

# 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:** 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-146-157

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

## I. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование злокачественных неэпителиальных опухолей яичников проводится так же, как и эпителиальных, по результатам интраоперационной ревизии и послеоперационного гистологического исследования; используются классификации TNM (7-е издание, 2010 г.) и FIGO (2009 г.) (табл. 1).

**Таблица 1. Система стадирования рака яичников по TNM и FIGO (7-е издание, 2010 г.)**

TNM	FIGO	
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
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 и сочетается с любым из следующих факторов: разрыв капсулы, наличие опухолевых разрастаний на поверхности яичников, наличие злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз

**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, 2017 (том 7). С. 146–157.

TNM	FIGO	
T2a	IIA	Врастание и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе маточные трубы, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T2c	IIC	Распространение в пределах таза с наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
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
T3a	IIIA	Микроскопические гистологически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза
T3b	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза $\leq 20$ мм в наибольшем измерении
T3 и/или N1	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза $>20$ мм в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах (внутренних, наружных и общих подвздошных, запирательных, крестцовых, поясничных или паховых)
M1	IV	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы) Примечание: метастазы по капсуле печени классифицируются как стадия III, метастазы в паренхиме печени классифицируются как M1/стадия IV. При обнаружении в плевральной жидкости раковых клеток процесс классифицируется как M1/стадия IV

## 2. ДИАГНОСТИКА

- **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,  $\beta$ -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.**
- **УЗИ (абдоминальное и трансвагинальное)/КТ органов брюшной полости и малого таза.**
- **Обследование желудочно-кишечного тракта (эндоскопическое или рентгенологическое).**
- МРТ органов брюшной полости и малого таза.
- Диагностическая гистероскопия, 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 начальных стадий опухолей стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолей

Более 50% опухолей представлены доброкачественными фибромами, и только у 7% больных наблюдаются злокачественные варианты опухолей стромы полового тяжа яичника. Большинство новообразований (60–95%) диагностируют на ранней стадии заболевания. Учитывая высокую вероятность одностороннего поражения яичника и молодой контингент заболевших при опухолях стромы полового тяжа, преимущество отдается выполнению органосохраняющих объемов хирургических вмешательств. Адекватным объемом операции при I стадии в настоящее время считается удаление придатков матки с сохранением контралатерального яичника и матки. Если контралатеральный яичник визуально не изменен, его биопсию выполнять не целесообразно. Женщинам в постменопаузе и больным с распространенными стадиями заболевания выполняется лапаротомия, экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, хирургическое стадирование.

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

При опухолях из клеток Сертоли-Лейдига адьювантную ХТ следует проводить всем пациентам с низкой степенью дифференцировки опухоли или наличием гетерологичных элементов, начиная с I стадии заболевания. Прогноз при IA стадии опухолей стромы полового тяжа благоприятный, проведение адьювантной лекар-

ственной терапии нецелесообразно. Послеоперационная ХТ показана больным, начиная с IC стадии. Рекомендуется определять митотический индекс опухоли, при высоких значениях показана ХТ. Рекомендуемые режимы адьювантной ХТ при опухолях стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолях представлены в табл. 2.

**Таблица 2. Рекомендуемые режимы адьювантной химиотерапии при опухолях стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолях**

<b>ВЕР</b>	<b>Блеомицин</b> 30 мг в/в в 1-й, 3-й и 5-й дни + <b>этопозиг</b> 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–5-й дни + <b>цисплатин</b> 20 мг/м <sup>2</sup> в 1–5-й дни, 4 курса каждые 3 нед.
<b>СР</b>	<b>Карбоплатин</b> АУС-6 в/в в 1-й день + <b>паклитаксел</b> 175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день, 4 курса каждые 3 нед.
<b>ЕР</b>	<b>Этопозиг</b> 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–5-й дни + <b>цисплатин</b> 20 мг/м <sup>2</sup> в 1–5-й дни, 4 курса каждые 3 нед.

### 3.1.2. Лечение распространенных стадий и рецидивов опухолей стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолей

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

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*, прогестинов и ингибиторов ароматазы) при гранулезоклеточных опухолях яичника ювенильного типа. Гранулезоклеточные опухоли могут рецидивировать спустя годы, вплоть до 20 лет, что требует длительного наблюдения за больными.

