

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

С.А. Тюляндин

Внедрение в клиническую практику эффективной цисплатинсодержащей химиотерапии и консервативной хирургии сделали возможным лечение и сохранение детородной функции у большинства пациенток. Несмотря на значительный успех в лечении ГОЯ, мы далеки от понимания причины возникновения заболевания, механизмов роста и метастазирования опухолей, а также развития резистентности к лекарственной терапии, а, следовательно, не могут считаться окончательно установленными хирургическая и химиотерапевтическая стратегии. Проспективные рандомизированные исследования в подгруппах пациенток с различными прогностическими вариантами болезни позволят разработать более эффективное лечение и минимизировать его токсичность.

Герминогенные опухоли яичников (ГОЯ) являются редкой (2–3% всех злокачественных опухолей яичников), но потенциально курабельной группой злокачественных новообразований, которые обычно поражают девочек подросткового возраста и молодых женщин с возрастной медианой 16–20 лет и в возрастных пределах от 6 до 46 лет [3]. Подобно герминогенным опухолям яичка злокачественные ГОЯ демонстрируют свою агрессивную природу с очень высоким темпом роста и ранним распространением на близлежащие органы с возможностью метастазирования в регионарные лимфатические узлы и далее в висцеральные органы. Несмотря на это, современные методы хирургического вмешательства, позволяющие сохранить фертильность, с последующей химиотерапией на основе цисплатина позволяют добиться излечения у большинства больных.

Морфологическое строение ГОЯ

Подобно тестикулярным опухолям, все ГОЯ разделяются на две различные клинические и гистологические группы: дисгерминома и недисгерминозные опухоли [19]. Дисгерминома является женским эквивалентом семиномы со сходной морфологической картиной и высокой чувствительностью к лучевой терапии. Дисгерминома встречается практически в половине случаев злокачественных герминогенных опухолей яичников. Недисгерминомы включают в себя опухоль эндодермального синуса (опухоль желточного мешка), эмбриональный рак, хориокарциному, полиэмбриому и сочетания всех указанных типов, которые имеют очень агрессивную природу с высоким риском прогрессирования болезни после хирургического лечения. Незрелые тератомы, различающиеся по степени зрелости, являются третьим наиболее частым вариантом ГОЯ [16]. Зрелая тератома является доброкачественной опухолью и часто содержит такие разновидности клеток, как клетки хрящевой, нервной тканей и муцинозных, и немучинозных желез. Иногда данные типы клеток в зрелой тератоме претерпевают злокачественную трансформацию с развитием, например, плоскоклеточного рака или примитивной нейроэндокринной опухоли. Гистологически незрелые тератомы включают в себя как зрелый, так и незрелый компоненты. Их прогноз ухудшается по мере возрастания пропорции незрелых тканей, а также в том случае, когда один из компонентов является истинно карциноматозным или саркоматозным.

Опухолевые маркеры

Герминогенные опухоли, включая опухоли яичников, имеют общее свойство продуцировать ассоциированные с опухолью антигены, которые могут быть определены в крови. Это позволяет уточнить диагноз, проводить всесторонний мониторинг в процессе лечения и вовремя выявить рецидив. Оба показателя – человеческий хорионический гонадотропин (ХГ) и альфа-фетопротеин (АФП) – определены как специфичные маркеры у большинства больных ГОЯ [11]. АФП наиболее часто повышен при опухоли желточного мешка, но может также определяться при незрелой тератоме и эмбриональном раке. ХГ часто повышен при хориокарциноме, эмбриональном раке и полиэмбриоме. При дисгерминоме повышенный уровень ХГ могут обуславливать группы клеток сцинтиотрофобласта. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) неспецифична для герминогенных опухолей, но определение ее уровня может быть полезным при мониторинге в процессе лечения герминогенных опухолей яичников, негативных по ХГЧ и АФП, особенно в случаях дисгерминоме [17]. Макрофагальные колониестимулирующие факторы, нейрон-специфическая энолаза и маркер СА-125 также определяются в крови пациентов с герминогенными опухолями яичников, но их клиническое значение пока в полной мере не установлено [1, 12, 21].

Определение опухолевых маркеров должно стать обязательной процедурой у всех больных молодого возраста с наличием опухолевого образования в яичниках. Обнаружение повышенного уровня АФП и/или ХГ уже является достаточным для постановки диагноза ГОЯ или, по крайней мере, для подозрения на наличие этого заболевания. Это будет определять более осторожный подход к планированию оперативного вмешательства с отказом от механического выполнения экстирпации матки с придатками таким пациенткам. Повторное определение концентрации маркеров (АФП, ХГ, ЛДГ) необходимо осуществить через 2 нед после оперативного вмешательства или ранее в случае начала химиотерапии. Нормализация ранее повышенных маркеров свидетельствует о радикальности выполненной операции. Повторные определения маркеров в процессе химиотерапии позволяют судить о ходе лечения. Повышение маркеров свидетельствует о неэффективности лечения. Определение маркеров – важнейшая составляющая при наблюдении за больными после оперативного и лекарственного лечения.

Стадирование

Система стадирования, применяемая для ГОЯ, идентична той, которая применяется для эпителиального рака яичников (см. приложение 1). В сравнении с эпителиальными опухолями яичников приблизительно 60–70% ГОЯ диагностируются в I стадии [10]. Стадия II и IV относительно нечасты, стадия III насчитывает приблизительно 25–30% случаев ГОЯ. Первичные ГОЯ могут быть очень большими и часто превышают 10 см в диаметре. Поражение опухолью контралатерального яичника встречается в 10% случаях при дисгерминоме и редко при недисгерминомах. Распространение за пределы яичников происходит за счет поражения висцеральной и париетальной брюшины и забрюшинных лимфатических узлов. Несмотря на вовлечение в процесс поверхности брюшины, асциты встречаются нечасто. Отдаленные метастазы иногда встречаются, в основном в легкие и печень, но менее часто, чем при герминогенных опухолях яичка.

