, поэтому адъювантная ХТ показана. По данным исследований комбинация паклитаксела с карбоплатином обладает схожей эффективностью в сравнении с комбинацией ВЕР.

При IA и IB стадиях опухоли стромы и полового тяжа рекомендовано наблюдение. Прогноз при опухоли стромы и полового тяжа благоприятный.

Поскольку опухоль стромы и полового тяжа отличается медленным темпом роста, адъювантная ХТ при IA и I B стадиях нецелесообразна. При I C стадии, разрыве капсулы опухоли равноценны опции наблюдения и ХТ.

Начиная со II стадии опухоли стромы и полового тяжа всем больным рекомендовано проведение ХТ с использованием режимов ВЕР или Сrx (табл. 4). При II–IV стадиях опухоли стромы и полового тяжа стадиях показана экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, оптимальная циторедукция с последующей ХТ или ЛТ. При распространенных стадиях заболевания вероятность рецидива высокая, поэтому рекомендовано проведение адъювантной ХТ с использованием режимов ВЕР или Сrx (табл. 4). При локализованном процессе может быть эффективна ЛТ. ЛТ предпочтительна на более ранних стадиях заболевания (отсутствии диссеминации), ХТ — при диссеминации.

3.1.2. Лечение распространенных стадий и рецидивов опухоли стромы и полового тяжа

Рекомендовано хирургическое лечение с последующей химиотерапией 1-ой линии по схеме ВЕР либо Сrx (табл. 4). Наиболее эффективными являются оптимальные циторедуктивные операции. При распространенных стадиях и рецидиве заболевания на I этапе выполняется хирургическое лечение с последующими 3–4 курсами ХТ по схеме ВЕР или 4 курсами по схеме СРtx. Если ранее проводилась ХТ по схеме ВЕР, то возможны следующие комбинации лекарственного лечения: «паклитаксел + карбоплатин» или «циклофосамид + доксорубин + цисплатин» (табл. 4). Есть данные об эффективности ГТ (аналогов ГРГ, тамоксифена, ингибиторов ароматазы) при гранулезоклеточных опухолях яичника. Гранулезоклеточные опухоли могут рецидивировать спустя годы, вплоть до 20 лет, что требует длительного наблюдения за больными.

3.2. Злокачественные герминогенные опухоли яичников (ЗГОЯ)

Для выбора правильной тактики лечения принципиально разделение всех герминогенных опухолей яичников на дисгерминомы и недисгерминомы. К «недисгерминомам» относят опухоль желточного мешка, эмбриональный рак, хориокарциному, полиэмбриому, незрелую тератому, смешанную герминогенную опухоль. Диагноз «дисгерминома» устанавливают не только на основании морфологического заключения. Для этого необходимы нормальный уровень АФП и уровень β — ХГЧ, не превышающий 200 мМЕ/мл. Наличие повышенных уровней АФП или ХГЧ у пациенток со зрелой тератомой свидетельствует о наличии в опухоли злокачественного компонента. Такие больные должны лечиться по принципам терапии недисгерминомы.

3.2.1. Первичное лечение ЗГОЯ

Хирургическое стадирование имеет большое значение для определения тактики последующего лечения. Хирургическое лечение включает срединную

или нижнесрединную лапаротомию. Лапароскопический доступ возможен при ранней стадии болезни и опухоли яичников небольшого размера. Срочное интраоперационное гистологическое исследование удаленного яичника является обязательным для определения адекватного хирургического объема.

Односторонняя сальпингоовариэктомия является рекомендуемым объемом хирургического вмешательства вне зависимости от распространенности процесса у пациенток, желающих сохранить фертильность. У больных без репродуктивного потенциала или не желающих сохранить фертильность рекомендуется выполнение экстирпации матки с придатками. Резекция контралатерального яичника выполняется только при макроскопических признаках поражения. При дисгенезии гонад (кариотип ХУ, устанавливается на этапе обследования генетиком) производят двустороннюю адекватную экстирпацию. Для определения стадии болезни также обязателен забор смывов с париетальной брюшины диафрагмы, латеральных каналов, малого таза для дальнейшего цитологического исследования, производится биопсия подозрительных участков брюшины. Подвздошная и/или парааортальная лимфодиссекция выполняется только у больных при наличии увеличенных лимфоузлов. Принцип хирургического лечения включает удаление всех видимых метастатических образований без резекции смежных органов. С учетом высокой чувствительности опухоли к ХТ объем циторедуктивного вмешательства не должен носить калечащего характера, а также не приводить к потенциальному росту частоты послеоперационных осложнений, которые могут задержать начало ХТ.