**Таблица 3. Рекомендуемые режимы химиотерапии при распространенных стадиях и рецидивах опухолей стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолях (у больных, не получавших ранее режим ВЕР)**

<b>СР</b>	<b>Карбоплатин</b> АУС-6 в/в в 1-й день + <b>паклитаксел</b> 175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день, 4–6 курсов каждые 3 нед.
<b>ТИР</b>	<b>Паклитаксел</b> 175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>цисплатин</b> 25 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2–5-й дни + <b>ифосфамид</b> 1500 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2–5-й дни (+ месна по 400 мг/м <sup>2</sup> в/в × 3 раза в день во 2–5-й дни) + Г-КСФ ( <b>фигранстим</b> ) 5 мкг/кг п/к в 6–12-й дни, 4 курса каждые 3 нед.
<b>СДЕ</b>	<b>Циклофосфамид</b> 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>доксорубин</b> 45 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>этопозиг</b> 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни, 4–6- курсов каждые 3 нед.
<b>САВ</b>	<b>Циклофосфамид</b> 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>доксорубин</b> 50 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>винкристин</b> 1,4 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день, 4–6 курсов каждые 3 нед.

## 3.2. Злокачественные герминогенные опухоли яичников

Злокачественные герминогенные опухоли яичников 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 маркеров, патогномоничных для этого заболевания: АФП,  $\beta$ -ХГЧ и ЛДГ. СА 125 не является информативным при ЗГОЯ и его мониторинг не рекомендуется. Стандартом хирургического лечения при ЗГОЯ является удаление придатков матки на стороне поражения. Даже при распространенных стадиях заболевания рекомендуется выполнять органосохраняющие объемы операций с сохранением матки и контралатерального яичника. Клиновидную биопсию контралатерального яичника проводят только при наличии в нем визуальных изменений, поскольку при герминогенных опухолях противоположный яичник поражается редко, а удаление части яичника может привести к снижению фертильности. Исключение составляют:

- женщины в постменопаузе, которым показана экстирпация матки с придатками;
- пациентки с дисгенезией гонад, которым показано удаление контралатерального яичника в связи с высоким риском малигнизации;
- дисгерминома яичника (необходимо внимательно изучить противоположный яичник и при наличии признаков поражения выполнять его биопсию и срочное гистологическое исследование).

При распространенном опухолевом процессе показано выполнение циторедуктивных операций с максимальным удалением всех опухолевых узлов и сохранением матки и контралатерального яичника. Тотальная лимфаденэктомия даже при наличии метастазов в лимфатических узлах не показана. Больным незрелой тератомой G1 и дисгерминомой яичников с клинической I стадией заболевания можно выполнять повторное хирургическое вмешательство, если первая операция была выполнена без адекватного стадирования и планируется дальнейшее наблюдение. Больные незрелой тератомой G1 IA стадии или дисгерминомой IA стадии не нуждаются в адьювантной ХТ при возможности адекватного наблюдения. Остальным пациентам при отсутствии резидуальной опухоли после хирургического лечения показано проведение 3 курсов адьювантной ХТ по схеме ВЕР. При наличии резидуальной опухоли показано проведение 4 курсов ХТ по схеме ВЕР. Рекомендуемый алгоритм первичного лечения больных ЗГОЯ представлен на рис. 3, 4.

### 3.2.1. Лечение и наблюдение при злокачественных герминогенных опухолях яичника после химиотерапии

Динамическое наблюдение показано:

- пациенткам с дисгерминомой независимо от размера резидуальной опухоли;

- большим недисгерминомой при нормализации опухолевых маркеров (АФП,  $\beta$ -ХГЧ) и размере резидуальной опухоли менее 1 см.  
В 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 2 или 4 курсов ХТ второй линии по схеме Т1Р в зависимости от того, в радикальном или нерадикальном объеме выполнено хирургическое вмешательство.