Хирургическое лечение

Хирургия является важнейшим этапом как диагностики, так и лечения пациентки при подозрении на наличие злокачественной ГОЯ. У девочек-подростков и молодых женщин с опухолью яичников до хирургического вмешательства должны быть использованы все имеющиеся в наличии диагностические методы, в том числе выполнение биопсии и определение опухолевых маркеров. Постановка диагноза ГОЯ до выполнения операции позволит заранее спланировать объем первичного оперативного вмешательства, одной из целей которого будет являться сохранение у пациенток детородной функции.

Принципы стадирования герминогенных опухолей яичников являются такими же, как и для эпителиальных опухолей [24]. Для правильного стадирования ГОЯ при выполнении хирургического вмешательства требуется **обязательное** соблюдение следующих принципов:

1) выполнение вертикального срединного разреза, несмотря на худшие косметические возможности, для лучшей ревизии органов брюшной полости и последующего удаления опухоли, находящейся в малом тазу, и внутрибрюшинных метастазов в верхних отделах живота;

2) при наличии асцита его следует отправить для цитологического анализа; при отсутствии асцита до начала хирургических манипуляций требуется произвести смывы с брюшины и латеральных каналов с последующим цитологическим исследованием;

3) все отделы брюшной полости, включая поддиафрагмальное пространство, сальник, тонкую и толстую кишки и их брыжейку, поверхность париетальной и висцеральной брюшины, забрюшинное пространство, должны быть тщательно и методично осмотрены и пропальпированы; со всех подозрительных участков следует взять биопсию;

4) следует осмотреть пораженный опухолью яичник и малый таз; оба яичника должны быть измерены, необходимо отметить наличие или отсутствие их опухолевого поражения, разрыва капсулы опухоли, сдавления или врастания в соседние органы и ткани;

5) если опухоль не выходит за пределы одного яичника или малого таза, необходимо в обязательном порядке (даже при отсутствии подозрения) произвести многочисленные биопсии серозы латеральных каналов, корня брыжейки, боковых стенок таза, мочевого пузыря и диафрагмы;

6) следует пропальпировать парааортальные и подвздошные лимфатические узлы с двух сторон; подозрительные лимфатические узлы рекомендуется иссечь. Нет убедительных свидетельств того, что выполнение забрюшинных или подвздошных лимфаденэктомий улучшает результаты лечения ГОЯ;

7) все видимые опухолевые узлы, при возможности, должны быть удалены. При невозможности их удаления целесообразно произвести их биопсию для установления степени распространения заболевания. Выполняя максимальную циторедукцию ГОЯ, следует помнить о ее потенциальной чувствительности к последующей химиотерапии. Это позволяет, в отличие от эпителиальных опухолей яичника, отказаться от выполнения калечащих операций (например, многочисленных резекций кишечника и других полых органов, печени и т.д.) в надежде на то, что последующая химиотерапия приведет к уничтожению оставшихся опухолевых клеток;

8) в протоколе операции, кроме описания степени распространения опухоли, объема и характера выполненного оперативного вмешательства, следует детально описать размеры и локализацию не удаленных опухолевых узлов.

Медицинская литература полна сообщений о неадекватности стадирования больных ГОЯ. Особенно часто это встречается при выполнении оперативного вмешательства в гинекологических стационарах общего профиля. Выбор дальнейшей тактики лечения у больных с отсутствием адекватного стадирования представляет большие трудности. Нередко гинекологи-онкологи стоят перед

необходимостью выполнения повторной операции. Это особенно актуально у больных, которым была произведена лапароскопическая овариоэктомия без надлежащей ревизии второго яичника и органов брюшной полости. На основании собственного опыта можно отметить, что в России повсеместно отсутствует практика взятия биопсий и цитологического исследования асцита или смывов с брюшины, без чего невозможно правильно установить стадию заболевания у больных ГОЯ.

Объем первичного хирургического вмешательства зависит от распространения болезни и гистологического типа опухоли. Вовлечение обоих яичников в опухолевый процесс встречается редко, за исключением случаев чистой дисгерминомы. Следовательно, односторонняя сальпинго-оофорэктомия с сохранением контралатерального яичника и матки, сохраняющая детородную функцию, может быть выполнена у большинства пациенток. Результаты нескольких исследований убедительно демонстрируют одинаковые отдаленные результаты лечения больных, которым была выполнена односторонняя сальпинго-овариоэктомия по сравнению с перенесшими двустороннюю сальпинго-овариоэктомию в сочетании или без гистерэктомии [29]. Если при тщательном интраоперационном исследовании контралатеральный яичник макроскопически представляется неизменным, не следует проводить каких-либо манипуляций, так как в результате биопсии в дальнейшем может возникнуть бесплодие из-за спаечного процесса в брюшной полости или недостаточности функции яичника. Тем не менее, если срочная биопсия опухоли яичника подтверждает наличие чистой дисгерминомы, необходима тщательная ревизия и биопсия контралатерального яичника для того, чтобы исключить двустороннее вовлечение яичников в опухолевый процесс. При увеличении контралатерального яичника необходимо выполнить его биопсию или резекцию. Если при срочном гистологическом исследовании выявляется злокачественная опухоль или дисгенезия гонад, показана двусторонняя сальпинго-овариоэктомия. При обнаружении доброкачественной кистозной зрелой тератомы (5–10% случаев) рекомендуется удаление только кисты яичника с максимальным сохранением нормальной ткани яичника.

