



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при неэпителиальных опухолях яичников

N. Reed¹, D. Millan², R. Verheijen³ & M. Castiglione⁴

¹Beatson Oncology Centre, Glasgow;

²Department of Pathology, Glasgow Royal Infirmary, UK;

³Department of Gynecological Oncology, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands;

⁴RGT, University of Geneva, Geneva, Switzerland

Саркомы (карциносаркомы) яичника

Заболееваемость

- Это редкий вариант злокачественных новообразований яичников, составляющий менее 2-4%. Известно, что за последние годы возрос уровень заболеваемости карциносаркомой яичников и матки.

Диагностика

- До оперативного вмешательства большинство опухолей этой группы рассматривают как рак яичников, лечить который на первом этапе необходимо хирургически.
- Возможна оценка уровня опухолевых маркеров, например, СА 125, но при данной патологии этот показатель не является специфичным и диагностически значимым.
- Выполнение КТ или МРТ — исследований необходимо для определения стадии заболевания и объема хирургического вмешательства.
- В связи с тем, что у подавляющего большинства пациентов диагноз на дооперационном этапе не ставится, их ведут как больных раком яичников. Определенную помощь может оказать определение индекса риска малигнизации опухоли (RMI). Часто бывает так, что при цитологическом исследовании асцитической жидкости основными выявляемыми клетками являются злокачественные эпителиальные клетки. В связи с этим, сложно поставить диагноз карциносаркомы, исходя только из дооперационных цитологических находок.

Оперативное лечение

- Объем хирургического вмешательства должен быть аналогичным таковому, что и при раке яичников. Стандартным является выполнение абдоминальной гистерэктомии, билатеральной сальпингооварэктомии, оментэктомии, смывов с брюшины. Выполнение лимфаденэктомии и смывов с брюшины диафрагмальной поверхности остаются на усмотрение хирурга. Основной целью является радикальность вмешательства.

Морфология

- Карциносаркома — наиболее часто используемый термин, заменивший собой ранее употребляемый — малигнизированная смешанная опухоль Мюллера. Исторически сложилось так, что хирурги и клинические онкологи называют карциносаркомы "саркомы". Общеизвестно, что как карциносаркома матки, так и яичников должны рассматриваться как отдельная подгруппа злокачественных эпителиальных опухолей. В подтверждении этого некоторыми учеными стал использоваться термин "метапластическая карцинома". Гистологически при обоих вариантах присутствуют как злокачественные

эпителиальные, так и злокачественные саркоматозные компоненты. Диагноз очевиден, когда имеются явный злокачественный эпителиальный элемент и специфические злокачественные стромальные компоненты, такие как хрящ или кость. Тем не менее, при отсутствии специфических отличий диагностика карциносаркомы может вызвать сложности. Трудность заключается не в выявлении злокачественного эпителиального компонента, а в выявлении злокачественного стромального компонента.

- Диагностика метастатической карциносаркомы яичников также может быть проблематичной, так как карциносаркома наиболее часто метастазирует за счет злокачественного эпителиального компонента, в то время как злокачественный саркоматозный компонент или вовсе отсутствует, или составляет небольшую часть.
- Метастатические очаги, появившиеся вследствие трансперитонеальной диссеминации из первично пораженного яичника, представлены преимущественно злокачественными эпителиальными тканями с небольшой долей часто трудно выявляемого злокачественного компонента. Это является еще одним аргументом к тому, что карциносаркомы яичников являются эпителиальными по своей природе с содержанием разнообразного количества саркоматозных тканей.
- Злокачественный антипод фибромы — фибросаркома, гистологически не выделяемая в отдельную группу вследствие своей редкости, сейчас получила более веский критерий для выделения.