### 3.2.2. Лечение рецидивов злокачественных герминогенных опухолей яичника

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 маркеров и обусловлено ростом кистозных полостей, а не жизнеспособной опухолевой ткани. В данной ситуации ХТ бесперспективна, показано удаление кистозных образований. В случае потенциально резектабельных опухолей на первом этапе показано хирургическое вмешательство даже при повышенных опухолевых маркерах. При невозможности радикального удаления опухоли и повышенных маркерах необходимо начинать ХТ II линии с последующей операцией. Стандартными режимами ХТ рецидивов ЗГОЯ являются комбинации на основе ифосфамида (режимы VeIP или T1P) (табл. 4), которые позволяют добиться излечения у 25% больных недисгерминомами яичников.

**Таблица 4. Рекомендуемые режимы химиотерапии злокачественных герминогенных опухолей яичников**

Название режима	Схема проведения	Показания
<b>ВЕР</b>	<b>Блеомицин</b> 30 мг/в/в в 1-й, 3-й и 5-й дни + <b>этопозид</b> 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–5-й дни + <b>цисплатин</b> 20 мг/м <sup>2</sup> в 1–5-й дни, 3–4 курса каждые 3 нед.	I линия
<b>T1P</b>	<b>Паклитаксел</b> 175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>цисплатин</b> 25 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2–5-й дни + <b>ифосфамид</b> 1500 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2–5-й дни (+месна по 400 мг/м <sup>2</sup> в/в × 3 раза в день во 2–5-й дни) + Г-КСФ ( <b>филграстим</b> ) 5 мкг/кг п/к в 6–12-й дни, 4 курса каждые 3 нед.	II линия
<b>VeIP</b>	<b>Винбластин</b> 0,11 мг/кг в/в в 1-й и 2-й дни + <b>ифосфамид</b> 1200 мг/м <sup>2</sup> в 1–5-й дни (+месна по 400 мг/м <sup>2</sup> в/в × 3 раза в день в 1–5-й дни) + <b>цисплатин</b> 25 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–5-й дни, 4 курса каждые 3 нед.	II линия

При наличии остаточной опухоли после окончания ХТ II линии показано ее удаление. В крайне редких случаях возможно проведение послеоперационной ЛТ в СОД 36 Гр, однако, это касается только дисгерминомы, когда при патоморфологическом исследовании остаточной опухоли обнаруживается жизнеспособная ткань. При наличии в удаленной 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. 5). При радикальной операции рекомендуется динамическое наблюдение (рис. 5).

**Таблица 5. Рекомендуемые режимы химиотерапии III линии при злокачественных герминогенных опухолях**

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

### 3.3. Редкие опухоли яичников

#### 3.3.1. Нейроэндокринные опухоли яичников (мелкоклеточный и крупноклеточный рак яичников и карциноиды яичников)

Нейроэндокринные опухоли отличаются экспрессией одного или нескольких нейроэндокринных маркеров, таких как хромогранин, синаптофизин, нейроспецифическая енолаза. Мелкоклеточный и крупноклеточный 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.

Карциноиды яичника – это высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли с менее агрессивным течением, которые часто принимают за метастазы в яичниках злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Молодым женщинам при одностороннем поражении яичника может быть предложена органосохраняющая операция, в остальных случаях выполняется оптимальная циторедуктивная операция (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингоовариэктомией и оментэктомией). При наличии карциноидного синдрома назначаются аналоги соматостатина.

### 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 (в схемы ХТ, помимо цисплатина, следует включать ифосфамид и доксорубицин). После циторедуктивной операции (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингоовариэктомией и оментэктомией) в оптимальном объеме (по возможности) всем пациенткам независимо от стадии показано проведение 4–6 курсов адьювантной ХТ, выбор которой определяется преобладающим компонентом (эпителиальный или мезенхимальный). В некоторых случаях возможно проведение АТ. При возникновении рецидива также важна морфологическая верификация с планированием ХТ в зависимости от преобладающего компонента.

## 4. НАБЛЮДЕНИЕ

### 4.1. Злокачественные герминогенные опухоли яичников

Наблюдение больных с I стадией, не получавших адьювантной 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 маркеры, проводится УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза.

