

ГРАНУЛЕЗОКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

К.И. Жордания, Н.С. Кержковская, Ю.Г. Паяниди, О.А. Анурова, Н.В. Любимова

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Из всех стромально-клеточных опухолей, с нашей точки зрения, наиболее интересной представляется гранулезоклеточная опухоль яичников (ГКО). Хотя частота этого новообразования невысока, однако ведение пациенток с этой патологией для онкологов представляет значительные трудности. Малая чувствительность к лекарственному лечению и лучевой терапии, неясность в эффективности гормонального лечения и целый ряд других характеристик опухоли – вот спектр проблем, связанных с ГКО. Немало вопросов связано и с репродуктивной функцией пациенток, перенесших органосохраняющие операции при ранних стадиях процесса. В статье обсуждаются вопросы ранней диагностики первичной ГКО и ее рецидивов, объемы хирургического и лекарственного лечения, некоторые нерешенные проблемы инновационных методов терапии.

Ключевые слова: гранулезоклеточные опухоли ювенильного и взрослого типа, ранняя диагностика, ингибин-В, химиотерапия, гормональная терапия, прогноз.

GRANULOSA CELL TUMORS OF THE OVARY

K.I. Zhordania, N.S. Kerzhkovskaya, U.G. Payanidi, O.A. Anurova, N.V. Lyubimova

Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences

In our opinion, granulosa cell tumor (GCT) of the ovary is the most interesting one of all stromal cell tumors. Although the incidence of this type of tumor is low, however the management of patients with this pathology pose a significant challenge for oncologists. Low sensitivity to medical treatment and radiation therapy, uncertainty about the effectiveness of hormonal treatment and a number of different features and characteristics of the tumor — this is a range of problems associated with granulosa cell tumor of the ovary. A great deal of issues are related to the reproductive function of patients who underwent organ-preserving operations at the early stages of the process. The article discusses and covers the questions regarding an early primary granulosa cell tumor (GCT) of the ovary and its recurrence, the extent of surgical intervention and medical treatment, some other unresolved problems concerning innovative methods of therapy.

Key words: Granulosa cell tumor (GCT) of the ovary juvenile and adult type, early diagnosis, Inhibin-B, chemotherapy, hormonal therapy, prognosis.

Гранулезоклеточные опухоли (ГКО) — самые частые среди гормонопродуцирующих новообразований яичников и составляют, по данным разных авторов, 2–7,5% всех опухолей яичников [1].

Гранулезоклеточные опухоли относятся к новообразованиям полового тяжа яичников и входят в состав группы гранулезостромальноклеточных опухолей (Международная гистологическая классификация опухолей яичников ВОЗ (1973). В 1977 году R.E. Scully [30] выделил два варианта ГКО — взрослый и ювенильный типы, что было отражено в Международной гистологической классификации опухолей и дополнено на заседании ВОЗ № 9 [32].

ГКО продуцируют ряд стероидных (эстрогены, реже — прогестерон и андрогены) и гликопротеидных (ингибины, мюллеровская ингибирующая субстанция) гормонов, что обычно обуславливает яркую клиническую картину заболевания.

Гранулезоклеточные опухоли взрослого типа составляют около 95% всех ГКО [36]. Эти новообразования чаще наблюдаются в пери- и постменопаузе (в возрасте 40–60 лет), чем в репродуктивном периоде, и очень редко (1%) встречаются у девушек пубертатного возраста [6]. У значительного числа пациенток с ГКОВТ обращают на себя внимание позднее наступление менархе (26%), дисфункция яичников в анамнезе, про-

Опухоли придатков матки

являющаяся опсо- и аменореей, неустойчивым менструальным циклом либо дисфункциональными маточными кровотечениями (20%), а также наличие нейро-эндокринных нарушений (38%), гипотиреоз различной этиологии (12%), заболевания печени (22%). Эти состояния можно считать факторами риска возникновения ГКОБТ, так как они часто становятся причиной или сочетаются с половой дисфункцией [12].

Данные наследственного анамнеза пациенток с ГКОБТ также свидетельствуют в пользу предположения о спорадическом характере возникновения этих новообразований, вероятнее всего, на фоне имеющейся нейро-эндокринной дисфункции. Во всяком случае, не было обнаружено связи с известными мутациями и генов *BRCA1/2*. Хромосомные аномалии включали трисомию 12, моносомию 22 и делецию в хромосоме 6q. Некоторая предрасположенность к развитию ГКО отмечена при синдромах Peutz Jeghers и Potters, болезни Maffucci [27]. Для ГКО взрослого типа патогмоничной считается мутация *FOXL2*, которая встречается в 97% на-

блюдений, в то время как при ювенильной форме процент этой мутации встречается только в 10% случаев [36].

Принято считать, что ГКОБТ в отличие от рака яичников, протекают значительно менее агрессивно, отличаются медленным темпом роста и относятся к новообразованиям низкой степени злокачественности. В связи с этим для молодых пациенток с IA стадией процесса вполне применимы органосохранные операции.