Вопреки тому факту, что все злокачественные герминогенные опухоли имеют склонность к лимфогенному распространению, риск вовлечения лимфатических узлов при ГОЯ низок. Поэтому рутинная лимфодиссекция не является необходимой, вместе с тем увеличенные парааортальные и тазовые лимфатические узлы должны быть удалены.

Если при выполнении хирургического вмешательства определяются метастазы по брюшине или в печени, необходимо их максимальное удаление. Исследование GOG показало, что 91 из 93 пациенток оставались без признаков болезни после радикального хирургического удаления опухоли и адъювантной химиотерапии [27]. У пациенток, которым опухоль была удалена частично, выживаемость снизилась до 60–80%, демонстрируя тем самым оче-

видные преимущества радикальной операции [4, 18]. Герминогенные опухоли, особенно дисгерминома, в целом высокочувствительны к химиотерапии, и даже у пациентов с распространенным заболеванием сохранение репродуктивной функции остается возможным в том случае, если матка и контралатеральный яичник явно не вовлечены в опухолевый процесс [23, 30].

Тактика лечения дисгерминомы после первичной операции (см. также приложение 3)

Дисгерминома является наиболее частой злокачественной ГОЯ, насчитывая более 50% всех случаев [10]. На момент установления диагноза первичная опухоль, как правило, не выходит за пределы яичника. Синхронное поражение контралатерального яичника встречается у 10% больных; кроме того, еще у 5% больных при морфологическом исследовании контралатерального яичника определяются микрометастазы. Распространение за пределы яичников встречается у 25% пациенток, при этом наиболее часто поражаются парааортальные лимфатические узлы. Для дисгерминомы характерен нормальный уровень АФП, у некоторых больных возможно повышение уровня ХГ. ЛДГ, хотя и является неспецифичным маркером, но его повышенный уровень имеет диагностическое значение, поскольку степень повышения коррелирует с величиной опухоли.

В соответствии с точным стадированием приблизительно у 60–70% пациенток заболевание диагностируется на I стадии заболевания. Пациентки со стадией IA дисгерминомой должны находиться под тщательным наблюдением без адъювантного лечения [10, 27]. Обследование в этой группе необходимо проводить с периодичностью 1 раз в 4–6 нед с обязательным определением уровня опухолевых маркеров (АФП, ХГ, ЛДГ) и ультразвуковой томографией брюшной полости и малого таза (см. приложение 2). Компьютерную томографию рекомендуется проводить каждые 3–4 мес. По данным различных авторов, частота рецидивов варьирует от 15% до 25%, но все рецидивы с высокой степенью вероятности могут быть успешно излечены с помощью химиотерапии. Дисгерминома обладает высокой чувствительностью к лучевой терапии. При лучевой терапии даже с использованием защиты существует значительный риск попадания в поле облучения матки и контралатерального яичника, что может привести к его повреждению и потере репродуктивной функции. Поэтому в последние годы произошел отказ от назначения лучевой терапии при дисгерминоме в пользу применения эффективных и менее токсичных режимов химиотерапии.

Пациентки с более распространенной стадией болезни и полностью удаленной опухолью должны получать адъювантную химиотерапию. Три курса химиотерапии по схеме ВЕР (цисплатин, этопозид, блеомицин – см. приложение 4) практически всегда предотвращают развитие рецидива [10, 27]. Все пациентки с остаточной опухолью после хирургической операции или рецидивом заболе-

вания после хирургического лечения являются кандидатами для проведения химиотерапии. Основываясь на результатах, полученных при лечении герминогенных опухолей яичка, необходимо отметить, что программа ВЕР заменила ранее применявшиеся комбинации VAC (винкристин, актиномицин D, циклофосфамид) и PVB (цисплатин, винбластин, блеомицин) [10]. Ограниченный опыт применения химиотерапии по схеме ВЕР при дисгерминоме показал отличные результаты. D.M. Gershenson и соавт. провели лечение 9 пациенткам с распространенной и рецидивной опухолью, и у всех отмечено отсутствие признаков болезни при медиане выживаемости 23 мес [8]. Такие же результаты были доложены GOG и M.D. Anderson Cancer Center [9, 26]. Эти исследования позволяют рекомендовать 4 курса химиотерапии по программе ВЕР в качестве стандартного режима при распространенном процессе и в случае рецидива дисгерминомы.

Тактика лечения недисгермином после первичной операции

Недисгерминомные опухоли яичников включают в себя опухоль желточного мешка, незрелую тератому, хориокарциному, эмбриональный рак и полиэмбриому и смешанные герминогенные опухоли. Опухоли желточного мешка являются наиболее частым вариантом герминогенных опухолей яичника после дисгерминомы, составляя 25% всех случаев. Они продуцируют АФП в качестве опухолевого маркера и являются очень быстрорастущими опухолями; у 70% пациенток болезнь диагностируется в Ia стадии, у 6% – во II стадии, у 23% – в III стадии. Примерно в 5% случаев имеются вовлечения в опухолевый процесс контралатерального яичника.

Незрелые тератомы являются третьей наиболее частой герминогенной опухолью, в 5% случаях вовлеченные в опухолевый процесс контралатеральные яичники содержат доброкачественную кистозную зрелую тератому. Смешанные герминогенные опухоли составляют около 19% всех герминогенных опухолей яичников. Дисгерминома и опухоль желточного мешка являются наиболее часто встречающейся комбинацией. Эмбриональный рак, хориокарцинома и полиэмбриома крайне редки в чистых формах и, как правило, встречаются в качестве компонентов в смешанных герминогенных опухолях.

