

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., Урманчиева А. Ф.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-11

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

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование злокачественных неэпителиальных опухолей яичников (ЗНЭОЯ) проводится так же, как и эпителиальных, по результатам интраоперационной ревизии и послеоперационного гистологического исследования; используются классификации TNM (8-е издание, 2017 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, 2017 гг.) и FIGO (2009 г.)

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

Цитирование: Хохлова С. В., Давыдова И. Ю., Коломиец Л. А., Кузнецов В. В., Новикова Е. Г., Трякин А. А., Тюляндина А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных неэпителиальных опухолей яичников. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).11

TNM	FIGO	
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, запирательных, крестцовых, поясничных или паховых лимфоузлах)
N1	IIIA1 IIIA1 (i) IIIA (ii)	Метастазы только в забрюшинных лимфатических узлах Метастазы в лимфатических узлах размерами до 10 мм 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 IVA IVB	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы) Плевральный выпот со злокачественными клетками 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 2013 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 трубчатymi структурами, другие • стромальные опухоли в чистом виде (фиброма и текома: типичные, клеточные, митотически активные, злокачественные фибросаркомы); • другие стромальные опухоли (стромальные опухоли яичников с незначительными элементами полового тяжа, склерозирующие стромальные опухоли, перстневидноклеточные стромальные опухоли, 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);
- 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 органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства) / КТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием / МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием
- обследование ЖКТ (эндоскопическое или R-логическое);
- МРТ головного мозга (по показаниям); при высоком уровне β -ХГЧ (> 50000 мМЕ / мл или множественных метастазах в легких 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);
- у молодых пациенток с первичной аменореей, а также у больных с подозрением на дисгерминому необходимо генетическое исследование кариотипа с целью исключения дисгенезии гонад [синдрома Swire (XY-генотип) и др.].
- остеосцинтиграфию (при подозрении на метастатическое поражение костей)

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Опухоли стромы полового тяжа и стероидноклеточные опухоли (гранулезоклеточные опухоли составляют подавляющее большинство всех опухолей стромы полового тяжа)

3.1.1. Лечение ранних стадий опухолей стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолей (стадии IA, B, C)

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 абластичности. 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 в связи с редкостью метастатического поражения лимфоузлов. У больных репродуктивного возраста при IA/C стадиях опухоли стромы и полового тяжа, желающих сохранить фертильность, возможно выполнение односторонней аднексэктомии. Биопсию контралатерального яичника выполнять нецелесообразно, если он визуально не изменен.

С учетом высокой вероятности одностороннего поражения яичника при опухолях стромы и полового тяжа у больных репродуктивного возраста предпочтение отдается органосохраняющим объемам хирургического вмешательства.

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 целесообразно проведение адьювантной ХТ:

- низкодифференцированная опухоль из клеток Сертоли-Лейдига с гетерологичными элементами;
- стадия \geq IC;
- размер опухоли свыше 10–15 см.

В качестве адьювантной ХТ обычно применяется комбинация ВЕР (4 цикла) или паклитаксел + карбоплатин (4 курса), обладающих схожей эффективностью. У молодых женщин (до 40 лет) отдается предпочтение режиму ВЕР. В отсутствие указанных выше факторов риска у пациенток с IA/B стадиями возможно динамическое наблюдение.

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

Женщинам с распространенными стадиями (стадии II–IV) рекомендована лапаротомия с экстирпацией матки с придатками, удаление большого сальника и хирургическое стадирование.

Всем больным с II–IV стадиями опухоли стромы и полового тяжа рекомендовано проведение адъювантной ХТ (табл. 3). При наличии изолированной резидуальной опухоли в малом тазу возможно проведение ЛТ.

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 СРтх. Если ранее проводилась ХТ по схеме ВЕР, то возможны следующие комбинации лекарственного лечения: «паклитаксел + карбоплатин» или «циклофосамид + доксорубин + цисплатин» (табл. 3). Есть данные об эффективности ГТ (агонистов ГРГ, тамоксифена, ингибиторов ароматазы) при гранулезоклеточных опухолях яичника ювенильного типа. Имеются данные об эффективности анти-VEGFR препаратов и таргетной терапии (воздействие на сигнальные пути PI3K/AKT), назначаемых после ХТ (статистически значимо повышают эффективность лечения гранулезоклеточных опухолей яичника, предупреждают рецидив заболевания и снижают резистентность опухоли к химиопрепаратам). Гранулезоклеточные опухоли, несмотря на относительно благоприятный прогноз, рецидивируют сравнительно часто. Рецидивы могут возникать спустя годы, вплоть до 20 лет, что требует длительного наблюдения за больными, поскольку рецидив и прогрессирование становятся в дальнейшем причиной летальности этой категории больных.