Благодаря гормональной активности и, соответственно, характерным клиническим симптомам опухоли этого гистотипа в большинстве случаев выявляют на ранних стадиях процесса в 60–90% наблюдений. При первично-распространенном процессе чаще всего наблюдается поражение париетальной и висцеральной брюшины, большого сальника, и достаточно редко гематогенно поражаются печень, легкие, головной мозг. Как правило, это инкапсулированные образования, не врастающие в стенку соседних органов, медленно увеличивающиеся и поэтому доступные хирургическому

Таблица 1

Сравнительные клиничко-морфологические особенности гранулезоклеточных опухолей взрослого и ювенильного типов

Клиничко-морфологические характеристики	ГКОБТ	ГКОЮТ
Частота среди ГКО	95% всех ГКО	5% всех ГКО
Возраст манифестации заболевания	В 70% в пери- и постменопаузе	97% возникают в первые три десятилетия жизни
Пик заболеваемости	40–60 лет	от года до 10 лет
Особенности клинической картины	дисгормональные симптомы, нарушения менструального цикла; кровянистые выделения в постменопаузе, ассоциированные с гиперпластическими процессами и раком эндометрия	в 80% наблюдений клиника преждевременного полового развития
Степень распространенности процесса на момент установления диагноза	90% — I стадия	95% — I стадия
Разрыв опухоли	Ухудшает прогноз	Не влияет на прогноз
Частота прогрессирования	Около 40%	5–8%
Сроки возникновения рецидивов	Характерны поздние рецидивы — спустя пять и более лет после удаления первичной опухоли	В первые три года наблюдения (при агрессивном характере опухоли)
Морфологическая картина	Наличие телец Колл-Экснера; бороздки в ядрах, придающие им вид «кофейных зерен»; атипия ядер от минимальной до выраженной; различная митотическая активность	Отсутствие телец Колл-Экснера; округлые ядра без бороздок, более выраженная степень атипии; высокая митотическая активность
Этиология	Возникают спорадически, на фоне нейро-эндокринной дисфункции	Имеют дисэмбриогенетическое происхождение

удалению [19]. Некоторые авторы отмечают отсутствие инфильтрирующего роста у рецидивов и метастазов ГКО. ГКОВТ метастазируют чаще всего имплантационно, реже лимфогенно и гематогенно [34].

Рецидивы и метастазы у больных ГКОВТ возникают достаточно поздно — у трети пациенток рецидивы возникают в срок до пяти лет после хирургического вмешательства [4, 5]. В литературе описано наблюдение, когда так называемый рецидив заболевания возник через 37 лет после первичного лечения [20]. Следует признать, что все же небольшая доля ГКОВТ может протекать достаточно агрессивно, приводя к гибели пациенток, несмотря на проводимое комплексное лечение [7].

Гранулезоклеточные опухоли ювенильного типа составляют около 5% всех ГКО яичников. По данным R.H. Young и R.E. Scully, 85–97% опухолей подобного строения встречаются в возрасте до 30 лет [37]. Около 90% ГКОЮТ диагностируются в первой стадии. При наличии экстраовариального распространения опухоли поражается, как правило, париетальная и висцеральная брюшина, гематогенные метастазы редки. Морфологически ювенильные опухоли яичников имеют более анаплазированный вид, чем новообразования взрослого типа, однако, несмотря на это, в подавляющем большинстве случаев отличаются благополучным течением. Агрессивное течение заболевания отмечается редко, приблизительно в 5–8% наблюдений. В этих случаях ювенильные опухоли протекают более злокачественно, чем ГКОВТ: рецидивы возникают в первые два-три года после операции, отмечается бурная диссеминация процесса [36]. Обращает на себя внимание сочетание опухоли ювенильного типа с некоторыми врожденными аномалиями. Учитывая эти данные, вероятно, нельзя исключить развитие ГКОЮТ с дисэмбриогенетическими нарушениями.

Заключительный диагноз гранулезоклеточной опухоли ставится только на основании данных гистологического исследования. Кроме стандартного объема диагностических мероприятий, который включает общие анализы крови и мочи, анализы на маркеры СА-125, НЕ4, РОМА, СА-199, УЗИ органов брюшной полости, рентгенографию легких, маммографию, гастро- и ирригоскопии, аспирационную

биопсию эндометрия, больным с подозрением на ГКОЯ показано исследование крови на высокоспецифические для этой патологии половые стероиды и ингибин. По показаниям выполняются гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание, компьютерная томография, лапароскопия, радиоизотопное исследование функции почек и экскреторная урография.

Стадирование при ГКОЯ идентично таковому для рака яичников и проводится по классификации TNM и FIGO.

В большинстве наблюдений (90%) заподозрить ГКО позволяет клиника гормональных нарушений. При ГКОВТ в репродуктивном и пременопаузальном периоде имеют место нарушения менструального цикла: гиперполименорея, опсоменорея, аменорея, аменорея с последующими ациклическими кровянистыми выделениями или кровотечением. В постменопаузе отмечаются ациклические кровянистые выделения различной интенсивности [2]. Если различные проявления гиперменструального синдрома и метроррагии при ГКО связывают с выработкой опухолью эстрогенов и возникновением на этом фоне различных гиперпластических и пролиферативных процессов в эндометрии и других тканях-мишенях половых стероидов, то гипоменструальный синдром и аменорея в клинике новообразований этого гистотипа, по мнению ряда авторов, связаны с выработкой ими ингибина, а возможно, и прогестерона [23].