Пациентки с полностью удаленными герминогенными опухолями яичников подвержены риску рецидива с частотой от 25% при I стадии незрелой тератомы до практически 100% при опухолях желточного мешка и смешанных герминогенных опухолях [9]. Эти пациентки рутинно

получают адьювантную химиотерапию. GOG сообщает о результатах проведенной адьювантной химиотерапии у 93 пациенток с недисгерминомами I–III стадии, у которых отмечалось отсутствие признаков болезни после первичного оперативного лечения [27]. Все они получили 3 курса классической химиотерапии по программе ВЕР. При медиане выживаемости 39 мес у 4 пациенток развились рецидивы, у 2 из них была выявлена незрелая тератома, и они были прооперированы. Таким образом, 91 из 93 пациенток были излечены, и 1 умерла от прогрессирования заболевания. Некоторые исследования подтверждают эффективность цисплатинсодержащей химиотерапии, примененной в виде короткого курса химиотерапии по программе ВЕР в случае радикально удаленной первичной герминогенной опухоли яичника [4, 20].

У больных при наличии только незрелой тератомы IA стадии можно отказаться от проведения адьювантной химиотерапии и рекомендовать наблюдение [13]. Однако обязательным условием этого решения должно быть адекватное стадирование опухолевого процесса в момент выполнения оперативного вмешательства. Пациентки с IB–III стадиями незрелой тератомы должны получать адьювантную химиотерапию. Из 42 пациенток с удаленной незрелой тератомой, которые получили 3 курса адьювантной химиотерапии по программе ВЕР в исследовании GOG, у 39 отмечался продолжительный безрецидивный период [27].

Всем пациенткам с нерадикально удаленными опухолями, метастазами или рецидивами недисгермином должна быть назначена цисплатинсодержащая химиотерапия. Результаты нескольких исследований показали, что цисплатинсодержащая химиотерапия была эффективна при недисгерминомных ГОЯ [4, 8, 15, 25]. Среди цисплатинсодержащих комбинаций, к которым относятся PVB, ROMB-ACE (цисплатин, винкристин, метотрексат, блеомицин, дактиномицин, циклофосфан, этопозид) и ВЕР, последняя является наиболее популярным режимом. Назначение 3–4 курсов комбинации ВЕР с адьювантной или лечебной целью приводит к излечению 80–95% больных (таблица 1).

Повторные циторедуктивные операции у больных ГОЯ

Было проведено несколько исследований для оценки роли операций «second look» у пациенток с полным удалением опухоли на первом этапе лечения и последующей адьювантной цисплатинсодержащей химиотерапией. В исследовании GOG было проведено 45 повторных хирур-

Результаты лечения больных ГОЯ комбинацией ВЕР

Автор	Число больных	Морфологический вариант	Стадии	Живущие без признаков болезни
Gershenson et al. [8]	26	Д + НД	I–IV	96%
Williams et al. [27]	93	НД	I, II, III	96%
Dimopoulos et al. [5]	15	Д + НД	I–IV	93%
Mitchell et al. [14]	34	НД	I–IV	79%
Tay and Tan [22]	25	Д + НД	I–IV	92%
Dimopoulos et al. [6]	48	Д + НД	I–IV	96%

Д - дисгерминома, НД - недисгерминомы.

гических вмешательств у пациенток, получивших 3 курса химиотерапии по программе ВЕР после полного удаления первичной опухоли [28]. У 43 из них не было обнаружено жизнеспособной опухоли или зрелой тератомы, незрелая тератома была выявлена у 2 пациенток. 44 пациентки, включая этих 2, живы без признаков болезни. В исследовании, представленном M. D. Anderson Cancer Centre, у 52 из 53 пациенток не было выявлено жизнеспособной опухолевой ткани после проведения операции «second look» [7]. Эти данные демонстрируют тот факт, что операция «second look» не является необходимой для подтверждения факта отсутствия болезни у пациенток после полного удаления первичной опухоли с последующей адъювантной химиотерапией по программе ВЕР.

В исследовании GOG 72 пациенткам с частично удаленной опухолью было произведено хирургическое вмешательство после 3 курсов химиотерапии по программе ВЕР [28]. У 48 из этих пациенток не имелось элементов тератомы в первичной опухоли. После операции у 45 пациенток не выявлено опухоли, у 3 выявлена остаточная опухоль желточного мешка и эмбриональный рак. Все 3 пациентки в дальнейшем умерли от прогрессирования основного заболевания, несмотря на проводимое лечение. У 24 пациенток имелись элементы тератомы в первичной опухоли. После операции у 16 выявлена зрелая тератома, которая в 7 случаях была объемной или растущей. У 14 из 16 сохранялось отсутствие признаков болезни после операции. Эти данные показывают, что пациентки с нерадикально удаленной опухолью, с отсутствием тератомы в первичной опухоли не нуждаются в операции «second look». Однако при наличии элементов тератомы в первичной опухоли остаточные проявления болезни после химиотерапии часто представлены маркеронегативной зрелой тератомой, которая должна быть удалена. Роль хирургии у пациенток с сохраняющимися после химиотерапии маркеронегативными или маркеропозитивными недисгерминомами еще предстоит определить, несмотря на уже имеющиеся отрицательные данные исследования GOG.