3.2. Герминогенные опухоли яичников

Для выбора правильной тактики лечения принципиально разделение всех герминогенных опухолей яичников на дисгерминомы и недисгерминомы. Повышенный уровень АФП и высокий уровень ХГЧ (> 200 мМЕ/л) при дисгерминоме свидетельствует о наличии элементов недисгерминомы, что требует проведения соответствующего лечения. Наличие повышенных уровней АФП или ХГЧ у пациенток со зрелой тератомой свидетельствует о наличии в опухоли злокачественного компонента — незрелой тератомы, опухоли желточного мешка и др. и требует уточнения морфологического диагноза. Такие больные должны лечиться по принципам терапии недисгерминомы, которым показана ХТ.

3.2.1. Первичное лечение ГОЯ

Хирургическое стадирование имеет большое значение для определения тактики последующего лечения. Хирургическое лечение включает срединную или нижнесрединную лапаротомию и вне зависимости от распространенности процесса — одностороннюю сальпингоооариэктомию у пациенток, желающих сохра-

нить фертильность. Пациенткам, не желающим сохранить фертильность, а также находящимся в постменопаузе, рекомендуется экстирпация матки с придатками.

Так же как и при опухолях стромы и полового тяжа, лапароскопический доступ может применяться 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 брюшины инструментами, контактирующими с опухолью, должно быть исключено.

Срочное интраоперационное гистологическое исследование удаленного яичника является обязательным для определения адекватного хирургического объема.

Резекция контралатерального яичника выполняется только при макроскопических признаках поражения. При дисгенезии гонад (кариотип ХУ устанавливается при обследовании генетиком) производят двустороннюю гонадэктомию. Выполнение оментэктомии по поперечной ободочной кишке рекомендовано с целью стадирования, однако ее необходимость оспаривается рядом авторов. 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 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. В случае смешанного типа ГОЯ 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.

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 стадии дисгерминомы, а также при клинической I стадии без адекватного хирургического стадирования или в случае отказа от динамического наблюдения рекомендуется проведение 2 циклов адьювантной ХТ карбоплатином АUC7 в монорежиме.

IIA–IV стадии. Рекомендовано проведение 3 циклов ХТ по схеме ВЕР. При уровне ЛДГ > 2 ВГН или при наличии висцеральных метастазов рекомендуется проведение 4 циклов ВЕР. В связи с риском поздней токсичности блеомицина в виде пульмонита рекомендовано исключить блеомицин из схемы терапии при лечении пациенток старше 40 лет, а также в случае ранее перенесенных заболеваний легких; для этой категории рекомендуется проведение 4 циклов ВЕР.

3.2.1.2.2. Лечение незрелой тератомы

IA стадия, G1 степень дифференцировки. При адекватном стадировании и подтверждении IA G1 стадии незрелой тератомы яичников рекомендовано динамическое наблюдение (график наблюдения см пункт 3.2.1.3).

IA стадия, G2–G3 степени дифференцировки. Рекомендовано назначение 3 циклов ХТ по схеме ВЕР.

IC–IV стадии. Рекомендовано проведение химиотерапии по схеме ВЕР. Количество циклов зависит от наличия резидуальной опухоли после хирургического лечения: при отсутствии резидуальной опухоли показано 3 цикла ХТ по схеме ВЕР, при наличии остаточной опухоли рекомендовано проведение 4 циклов по схеме ВЕР. Наличие повышенных уровней опухолевых маркеров АФП или ХГЧ свидетельствует о наличии резидуальной опухоли.

3.2.1.2.3. Лечение опухоли желточного мешка, хориокарциномы, эмбрионального рака, полиэмбриомы, смешанной злокачественной герминогенной опухоли

Опухоль желточного мешка, хориокарцинома, эмбриональный рак, полиэмбриома, смешанная злокачественная герминогенная опухоль относятся к группе неблагоприятного прогноза, в связи с чем назначение ХТ является обязательным при любой стадии заболевания. Больным с ранними стадиями и/или отсутствием резидуальной опухоли рекомендовано 3 цикла ХТ по схеме ВЕР, при наличии резидуальной болезни рекомендуется 4 цикла по схеме ВЕР.

