

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

- Дисгерминома;
- недисгерминома (опухоль желточного мешка, эмбриональная карцинома, смешанные);
- тератомы (незрелая тератома, зрелая тератома);
- монодермальная тератома и соматического типа опухоли, связанные с тератомами (струмальные опухоли яичников, нейроэктодермальные опухоли и другие), полиэмбриома и хорионкарцинома.

ОПУХОЛИ СТРОМЫ ПОЛОВОГО ТЯЖА И СТЕРОИДНОКЛЕТочНЫЕ ОПУХОЛИ

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

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

ПЕРВИЧНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ

МИНИМАЛЬНЫЙ ОБЪЕМ ОБСЛЕДОВАНИЙ

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

ОПТИМАЛЬНЫЙ ОБЪЕМ ОБСЛЕДОВАНИЙ

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

ЛЕЧЕНИЕ

ОПУХОЛИ СТРОМЫ ПОЛОВОГО ТЯЖА И СТЕРОИДНОКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ

Начальные стадии заболевания

Опухоли стромы полового тяжа в основном доброкачественные, из которых > 50% приходится на фибромы и только 7% на злокачественные опухоли. Большинство опухолей (60-95%) диагностируются на ранних стадиях заболевания. Учитывая, как правило, молодой возраст и одностороннее поражение, удаление придатков матки с сохранением контралатерального яичника и матки в настоящее время считается

адекватным хирургическим лечением при I стадии. Если контралатеральный яичник визуально неизменен, биопсию яичника выполнять не обязательно. Для женщин в постменопаузе, у пациенток с распространенным процессом или вовлечением второго яичника должна выполняться абдоминальная гистерэктомия и билатеральная сальпингоофорэктомия с адекватным стадированием.

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

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

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

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

Схема химио-терапии	Препараты	Дозы	Путь введения	Дни приёма	Периодичность цикла, дни	Количество циклов
ВЕР	блеомицин этопозид цисплатин	30 мг 100 мг/м ² 20 мг/м ²	в/в в/в в/в	1-й, 3-й, 5-й дни 1-й-5-й дни 1-й-5-й дни	21 день	4
СР	карбоплатин паклитаксел	AUC 6 175 мг/м ²	в/в в/в	1-й день 1-й день	21 день	4
ЕР	этопозид цисплатин	100 мг/м ² 20 мг/м ²	в/в в/в	1-й-5-й дни 1-й-5-й дни	21 день	4

Распространенные стадии заболевания и рецидивы

Циторедуктивные операции остаются наиболее эффективным методом лечения метастатической или рецидивирующей гранулёзноклеточной опухоли яичников. 3-4 курса ВЕР или 4 курса карбоплатин/паклитаксел в настоящее время рекомендуется для адъювантной химиотерапии при распространенных стадиях заболевания или для пациенток с развитием рецидива заболевания.

Если ранее использовалась химиотерапия по схеме ВЕР, то возможно назначение комбинаций паклитаксела и карбоплатин, а также альтернативные режимы химиотерапии с включением циклофосфида, доксорубина, цисплатина (таблица 2). В мировой литературе можно найти работы об эффективности гормональной терапии (аналогов лютеинизирующего гормона, тамоксифена, прогестинов и ингибиторов ароматазы) при гранулезоклеточных опухолях ювенильного типа.

Пациентки с гранулезоклеточной опухолью требуют длительного периода наблюдения после лечения, поскольку рецидивы заболевания могут встречаться через 20 лет после постановки первичного диагноза.