Вторая линия химиотерапии

Прогноз пациенток, у которых отмечено прогрессирование в процессе цисплатинсодержащей химиотерапии или в течение короткого интервала после ее завершения, крайне неблагоприятный. Имеется очень мало информации относительно эффективности химиотерапии при рецидивных или резистентных ГОЯ после первоначальной химиотерапии по программе ВЕР. Основываясь на опыте применения второй линии химиотерапии при раке яичка, представляется логичным при рецидиве цисплатинчувствительной ГОЯ предложить химиотерапию по программе VeIP (цисплатин, ифосфамид и винбластин) или TTP (цисплатин, ифосфамид, паклитаксел). При резистентности к производным платины в настоящее время не существует иных терапевтических возможностей, кроме экспериментальной химиотерапии. Больные, получавшие в первой линии лечения комбинацию

ПВВ, могут с успехом получать режимы ВЕР или VIP (этопозид, ифосфамид, цисплатин) [9, 13].

Репродуктивная функция

ГОЯ болеют девушки и женщины молодого возраста, для которых сохранение детородной функции является одной из первостепенных задач проводимого лечения. Появление эффективной химиотерапии позволило отказаться от калечащих операций и выполнять, даже в ущерб радикальности, одностороннюю овариэктомию, тем самым, сохраняя возможность деторождения. Химиотерапия, например, режим ВЕР, сама по себе может вызывать нарушение или даже необратимое прекращение нормальной функции яичников, но большинство выздоровевших пациенток могут в перспективе иметь нормальную менструальную и репродуктивную функцию. Большинство исследований показывает, что 60–80% пациенток, перенесших одностороннюю сальпинго-овариэктомию и 3–4 курса цисплатинсодержащей химиотерапии, вернулись к своему нормальному менструальному циклу. Многие из них в дальнейшем имели успешно протекавшую беременность, разрешившуюся рождением здоровых детей [2, 4, 14]. Такие факторы, как старшая возрастная группа на момент начала лечения, расширенный объем первичного хирургического вмешательства, высокая кумулятивная доза химиопрепаратов, большая продолжительность химиотерапии, оказывают неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию. При этом основополагающим в отношении сохранения репродуктивной функции является отказ от нецелесообразной двусторонней сальпинго-оофорэктомии и гистерэктомии у молодых женщин с ГОЯ, что до сих пор является стандартным подходом во многих клиниках.

Факторы прогноза

Планирование лечения при герминогенных опухолях яичек основывается на клинически доказанной прогностической классификации IGCCCG. Подобной классификации для ГОЯ не разработано. Лечебная стратегия настоящего времени основана на гистологическом строении опухоли и стадии, которые не в полной мере учитывают распространение болезни, в частности наличие или отсутствие остаточной (после хирургического вмешательства) опухоли, а также уровень опухолевых маркеров. Некоторые группы исследователей ретроспективно выделили наиболее важные прогностические факторы при ГОЯ. P.L. Mitchell и соавт. при многофакторном анализе определили, что рецидив после операции и химиотерапии, как правило, наблюдался у пациенток с опухолями желточного мешка, у которых значение АФП превышало 1000 U/l, так же, как и у пациенток, которые получали химиотерапию, не включающую цисплатин [14]. Однофакторный анализ также показал тенденцию к большей частоте рецидивов при опухолях диаметром свыше 2 см перед началом химиотерапии. S. Couline и соавт. проанализировали результаты лечения 102 пациенток с ГОЯ. При однофакторном анализе наличие остаточной

опухоли после первоначального хирургического вмешательства и повышенный уровень ХГ достигли значительной прогностической ценности, но ни начальная стадия FIGO (I против II–IV), ни повышенный уровень АФП, ни гистологический тип не были значимыми [4]. Только наличие остаточной опухоли после хирургического вмешательства сохраняет значительную прогностическую ценность при многофакторном анализе. E.S. Newlands и соавт. провели лечение 95 пациенток с герминогенными опухолями яичников с помощью комбинации РОМВ-АСЕ и определили, что возраст >30 лет негативно влияет на выживаемость [15]. Стадия FIGO при установлении первичного диагноза, как и начальная концентрация опухолевого маркера не влияли на выживаемость. Данные исследования ясно показывают, что гистологический тип опухоли (дисгерминома vs. недисгерминома) и система стадирования FIGO не предсказывают результатов лечения пациентов с герминогенными опухолями яичников. Очевидно, что в настоящее

время одним из основных приоритетов является разработка прогностической классификации ГОЯ.

Заключение

Совсем недавно прогноз пациентов с ГОЯ был неблагоприятным. Внедрение в клиническую практику эффективной цисплатинсодержащей химиотерапии и консервативной хирургии сделали возможным излечение и сохранение детородной функции у большинства пациенток. Несмотря на значительный успех в лечении ГОЯ, мы далеки от понимания причины возникновения заболевания, механизмов роста и метастазирования опухоли, а также развития резистентности к лекарственной терапии, а, следовательно, не могут считаться окончательно установленными хирургическая и химиотерапевтическая стратегии. Проспективные рандомизированные исследования в подгруппах пациенток с различными прогностическими вариантами болезни позволят разработать более эффективное лечение и минимизировать его токсичность.