Таблица 3. Тактика лечения больных ГОЯ после хирургического стадирования

Тип ГОЯ	Стадия заболевания			
	IA G1	IA G2-3	IB–IC	IIA–IV
Дисгерминома	Наблюдение		2 цикла карбоплатина АUC7	3 цикла ВЕР
Незрелая тератома	Наблюдение	3 цикла ВЕР		3–4 цикла ВЕР ¹
Опухоль желточного мешка	3 цикла ВЕР	3 цикла ВЕР	3 цикла ВЕР	3–4 цикла ВЕР ¹

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

3.2.1.3. Принципы динамического наблюдения после хирургического лечения при I стадии дисгерминомы и G1 незрелой тератомы

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

График наблюдения при дисгерминоме (проводится в условиях поликлиники территориального онкологического диспансера или у районного онколога): физикальный и гинекологический осмотр, уровни β -ХГЧ, ЛДГ; УЗИ органов брюшной полости и малого таза — каждые 3 мес. в течение 1-го года; каждые 4 мес. — в течение 2-го и 3-го года; каждые 6 мес. — в течение 4-го года; далее — ежегодно (до 10 лет). Рентгенография органов грудной клетки выполняется каждые 6 мес. в течение первых 2 лет, далее — ежегодно (до 5 лет).

График наблюдение при незрелой тератоме: физикальный и гинекологический осмотр, уровни АФП, β -ХГЧ — каждые 1–2 мес.; УЗИ органов брюшной полости и малого таза — каждые 2 мес. в течение 1-го года; каждые 3 мес. — в течение 2-го и 3-го года; каждые 6 мес. — в течение 4-го года; далее — ежегодно (до 10 лет). Рентгенография органов грудной клетки выполняется каждые 6 мес. в течение первых 2 лет, далее — ежегодно (до 5 лет).

3.2.2 Принципы проведения химиотерапии

Начало ХТ рекомендовано в ближайшие сроки (10–14 дней) после проведения хирургического этапа лечения и стадирования. В табл. 4 представлены режимы адъювантной или ХТ 1-й линии ГОЯ.

При противопоказаниях к назначению блеомицина возможно проведение ХТ по программе EP или PEI в количестве 3–4 циклов в зависимости от наличия остаточной опухоли (при дисгерминоме в случае отсутствия резидуальной опухоли возможной альтернативой являются 3 цикла EP, при наличии опухоли — 4 цикла 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 цикла ХТ по схеме PEI, при ее наличии — 4 цикла по схеме PEI.

Вследствие развития поздней токсичности блеомицина в виде пульмонитов рекомендовано исключить блеомицин из схемы терапии у пациенток старше 40 лет, а также в случае ранее перенесенного заболевания легких.

Все циклы ХТ проводятся каждые 3 недели (считая от начала предыдущего курса ХТ). Возможна задержка очередного курса лечения при наличии инфекции, нейтропении с $АЧН < 0,5 \times 10^9/л$ менее или тромбоцитопении с числом тромбоцитов $< 50,0 \times 10^9/л$ в первый день планируемого курса (см. табл. 5). При развитии фебрильной нейтропении, нейтропении IV ст. длительностью свыше 7 дней или осложненная инфекцией обосновано профилактическое назначение Г-КСФ при проведении всех последующих циклов ХТ.

У пациентов в тяжелом общем состоянии, обусловленном распространенностью опухолевого процесса, первый цикл может быть проведен с редукцией доз препаратов на 40–60% (например, этопозид 100 мг/м² и цисплатин

20 мг/м² в течение двух дней). Режимы ХТ указаны в табл. 4. Необходимо перед каждым циклом 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) вероятнее всего является синдромом растущей зрелой тератомы, а не признаком прогрессирования. В данных ситуациях необходимо завершение 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 (не ранее чем через 8 нед. после завершения ХТ). 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 рекомендовано хирургическое удаление опухоли. При синдроме растущей зрелой тератомы ХТ не показана.

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

3.2.4. Лечение рецидивов ГОЯ

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 тера-

томы при гистологическом исследовании удаленного препарата проведение системного лекарственного лечения не требуется.