Адьювантная терапия

- Карциносаркомы являются высоко злокачественными опухолями, исключение не составляет и I стадия заболевания. Проблема заключается в том, чтобы лечить их либо как рак яичников с введением карбоплатина и паклитаксела, или же применять режимы на основе антрациклинов и ифосфамида.
- Опубликованы несколько статей, показывающих практически одинаковый уровень ответа и выживаемость при использовании карбоплатина и паклитаксела у оптимально оперированных пациентов.
- При общем плохом самочувствии пожилым пациентам может быть предложена химиотерапия карбоплатином в монорежиме.
- Не было проведено ни одного международного исследования, доказывающего преимущество использования антрациклинов, но на небольшой выборке больных была продемонстрирована эффективность режима ТЕС (паклитаксел, эпирубицин и карбоплатин).
- Ифосфамид продемонстрировал свою активность при рецидивах заболевания; ранее он использовался в качестве препарата первой линии химиотерапии.
- Нет сведений о проведении исследований I или II фазы с использованием таргетных препаратов, но ясно, что они потенциально могут быть использованы как в монотерапии, так и в сочетании с другими агентами.

Наблюдение и прогноз

- Исторически пациенты с данной патологией имели низкий уровень выживаемости, превышающий у некоторых чуть более 1-2 года, но использование более агрессивных подходов хирургического вмешательства и режимов химиотерапии на основе платины, позволило его поднять до уровня выживаемости, соответствующего тому, который был у больных раком яичников 10 лет назад.
- Тактика наблюдения будет аналогична используемой при раке яичников.

Опухоли стромы полового тяжа и стромальные опухоли яичников

Заболеваемость

- Это редко встречающиеся опухоли, составляющие 5% всех новообразований яичников и 7% злокачественных новообразований яичников. Клинически их манифестация не имеет отличительных черт, но некоторые из них являются функциональными и могут вызвать вирилизацию или симптомы избыточной продукции эстрогенов, проявляющиеся гиперплазией эндометрия или постменопаузальным кровотечением.
- Классификация наиболее часто встречающихся опухолей данной группы:
 - *Гранулезоклеточные опухоли:*
 - Взрослый тип
 - Ювенильный тип
 - *Опухоли из группы теком-фибром:*
 - Текома
 - Фиброма
 - Фибротекома
 - *Опухоли из клеток Сертоли-Лейдига:*
 - Опухоли из клеток Сертоли
 - Опухоли из клеток Лейдига
 - Опухоли из клеток Сертоли-Лейдига
 - *Гонадобластома*
 - *Стероидноклеточные опухоли*
 - *Опухоль стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками*
 - *Неклассифицируемые опухоли*

Диагноз

- Если данные опухоли не являются функционально активными, часто на дооперационном этапе их невозможно диагностировать. Гранулезоклеточные опухоли могут кровоточить и вызывать боль. У женщин старшего возраста они могут стать причиной постменопаузальных кровотечений, что связано с гиперплазией эндометрия; в этом случае помочь в постановке диагноза сможет диагностическая гистероскопия.
- Редкие опухоли, секретирующие андрогены или даже кортизол, могут способствовать появлению признаков вирилизации или развитию синдрома Кушинга.
- СА 125 не является диагностическим маркером; другие же опухолевые маркеры, такие как эстрадиол и ингибины (гранулезоклеточные опухоли), тестостерон (опухоли из клеток Сертоли-Лейдига) могут быть определены и в последующем использованы для динамического наблюдения.
- КТ или МРТ исследования позволяют провести более тщательное стадирование заболевания.
- Выявление кровотечения в кисте яичника позволяет предположить гранулезоклеточную опухоль, а обнаружение гиперплазии эндометрия усиливает подозрения в отношении данной опухоли.

Морфология

- Эта группа опухолей происходит из стромальных структур яичников и из половых тяжей эмбриональных гонад, которые дают рост более специализированным клеткам, таким как клетки Сертоли, Лейдига, гранулезоклеточным и текальным клеткам.
- Среди доброкачественных опухолей в этой группе наиболее часто встречается фиброма; среди злокачественных — гранулезоклеточная опухоль.

