

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И НАБЛЮДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ

I. ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

I.1. ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

- Дисгерминома
- Недисгерминома (опухоль желточного мешка, эмбриональная карцинома, смешанные)
- тератомы (незрелая тератома, зрелая тератома)
- Монодермальная тератома и соматического типа опухоли, связанные с тератомами (стромальные опухоли яичников, нейроэктодермальные опухоли и другие)

I.2. 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)

I.3. РЕДКИЕ ОПУХОЛИ: саркома (карциносаркома яичников) и нейроэндокринные опухоли яичников (мелкоклеточная и крупноклеточная карцинома яичников и карциноиды яичников)

2. ПЕРВИЧНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ

2.1. 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 герминогенных опухолях 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 может 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).

При стадировании заболевания должна быть использована система TNM с последующей группировкой по стадиям (7-ое издание 2010)

2.2 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 (ХУ-генотип) в случае подозрения на гонадобластома.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. ОПУХОЛИ СТРОМЫ ПОЛОВОГО ТЯЖА И СТЕРОИДНОКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ

3.1.1. 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 ранней стадии 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.

IA стадия заболевания 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 (II) (таблица 1).

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

| Схема химиотерапии | 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, 8, 15 день 1–5 дни 1–5 дни | 21 день | 4 |
| СР | Карбоплатин Паклитаксел | AUC 6 175 мг/м ² | в/в в/в | 1 день 1 дни | 21 день | 4 |
| ЕР | Этопозид Цисплатин | 100 мг/м ² 20 мг/м ² | в/в в/в | 1–5 дни 1–5 дни | 21 день | 4 |

3.1.2. Распространенные стадии заболевания и рецидивы

Циторедуктивные операции остаются наиболее эффективным методом лечения метастатической или рецидивирующей гранулёзноклеточной опухоли яичников. 4 цикла ВЕР или 4 цикла 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 возможны комбинации паклитаксела с карбоплатином и альтернативные варианты химиотерапии – циклофосфамид, доксорубин, цисплатин. (таблица 2). Есть данные об эффективности гормональной терапии (аналогов лютеинизирующего гормона, тамоксифена, прогестиннов и ингибиторов ароматазы) при гранулёзноклеточных опухолях ювенального типа.

Гранулёзноклеточные опухоли могут рецидивировать спустя несколько лет, вплоть до 20 лет, после постановки первичного диагноза, что требует длительного наблюдения за больными.

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

| Схема химиотерапии | Препараты | Дозы | Путь введения | Дни приема | Периодичность цикла, дни | Количество циклов |
|--------------------|---|--|-------------------|-----------------------------|--------------------------|-------------------|
| CP | Карбоплатин Глакитаксел | AUC 6 175 мг/м ² | в/в в/в | 1 день 1 дни | 21 день | 4-6 |
| CDE | Циклофосфамид Доксорубин Этопозид | 1000мг/м ² 45 мг/м ² 100 мг/м ² | в/в в/в в/в | 1 день 1 день 1-3 дни | 21 день | 4-6 |
| CAV | Циклофосфамид Доксорубин Винкрестин | 1000мг/м ² 50 мг/м ² 1,4 мг/м ² | в/в в/в в/в | 1 день 1 день 1 день | 21 день | 4-6 |

3.2. ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ (ЗГОЯ)

Герминогенные опухоли составляют 5% всех опухолей яичников, при этом у лиц молодого возраста составляют > 75% случаев. До и после хирургического лечения обязательно определение уровня АФП, ХГЧ и ЛДГ. 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.

Исключение составляют:

- женщины в постменопаузе, которым показана экстирпация матки с придатками
- пациентки с дисгенезией гонад, которым необходимо удаление контралатерального яичника в виду высокого риска его малигнизации.
- пациентки с дисгерминомой яичников, которым показана биопсия/клиновидная резекция контралатерального яичника в виду 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 адьювантной химиотерапии при условии возможности организации адекватного наблюдения. Остальным пациентам при отсутствии резидуальной опухоли после хирургического лечения показано проведение 3 циклов адьювантной химиотерапии по схеме ВЕР. При наличии резидуальной опухоли показано проведение 4 циклов по схеме ВЕР.