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

Схема химиотерапии	Препараты	Дозы	Путь введения	Дни приёма	Периодичность цикла, дни	Количество циклов
CP	карбоплатин паклитаксел	AUC 6 175 мг/м ²	в/в в/в	1-й день 1 дни	21 день	4-6
CDE	циклофосфамид доксорубин этопозид	1000 мг/м ² 45 мг/м ² 100 мг/м ²	в/в в/в в/в	1-й день 1-й день 1-й-3-й дни	21 день	4-6
CAV	циклофосфамид доксорубин винкристин	1000 мг/м ² 50 мг/м ² 1,4 мг/м ²	в/в в/в в/в	1-й день 1-й день 1-й день	21 день	4-6

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ (ЗГОЯ)

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

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

Исключения составляют:

- женщины в постменопаузе, которым показана экстирпация матки с придатками;

- пациентки с дисгенезией гонад, которым необходимо удаление контралатерального яичника ввиду высокого риска его малигнизации;
- пациентки с дисгерминомой яичников, которым показана биопсия/клиновидная резекция контралатерального яичника ввиду относительно высокой частоты двустороннего поражения (до 15%).

При распространенном опухолевом процессе показано выполнение циторедуктивных операций с максимальным удалением всех опухолевых узлов и сохранением фертильности. Тотальная лимфаденэктомия при наличии метастазов в лимфатических узлах не показана. Если первичное хирургическое вмешательство не было выполнено в оптимальном объеме, у больных незрелой тератомой G1 и дисгерминомой яичников клинически I стадии возможно повторное хирургическое вмешательство с целью адекватного стадирования, что необходимо в случае планируемого наблюдения (рис. 2).

Больные с незрелой тератомой G1 IA стадии или дисгерминомой IA стадии не нуждаются в проведении адъювантной химиотерапии при условии последующего адекватного наблюдения. Остальным пациенткам при отсутствии резидуальной опухоли после хирургического лечения показано проведение 3 курсов адъювантной химиотерапии по схеме ВЕР. При наличии резидуальной опухоли показано проведение 4 курсов по схеме ВЕР.

Ведение больных ЗГОЯ после химиотерапии

Динамическое наблюдение показано:

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

В остальных случаях показано удаление резидуальной опухоли.

Хирургические вмешательства позволят исключить:

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

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

При обнаружении жизнеспособной злокачественной опухоли показано проведение 2 или 4 курсов химиотерапии II линии по программе T1P в случае радикального или нерадикального вмешательства соответственно

Лечение рецидивов ЗГОЯ

Подавляющее большинство случаев прогрессирования заболевания развивается в течение 2 лет после окончания лечения, преимущественно в полости малого таза

или в забрюшинных лимфатических узлах. Перед началом химиотерапии по поводу рецидива важно исключить синдром «растущей зрелой тератомы» – появление или увеличение в размерах метастазов на фоне снижающихся/нормальных опухолевых маркеров. В данной ситуации показано хирургическое вмешательство в виде резекции метастазов или, при невозможности, их биопсии. При потенциально резектабельных опухолях, даже при повышенных опухолевых маркерах, на первом этапе показано хирургическое вмешательство. При невозможности радикального удаления опухоли и повышенных маркерах необходимо начинать химиотерапию второй линии с последующим выполнением операции. Стандартной химиотерапией рецидива являются комбинации на основе ифосфамида (режимы VeIP или TIP) (табл. 3.), позволяющие добиться длительной выживаемости у 25% больных недисгерминомами яичников.

Таблица 3. Оптимальные схемы химиотерапии при ЗГОЯ.

Схема химиотерапии	Препараты	Дозы	Путь введения	Дни приёма	Периодичность цикла, дни	Количество циклов
BEP	блеомицин	30 мг/м ²	в/в	1-й, 3-й, 5-й дни	21 день	I линия 3 или 4
	этопозид	100 мг/м ²	в/в	1-й–5-й дни		
	цисплатин	20 мг/м ²	в/в	1-й–5-й дни		
TIP	паклитаксел	175 мг/м ²	в/в	1 дни	21 день	II линия 4
	цисплатин	25 мг/м ²	в/в	2-й–5-й дни		
	ифосфамид	1500 мг/м ²	в/в	2-й–5-й дни		
	месна	400 мг/м ² × 3	в/в	2-й–5-й дни		
VeIP	винбластин	0,11 мг/кг	в/в	1-й, 2-й день	21 день	II линия 4
	ифосфамид	1200 мг/м ²	в/в	1-й–5-й дни		
	цисплатин	20 мг/м ²	в/в	1-й–5-й дни		
	месна	400 мг/м ² × 3	в/в	1-й–5-й дни		

В случае достижения частичного эффекта после второй линии химиотерапии рекомендовано выполнение хирургического вмешательства для удаления видимых опухолевых очагов.