- Гранулезоклеточная опухоль может быть в 2-х основных формах — взрослой и ювенильной. Взрослая форма представляет собой ограниченную тестоватую ярко желтую массу с очагами кровоизлияния. Гистологически она представлена большим числом однотипных клеток с маленьким ободком цитоплазмы, желобовидными ядрами и маленькими эксцентрично расположенными ядрышками. Макрофолликулярные, микрофолликулярные, солидные, ограниченные или трабекулярные микроструктуры этих клеток хорошо распознаются и все вместе формируют специфические тельца Коля-Экснера. Это приводит к тому, что исходя только из гистологического заключения, сложно предугадать злокачественность опухоли; в результате самым важным прогностическим фактором для данного вида опухоли остается стадия опухолевого процесса. В сложных диагностических ситуациях может быть информативным ИГХ-исследование с окраской Д-ингибином, калретинином, CD99 и меланином А. Большинство опухолей являются односторонними и ограничиваются поражением яичника.
- Как можно предположить из названия большинство ювенильных гранулезоклеточных опухолей (80%) развиваются у девочек младше 20 лет, часто в препубертантном периоде, манифестируя ранним сексуальным развитием, связанным с секрецией эстрогенов и, изредка, андрогенов. Обычно эти опухоли односторонние, и большинство типичных макрофолликулярных форм имеют солидный, а чаще преимущественно кистозный, компонент. Так же как гранулезоклеточные опухоли у взрослых, ювенильные гранулезоклеточные опухоли типично окрашиваются ингибином и калретинином.
- К другим редким опухолям в пределах этой подгруппы относятся опухоли, часто секретирующие андрогены, такие как опухоль из клеток Лейдига (опухоль из хилосных клеток) или менее специфичная для диагностики группа стероидных или липидоклеточных опухолей. Эти опухоли вместе со смешанной опухолью из клеток Сертоли-Лейдига составляют основную массу оставшихся новообразований яичников, за исключением группы опухолей стромы полового тяжа. Опухоль из хилосных клеток имеет доброкачественный характер и обычно легко диагностируется благодаря типичным признакам вирилизации и определенному биохимическому профилю, которые позволяют выявить гонадную, а не надпочечниковую природу андрогенного гормона. Опухоли из клеток Сертоли-Лейдига также обычно развиваются у молодых пациентов и могут быть гормонпродуцирующими. ИГХ-анализ может выявить положительное окрашивание на альфа-ингибин и низко молекулярный цитокератин. Исследования на ЕМА, PLA, P/CEA, CA 125 обычно являются отрицательными, но они часто нужны для проведения дифференциальной диагностики с эндометриоидной карциномой или карциноидной опухолью; хотя это достаточно редкие диагнозы для пациентов молодого возраста.
- К другим видам опухолей в этой группе относятся менее специфичные для диагностики стероидноклеточные опухоли и опухоли стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками. Последняя группа встречается особенно редко, но достопримечательна тем, что может входить в состав синдрома Пейтца-Джигерса и различных других гастроинтестинальных патологий. Диагноз стероидноклеточной опухоли ставят чаще всего пациентам младше 40 лет; тогда, когда имеются явные признаки гормональной, обычно андрогенной, секреции. Эти опухоли часто относят к злокачественным с частотой малигнизации от 25 до 43%, - характеристике, позволяющей говорить о них, как об агрессивных низкодифференцированных опухолях. Из этого следует, что опухоли стромы полового тяжа могут быть гормонально неактивными. Добавив к выше изложенному отсутствие специфических черт, делает постановку окончательного диагноза опухоли стромы полового тяжа весьма сложной.

Хирургическое лечение

- У молодых пациентов с местно-распространенным процессом необходимо ставить вопрос о выполнении оперативного вмешательства с сохранением фертильности, хотя нет данных за то, что лечение или прогноз заболевания зависят от адекватного хирургического стадирования.
- Опухоли из клеток Сертоли-Лейдига иногда бывают такими маленькими, что сложно бывает определить, какой яичник поражен. В этих ситуациях прицельная биопсия правой и левой вен яичника, выполненная лапароскопически или по методике Сельдингера, позволяют определить локализацию опухоли.
- В редких случаях при распространенном процессе рекомендуется использовать подходы, аналогичные таковым при эпителиальных опухолях яичников, описанным выше. В некоторых случаях может быть рекомендовано выполнение повторного или последующих оперативных вмешательств с целью удаления рецидивной опухоли.