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

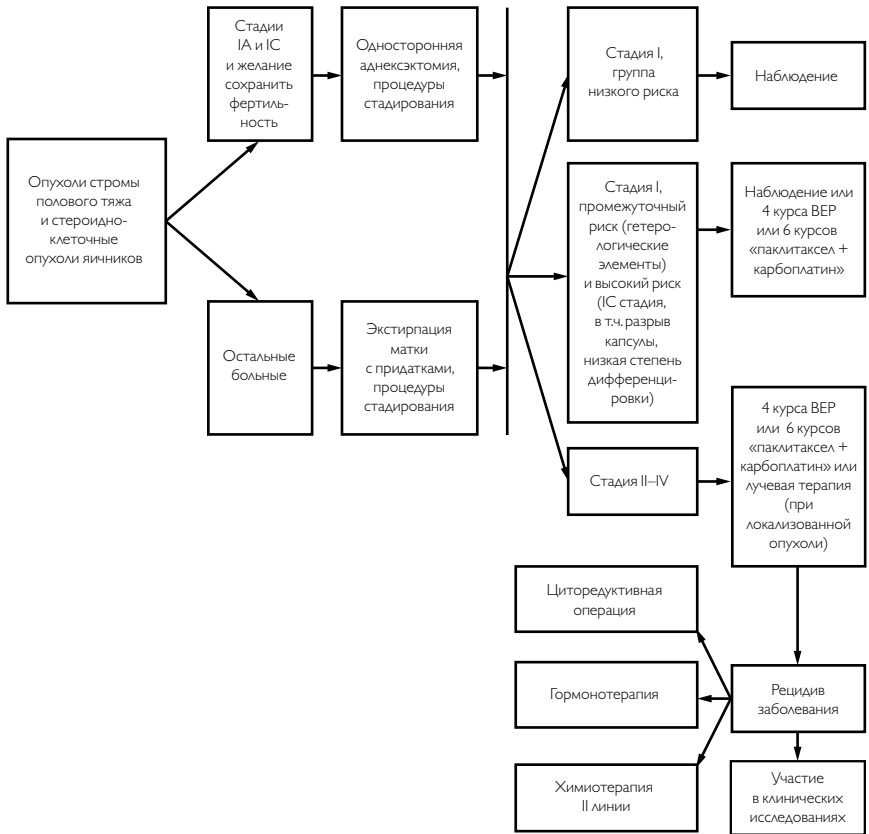


## 4.2. Остальные злокачественные неэпителиальные опухоли яичников

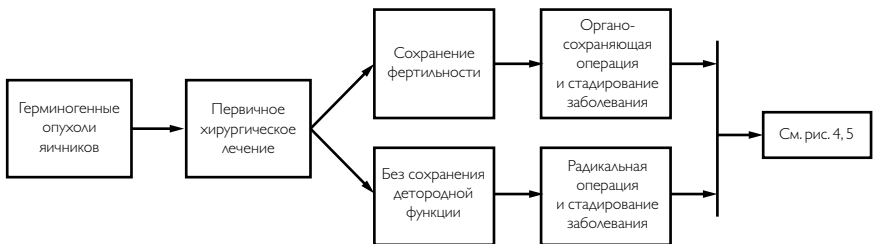
- Наблюдение гинеколога, сбор анамнеза и жалоб, маркеры (в соответствии с вариантом опухоли) 1 раз в 3 мес. в течение первых 2 лет, в течение 3-го, 4-го, 5-го годов – 1 раз в 6 мес., далее – ежегодно;
- УЗИ органов малого таза – каждые 6 мес.;
- КТ органов малого таза и брюшной полости – по показаниям.