В редких случаях возможно проведение послеоперационной лучевой терапии в СОД 36 Гр. Это касается только дисгерминомы, в тех случаях, когда при патоморфологическом исследовании остаточной опухоли обнаруживается жизнеспособная ткань.

Если удаленная остаточная опухоль содержит жизнеспособную злокачественную ткань, включающую элементы недисгерминомы (опухоль желточного мешка, эмбриональный рак, хориокарцинома, полиэмбриома, незрелая тератома, смешанная

герминогенная опухоль), то при ее нерадикальном удалении возможно проведение 4 курсов химиотерапии III линии (GEMOX, TGO). В случаях, когда опухоль удалена радикально, рекомендовано динамическое наблюдение.

Таблица 4. Оптимальные схемы химиотерапии III линии при герминогенных опухолях яичников.

Схема химиотерапии	Препараты	Дозы	Путь введения	Дни приёма	Длительность цикла, дни	Показания, число курсов
TGO	паклитаксел	80 мг/м ²	в/в	1-й, 8-й дни	21 день	4
	гемцитабин	800 мг/м ²	в/в	1-й, 8-й дни		
	оксалиплатин	130 мг/м ²	в/в	1-й день		
GemOX	гемцитабин	1000 мг/м ²	в/в	1-й, 8-й дни	21 день	4
	оксалиплатин	130 мг/м ²	в/в	1-й день		

Наблюдение при герминогенных опухолях яичников.

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

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

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

* R органов грудной клетки выполняется в каждый второй визит.

РЕДКИЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

Нейроэндокринная карцинома яичников (мелкоклеточный и крупноклеточный рак яичников и карциноиды яичников)

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) характеризуются экспрессией одного или нескольких нейроэндокринных маркеров (хроматогранин, синаптофизин, нейроспецифическая энолаза).

Мелкоклеточный и крупноклеточный раки яичников отличаются агрессивным течением. По гистологической характеристике они схожи с мелкоклеточным раком лёгкого. Стандартным хирургическим вмешательством является полная циторедуктивная операция (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингооварэктомией и оментэктомией) с последующим проведением адьювантной химиотерапии, режимы которой аналогичны режимам, используемым при мелкоклеточном раке лёгкого. Характерными особенностями течения гиперкальциемического типа мелкоклеточного рака яичников являются гиперкальциемия, гипонатриемия и, соответственно, задержка жидкости. Карциноиды являются высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями с менее агрессивным клиническим течением. Нередко за карциноиды яичников принимают метастатическое поражение яичников при первичных опухолях гастроинтестинального тракта. Молодым женщинам при одностороннем поражении яичников может быть предложена органосохраняющая операция, в остальных случаях выполняется полная циторедуктивная операция (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингооварэктомией и оментэктомией). При наличии карциноидного синдрома необходимо назначение аналогов соматостатина.

Карциносаркомы яичников

Это редкий вариант злокачественных новообразований яичников, на долю которых приходится не более 2-4%, и они характеризуются неблагоприятным течением заболевания. При карциносаркоме яичников, так же как и при карциносаркоме матки, важным является определение в послеоперационном материале соотношения эпителиального и мезенхимального компонентов. При преобладании эпителиального компонента лечение аналогично системному лечению рака яичников (химиотерапия препаратами платины и таксанами), а при преобладании мезенхимального компонента лечение сводится к терапии сарком (в схемы химиотерапии следует включать цисплатин, ифосфамид, доксорубицин). После максимально возможной циторедуктивной операции (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингооварэктомией и оментэктомией) всем пациенткам (стадия I-IV) показано проведение 4-6 курсов адьювантной химиотерапии, выбор которой зависит от результатов морфологического исследования. При возникновении рецидива также важна морфологическая характеристика, выбор химиотерапии также зависит от преобладающего патоморфологического компонента.