Адьювантная терапия

- В подавляющем большинстве случаев заболевание выявляют на I стадии, поэтому оно ограничено только яичником. Нет убедительных данных, свидетельствующих о целесообразности проведения адьювантной химиотерапии. Тем не менее, необходимо тщательное динамическое наблюдение на протяжении длительного времени, так как вероятность рецидива сохраняется на протяжении 20 лет.
- При более высоком риске рецидива гранулезоклеточных опухолей, например при разрыве капсулы яичника или на поздних стадиях заболевания, стандартом I линии химиотерапии обычно является адьювантная химиотерапия с включением этопозида и цисплатина (EP) или блеоцина, этопозида и цисплатина (BEP). В качестве II линии химиотерапии необходимо использовать такие активные препараты как карбоплатин и паклитаксел.
- Применение гормональных препаратов (тамоксифен, прогестагены, в том числе и комбинированные; аналоги лютеинизирующего гормона и ингибиторы ароматазы) имело переменный успех. Есть данные о том, что для реализации эффекта этих препаратов, требуется длительный период лечения — более 1 года. Известен случай, когда терапия ингибиторами гистондиэтилацилазы (HDAC) позволила достигнуть полного ответа.

Наблюдение и прогноз

- Многие гранулезоклеточные опухоли являются относительно индолентными, медленно растущими опухолями, но они могут давать рецидив спустя много лет, вплоть до 20 лет после постановки первичного диагноза. В связи с этим рекомендуется длительное динамическое наблюдение пациенток, перенесших данное заболевание.
- Опухолевые маркеры сыворотки крови многопрофильны, чтобы использовать их при динамическом наблюдении, но такие маркеры как эстрадиол, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, ингибины (А, В и АС) можно использовать для динамического наблюдения женщин в постменопаузе или перенесших овариэктомию. Потенциально новым маркером, который может заменить ингибин, является антимюллеровский гормон (АМН).

Мелкоклеточный и нейроэндокринный рак

Заболеваемость

- Данные опухоли встречаются редко и составляют примерно 1% всех злокачественных опухолей яичников. Мелкоклеточный рак яичников был выделен в отдельную группу лишь в 1979 году.

- К опухолям этой группы относятся:
 - Мелкоклеточный рак яичников легочного типа;
 - Мелкоклеточный рак яичников гиперкальциемического типа;
 - Немелкоклеточный рак яичников (крупноклеточный вариант);
 - Классический первичный карциноид (высоко дифференцированный нейроэндокринный рак);
 - Классический карциноид, развившийся при метастазировании из первичной гастроинтестинальной опухоли.

Диагностика

- Являясь редким гистологическим вариантом, мелкоклеточный рак яичников часто характеризуется очень агрессивным течением с высоким уровнем смертности, особенно если он был диагностирован на поздних стадиях.
- В 70% случаях при мелкоклеточном раке яичников гиперкальциемического типа встречается гиперкальциемия; также может быть гипонатриемия и задержка жидкости.
- Мелкоклеточный рак яичников легочного типа часто протекает как классический мелкоклеточный рак легких, поэтому важно исключить первичное поражение легких.
- На первом этапе необходимо выполнить КТ или МРТ исследования, но на основании только этих данных нельзя будет отличить данную патологию от любого другого варианта поражения яичников. Определенную роль в постановке стадии заболевания может сыграть ПЭТ, позволяющая обнаружить очаги наибольшей метаболической активности.
- Карциноиды или высоко дифференцированные нейроэндокринные опухоли являются менее агрессивными опухолями, обычно метастазирующими в яичник при первичном поражении гастроинтестинального тракта и редко встречающимися при первичном поражении яичников.
- Неспецифическим маркером, который можно использовать при наблюдении, является СА 125. Также при данной патологии может быть повышен уровень нейрон-специфической энлазы.
- Для диагностики нейроэндокринных опухолей используются специальные методы визуализации и определяются специфические маркеры.

Хирургическое лечение

- Стандартным хирургическим подходом является выполнение оптимального хирургического вмешательства без остаточных проявлений заболевания. Молодым женщинам при одностороннем поражении яичников может быть предложена органосохраняющая операция с последующим проведением адьювантной химиотерапии. В любом случае важным является получение результатов гистологии.