При неадекватном стадировании повторная циторедукция с целью рестадирования рекомендуется только в случае, если в дальнейшем может рассматриваться такая опция как наблюдение.

3.2.1.2. Тактика лечения после хирургического стадирования

Дальнейшая лечебная тактика зависит от гистологического типа опухоли и стадии заболевания. Лечение недисгерминомы, за исключением незрелой тератомы, аналогично лечению опухоли желточного мешка. В случае смешанного типа ЗГОЯ лечение планируется по наиболее неблагоприятному морфологическому варианту. После операции обязательно повторное определение уровней АФП и β -ХГЧ, если они были повышены исходно. Сохраняющиеся повышенными уровни маркеров свидетельствует о наличии резидуальной опухоли. В табл. 3 представлена тактика лечения после стадирования ЗГОЯ.

3.2.1.2.1. ЛЕЧЕНИЕ ДИСГЕРМИНОМЫ

IA стадия: при адекватном стадировании и подтверждении IA стадии дисгерминомы яичников рекомендовано динамическое наблюдение (график наблюдения — см. пункт 3.2.1.3).

IB-IC стадии: при IB-IC стадиях дисгерминомы, а также при клинической I стадии без адекватного хирургического стадирования рекомендуется проведение 2 курсов адъювантной ХТ карбоплатином в монорежиме АUC7.

IIA-IV стадии: рекомендуется проведение 3 курсов ХТ по схеме ВЕР. При повышенном уровне ЛДГ выше 2 значений ВГН или при наличии висцеральных метастазов рекомендуется проведение 4 курсов ВЕР.

3.2.1.2.2. ЛЕЧЕНИЕ НЕЗРЕЛОЙ ТЕРАТОМЫ

IA G1 стадия: при адекватном стадировании и подтверждении IA G1 стадии незрелой тератомы яичников рекомендуется динамическое наблюдение (график наблюдения — см. пункт 3.2.1.3).

IA G2-IC стадии: рекомендуется назначение ХТ по схеме ВЕР (3 курса), однако роль адъювантной ХТ у пациенток с незрелой тератомой точно не определена. У больных незрелой тератомой IA G2-3 — IC стадий при исключении позитивных смывов и при адекватном стадировании возможна опция тщательного наблюдения при информировании о рисках рецидива и поздней токсичности ХТ, а также при условии соблюдения графика визитов.

IIA-IV стадии: рекомендуется проведение ХТ по схеме ВЕР. Количество курсов зависит от наличия резидуальной опухоли после хирургического лечения: при отсутствии резидуальной опухоли показано 3 курса ХТ по схеме ВЕР, при наличии остаточной опухоли рекомендуется проведение 4 курсов ХТ по схеме ВЕР. Наличие повышенных уровней опухолевых маркеров АФП и /или β -ХГЧ свидетельствует о наличии резидуальной опухоли.

3.2.1.2.3. ОПУХОЛЬ ЖЕЛТОЧНОГО МЕШКА

Опухоль желточного мешка относится к подтипу опухоли неблагоприятного прогноза, в связи с этим назначение ХТ обязательно при любой стадии заболевания. Больным с ранними стадиями и /или отсутствием резидуальной опухоли рекомендуется 3 курса ХТ по схеме ВЕР. При наличии резидуальной болезни рекомендуется 4 курса по схеме ВЕР.

Таблица 3. Тактика лечения больных ЗГОЯ после хирургического стадирования

Тип ГОЯ	Стадия заболевания			
	IA G1	IA G2-3	IB-IC	IIA-IV
Дисгерминаома	Наблюдение	Наблюдение	2 курса карбоплатином АUC7	3 курса ВЕР
Незрелая тератома	Наблюдение	Наблюдение или 3 курса ВЕР		3-4 курса ВЕР ¹
Опухоль желточного мешка	3 курса ВЕР	3 курса ВЕР	3 курса ВЕР	3-4 курса ВЕР ¹

¹ При отсутствии резидуальной опухоли рекомендуется 3 курса ХТ по схеме ВЕР, при наличии резидуальной опухоли рекомендуется 4 курса ХТ по схеме ВЕР.