Стандартной ХТ рецидива являются комбинации на основе ифосфамида и цисплатина (табл. 4). Оптимальным является режим TIP, альтернативой ему может служить режим VeIP. Обычно проводится 4 цикла. Не показано преимущество того или иного режима в качестве второй линии терапии. Применение высокодозной ХТ с поддержкой костномозгового кроветворения не улучшает 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, истощенности 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. У пациенток с высоким уровнем микросателлитной нестабильности в опухоли (MSI-H) в качестве третьей и последующих линий терапии возможно применение иммунотерапии (пембролизумаб, ниволумаб или комбинации ниволумаба с ипилимумабом).

В лечении поздних рецидивов, возникших по прошествии двух и более лет 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 карциноиды 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 сальпингоооариэктомией и оментэктомией) с последующей адьювантной ХТ, аналогичной таковой при мелкоклеточном раке легкого. Гиперкальциемический тип мелкоклеточного рака яичников часто сочетается с гиперкальцие-

мией, 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 ошибочно 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 сальпингоовариэктомией 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. В случае преобладания 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 сальпингоовариэктомией и оментэктомией, хирургическим стадированием) в оптимальном объеме (по возможности) всем пациенткам независимо от стадии показано проведение 4–6 циклов 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 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, каждые 3 нед. 6 курсов
ЕР	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-5-й дни+ цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1-5-й дни, каждые 3 нед. 4 курса

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 циклов каждые 3 нед.
TIP	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день+ цисплатин 25 мг/м ² в/в во 2-5-й дни+ ифосфамид 1500 мг/м ² в/в во 2-5-й дни+ месна ² в/в во 2-5-й дни+ Г-КСФ (филграстим) 5 мкг/кг п/к в 6-15-й дни, 4 цикла 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 циклов 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+ винкристин 1,4 мг/м ² в/в в 1-й день, 4-6 циклов 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 ² в/в с 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 в/м 1 раз в 28 дней • гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней или 10,8 мг п/к 1 раз в 84 дня • бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней 	
4. 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 20 мг/м ² в/в в 1-5-й дни, 3-4 цикла каждые 3 нед.
EP	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-5-й дни+ цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1-5-й дни, 3-4 цикла каждые 3 нед.
PEI	Ифосфамид 1200 мг/м ² в/в в 1-5-й дни+ месна ² в/в со 2-5-й дни+ этопозид 75 мг/м ² в/в в 1-5-й дни+ цисплатин ³ 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 цикла каждые 3 нед.
II линия	
TIP	Паклитаксел 120 мг/м ² в/в в 1-й и 2-й дни+ цисплатин 25 мг/м ² в/в во 2-5-й дни+ ифосфамид 1500 мг/м ² в/в во 2-5-й дни+ месна ² в/в во 2-5-й дни+ Г-КСФ (филграстим) 5 мкг/кг п/к в 6-15-й дни, 4 цикла 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 ² в 1-5-й дни+ цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1-5-й дни+ Г-КСФ (филграстим) 5 мкг/кг п/к в 6-15-й дни, 4 цикла 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 цикла 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 цикла 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 используется доза 30 мг, которая вводится в 1-й, 3-й, 5-й (или 1-й, 8-й, 15-й) дни. При использовании менее изученного блеомицетина гидрохлорида рекомендуется снижение курсовой дозы на 30–40%, например, по 30 мг в 1-й и 5-й дни. 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;

² Месна применяется в суточной дозе, составляющей 100% от дозы ифосфамида и разделенной на 3 введения в течение дня: непосредственно перед введением ифосфамида и далее через 4 и 8 часов после начала его инфузии. Возможна замена второго и третьего (через 4 и 8 часов) в/в введения месны на пероральный. Для этого она применяется в большей разовой дозе (40% от дозы ифосфамида) в виде раствора в Кока-коле или соке в соотношении от 1:1 до 1:10.

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	
АЧН ($\times 10^9/\text{л}$)	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		Отсрочка на 4 дня		Отсрочка на 4 дня		Отсрочка на 4 дня	

4. НАБЛЮДЕНИЕ

4.1. Злокачественные 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 каждые 6 мес. в первые два года, далее — ежегодно в течение 5 лет.

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.

4.3. Редкие опухоли яичников

Физикальный осмотр, опухолевые маркеры (СА 125 и др.— в зависимости от гистологической формы опухоли), УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей — каждые 3 мес. в течение первых 3 лет, в последующие годы 1 раз в 4–6 мес. КТ/МРТ брюшной полости с контрастированием — по показаниям. Рентгенография органов грудной клетки 1 раз в 6 мес. в течение первых 3 лет, далее — 1 раз в год.