Литература

1. Altaras M.M., Goldberg G.L., Levin W. et al. The value of cancer antigen-125 as a tumor marker malignant germ cell tumors of the ovary // *Gynecol. Oncol.* – 1986. – Vol.25. – P.150-159.
2. Brewer M., Gersbenson D.M., Herzog C.E. et al. Outcome and reproduction function after chemotherapy for ovarian dysgerminoma // *Clin. Oncol.* – 1999. – Vol.17. – P.2670-2675.
3. Creasman W.T., Soper J.T. Assessment of the contemporary management of germ cell malignancies of the ovary // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1985. – Vol.153. – P.828-835.
4. Culine S., Lhomme C., Kattan J. et al. Cisplatin-based chemotherapy in the management of germ cell tumors of the ovary: The Institute Gustave Roussy Experience // *Gynecol. Oncol.* – 1997. – Vol.64. – P.160-165.
5. Dimopoulos M.A., Papadopoulos M., Andreopoulou E. et al. Favorable outcome of ovarian germ cell malignancies treated with cisplatin or carboplatin-based chemotherapy: a Hellenic cooperative Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* – 1998. – Vol.70. – P.70-74.
6. Dimopoulos M.A., Papadimitriou C., Hamilos G. et al. Treatment of ovarian germ cell tumors with a 3-day bleomycin, etoposide, and cisplatin regimen: a prospective multicenter study // *Gynecologic. Oncology.* – 2004. – Vol.95. – P.695-700.
7. Gersbenson D.M., Copeland L.J., DelJunco G. Second-look laparotomy in the management of malignant germ cell tumors of the ovary // *Obstet. Gynecol.* – 1986. – Vol.67. – P.789-794.
8. Gersbenson D.M., Morris M., Cangir A. et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) // *J. Clin. Oncol.* – 1990. – Vol.8. – P.715-720.
9. Gersbenson D.M. Update on malignant ovarian germ cell tumors // *Cancer Suppl.* – 1993. – Vol.71. – P.1581-1590.
10. Hurteau J.A., Williams S.J. Ovarian germ cell tumours // *Ovarian. Cancer*, 2 edn. / Rubin S.C., Sutton G.P. (eds). – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – P.373-382.
11. Kawai M., Kano T., Kikkawa F. et al. Seven tumor markers in benign and malignant germ cell tumors of the ovary // *Gynecol. Oncol.* – 1992. – Vol.45. – P.248-253.
12. Kawata M., Sekiya S., Hatadeyama R., Takamizawa H. Neuron-specific enolase as a serum marker immature teratoma and dysgerminoma // *Gynecol. Oncol.* – 1989. – Vol.32. – P.191-197.
13. Matei D.E., Russel A.H., Horowitz C.J. et al. Ovarian germ-cell tumors // *Principles and practice of gynecologic oncology* / Eds. Hoskin W.J. et al. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005. – P.989-1009.
14. Mitchell P.L., Al-Nasiri N., A'Hern R. et al. Treatment of nondysgerminomatous ovarian germ cell tumors // *Cancer.* – 1999. – Vol.85. – P.2232-2244.
15. Newlands E.S., Bower M., Holden L. et al. Management of Stage I and metastatic ovarian germ cell tumors (OGCT) // *Proc. ASCO.* – 1996. – Vol.15. – A774 (abstr.).
16. Norris H.J., Zirkin H.J., Benson W.L. Immature (malignant) teratoma of the ovary // *Cancer.* – 1976. – Vol.37. – P.2359-2372.
17. Schwartz P.E., Morris J.M. Serum lactic dehydrogenase: a tumor marker for dysgerminoma // *Obstet. Gynecol.* – 1988. – Vol.72. – P.511-515.
18. Schwartz P.E., Chambers S.K., Chambers J.T. et al. Ovarian germ cell malignancies: the Yale University experience // *Gynecol. Oncol.* – 1992. – Vol.45. – P.26-31.
19. Scully R.E., Sobin L.N. Histological typing of ovarian tumors // *World Health Organization International Classification of Tumors*, 2nd ed. – Berlin: Springer-Verlag, 1999. – P.28-36.

20. Segelov E, Campbell J, Ng M. et al. Cisplatin-based chemotherapy for ovarian germ cell malignancies: the Australian experience // J. Clin. Oncol. – 1994. – Vol.12. – P.378-384.
21. Suzuki M, Kobayashi H, Obwanda M. et al. Macrophage colony-stimulating factor as a marker malignant germ cell tumors of the ovary // Gynecol. Oncol. – 1998. – Vol.68. – P.35-37.
22. Tay S.K, Tan L.K. Experience of a 2-day BEP regimen in postsurgical adjuvant chemotherapy of ovarian germ cell tumors // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2000. – Vol.10. – P.13-18.
23. Thomas G.M., Dembo A.J., Hacker N.F. et al. Current, therapy for dysgerminoma of the ovary // Obstet. Gynecol. – 1987. – Vol.70. – P.268-275.
24. Trimpos J.B., Bolis G. Guidelines for surgical staging of ovarian cancer // Obstet. Gynecol. Surv. – 1994. – Vol.49. – P.814-820.
25. Williams S.D., Blessing J.A., Moore D.H. et al. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced recurrent ovarian germ-cell tumors // Ann Intern. Med. – 1989. – Vol.11. – P.22-27.
26. Williams S.D., Blessing J.A., Hatch K.D., Homesley H.D. Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group // J. Clin. Oncol. – 1991. – Vol.9. – P.1950-1955.
27. Williams S.D., Blessing J.A., Liao S.-Y. et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology // Group. J. Clin. Oncol. – 1994. – Vol.12. – P.701-706.
28. Williams S.D., Blessing J.A., DiSaia P.J. et al. Second-look laparotomy in ovarian germ cell tumors: the Gynecologic Oncology Group experience // Gynecol. Oncol. – 1994. – Vol.52. – P.287-291.
29. Williams S., Wong L.C., Ngan H.Y.S. Management of ovarian germ cell tumors // Ovarian Cancer: Controversies in management / Gershenson D.M., McGuire WP (eds) – New York: Churchill Livingstone, 1998. – P.349-416.
30. Wu P., Huang R., Lang J. et al. Treatment of malignant ovarian germ cell tumors with preservation of fertility: a report of 28 cases // Gynecol. Oncol. – 1991. – Vol.40. – P.2-6.