Достаточно часто пациентки отмечают явные симптомы «омоложения», сопровождающиеся повышением тургора кожи, нагрубением молочных желез, увеличением уровня либидо, при этом отсутствуют инволютивные изменения гениталий (сочные розовые слизистые, матка несколько больше возрастной нормы, наличие III–IV типа реакции влагилицного мазка по Гейсту-Салмону) [10].

Некоторые авторы сообщают о продукции гранулезоклеточной опухолью яичников одновременно как эстрадиола так и прогестерона, а также приводят наблюдения андрогенсекретирующих фолликулом. Такие опухоли встречаются чрезвычайно редко и сопровождаются типичным вирильным синдромом или гирсутизмом: отмечаются огрубение голоса, аменорея, выпадение волос на голове, инволюция молочных желез, гипертрофия клитора, появляются

патологическое оволосение на лице и теле, угревая сыпь на коже [26]. В случае гормонально-неактивных гранулезоклеточных опухолей и, соответственно, при отсутствии признаков продукции гормонов ГКО бывает крайне агрессивна и плохо поддается лечению [11, 25].

Симптоматика заболевания неспецифична. Больные отмечают боли в гипогастральной области, связанные с нарушением питания новообразования, перекрутом (7%) или разрывом (20%) капсулы опухоли. Асцитическая жидкость при ГКОВТ (12–25%) практически никогда не содержит опухолевых клеток. Казуистически проявляется синдром Мейгса. Спонтанный разрыв капсулы новообразования с возникновением внутрибрюшного кровотечения при ГКОВТ не редкость и имеет место в 8–12% наблюдений. Примерно в 10% наблюдений описаны случаи возникновения ГКОЮТ у взрослых пациенток во время беременности, что не влияет на прогноз заболевания [37].

Пик заболеваемости ГКО *ювенильного типа* приходится на возрастные рамки от года до 10 лет. Приблизительно в 80–82% случаев у девочек наблюдаются признаки преждевременного полового созревания [37]. Отмечаются раннее развитие молочных желез, появление оволосения лобка и подмышечных впадин по женскому типу, слизистые или ациклические кровянистые выделения из половых путей, увеличение внутренних и наружных половых органов, в ряде случаев преждевременное половое влечение, а также акселерация роста.

Сочетание опухоли яичника описанной структуры с пролиферативными гормонозависимыми процессами внутренних половых органов, а также наличие характерной клинической картины позволяет заподозрить ГКО на дооперационном этапе, как наиболее часто встречающуюся эстрогенпродуцирующую опухоль.

Существенную роль в диагностике ГКО, безусловно, играют опухолевые маркеры. ГКО яичников продуцирует ряд стероидных и гликопротеидных гормонов. Каждая из выделяемых опухолью субстанций может быть использована в качестве сывороточного маркера для диагностики новообразования и мониторинга женщин, страдающих этой патологией. Ингибины — целое семейство гликопротеидных гормонов, синтезируемых только яичниками и плацентой, по-

давливающих секрецию ФСГ гипофизом. Особенно интересен с этой точки зрения иммунореактивный ингибин, который включает как димеры ингибина (ингибин А (α А) и ингибин В (α В)), так и свободную α -субъединицу [17].

В плазме женщин менопаузального периода или кастрированных женщин уровни ингибина крайне низки (<5 пг/мл), что определяет высокую специфичность ингибина как опухолевого маркера. У женщин репродуктивного возраста его концентрации в крови колеблются в зависимости от фазы менструального цикла, достигая максимума в овуляторную и раннюю лютеиновую фазы [14, 21]. В мире широко используется определение уровня сывороточного ингибина с помощью иммуноферментативного анализа (ELISA — *ensim-linked-immunoassey*), который позволяет дифференцированно определять уровни ингибина А и В [29]. При типичной гранулезоклеточной опухоли повышение уровня ингибина-В (ELISA) отмечается практически в 100% наблюдений, и его концентрация в сыворотке крови пациенток с ГКО яичников находится в прямой зависимости от статуса опухоли. Правда, необходимо все же отметить, что в редких случаях этот гормон в крови больных может отсутствовать, что является признаком крайней злокачественности опухоли.

Концентрации Мюллеровской ингибирующей субстанции, фолликулостимулирующего гормона и эстрогенов у больных ГКО менее показательны и практически не применяются в диагностике в настоящее время. При манифестации заболевания, сопровождающегося вирильным синдромом, в качестве сывороточных маркеров могут быть использованы андрогены.

Опухоловоассоциированный маркер СА-125, который применяется в мониторинге серозного рака яичников, не является специфическим маркером ГКО, однако его использование может быть полезно при дифференциальном диагнозе [8].

