

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 ≤ 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, 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.**
- **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

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

СР	Карбоплатин АУС-6 в/в в 1-й день + паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день, 4–6 курсов каждые 3 нед.
ТИР	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 по 400 мг/м ² в/в × 3 раза в день во 2–5-й дни) + Г-КСФ (фигранстим) 5 мкг/кг п/к в 6–12-й дни, 4 курса каждые 3 нед.
СДЕ	Циклофосфамид 100 мг/м ² в/в в 1-й день + доксорубин 45 мг/м ² в/в в 1-й день + этопозиг 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни, 4–6- курсов каждые 3 нед.
САВ	Циклофосфамид 100 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 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, β -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, β -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 VeP 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
ВЕР	Блеомицин 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 1–5-й дни, 3–4 курса каждые 3 нед.	I линия
T1P	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 по 400 мг/м ² в/в × 3 раза в день во 2–5-й дни) + Г-КСФ (филграстим) 5 мкг/кг п/к в 6–12-й дни, 4 курса каждые 3 нед.	II линия
VeP	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 по 400 мг/м ² в/в × 3 раза в день в 1–5-й дни) + цисплатин 25 мг/м ² 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

TGO	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в в 1-й и 8 дни + гемцитабин 800 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 130 мг/м ² в 1-й день, 4 курса 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 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

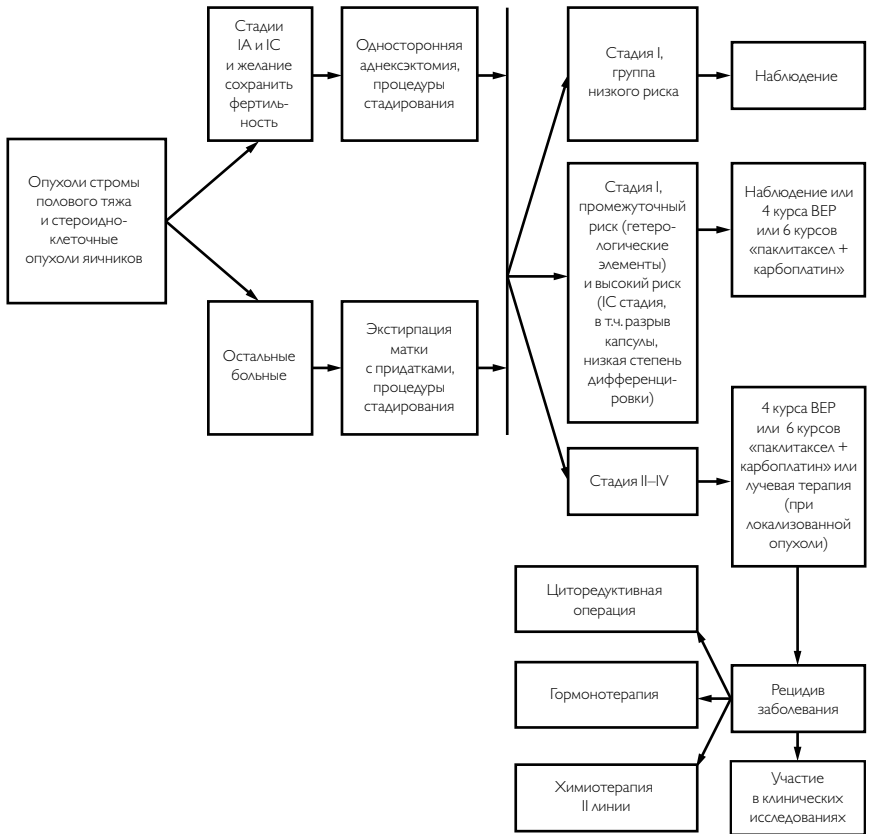


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения опухолей стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолей яичников

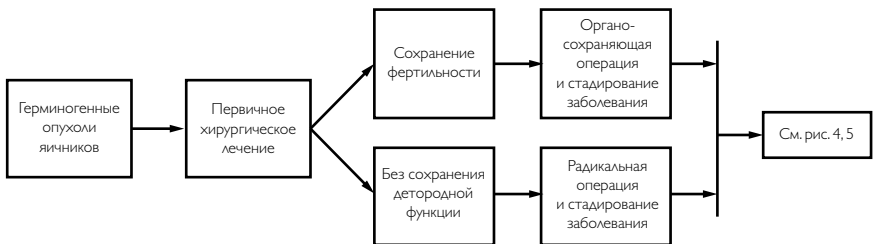


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм хирургического лечения герминогенных опухолей яичников