Поступила в редакцию 26.02.2006 г.

Приложение 1.

Определение стадии рака яичника по классификации TNM, FIGO

TNM	FIGO	Описание
Tx		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T1	I	Опухоль ограничена яичниками
T1a	Ia	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не поражена, нет опухолевого разрастания на поверхности яичника
T1b	Ib	Опухоль ограничена двумя яичниками, капсула не поражена, нет опухолевого разрастания на поверхности яичника
T1c	Ic	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками, сопровождается разрывом капсулы, наличием опухолевого разрастания на поверхности яичника, наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с вовлечением органов и стенок малого таза
T2a	Ila	Распространение и/или метастазирование в матку и/или одну или обе трубы
T2b	Ilb	Распространение на другие ткани таза
T2c	Ilc	Опухоль ограничена пределами малого таза (2a или 2b) с наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с микроскопически подтвержденными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах
T3a	IIla	Микроскопически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза
T3b	IIlb	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см в наибольшем диаметре
T3c и/или N1	IIlc	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах
M1	IV	Отдаленные метастазы

Примечание: Метастазы в капсулу печени классифицируются как T3/стадия III; метастазы в паренхиме печени классифицируются как M1/стадия IV; позитивные цитологические находки в плевральной жидкости расцениваются как M1/стадия IV.

Приложение 2.

Наблюдение за больными ГОЯ

Риск развития прогрессирования ГОЯ зависит от многих факторов, важнейшими из которых являются распространение опухолевого процесса на момент выполнения оперативного лечения, достигнутый эффект, морфология резидуальной опухоли и др. Подавляющее большинство случаев прогрессирования развиваются в течение 2 лет после окончания лечения. Это и их потенциальная курабельность диктует необходимость интенсивного динамического наблюдения за больными. До сих пор не существует общепринятых рекомендаций по данному вопросу.

В нашей клинике мы используем следующий план наблюдения за больными:

- каждые 4–6 нед в течение первого года,
- каждые 2 мес во второй год,
- ежеквартально – в третий год,
- каждые полгода до 5 лет и далее ежегодно.

Такое наблюдение показано больным опухолями ГОЯ после выполнения первичной циторедукции, а также больным с диссеминированным процессом, достигшим полной или частичной регрессии на фоне химиотерапии и/или операции.

Каждый визит включает в себя физикальный осмотр, рентгенографию органов грудной клетки (каждый второй визит в случае отсутствия изменений), УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, осмотр гинеколога, определение АФП, ХГ и ЛДГ.

Приложение 3.

Тактика лечения больных ГОЯ в зависимости от стадии заболевания и морфологии опухоли [по материалам PDQ (Physician Data Query): Germ Cell Tumors, Ovarian: www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarian-germ-cell/HealthProfessional]**I стадия***Дисгерминомы*

На первом этапе выполняется односторонняя сальпинго-овариоэктомия с сохранением контралатеральных трубы и яичника и проведением всех процедур, необходимых для определения стадии заболевания. При адекватном стадировании больным с IA стадией рекомендуется тщательное наблюдение без адьювантной химиотерапии (см. приложение 3). Рецидив заболевания развивается у 15% пациенток, однако успешно лечится с помощью химиотерапии. При неадекватном стадировании, а также больным с IB,C стадиями рекомендовано проведение 3 курсов химиотерапии по схеме BEP.

Недисгерминомы

На первом этапе выполняется односторонняя сальпинго-овариоэктомия с сохранением контралатеральных трубы и яичника и проведением всех процедур, необходимых для определения стадии заболевания. У всех больных, за исключением тератомы высокой степени зрелости, проводится адьювантная химиотерапия с назначением 3 курсов химиотерапии BEP. Выполнение повторной лапаротомии у больных с полной резекцией опухоли и проведенной адьювантной химиотерапией не улучшает результатов лечения.

II стадия*Дисгерминомы*

На первом этапе выполняется двусторонняя сальпинго-овариоэктомия и гистерэктомия с проведением всех процедур, необходимых для определения стадии заболевания. Больным молодого возраста, у которых желательно сохранение фертильности, возможно выполнение односторонней сальпинго-овариоэктомии с сохранением контралатеральной трубы и яичника и последующей химиотерапией. Всем больным II стадией с радикально удаленной опухолью, а также в случае нерадикальной операции показано проведение химиотерапии комбинацией BEP 3 и 4 курса соответственно.

Недисгерминомы

На первом этапе выполняется двусторонняя сальпинго-овариоэктомия и гистерэктомия с проведением всех процедур, необходимых для определения стадии заболевания. Больным молодого возраста, у которых желательно сохранение фертильности, возможно выполнение односторонней сальпинго-овариоэктомии с сохранением контралатеральной трубы и яичника и последующей химиотерапией. Всем больным II стадией с радикально удаленной опухолью показано проведение 3 курсов лечения комбинацией BEP. Больным с резидуальной опухолью или сохраняющейся повышенной концентрацией АФП и/или ХГ после выполненного оперативного лечения показано проведение

4 курсов химиотерапии ВЕР. Выполнение повторной лапаротомии у больных с полной резекцией опухоли и проведенной адьювантной химиотерапией не улучшает результатов лечения. Повторная лапаротомия после окончания химиотерапии показана больным с резидуальной опухолью, содержащей элементы тератомы.