По морфологическому строению выделяют 11 гистологических вариантов ГКОВТ [3]. При этом ГКОВТ *высокой степени дифференцировки* характеризуются макро-, микрофолликулярным, островковым и тубулярным вариантами строения, напоминающими структуры фолликулов нормального взрослого яичника.

ГКОВТ *промежуточной степени дифференцировки* представлены переходного типа структурами, включающими трабекулярный, солидный и солидно-трабекулярный варианты строения, частично состоящие из дифференцированных клеток с тенденцией к формированию телец Колла-Экснера. ГКОВТ *низкой степени дифференцировки* представлены диффузным, скirrosным и лютеинизированным вариантами строения, характеризующимися саркоматозным характером роста с отсутствием способности опухолевых клеток к формированию фолликулярных структур и имеющими только клеточное сходство в некоторых участках. По данным проточной цитометрии, большинство гранулезоклеточных опухолей имеют диплоидную структуру и низкую (<60%) фракцию S-фазы, но попадают и анеуплоидные опухоли [22].

Рецидивы и метастазы ГКОВТ могут быть менее дифференцированными, чем первичная опухоль, или же могут сохранить структуру и функциональные свойства последней, чем объясняется хорошее самочувствие некоторых больных даже при большом распространении процесса.

Ювенильный тип ГКО макроскопически сходны с ГКОВТ, чаще всего имеют смешанное солидно-кистозное строение. Размеры варьируют от микроскопических до больших; обычно опухоль односторонняя, и лишь в 2% случаев (еще реже, чем при взрослом типе) — двусторонняя. В подавляющем большинстве случаев отсутствуют признаки распространения опухоли за пределы пораженного яичника.

В ГКОЮТ в зависимости от степени выраженности клеточной и ядерной атипии выделяют слабую, умеренную и выраженную степени, которые проявляются изменениями размеров и формы клеток, размеров и полиморфизмом ядер, увеличением количества и размеров ядрышек [3].

Вышеприведенные морфологические признаки ГКО очень важны для прогнозирования течения заболевания, так как, используя эти параметры, можно выработать правильную тактику лечения пациенток. К этим признакам относятся: гистологический вариант ГКО яичников (взрослого или ювенильного типа), степень дифференцировки опухоли, степень ядерной атипии, митотическая активность в опухоли,

выраженность некрозов в ткани опухоли, наличие сосудистой инвазии и опухолевых эмболов в сосудах.

Благоприятные прогностические факторы у больных ГКОВТ: IA стадия заболевания, наличие клинической симптоматики продукции опухоли гормонов, медленный рост опухоли, роды в анамнезе, нарушения целостности капсулы опухоли, отсутствие спаечного процесса в малом тазу, высокая степень дифференцировки опухоли, слабая степень ядерной атипии, отсутствие некроза, сосудистой инвазии и опухолевых эмболов в просвете сосудов, низкая митотическая активность (менее шести митозов в 10 полях зрения), гиперпластические процессы в эндометрии.

Неблагоприятные факторы прогноза у пациенток, страдающих ГКОВТ: запущенные стадии, отсутствие клинической симптоматики гормональной активности опухоли, отсутствие родов, наличие спаечного процесса в малом тазу, низкая и промежуточная степень дифференцировки, выраженная ядерная атипия, очаги некроза опухоли, наличие сосудистой инвазии и опухолевых эмболов в просвете сосудов. Для прогнозирования течения ГКОВТ с помощью многофакторного математического анализа нами были выбраны наиболее информативные признаки и построено решающее правило (по методу Байеса) (табл. 2). Для вынесения суждения об индивидуальном прогнозе необходимо суммировать коэффициенты, которые соответствуют данным анамнеза жизни и заболевания конкретной больной. Если сумма коэффициентов меньше нуля, вероятность в дальнейшем прогрессирования или рецидива опухоли составляет 82,7%. Если же эта сумма коэффициентов больше нуля, то вероятность безрецидивного течения заболевания в первые пять лет — 86,6% [7].

При индивидуальном прогнозе, если сумма весовых коэффициентов близка к пороговому значению (+50), случай следует отнести к группе риска по возникновению прогрессирования или рецидива.

Применение решающего правила позволяет выделить группу пациенток с высоким риском прогрессирования заболевания, рекомендовать провести послеоперационную полихимиотерапию и более тщательный мониторинг.

Опухоли придатков матки

Что касается больных ГКОЮТ, то благоприятны с прогностической точки зрения признаки: первая стадия заболевания, возраст пациентки до 10 лет, низкая митотическая активность, отсутствие некроза опухоли и сосудистой инвазии, а неблагоприятны: II–IV стадии заболевания, возраст пациентки старше 10 лет, высокая митотическая активность опухоли, наличие некроза и сосудистой инвазии в ткани новообразования.