3.2.1.3. Принципы динамического наблюдения больных после хирургического лечения при I стадии дисгерминомы и незрелой тератомы

Рекомендуется тщательное динамическое наблюдение согласно графику при условии выполненного хирургического стадирования.

Наблюдение при дисгерминоме проводится в условиях поликлиники территориального онкологического диспансера или у районного онколога и включает физикальный и гинекологический осмотр, определение АФП, β -ХГЧ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза каждые 3 мес. в течение 1 — ого года; каждые 4 месяца — в течение 2 — го и 3 — го годов; каждые 6 мес. — в течение 4-го года; далее — ежегодно (до 10 лет). Рентгенография органов грудной клетки выполняется каждые 6 мес. В первые два года, далее — ежегодно в течение 5 лет.

Наблюдение при незрелой тератоме включает физикальный и гинекологический осмотр, определение АФП, β — ХГЧ каждые 1–2 мес.; УЗИ органов брюшной полости и малого таза каждые 2 мес. в течение 1 — ого года; каждые 3 мес. — в течение 2 — го и 3 — го годов; каждые 6 мес. — в течение 4-го года; далее — ежегодно (до 10 лет). Рентгенография органов грудной клетки выполняется каждые 6 мес. в первые два года, далее ежегодно в течение 5 лет.

3.2.2. Принципы проведения химиотерапии

ХТ рекомендуется начинать в ближайшие сроки после хирургического этапа лечения и стадирования. В табл. 4 представлены режимы адьювантной или ХТ 1-й линии ЗГОЯ.

При противопоказаниях к назначению блеомицина возможно проведение химиотерапии по программе EP или PEI в количестве 3–4 курсов в зависимости от наличия остаточной опухоли (при дисгерминоме в случае отсутствия резидуальной опухоли возможной альтернативой являются 3 курса EP, при наличии опухоли — 4 курса EP). У пациенток с распространенной недисгерминомой комбинация PEI (этопозид, цисплатин, ифосфамид) сопоставима по эффективности с режимом BEP, но является более миелотоксичной. При отсутствии резидуальной опухоли показано 3 курса по схеме PEI, при ее наличии — 4 курса по схеме PEI.

Вследствие развития поздней токсичности блеомицина в виде пульмонитов рекомендовано исключить блеомицин из схемы терапии при лечении пациенток старше 40 лет или при перенесенных ранее или существующих хронических заболеваниях легких.

Все циклы ХТ проводятся каждые 3 нед. (считая от начала предыдущего курса ХТ). Возможна задержка очередного курса лечения при наличии инфекции, нейтропении $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитопении менее $<50 \times 10^9/\text{л}$ в первый день планируемого курса (табл. 5). Если при проведении предыдущего курса ХТ отмечена фебрильная нейтропения, нейтропения IV степени длительностью

выше 7 дней или осложненная инфекцией, обосновано профилактическое назначение Г-КСФ при проведении всех последующих курсов ХТ.

У пациентов в тяжелом общем состоянии, обусловленном распространенностью опухолевого процесса, первый курс может быть проведен в редуцированном виде (например, этопозид и цисплатин в течение двух дней). Режимы ХТ указаны в табл. 4. Необходимо перед каждым курсом ХТ определять опухолевые маркеры, по окончании ХТ — повторить КТ исходных зон поражения.

У пациентов с недисгерминомой увеличение в размерах или появление новых очагов при снижающихся или нормальных на фоне терапии опухолевых маркерах (АФП и β -ХГЧ) далеко не всегда является проявлением прогрессирования (синдром растущей зрелой тератомы). В данных ситуациях необходимо завершение начатого запланированного объема ХТ с последующим хирургическим удалением опухоли.

3.2.3. Лечение остаточной опухоли после химиотерапии

3.2.3.1. Дисгерминома

При наличии остаточной опухоли (по брюшине, в забрюшинных лимфоузлах, легких, лимфоузлах средостения и др.) после завершения ХТ и нормализации опухолевых маркеров дальнейшее лечение не показано, проводится динамическое наблюдение. При размере остаточной опухоли >3 см возможно выполнение ПЭТ/КТ. При патологическом накоплении РФП в остаточной опухоли рекомендовано ее удаление. При отказе пациентки или технической невозможности хирургического лечения показано динамическое наблюдение.