Адьювантная терапия

- На сегодняшний день не было проведено ни одного рандомизированного клинического исследования, касающегося данной проблемы. В рамках Международного общества онкогинекологов Harrison доложил результаты ряда небольших клинических исследований и 17 клинических случаев, а Crowder представил обзор по всему мелкоклеточному раку яичников.
- Режимы химиотерапии обычно аналогичны тем, что используются при мелкоклеточном раке легких, со стандартным включением препаратов платины и эпопозида в качестве I линии.
- При рецидивах заболевания, а также у пациентов с плохим прогнозом могут быть использованы режимы на основе ифосфамида, такие как VICE или SAVE. Весьма многообещающими при этом высоко агрессивном раке выгля-

дят статьи об использовании карбоплатина и паклитаксела в еженедельном режиме.

- Клинические случаи, доложенные Harrison, показали, что облучение таза улучшает выживаемость, и может быть использовано в дальнейшем.

Наблюдение и прогноз

- Известно лишь несколько случаев длительной безрецидивной выживаемости больных мелкоклеточным раком яичников, и все они касаются только пациенток с I стадией заболевания. Часто рано развивается рецидив, ухудшающий прогноз, но так как среди пациенток преобладают женщины молодого возраста, им может быть рассмотрено проведение II или III линий химиотерапии. Наблюдение пациенток с данной патологией не имеет особенностей и заключается в проведении стандартных клинических и лучевых исследований.
- Описаны случаи первичного карциноида яичников или нейроэндокринной опухоли яичников, хотя наиболее часто встречается их вторичное поражение. Первичные карциноиды яичников могут иметь вид островков или трубочек. Они также интересны тем, что могут стать причиной развития карциноидного синдрома, без вовлечения печени. Яичниковая вена впадает непосредственно в полую вену, тромбоз которой может привести к фибрированию клапанов правого желудочка, а впоследствии — к правожелудочковой недостаточности и гепатомегалии. Обычно это является неожиданным при выполнении хирургического вмешательства, принципом которого является применение агрессивной тактики, несмотря на маленький размер опухолей и ограничение одним яичником.
- В случае выявления нейроэндокринной опухоли, дополнительными методами исследования в послеоперационном периоде будут анализ крови на гормоны и остеосцинтиграфия.

Герминогенные опухоли

Заболеваемость

- Герминогенные опухоли составляют 5% всех опухолей яичников, но у лиц молодого возраста составляют > 75% опухолей. Наиболее часто встречаются дермоидные кисты (зрелые тератомы), обычно являющиеся доброкачественными опухолями, составляющими около 20% всех опухолей яичников. При радиологическом исследовании дермоид имеет характерный вид с наличием в ткани опухоли волос, зубов и хрящевых образований.
- Тактика действия при выявлении данных опухолей заключается в выполнении органосохраняющего хирургического вмешательства с последующим проведением адьювантной химиотерапии.
- Классификация герминогенных опухолей яичников:
 - Дисгерминома;
 - Опухоль желточного мешка (эндодермального синуса);
 - Эмбриональный рак;
 - Полиэмбриома;
 - Хорионкарцинома;
 - Тератома:
 - Зрелая;
 - Незрелая;
 - Дермоидная киста (зрелая кистозная тератома) или дермоидная киста с малигнизацией;
 - Монодермальная или высокоспециализированная тератома: яичниковый зуб, злокачественный яичниковый зуб и карциноид;
 - Смешанные формы.

Диагноз

- Обычно герминогенные опухоли развиваются у женщин молодого возраста, и часто первыми симптомами является обнаружение опухолевой массы в малом тазу, выявление которой с учетом молодого возраста, должно наводить на мысль о возможной герминогенной опухоли яичников.
- Опухолевые маркеры не всегда помогут поставить диагноз, но в обязательном порядке должны быть определены уровни АФП, ХГЧ и ЛДГ.
- Необходимо проведение визуальных методов исследования, в частности МРТ, которая позволит обнаружить патогномичные для дермоидных кист признаки (такие как содержание жира и кальция). Заподозрить дисгерминому можно при выявлении у молодых пациенток по данным КТ, МРТ или УЗИ солидной массы. Визуальные методы исследования не являются специфичными, но позволяют определить стадию заболевания.
- Молодым пациенткам с дисгенезией гонад необходимо провести генетическое исследование с целью исключения синдрома Swire.