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПРИ НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ ЯИЧНИКОВ (КРОМЕ ЗГОЯ)

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

Рисунок 1. Первичное обследование пациентки с опухолями яичников.

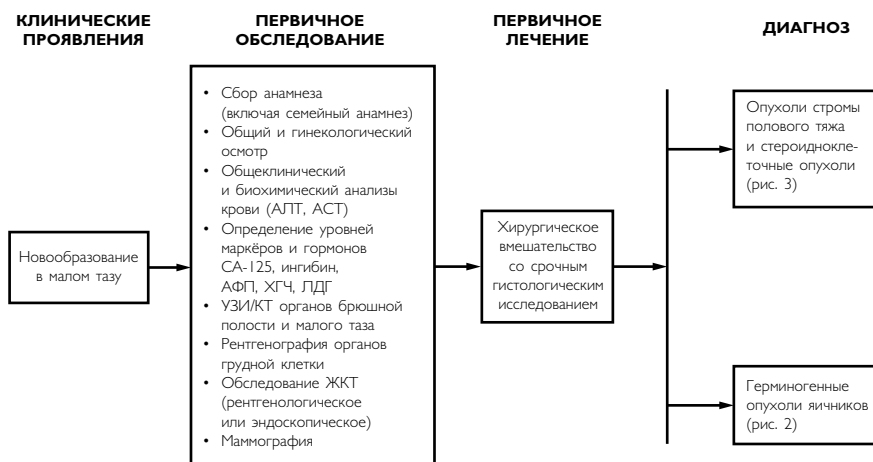


Рисунок 2. Алгоритм ведения больных герминогенными опухолями яичников.

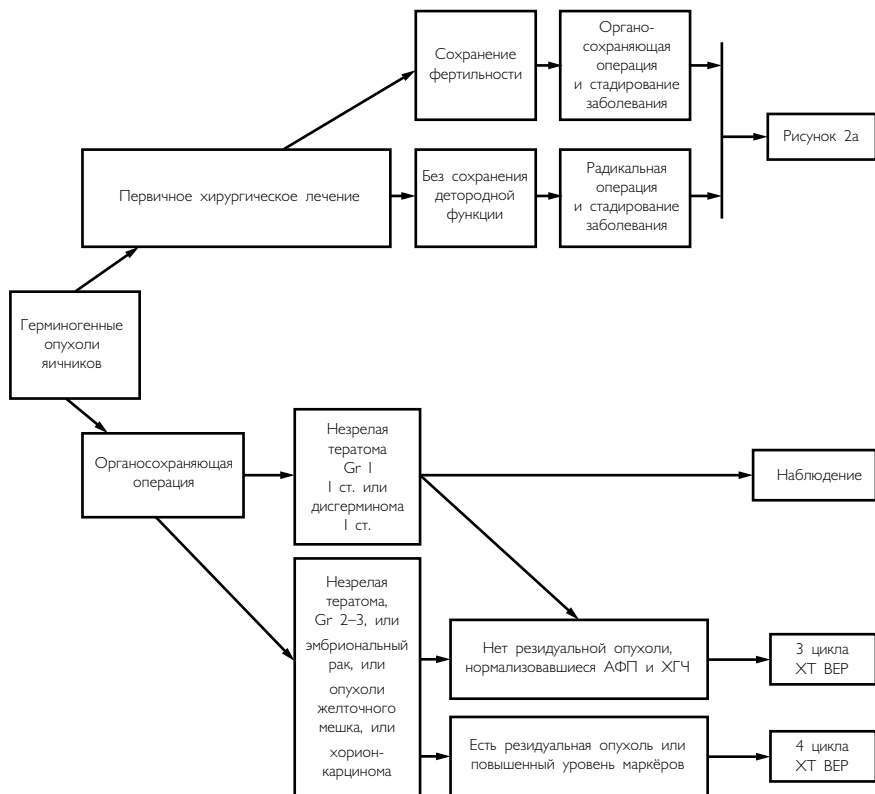


Рисунок 2а. Тактика ведения больных с герминогенными опухолями яичников (ЗГОЯ) после проведенной химиотерапии.