3.2.3.2. Недисгерминома (опухоль желточного мешка, эмбриональный рак, хориокарцинома, полиэмбриома, незрелая тератома, смешанная герминогенная опухоль)

При наличии остаточной опухоли (по брюшине, в забрюшинных лимфоузлах, легких, лимфоузлах средостения и др.) <1 см после завершения ХТ и нормализации опухолевых маркеров дальнейшее лечение не показано, проводится динамическое наблюдение. При размере остаточной опухоли >1 см показано ее удаление. При синдроме растущей зрелой тератомы рекомендуется ее хирургическое удаление.

При обнаружении в остаточной опухоли элементов ЗГОЯ показана ХТ второй линии (режимы T1P или VeIP): 2 курса в случае радикального объема операции, 4 курса — при наличии остаточной опухоли.

3.2.4. Лечение рецидивов ЗГОЯ

Перед началом ХТ рецидива необходимо исключить синдром «растущей зрелой тератомы» — появление или увеличение в размерах опухолевых узлов на фоне снижающихся/нормальных опухолевых маркеров. В данной ситуации показано хирургическое лечение в объеме радикального удаления всех опухолевых узлов. Как правило, при наличии остаточной опухоли происходит

рост узлов, что требует повторных операций. При подтверждении зрелой тератомы при гистологическом исследовании удаленного препарата системная лекарственная терапия не требуется.

Стандартной ХТ рецидива являются комбинации на основе ифосфамида и цисплатина (табл. 4). Оптимальным является режим TIP, позволяющий добиться длительной выживаемости. Альтернативой может служить режим VIP. Обычно проводятся 4 цикла. Не показано преимуществ того или иного режима в качестве второй линии терапии. Применение высокодозной ХТ с поддержкой костномозгового кроветворения не улучшает существенно результаты лечения, однако может применяться в центрах, имеющих опыт ее проведения. После завершения ХТ показано хирургическое вмешательство с целью максимального удаления остаточной опухоли.

В случае роста маркеров несмотря на проводимую терапию, исчерпанности возможностей ХТ, локализации опухоли в одной анатомической области возможна попытка ее удаления. Этот подход дает шанс излечить около 25% пациентов, особенно с поздними рецидивами, умеренно повышенным уровнем АФП и забрюшинной локализацией резидуальной опухоли. При бурном прогрессировании с ростом β -ХГЧ оперативное лечение не показано.

При лечении поздних рецидивов (возникших по прошествии 2 и более после окончания предшествующей ХТ) основным методом лечения является хирургический. Особенностью поздних рецидивов является низкая чувствительность к ХТ, что позволяет рекомендовать в случае потенциально резектабельных опухолей на первом этапе выполнять хирургическое лечение даже в случае повышенных маркеров. При невозможности радикального удаления опухоли и повышенных маркерах необходимо начинать ХТ второй линии с последующим выполнением операции.

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 маркеров, таких как хромогранин, синаптофизин, нейронспецифическая енолаза. Мелкоклеточный рак яичников характеризуется агрессивным течением, морфологически схож с мелкоклеточным раком легкого. Стандартным хирургическим вмешательством является оптимальная циторедуктивная операция (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингоовариэктомией и оментэктомией) с последующей адъювантной ХТ, аналогичной таковой при мелкоклеточном раке легкого. 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 сальпингоооариэктомией и оментэктомией). 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. раздел по лечению сарком мягких тканей). После циторедуктивной операции (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингоооариэктомией и оментэктомией, хирургическим стадированием) в оптимальном объеме (по возможности) всем пациенткам независимо от стадии показано проведение 4–6 курсов адъювантной ХТ (табл. 4), выбор которой определяется преобладающим компонентом (эпителиальный или мезенхимальный). При возникновении рецидива также важна морфологическая верификация с планированием ХТ в зависимости от преобладающего компонента.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии злокачественных неэпителиальных опухолей яичников

1. Режимы адъювантной ХТ при опухолях стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолях	
ВЕР	Блеомицин ¹ 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 ² 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни, 4 курса каждые 3 нед.
СРtх	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.
EP	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + цисплатин ² 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни, 4 курса каждые 3 нед.