Хирургическое лечение

- У большинства пациенток заболевание диагностируют на I стадии, что позволяет выполнить органосохраняющее оперативное вмешательство. Нет необходимости выполнять радикальную операцию с целью адекватного хирургического стадирования, т.к. последующая терапия является весьма эффективной.
- К женщинам в глубокой постменопаузе требуется стандартный подход.
- При распространенном процессе необходимо выполнять хирургические вмешательства с максимальным удалением опухолевых масс с последующей химиотерапией, позволяющей эффективно справиться с остаточными проявлениями заболевания.

Адьювантная терапия

- В связи с тем, что в 2/3 случаях заболевание выявляют на I стадии, проведение адьювантной химиотерапии не требуется; в послеоперационном периоде необходимо лишь тщательное динамическое наблюдение согласно существующим протоколам.
- При распространенном процессе необходимо проведение химиотерапии по схеме ВЕР. В большинстве исследований говорится о проведении 4-х курсов химиотерапии по этой схеме, хотя по последним данным можно обойтись и более консервативным подходом.
- Опухоли желточного мешка имеют более агрессивную природу, и во всех случаях в послеоперационном периоде требуют проведения адьювантной химиотерапии. Исключение составляет IA стадия заболевания, при которой ее можно избежать и ограничиться тщательным динамическим наблюдением с определением уровня АФП.

Наблюдение и прогноз

- Большинство рецидивов возникает в течение первых 12-18 месяцев преимущественно в полости таза и забрюшинных л/узлах. Первым сигналом рецидива заболевания является рост уровня опухолевых маркеров. Проведение визуальных методов исследования также важно при мониторинговании этих пациентов. Поэтому даже при низкой вероятности рецидива заболевания, подобный подход позволяет выявить большинство рецидивов, которые потребуют в дальнейшем проведение специфической терапии.
- Традиционно стандартным методом динамического наблюдения являлась КТ, но в настоящее время все чаще используется МРТ исследование, позволяющее избежать чрезмерной лучевой нагрузки на обычно молодую группу пациенток, страдающих данным заболеванием.

- Индукционная химиотерапия обычно высоко эффективна у ранее нелеченных пациенток; и, в отличие от герминогенных опухолей у мужчин, рецидивы герминогенных опухолей у женщин, ранее получавших химиотерапию, трудно поддаются лечению и обычно являются инкурабельными.

Злокачественный яичниковый зоб

Заболеваемость

- Злокачественный яичниковый зоб — это опухоль эндодермального происхождения с признаками дифференцировки из клеток щитовидной железы или С-клеток. Она развивается внутри тератом и встречается крайне редко.
- Типичными являются зрелые кистозные тератомы, составляющие до 20% всех опухолей яичников и в 15% случаях содержащие ткань щитовидной железы. Вариантом этой группы опухолей является яичниковый зоб, содержащий более 50% ткани щитовидной железы. Он составляет 3% всех тератом яичников. Малигнизация встречается редко, и определить ее бывает сложно. Есть данные о том, что вероятность малигнизации колеблется между 0,1% и 0,3%.
- Метастазирование возникает редко, меньше чем в 5% случаев. Описаны случаи редкого метастазирования щитовидной железы в яичники, которые также требуют проведения дифференциальной диагностики. Logan опубликовал ряд клинических случаев, где первичная карцинома щитовидной железы метастазировала в яичники, и несмотря на то, что данные случаи являются казуистическими, их также необходимо исключать.
- Последняя статья, представленная Roth и Talerman, демонстрирует иной взгляд на течение этих опухолей. Известно, что пик заболеваемости приходится на женщин в постменопаузе, находящихся на 5-м и 6-м десятилетиях жизни. На дооперационном этапе эти опухоли диагностируются редко и обычно являются случайными находками. Обычно они поражают один, чаще левый яичник.