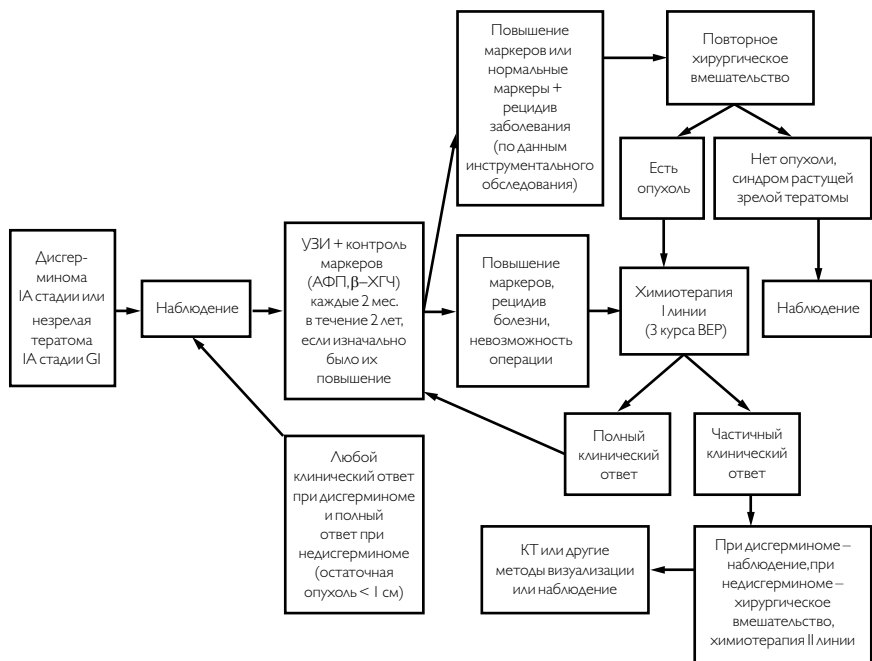


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при дисгерминоме IA стадии, незрелой тератоме IA стадии GI

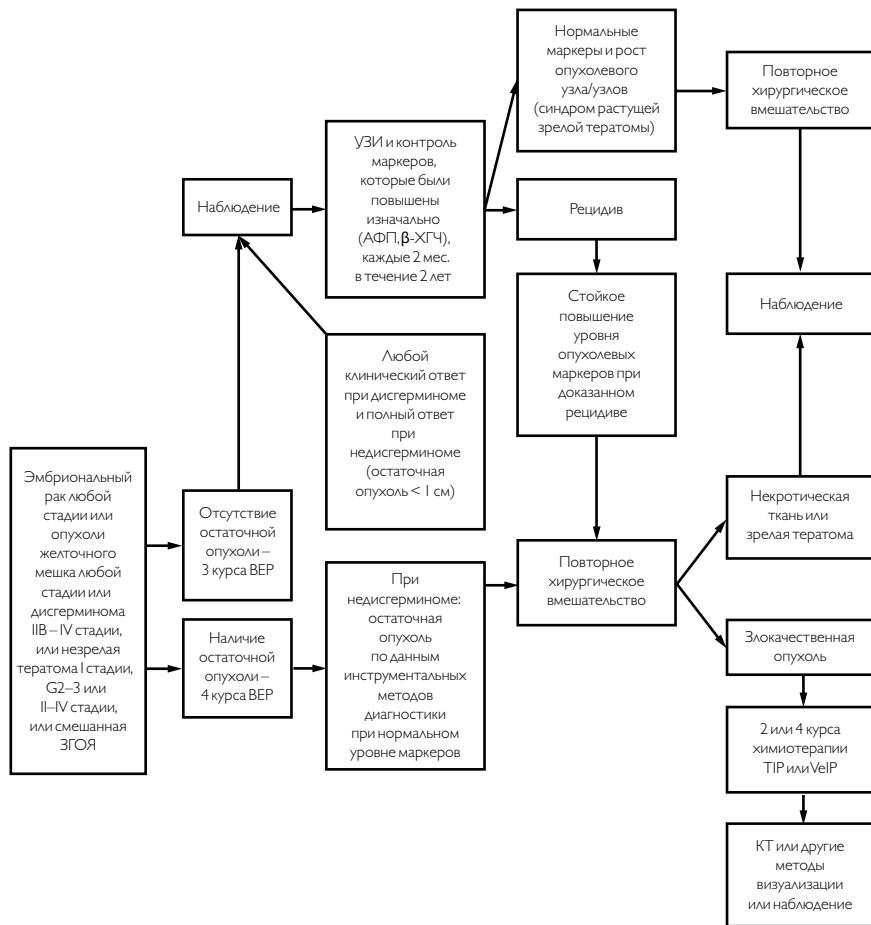


Рисунок 5. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при злокачественных герминогенных опухолях яичников после химиотерапии