При ГКОЮТ нарушение целостности капсулы опухоли и наличие опухолевых клеток в перитонеальных смывах не влияют на прогноз заболевания. Учитывая очень малое количество наблюдений больных злокачественными

формами ГКОЮТ, было невозможно составить прогноз заболевания. Однако при вычислении коэффициентов информативности уже описанных выше клинических и морфологических признаков выяснилось, что среди всей совокупности данных наибольшую информативность для прогноза возникновения рецидивов и прогрессирования ГКОЮТ имеет наличие экстраовариального распространения опухоли (коэффициент информативности 0,205) ($p < 0,01$). Основной прогностически благоприятный фактор — I стадия, неблагоприятный прогноз ассоциирован с поздними (II–IV) стадиями [7].

Некоторое сходство в развитии, клинических проявлениях гранулезоклеточных опухолей

Таблица 2

Решающее правило для прогноза течения ГКОБТ*

№	Название признака	Градация	Коэффициент веса
1	Стадия	IA	124
		IC	-126
		II–III–IV	-97
2	Длительность симптомов	До 12 месяцев	-104
		Свыше 12 месяцев	169
3	Атипия ядер	Слабая	86
		Умеренная	-41
		Выраженная	-88
4	Некроз (%)	Есть (более 10%)	-45
		Нет (менее 10%)	113
5	Проявления гиперэстрогении в органах-мишенях (гиперплазия, полипы эндометрия, гипертрофия миометрия)	Есть	83
		Нет	-34
6	Роды в анамнезе	Нет	-106
		Есть	28
7	Синхронный рак эндометрия и/или молочной железы	Есть	165
		Нет	-78
8	Опухолевые эмболы	Есть	-58
		Нет	34
9	Сосудистая инвазия	Есть	-40
		Нет	44
10	Степень дифференцировки	Высокая	113
		Промежуточная	-52
		Низкая	-56

* Порог — 0; чувствительность — 82,7%; специфичность — 86,6%; точность — 84,0%.

яичников взрослого и ювенильного типов, тем не менее, требует дифференцированного подхода к их терапии.

Традиционный и адекватный объем хирургического вмешательства при ГКОВТ — экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника. Даже при IA и IC стадиях заболевания после односторонней аднексэктомии рецидивы у больных возникают в три раза чаще, чем у больных, оперированных радикально. Хирургические вмешательства в объеме резекции пораженного яичника приводят к прогрессированию в 100% случаев.

Больные репродуктивного возраста, желающие иметь детей, в случае планирования органосохранной операции должны быть подвергнуты максимально адекватному обследованию, при котором должны быть учтены все факторы прогноза течения заболевания. Окончательно вопрос о возможности органосохраняющего лечения решается интраоперационно. Пациентка обязательно должна быть проинформирована о возможных последствиях такой тактики. Помимо тщательной визуальной и пальпаторной ревизии органов брюшной полости и забрюшинного пространства, необходимы цитологическое исследование асцита из полости матки и перитонеальных смывов, множественная биопсия париетальной брюшины, визуально интактного яичника, резекция большого сальника. Учитывая сроки возникновения рецидивов, целесообразно рекомендовать двух-трёхлетний период наблюдения перед планируемой беременностью. Перед отменой контрацепции необходимо провести комплексное обследование пациентки вплоть до диагностической лапароскопии [7].

У пациенток с ГКОВТ, если не стоит вопрос о сохранении репродуктивной функции, помимо двустороннего удаления придатков целесообразно осуществлять экстирпацию матки. Эта тактика продиктована частыми находками в эндометрии не только фоновых и предраковых процессов, но и злокачественных опухолей, что вполне объяснимо с учетом гормональной активности большинства ГКОВТ. Поражение большого сальника у больных с первичной ГКОВТ отмечается в 5–6% наблюдений. При рецидивах заболевания среди пациенток, у которых изначально не был резецирован визуально

интактный большой сальник, его метастатическое поражение возникает в 11,1% наблюдений. Поэтому, с нашей точки зрения, необходимо выполнять превентивную резекцию большого сальника даже при ранних стадиях ГКОВТ [7].

С другой стороны, отсутствие статистически достоверной разницы в частоте возникновения рецидивов ГКОВТ в группах пациенток с резекцией большого сальника и без оной, нецелесообразно предпринимать повторные вмешательства для удаления этого органа при отсутствии данных о наличии процесса. Лишь при подозрении на рецидив заболевания тактически будет оправдана лапаротомия с удалением большого сальника. При этом расширение объема до тотального удаления большого сальника нецелесообразно, можно ограничиться только его максимальной резекцией. При I стадии ГКО ювенильного типа, которая почти всегда имеет доброкачественный характер, адекватным объемом операции является аднексэктомия на стороне поражения. Двусторонние ГКОЮТ встречаются крайне редко — не более чем в 2% случаев [36]. Биопсию контрлатерального яичника следует производить только при сомнении в его интактности, с обязательным срочным гистологическим исследованием биоптата. При IV и последующих стадиях предпочтение следует отдавать экстирпации матки с придатками.