Хирургическое лечение

- До сих пор в литературе нет четких данных не только об объеме хирургического вмешательства при данной патологии, но также и о необходимости проведения адьювантной химиотерапии. В большинстве статей говорится о том, что если яичниковый зоб был выявлен случайно у женщины в постменопаузе или у женщины, имеющей семью, ей необходимо выполнить гистерэктомию или билатеральную сальпингооварэктомию.
- Молодым женщинам при локализации опухоли в пределах яичника и отсутствии компонента зрелой кистозной тератомы, может быть предложено органосохраняющее лечение. Тем не менее, ряд ученых считают, что хирургическое вмешательство необходимо выполнять только в тех случаях, когда семья уже спланирована. При распространенном процессе необходимо придерживаться агрессивной хирургической тактики.

Послеоперационное лечение

- При злокачественном яичниковом зобе в послеоперационном периоде необходимо ставить вопрос о выполнении тиреоидэктомии, и само ведение больных должно быть таким, как при раке щитовидной железы. Тиреоидэктомию необходимо выполнить до радиойодтерапии и абляции, в противном случае йод будет избирательно накапливаться в ткани щитовидной железы, а не в ткани яичника.
- Применение радиойодабляции позволит выявить другие функционально активные ткани и уничтожить остатки ткани щитовидной железы, что в итоге позволит использовать тиреоглобулин в качестве опухолевого маркера.

Дискутабельным остается вопрос о том, что данный подход может быть чрезмерным, но в тех клиниках, где он был применим в качестве стандарта, выживаемость была самой высокой.

Наблюдение и прогноз

- Обычно, если лечение было проведено в оптимальном объеме, — прогноз хороший.
- Необходимо тщательное клиническое наблюдение и заместительная гормонотерапия йодсодержащими препаратами в дозах, полностью подавляющих действие тиреостимулирующего гормона.
- Динамическое определение уровня тиреоглобулина заменило необходимость регулярного выполнения радиоiodсцинтиграфии. Уровень тиреоглобулина является маркером при данном заболевании, и любое изменение его значения или появление антител к тиреоглобулину является поводом для обследования в связи с возможностью возникновения рецидива.
- Нет данных об информативности ПЭТ или КТ исследований при данной патологии.
- Наблюдение необходимо проводить в течение всей жизни, мониторируя функцию щитовидной железы и определяя уровень тиреоглобулина.

Плоскоклеточный рак яичников, развивающийся из дермоидной кисты/тератомы

Заболеваемость

- Среди всех опухолей яичников чаще всего встречаются дермоидные кисты, которые практически всегда носят доброкачественный характер. Тем не менее, в 1-2% случаев у женщин в постменопаузе они могут малигнизировать. Самым частым вариантом малигнизации, составляющим более 80%, является плоскоклеточный рак. Обычно он развивается у женщин старших возрастных групп и диагностируется поздно только благодаря появлению симптомов сдавления.

Хирургическое лечение

- При удалении данных опухолей используется радикальный хирургический подход. Эти опухоли обычно выявляют на 20 лет позже, чем простые дермоидные кисты. Обычно диагноз ставят после выполнения аднексэктомии или цистэктомии обычной дермоидной кисты.
- Если плоскоклеточный рак ограничен только яичником, прогноз хороший и нет необходимости расширять объем хирургического вмешательства. Напротив, если опухоль выходит за пределы яичника и операция была нерадикальной, даже краткосрочный прогноз будет плохим, и повторное хирургическое вмешательство выполнять не рекомендуется. В отдельных клинических случаях можно обсуждать вопрос о выполнении повторной операции.

Адювантная терапия

- В связи с тем, что эти опухоли встречаются редко, нет четких данных об их ведении. Рекомендуется проведение химиотерапии и/или облучения. При I стадии заболевания, при отсутствии разрыва капсулы яичника, прогноз в отношении заболевания хороший, и нет необходимости проведения адъювантной химиотерапии. При распространенном процессе рекомендуется провести химиотерапию на основе препаратов платины, хотя воздействуем ли мы при этом на плоскоклеточный компонент или лечим тератому остается неясным.
- Для лечения тератомы рекомендуют режимы на основе платины и 5ФУ. В качестве альтернативы могут быть предложены режим ВЕР или режимы с включе-

нием карбоплатина и паклитаксела. Редкость этих опухолей не позволяет проводить клинические исследования, но выработка стандартов подхода в каждой клинике позволит накопить знания и опыт по лечению данной патологии.