3.2.1 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 циклов химиотерапии второй линии по программе TIP в случае радикального или нерадикального вмешательства соответственно.

3.2.2. Лечение рецидивов ЗГОЯ

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

или в забрюшинных лимфоузлах. 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 |
|--------------------|--|---|--------------------------|---|--------------------------|-------------------|
| VEP | Блеомицин Этопозид Цисплатин | 30 мг/м ² 100 мг/м ² 20 мг/м ² | в/в в/в в/в | 1, 3, 5 дни 1-5 дни 1-5 дни | 21 день | Первая линия 4 |
| TIP | Паклитаксел Цисплатин Ифосфамид Месна | 175 мг/м ² 25 мг/м ² 1500 мг/м ² 400 мг/м ² ×3 | в/в в/в в/в в/в | 1 дни 2-5 дни 2-5 дни 2-5 дни | 21 день | Вторая линия 4 |
| VeIP | Винбластин Ифосфамид Цисплатин Месна | 0,11 мг/кг 1200 мг/м ² 20 мг/м ² 400 мг/м ² ×3 | в/в в/в в/в в/в | 1,2 день 1-5 дни 1-5 дни 1-5 дни | 21 день | Вторая линия 4 |

Наблюдение при герминогенных опухолях яичников

| Наблюдение у больных I стадией, не получавших адъювантного 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 |

* Каждый визит выполняется объективный осмотр, опухолевые маркеры, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза.

* R органов грудной клетки выполняется каждый второй визит.

3.3. РЕДКИЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

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

По последним данным их следует относить к нейроэндокринным опухолям (НЭО) отличаются экспрессией хотя бы одного нейроэндокринного маркера, таких как хромотогранин, синаптофизин, нейроспецифическая энолаза).

Мелкоклеточный и крупноклеточный рак яичников характеризуется агрессивным течением, по гистологической характеристике схож с мелкоклеточным раком легких. Стандартным хирургическим вмешательством является полная циторедуктивная операция (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингооофарктомией и оментэктомией) с последующим проведением адъювантной химиотерапии аналогичной при мелкоклеточном раке лёгкого. При гиперкальцемическом типе мелкоклеточного рака яичников часто встречается гиперкальциемия, гипонатриемия и задержка жидкости. Карциноиды являются высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями и менее агрессивными. Часто карциноиды яичников путают с метастазами в яич-

ники при первичном поражении 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 назначаются аналоги соматостатина.

3.3.2. Карциносаркомы яичников

Это редкий вариант злокачественных новообразований яичников, на долю которых приходится не более 2-4%, составляющих группу пациентов с плохим прогнозом. При карциносаркоме яичников, так же как и при карциносаркоме матки, важным является определение в послеоперационном материале соотношения эпителиального и мезенхимального компонента. При преобладании эпителиального компонента лечение должно быть схожим с лечением рака яичников (химиотерапия препаратами платины и таксанами), а при преобладании мезенхимального компонента, лечение должно быть схожим с саркомами (в схемы химиотерапии следует включать цисплатин, ифосфамид, доксорубицин). После, по возможности, полной циторедуктивной операции (абдоминальной гистерэктомии с билатеральной сальпингооварэктомией и оментэктомией) всем пациенткам (стадии I-IV) показано проведение 4-6 циклов адьювантной химиотерапии, идентичной адьювантной химиотерапии при раке яичников (при преобладании эпителиального компонента). При преобладании мезенхимального компонента в схемы адьювантной химиотерапии должны входить доксорубицин, ифосфамид или цисплатин, возможно проведение лучевой терапии. При возникновении рецидива, также важна морфологическая характеристика, и в зависимости от преобладающего компонента выбирается химиотерапия.