При адьювантном лечении ГКОВТ традиционно применяются схемы химиотерапии с включением производных платины [19, 31]. После радикальных операций рецидивы ГКОВТ возникают приблизительно в 35% наблюдений. В остальных случаях заболевание протекает доброкачественно, поэтому целесообразно проводить полихимиотерапию с включением препаратов платины только пациенткам с высоким риском возникновения рецидивов ГКОВТ, а в случае низкого риска ограничиться мониторингом. Для индивидуального прогноза течения ГКОВТ и решения вопроса о необходимости адьювантного лечения мы предлагаем применять приведенное выше решающее правило. Количество курсов профилактической химиотерапии должно быть не менее шести. Предпочтительно использовать режимы: наиболее эффективно цисплатин-винбластин-блеомицин (PVB),

а также циклофосфан-доксорубин-цисплатин (САР), блеомицин-этопозид-цисплатин (ВЕР), цисплатин-винбластин-циклофосфан (РВС).

► РВВ

Цисплатин 20 мг/м² в/в кап. в 1–5-й дни.

Винбластин 8 мг/м² в/в в 1-й день.

Блеомицин 15 мг в/в или в/м в 1–4-й дни.

► САР

Цисплатин 20 мг/м² в/в кап. в 1–5-й дни, или по 30 мг/м² в 1–3-й дни,

или 100 мг/м² в 1-й день.

Адриамицин 40–50 мг/м² в/в в 1-й день.

Циклофосфан 600 мг/м² в/в в 1-й день.

► ВЕР

Блеоцин 30 мг в/в или в/м в 1, 3, 5-й дни.

Цисплатин 20 мг/м² в/в кап. в 1–5-й дни.

Этопозид 100 мг/м² в/в кап. в 1–5-й дни.

► РВС

Цисплатин 20 мг/м² в/в кап. в 1–5-й дни, или 100 мг/м² в 1-й день.

Винбластин 8 мг/м² в/в в 1-й день.

Циклофосфан 600 мг/м² в/в в 1-й день.

При ГКОЮТ I стадии, которая почти всегда протекает доброкачественно, обычно нет необходимости в проведении адьювантного лечения.

При запущенных формах ГКОВТ целесообразна циторедуктивная операция, так как наличие остаточной опухоли резко ухудшает результаты лечения [16]. В одном из исследований в группе пациенток без остаточных опухолей после оперативных вмешательств двухлетняя выживаемость составила 97%, пятилетняя — 95%, десятилетняя — 77%. В группе пациенток с остаточными опухолями двухлетняя выживаемость оказалась равной 60%, пяти- и десятилетняя — 20% [7, 9].

Для послеоперационной химиотерапии целесообразно использовать схемы с включением производных платины, которые эффективны при распространенных ГКОВТ и их рецидивах в 63–83% случаев [36]. Эффективность таксанов в монорежиме и в комбинации в настоящее время изучается, но предварительно высказывается мнение о достаточно высокой активности этих схем.

Лучевая терапия у больных ГКОВТ — вариант лечения, рассматривается, как правило, при локализованных рецидивах или метастазах

ГКОВТ, недоступных хирургическому удалению. У больных с иноперабельной опухолью эффективность лучевой терапии составляет, по данным разных авторов, около 50% [35].

Гормональная терапия традиционно используется в качестве паллиативной меры, когда уже исчерпаны возможности хирургического, лучевого и лекарственного лечения. Онкологи пытались применять андрогены, эстрогены, препараты прогестерона, тамоксифен, агонисты рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормонов в различных комбинациях. Убедительных данных, свидетельствующих об эффективности гормональной терапии, в настоящее время практически нет. В этом свете весьма интересно исследование, включавшее 45 больных диссеминированными формами ГКО, у которых в первичной опухоли экспрессия рецепторов эстрогенов, прогестерона и ингибина определялась соответственно в 43%, 72% и 89% случаев, в то время как в тканях рецидивных опухолей эти показатели составили 91%, 91% и 65% [18].

Использование прогестинов в группе больных, в частности медроксипрогестерон-ацетата в высоких дозах (100–300 мг три раза в день), позволило продлить ремиссию от 14 до 42 месяцев [24]. Если эти данные подтвердятся при дальнейших исследованиях, то можно с уверенностью сказать, что более целенаправленное изучение этого вопроса позволит применять гормональную терапию в комплексном лечении ГКОЯ, особенно когда все методы терапии уже исчерпаны.

С наступлением эры таргетных препаратов в силу своих особенностей ГКО яичников становятся почти идеальным претендентом на этот новый вид терапии. Исследования проводятся в нескольких направлениях. В частности, большинство ГКО яичников богато васкулизованы, что теоретически позволяет использовать ингибиторы ангиогенеза. Но единичные попытки таргетной терапии с бевацизумабом пока не очень убедительны. Продолжаются исследования эффективности иматиниба, бортезомиба.

Диссеминированные формы ГКОЮТ крайне редки — около 5% и отличаются достаточно агрессивным течением. На первый взгляд этим пациенткам показана радикальная операция, однако, по данным некоторых авторов, в молодом возрасте матка с интактными контрлатеральными придатками может быть сохранена.