III стадия

Дисгерминомы

На первом этапе выполняется двусторонняя сальпинго-овариоэктомия и гистерэктомия с максимальным удалением всех опухолевых узлов, определяемых в брюшной полости, без выполнения для этой цели резекции кишечника, мочевого пузыря и мочеточников. Больным молодого возраста, у которых желательно сохранение фертильности, возможно в отдельных случаях выполнение односторонней сальпинго-овариоэктомии с сохранением контралатеральной трубы и яичника и последующей химиотерапией. Всем больным III стадией с радикально удаленной опухолью, а также в случае нерадикальной операции показано проведение химиотерапии комбинацией ВЕР 3 и 4 курса соответственно.

Недисгерминомы

На первом этапе выполняется двусторонняя сальпинго-овариоэктомия и гистерэктомия с максимальным удалением всех опухолевых узлов, определяемых в брюшной полости, без выполнения для этой цели резекции кишечника, мочевого пузыря и мочеточников. Больным молодого возраста, у которых желательно сохранение фертильности, возможно в отдельных случаях выполнение односторонней сальпинго-овариоэктомии с сохранением контралатеральной трубы и яичника и последующей химиотерапией. Всем больным III стадией показано проведение 4 курсов химиотерапии комбинацией ВЕР. У больных с массивным поражением брюшной полости в неудовлетворительном общем состоянии, затрудняющем выполнение циторедуктивной операции на первом этапе, возможно проведение 4 курсов химиотерапии ВЕР с последующей операцией. Повторная циторедуктивная операция после окончания химиотерапии показана больным с резидуальными опухолевыми образованиями, особенно при наличии в опухоли элементов тератомы.

IV стадия

Дисгерминомы

На первом этапе выполняется двусторонняя сальпинго-овариоэктомия и гистерэктомия с максимальным удалением всех опухолевых узлов, определяемых в брюшной полости, без выполнения для этой цели резекции кишечника, мочевого пузыря и мочеточников. Больным молодого возраста, у которых желательно сохранение фертильности, возможно в отдельных случаях выполнение односторонней сальпинго-овариоэктомии с сохранением контралатеральной трубы и яичника и последующей химиотерапией. Всем больным IV стадией показано проведение 4 курсов химиотерапии комбинацией ВЕР.

Недисгерминомы

На первом этапе выполняется двусторонняя сальпинго-овариоэктомия и гистерэктомия с максимальным удалением всех опухолевых узлов, определяемых в брюшной полости, без выполнения для этой цели резекции кишечника, мочевого пузыря и мочеточников. Больным молодого возраста, у которых желательно сохранение фертильности, возможно в отдельных случаях выполнение односторонней сальпинго-овариоэктомии с сохранением контралатеральной трубы и яичника и последующей химиотерапией. Всем больным IV стадией показано проведение 4 курсов химиотерапии комбинацией ВЕР. У больных с массивным поражением брюшной полости в неудовлетворительном общем состоянии, затрудняющем выполнение циторедуктивной операции на первом этапе, возможно проведение 4 курсов химиотерапии ВЕР с последующей операцией. Повторная циторедуктивная операция после окончания химиотерапии показана больным с резидуальными опухолевыми образованиями, особенно при наличии в опухоли элементов тератомы.

Приложение 4.

Схемы химиотерапии для больных ГОЯ

ВЕР

Цисплатин 20 мг/м² в/в капельно 60 мин на фоне водной нагрузки в 1–5-й дни
Этопозид 100 мг/м² в/в капельно 40 мин в 1–5-й дни
Блеомицин 30 мг в/в короткая инфузия в 1, 8-й и 15-й дни
Курс проводится каждые 3 нед, всего 4 курса.

VeIP

Цисплатин 20 мг/м² в/в капельно 60 мин на фоне водной нагрузки в 1–5-й дни
Винбластин 0,11 мг/кг в/в струйно в 1, 2-й дни

Ифосфамид 1200 мг/м² в/в капельно 40 мин в 1–5-й дни
Уромитексаном 400 мг/м² в/в струйно перед введением, через 4 и 8 ч после введения ифосфамида в 1–5-й дни
Курс проводится каждые 3 нед, всего 4 курса.
Желательно профилактическое назначение ципрофлоксацина 500 мг внутрь 2 раза в день с 8-го по 15-й дни.

ТІР

Паклитаксел 175 мг/м² в/в капельно 3 ч с предварительной премедикацией 1 день
Цисплатин 25 мг/м² в/в капельно 60 мин на фоне водной нагрузки в 2–5-й дни
Ифосфамид 1500 мг/м² в/в капельно 40 мин в 2–5-й дни
Уромитексаном 400 мг/м² в/в струйно перед введением, через 4 и 8 ч после введения ифосфамида в 2–5-й дни
Курс проводится каждые 3 нед, всего 4 курса.
Желательно профилактическое назначение Г-КСФ с 7-го дня до момента восстановления числа гранулоцитов более 10000 в 1 мм³.
При отсутствии Г-КСФ обязательным является профилактическое назначение ципрофлоксацина 500 мг внутрь 2 раза в день с 8-го по 15-й дни.

VIP

Цисплатин 20 мг/м² в/в капельно 60 мин на фоне водной нагрузки в 1–5-й дни
Этопозид 100 мг/м² в/в капельно 40 мин в 1–5-й дни
Ифосфамид 1200 мг/м² в/в капельно 40 мин в 1–5-й дни
Уромитексаном 400 мг/м² в/в струйно перед введением, через 4 и 8 ч после введения ифосфамида в 1–5-й дни
Курс проводится каждые 3 нед, всего 4 курса.
Желательно профилактическое назначение ципрофлоксацина 500 мг внутрь 2 раза в день с 8-го по 15-й дни.