4. 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, 4, 5 лет и далее ежегодно;
- УЗИ органов малого таза, забрюшинного пространства следует проводить каждые 6 месяцев
- КТ органов малого таза следует проводить в соответствии с клиническими показаниями

Рисунок 1. Первичное обследование пациентки с опухолями яичников



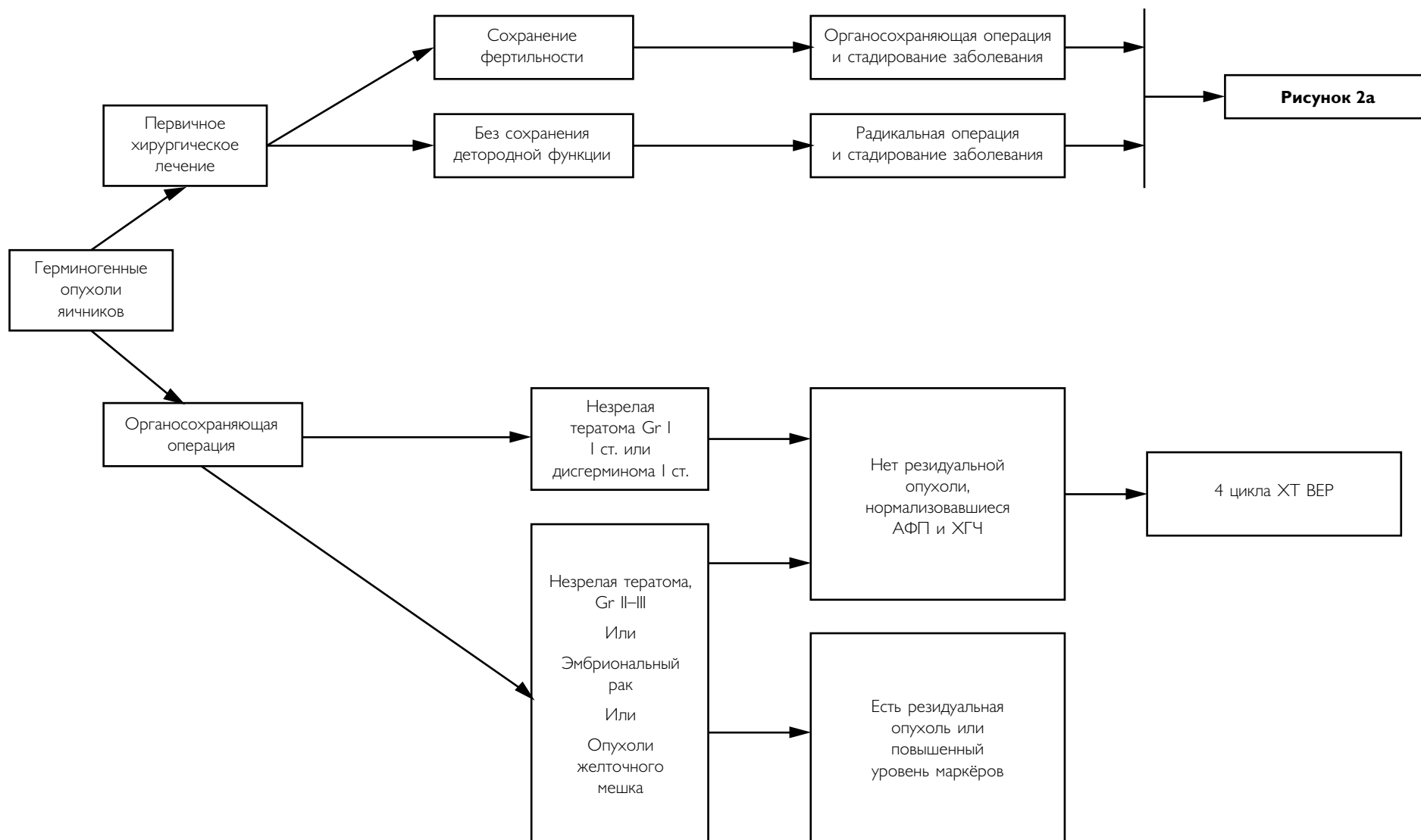
Рисунок 2. Алгоритм ведения больных герминогенными опухолями яичников