Это утверждение основано на наблюдениях, при которых у пациенток с этой формой ГКОЮТ вторые придатки оказались непораженными. Правда, такие наблюдения крайне малочисленны, что вызывает определенные сомнения. Такой подход предполагает необходимость срочного интраоперационного гистологического исследования, а также более тщательного (адекватного) хирургического стадирования. Наше мнение согласуется с данными литературы [28]. Пациентки с поздними стадиями ГКОЮТ, по мнению этих же авторов, должны подвергаться циторедуктивной хирургии с максимально возможным удалением опухоли и метастатических очагов.

Сведения по поводу лекарственного лечения ГКОЮТ запущенных стадий (II–IV), а также их рецидивов и метастазов, которые можно почерпнуть из литературы, ограничиваются сообщениями о единичных наблюдениях и примененной в каждом конкретном случае лечебной тактике. Во всех работах, посвященных диссеминированным формам ГКОЮТ, авторы констатируют, что для этих пациенток не выработано химиотерапевтических режимов выбора [28].

Рецидивы ГКОБТ возникают у 25% в первые два года после удаления первичной опухоли, еще у 25% — в последующие три, у четверти — в последующие пять лет и у последней четверти — через 10 и более лет после операции. Поэтому эта категория больных нуждается в по-

жизненном мониторинге независимо от стадии заболевания и проведенного лечения. В комплекс обследования должны включаться определение ингибина В, эстрадиола и ФСГ, ультразвуковая томография органов брюшной полости, органов малого таза и забрюшинного пространства. Рентгенография или флюорография органов грудной клетки — ежегодно или в зависимости от показаний и уровня маркеров. Примерная периодичность обследования пациенток с ГКОБТ после радикального лечения рекомендуется следующая: первый-второй годы каждые два-три месяца, третий-пятый годы каждые четыре-шесть месяцев, пятый и последующие годы ежегодно. При этом учитываются факторы прогноза.

Прогрессирование ГКОЮТ редко (5–8% наблюдений), однако протекает, как правило, бурно, с быстрой обширной диссеминацией процесса. Рецидивы и метастазы возникают преимущественно в первые три года после операции. Таким образом, пятилетний срок наблюдения после окончания лечения при ГКОЮТ можно считать достаточным. Особенно важен тщательный мониторинг пациенток с выявленным интраоперационно экстраовариальным распространением опухоли. Объем необходимого обследования аналогичен таковому при ГКОБТ.

Вопросы, связанные с диагностикой и лечением рецидивов ГКО, будут обсуждены в последующих публикациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. 2012. № 1. С. 18–24.
2. Адамян Р.Т. Гормональноактивные опухоли яичников (клиника, диагностика, лечение): дисс.... канд. мед. наук. М., 1982.
3. Анурова О.А. Морфологические особенности опухолей стромы-полового тяжа яичников: дисс.... канд. мед. наук. М., 2000.
4. Бейшимбаев А.М., Любимова Н.В., Кушлинский Д.Н., Жордания К.И., Адамян Л.В. Гранулезоклеточные опухоли яичников и ингибин В // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т. 150. № 11. С. 567–570.
5. Бейшимбаев А.М., Хайленко В.А., Жордания К.И., Любимова Н.В., Дворова Е.К. Рецидивы гранулезоклеточных опухолей яичников: Тезисы VI съезда онкологов и радиологов стран СНГ. г. Душанбе, 1–4 окт. 2010 г. С. 251.
6. Железнов В.И. Гранулезо- и тека-клеточные опухоли яичников: Обзор-лекция // Акушерство и гинекология. 1980. № 6. С. 6–11.
7. Кержковская Н.С. Гранулезоклеточная опухоль яичников (клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза): дисс.... канд. мед. наук. М., 2004.
8. Кержковская Н.С., Любимова Н.В., Жордания К.И. и др. Ингибин А, эстрадиол, ФСГ и СА-125 в диагностике и мониторинге гранулезоклеточной опухоли яичников // Современная онкология. 2003. Т. 5. С. 64–68.
9. Кержковская Н.С., Анурова О.А., Жордания К.И., Лактионов К.П., Адамян Л.В., Чекалова М.А., Любимова Н.В. Гранулезоклеточные опухоли яичников: Учеб. пособие для врачей. М., 2007.