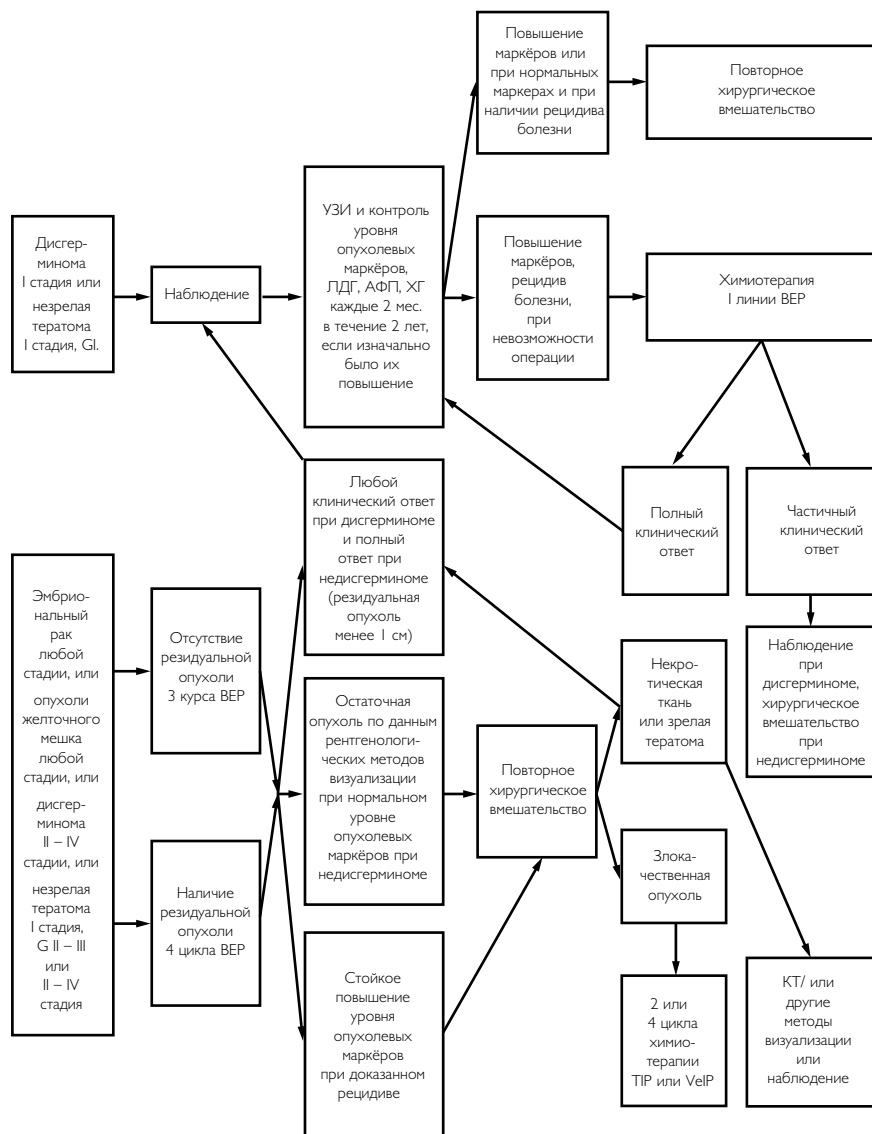


Рисунок 3. Алгоритм ведения больных опухолями стромы полового тяжа и стромальными опухолями.