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

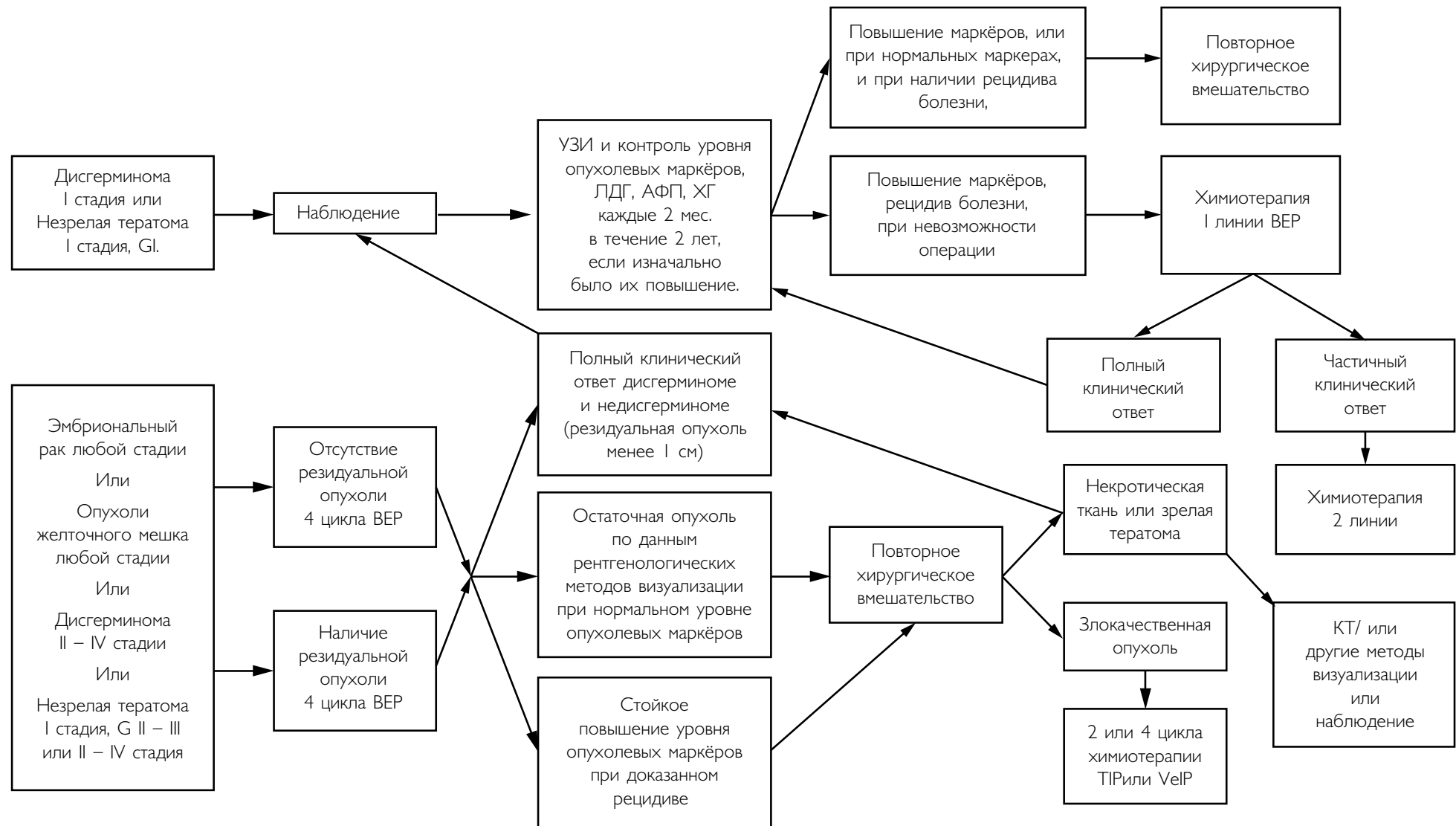


Рисунок 3. Алгоритм ведения больных опухолями стромы полового тяжа и стромальными опухолями