- Через такие организации как ESMO, ESGO и GCIG может быть выработан международный подход, позволяющий лучше понять данную патологию и обмениваться опытом. В некоторых руководствах рекомендуется проводить облучение малого таза, но опять же, нет доказательств того, что это позволит улучшить выживаемость. Лучевую терапию лучше проводить при возникновении изолированного рецидива в полости малого таза.

Наблюдение

- Наблюдение, главным образом, заключается в проведении клинических и визуальных обследований. Опухолевые маркеры практически не играют никакой роли. Рекомендуемый период наблюдения — 5 лет.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Colombo N, Peiretti M, Castiglione M. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4): iv24–iv26.
2. Plaxe SC. Chasing zebras: the study and treatment of rare diseases. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 227–228.
3. van de Vijver MJ. Pathology of uncommon ovarian cancers. *ECCO 14 Educational Book. Eur J Cancer Suppl* 2007; 5: 239–242.
4. Tavassoli FA, Devilee P (eds): World health organization classification of tumors: Tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press 2003.
5. Wheeler JE. Pathology of malignant ovarian epithelial tumors and miscellaneous and rare ovarian and para-ovarian neoplasms. In Rubin SC, Sutton GP (eds): *Ovarian Cancer, 2nd edition*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 99–134.
6. Sood AK, Sorosky JI, Gelder MS et al. Primary ovarian sarcoma: analysis of prognostic variables and the role of surgical cytoreduction. *Cancer* 1998; 82: 1731–1737.
7. Duska LR, Garrett A, Eltabbakh GH et al. Paclitaxel and platinum chemotherapy for malignant mixed Mullerian tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 459–463.
8. Mano MS, Rosa DD, Azambuja E et al. Current management of ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 316–324.
9. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumours. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2944–2951.
10. Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994; 55 (Suppl): S62–S72.
11. Gershenson DM. Fertility-sparing surgery for malignancies in women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 43–47.
12. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA et al. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination chemotherapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 131–137.
13. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006; 131: 1–9.
14. Scully RE. Tumors of the Ovary and Maldeveloped Gonads. *Atlas of Tumor Pathology, second series, fascicle 16*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology 1979.
15. Crowder S, Tuller E. Small cell carcinoma of the female genital tract. *Semin Oncol* 2007; 34: 57–63.
16. Strosberg J, Nasir A, Cragun J et al. Metastatic carcinoid tumor to the ovary. A clinicopathologic analysis of seventeen cases. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 65–68.
17. Ramage JK, Davies AH, Ardill J et al. UKNETwork for Neuroendocrine Tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54 (Suppl 4): iv1–16.
18. Harrison ML, Hoskins P, du Bois A et al. Small cell of the ovary, hypercalcemic type—Analysis of combined experience and recommendation for management. A GCIG study. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 233–238.
19. Murugaesu N, Schmid P, Dancey G et al. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4862–4866.
20. Williams S, Blessing JA, Liao SY et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 701–706.
21. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin com-

- pared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multi-institutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1844–1852.
22. Williams SD, Blessing JA, Hatch K, Homesley HD. Chemotherapy of advanced ovarian dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1950–1955.
 23. Hackethal A, Brueggmann D, Bohlmann M et al. Squamous cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1173–1180.
 24. Logani S, Baloch ZW, Snyder PJ et al. Cystic ovarian metastasis from papillary thyroid carcinoma: a case report. *Thyroid* 2001; 11: 1073–1075.
 25. Timmins PF, Kuo DY, Anderson PS et al. Ovarian carcinoid: management of primary and recurrent tumours. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 112–114.
 26. Roth LM, Miller AW, Talerman A. Typical thyroid carcinoma arising in struma ovarii: a report of 4 cases and review of literature. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 496–506.
 27. Roth LM, Talerman A. The enigma of struma ovarii. *Pathology* 2007; 39: 139–146.
 28. Tangjitgamol S, Manusrivithaya S, Sheanakul C et al. Squamous cell carcinoma arising from dermoid cyst: case reports and review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 558–563.
 29. Hackethal A, Brueggmann D, Bohlmann M et al. Squamous cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1173–1180.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: октябрь 2008 г.

Обновленная версия: март 2010 г

Перевод с английского: А. Д. Петрова.