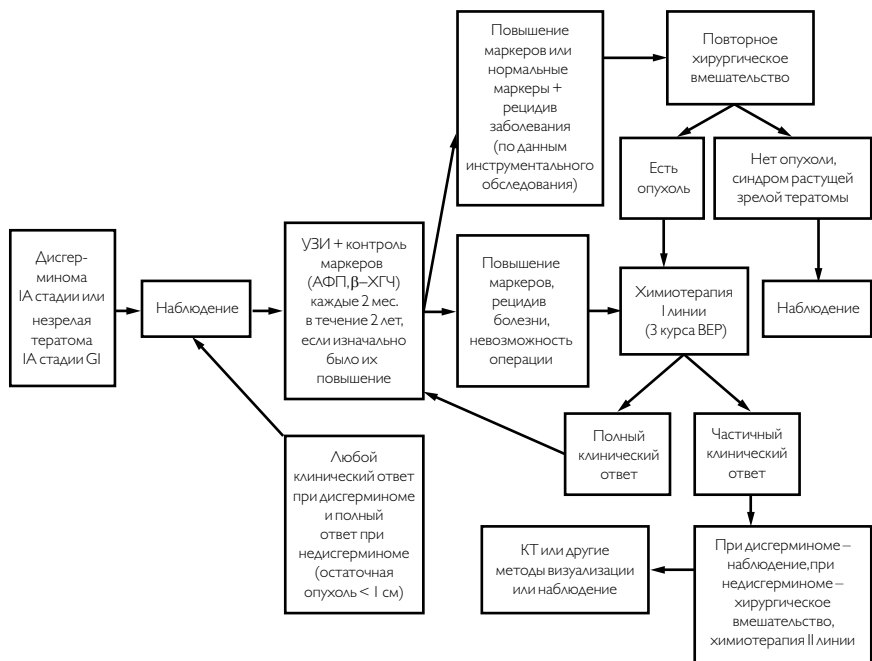
**Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм первичного обследования при подозрении на злокачественную неэпителиальную опухоль яичников**



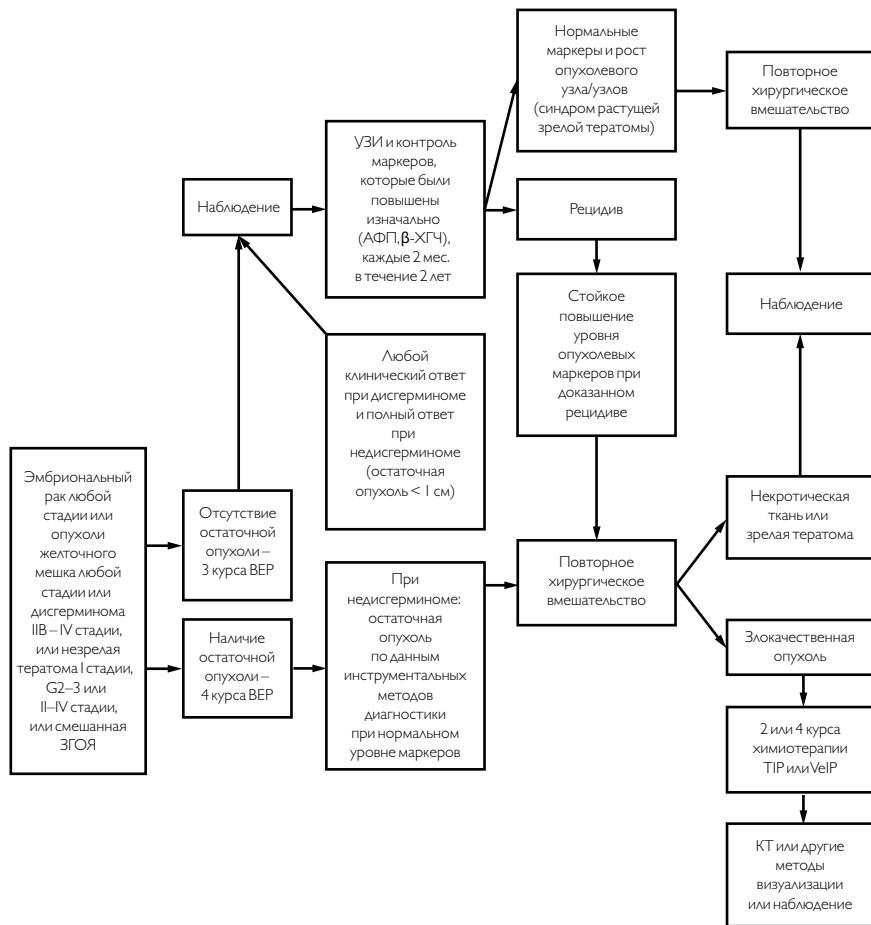
**Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения опухолей стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолей яичников**



**Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм хирургического лечения герминогенных опухолей яичников**



**Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при дисгерминоме IA стадии, незрелой тератоме IA стадии GI**



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