2. Режимы ХТ при распространенных стадиях и рецидивах опухолей стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолях (у больных, получавших ранее режим ВЕР)	
СРtх	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 ² 25 мг/м ² в/в во 2–5-й дни + ифосфамид 1500 мг/м ² в/в во 2–5-й дни (+ месна ³ по 400 мг/м ² в/в × 3 раза в день во 2–5-й дни) + Г-КСФ (филграстим) 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 + доксорубин 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 + доксорубин 50 мг/м ² в/в в 1-й день + винкрестин 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 распространенных 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 ³ из расчета 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:	
<ul style="list-style-type: none"> • летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно • анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно • эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно 	
Аналоги ГРГ:	
<ul style="list-style-type: none"> • лейпрорелин 3,75 мг/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/м 1 раз в 28 дней 	
4. Рекомендуемые режимы ХТ при герминогенных опухолях яичников	
I линия	
ВЕР	Блеомицин ¹ 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 ² 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни, 3–4 курса каждые 3 нед.
ЕР	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + цисплатин ² 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни, 3–4 курса каждые 3 нед.
PEI	Ифосфамид 1200 мг/м ² в/в в 1–5-й дни (+ месна ³ по 400 мг/м ² в/в × 3 раза в день в 1–5-й дни) + этопозид 75 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + цисплатин ² 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + Г-КСФ (филграстим) 5 мкг/кг п/к в 6–12-й дни, 3–4 курса каждые 3 нед.
II линия	
ТIP	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин ² 25 мг/м ² в/в во 2–5-й дни + ифосфамид 1500 мг/м ² в/в во 2–5-й дни (+ месна ³ по 400 мг/м ² в/в × 3 раза в день во 2–5-й дни + Г-КСФ (филграстим) 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 ³ по 400 мг/м ² в/в × 3 раза в день в 1–5-й дни) + цисплатин ² 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + Г-КСФ (филграстим) 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-й 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.

¹ Блеомицетина гидрохлорид (изомер А5) и блеомицина сульфат (смесь изомеров А2 и В2) не являются идентичными лекарственными средствами. При использовании блеомицина сульфата в режиме ВЕР используются дозы по 30 мг в 1-й, 3-й, 5-й (или 1-й, 8-й, 15-й) дни. При использовании менее изученного блеомицетина гидрохлорида рекомендуется применять меньшие на 30–40% курсовые дозы препарата, например, по 30 мг в 1-й и 5-й дни.

² Введение цисплатина осуществляется на фоне в/в гидратации физиологическим раствором хлорида натрия (суммарный суточный объем 2,5 л), необходимой для поддержания диуреза > 100 мл/час в процессе введения цисплатина и в последующие 3 часа;

³ Месна применяется в суточной дозе, составляющей 100% от дозы ифосфамида и разделенной на три введения в течение дня: непосредственно перед введением ифосфамида и далее через 4 и 8 часов после начала его инфузии.

Таблица 5. Схема редукции доз препаратов в режимах ВЕР/ЕР при гематологической токсичности (на основе показателей общеклинического анализа крови на 21-й день от начала предыдущего курса)

Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	$\geq 100,0$		75–99		50–74		< 50	
	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин
$\geq 1,0$	100%	100%	75%	100%	50%	100%	Отсрочка на 4 дня	
0,5–0,99	100%	100%	50%	100%	Отсрочка на 4 дня		Отсрочка на 4 дня	
< 0,5	Отсрочка на 4 дня							

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

4. НАБЛЮДЕНИЕ

4.1. Герминогенные опухоли

С учетом высокой курабельности герминогенных опухолей и длительной ожидаемой продолжительности жизни необходима профилактика и ранняя диагностика поздних осложнений ХТ (сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, гипогонадизм, инфертильность, легочная токсичность и др.) с привлечением соответствующих профильных специалистов. Для больших герминогенными опухолям яичников после проведенной ХТ рекомендуется:

- физикальный осмотр, определение опухолевых маркеров, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей — каждые 2–3 мес. в первый год, каждые 3 мес. — во второй год, каждые 4 мес. в третий и четвертый годы, раз в полгода — пятый год и далее — ежегодно;
- рентгенография органов грудной клетки выполняется на каждом втором визите.