Опухоли придатков матки

10. *Кожевников В.Н.* Влияние эстрогенпродуцирующих опухолей яичников на состояние половых органов женщины // В сб.: Актуальные вопросы охраны здоровья женщины, матери и новорожденного. М., 1980. С. 41–46.
11. *Лившиц М.А.* Лечение редких опухолей яичников. В сб.: Новости онкологии. Л., 1971. С. 122–125.
12. *Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А.* Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М.: МИА, 2001.
13. *Semenjuk W.O.* et al. The value of several prognostic factors in ovarian granulosa cell tumors.: Тез. докл. 2-го съезда онкологов стран СНГ, Киев, 23–26 мая 2000 // Экспериментальная онкология. 2000. Т. 22, Suppl. С. 273.
14. *Colombo N.* et al. Cisplatin, Vinblastine, and Bleomycin Combination Chemotherapy in Metastatic Granulosa Cell Tumor of the Ovary // *Obstetrics and Gynecology*. 1986. Vol. 67, № 2. P. 265–268.
15. *Boggess J.F.* et al. Serum Inhibin and Disease Status in Women with Ovarian granulosa Cell Tumors // *Gynecologic Oncology*. 1997. V. 64. P. 64–69.
16. *Bridgewater J.A., Rustin G.J.S.* Management of Non-Epithelial Ovarian Tumors. // *Oncology*. 1999. V. 57. P. 89–98.
17. *Burger H.G.* Characterization of inhibin immunoreactivity in post-menopausal women with ovarian tumors // *Clin. Endocrinol*. 1996. Vol. 44. P. 413–418.
18. *Fotopolou C., Savvatis K., Braicu E.I., Brink-Spalink V., DarbEsfahani S.* (2010) Adult granulosa cell tumors of the ovary: tumor dissemination pattern at primary and recurrent situation, surgical outcome. *Gynecol Oncol* 119:2 85–290.
19. *Gershenson D.M.* et al. Treatment of poor-prognosis sex cord-stromal tumors of the ovary with combination of bleomycin etoposide and cisplatin // *Obstet. Gynecol*. 1996. Vol. 87. P. 527–531.
20. *Hines J.F.* et al. Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: A case report and review of the literature // *Gynecol. Oncol*. 1996. V. 60. P. 484–488.
21. *Kerzhkovskaia N.S., Zhordania K.I., Lyubimova N.V.* Using inhibin-A to monitor granulosa cell tumor of the ovary // *International Journal of Gynecological Cancer* 2003/ Vol. 13, suppl.1. P. 45.
22. *Kerzhkovskaia N.S., Bogatyrev V.N., Zhordania K.I., Panichenko I.V.* DNA-flow cytometry data and prognosis for adult and juvenile granulosa cell tumor of the ovary // 28 European Congress of Cytology, Antwerpen, Belgium, 15–18 Sept. 2002. P. 101–102.
23. *Li T.C.* et al. Granulosa cell tumor of the ovary producing both oestrogen and progesterone. // *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1990. Vol. 97. P. 649–652.
24. *Malik S.T., Slevin M.L.* (1991) Medroxyprogesterone acetate (MPA) in advanced granulosa cell tumours of the ovary: a new therapeutic approach? *Br J Cancer* 63:410–411.
25. *Margolin K.A.* et al. Hepatic Metastasis in Granulosa Cell Tumor of the Ovary. // *Cancer*. 1985. Vol. 56. P. 691–695.
26. *Nogales F.F.* et al. Granulosa cell tumor of the ovary with diffuse true hepatic differentiation simulating stromal luteinization // *Am. J. Surg. Pathol*. 1993, Vol. 17, № 1. P. 85–90.
27. *Pounder D.J.* et al. Bilateral juvenile granulosa cell tumor associated with skeletal enchondromas // *Aust. N.Z. J. Obstet. Gynaecol*. 1985. Vol. 25. P. 123–126.
28. *Powell J.L.* et al. Management of Recurrent Juvenile Granulosa Cell Tumor of the Ovary // *Gynecologic Oncology*. 2001. Vol. 81. P. 113–116.
29. *Rey R.A.* et al. Antimullerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: comparative study with serum alpha-inhibin and estradiol // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1996. Vol. 174, № 3. P. 958–965.).
30. *Scully R.E.* Ovarian Tumors // *American Journal of Pathology*. 1977. Vol. 87, № 3. P. 686–720.
31. *Semenjuk W.O.* et al. The value of several prognostic factors in ovarian granulosa cell tumors.: Тез. докл. 2-го съезда онкологов стран СНГ, Киев, 23–26 мая 2000 // Экспериментальная онкология. 2000. Т. 22, Suppl. С. 273.
32. *Serov S.F., Scully R.E., Sobin L.N.* International Histological Classification of Tumours, № 9. Histological Typing of Ovarian Tumours. Geneva, World Health Organization, 1973.
33. *Shah S.P., Köbel M., Senz J.*, et al: Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med* 360:2719–2729 (2009).
34. *Watermann D.* et al. Granulosazelltumor: Implantationsmetastase in der Bauchdecke. // *Zentralbl. Gynakol*. 1998. Vol. 120. P. 195–197.
35. *Wolf J.K.* et al. Radiation Treatment of Advanced or Recurrent Granulosa Cell Tumor of the Ovary // *Gynecologic Oncology*. 1999. Vol. 73. P. 35–41.
36. *Young R.H., Scully R.E.* Sex Cord-Stromal, Steroid Cell, and Other Ovarian Tumors with Endocrin, Paraendocrin, Paraneoplastic Manifestation in: Blaustein pathology of the Female Genital tract by Kurman R.G., 4-th ed., Springer-verlag. 1995. P. 783–834.
37. *Young R.H., Dickersin G.R., Scully R.E.* Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological analysis of 125 cases. // *Am. J. Surg. pathol*. 1984. Vol. 8. P. 575–596.