4.2. Опухоли стромы и полового тяжа

Опухоли стромы и полового тяжа низкого риска, ранние стадии: физикальный осмотр, определение опухолевых маркеров (ингибин, антимюллеров гормон, эстрадиол, тестостерон — в зависимости от гистологической формы опухоли), УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей — каждые 6–12 мес. в течение 10 и более лет.

Опухоли стромы и полового тяжа, ранние стадии высокого риска и распространенные стадии: физикальный осмотр, опухолевые маркеры (ингибин, антимюллеров гормон, эстрадиол, тестостерон — в зависимости от гистологической формы опухоли), УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей — каждые 4–6 мес. в течение 10 и более лет.

Рентгенография органов грудной клетки — 1 раз в год. КГ органов брюшной полости и/или грудной клетки — по показаниям.

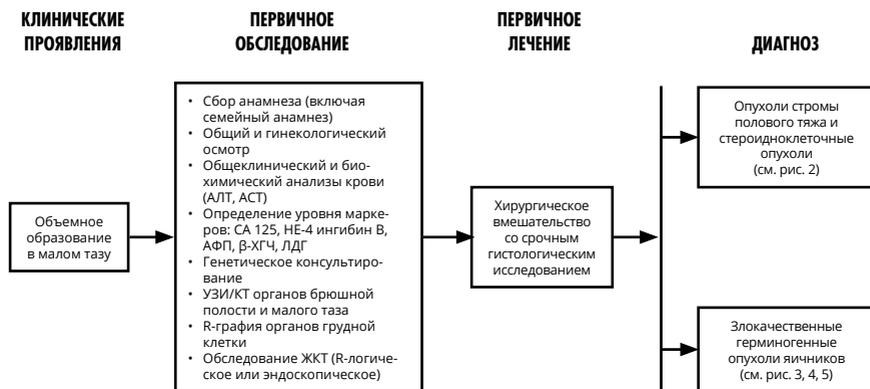


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм первичного обследования при подозрении на злокачественную неэпителиальную опухоль яичников.

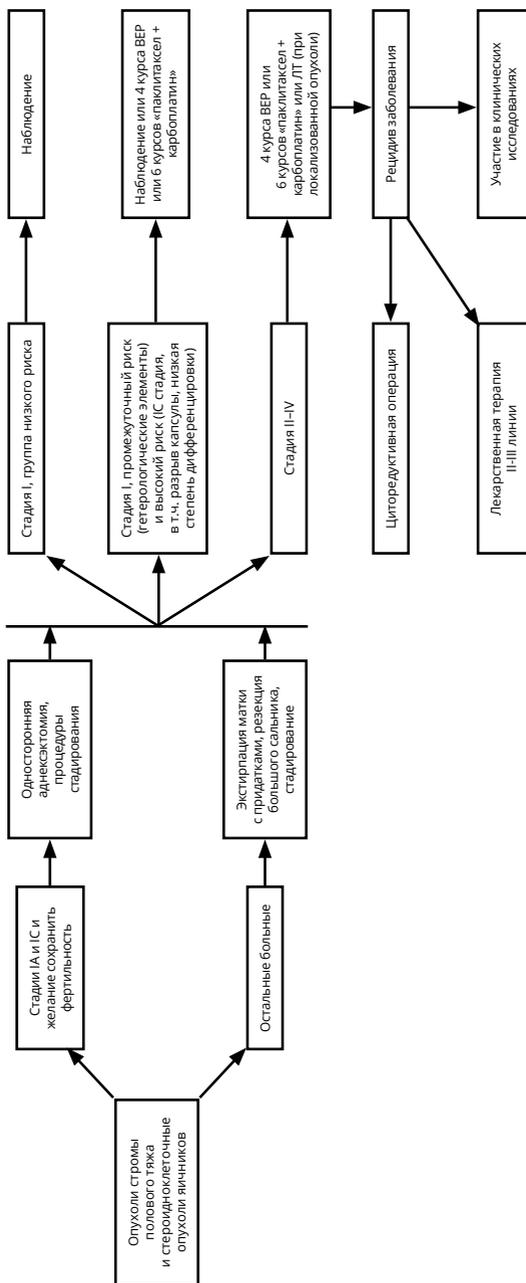


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения опухолей стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолей яичников.