

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**В.Н. Дмитриев¹, Ю.Э. Доброхотова², Т.С. Мухина³, А.С. Шевчук⁴,
А.А. Сыромятникова⁵, А.Ю. Кошурников⁶, Е.В. Жернаков⁵**

¹ ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер», г. Белгород

² ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

³ ОГБУЗ «Белгородское патологоанатомическое бюро», г. Белгород

⁴ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

⁵ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
(НИУ «БелГУ»), г. Белгород

⁶ ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента
Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Цель исследования. Провести систематический анализ данных современной литературы, касающейся диагностики, стадирования, оценки риска развития рецидива, тактики лечения, динамического наблюдения, отдаленных результатов лечения общей и безрецидивной выживаемости пациенток со злокачественными герминогенными опухолями яичников.

Материалы и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в Pubmed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

Результаты. Описаны последние данные морфологической и молекулярной диагностики, наиболее эффективные методы лечения на различных стадиях злокачественных герминогенных опухолей яичников, дана оценка ответов проведенной терапии, рассмотрены темы сохранения фертильности и заместительной гормональной терапии.

Заключение. Стандартом лечения злокачественных герминогенных опухолей яичников является односторонняя аднексэктомия с последующим проведением химиотерапии (ХТ) по схеме ВЕР. В случае незрелой высокодифференцированной тератомы IA и дисгерминомы IA стадия дальнейшая адъювантная ХТ после адекватного хирургического стадирования не требуется. Химиотерапия по схеме ВЕР является золотым стандартом первой линии химиотерапии для злокачественных герминогенных опухолей яичников.

Ключевые слова: злокачественные герминогенные опухоли (ЗГО), лечение, фертильность.

MALIGNANT OVARIAN GERM CELL TUMORS. LITERATURE REVIEW.

**V.N. Dmitriev¹, Yu.E. Dobrokhotova², T.S. Mukhina³, A.S. Shevchyuk⁴,
A.A. Syromyatnikova⁵, A.Yu. Koshurnikov⁶, E.V. Zhernakov⁵**

¹ Regional State Budgetary Healthcare Institution «Belgorod Oncological Dispensary», Belgorod

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education N.I.Pirogov Russian National Research
Medical University, Moscow

³ Regional State Budgetary Healthcare Institution «Belgorod Bureau of Anatomical Pathology», Belgorod

⁴ Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

⁵ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Belgorod State National Research
University» («BelSU»), Belgorod

⁶ State Budgetary Enterprise «Scientific-Research Institute of Healthcare Organization and Medical
Management of Moscow Department of Healthcare», Moscow

Objective of the study is to carry out a systematic analysis of current literature related to the issues of diagnostics, staging, recurrence risk assessment, treatment strategy, follow-up, long-term outcomes of the treatment, general and recurrence-free survival of patients with malignant ovarian germ cell tumors.

Materials and Methods. The review comprises the data of foreign and Russian academic articles found in Pubmed on the subject published over the past 10 years.

Results. The paper provides the latest findings on morphological and molecular diagnosis, the most effective treatment strategies at different stages of malignant ovarian germ cell tumors, the responses to therapy are evaluated, the issues of fertility preservation and hormone replacement therapy are addressed as well.

Conclusion. Unilateral adnexectomy with further BEP chemotherapy regimen is the standard of treatment of malignant ovarian germ cell tumors. In cases of immature highly-differentiated teratoma stage IA and dysgerminoma stage IA further adjuvant chemotherapy after an adequate surgical staging is not required. BEP chemotherapy regimen is a golden standard of the first -line chemotherapy for malignant ovarian germ cell tumors.

Keywords: malignant germ cell tumors, treatment, fertility.

Заболеваемость и эпидемиология

Неэпителиальные опухоли яичника (злокачественные герминогенные опухоли, опухоли стромы полового тяжа и некоторые виды редких опухолей) составляют примерно 10% всех случаев злокачественных новообразований яичника. Злокачественные герминогенные опухоли яичника (ЗГОЯ) встречаются главным образом у молодых женщин [1]. ЗГОЯ составляют 5% всех опухолей яичника и 80% злокачественных новообразований яичника, возникающих в младшем подростковом возрасте. Ежегодный стандартизированный показатель заболеваемости для ЗГОЯ в странах Западной Европы составляет 3,7/1 000 000 женщин [1]. Для ЗГОЯ не характерно двустороннее поражение [2].

Диагностика и патология/ молекулярная биология

Ранними симптомами и признаками ЗГОЯ обычно становятся подострая боль и чувство давления внизу живота за счет опухолевых масс в малом тазу, а также нарушения менструального цикла. План обследования должен включать УЗИ органов малого таза (ОМТ), компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости (ОБП) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) с контрастом ОМТ, рентгенографию органов грудной клетки и в некоторых случаях позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) [3, 4]. У молодых пациенток с подозрением на ЗГОЯ обязательно определяют сывороточный уровень хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), альфа-фетопротеина (α -ФП) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также проводят общий анализ крови и биохимическое исследование показателей печеночных и почечных профилей. Онкологические маркеры прогностически информативны, поэтому до и после опера-

ции следует определить уровни ХГЧ, α -ФП и ЛДГ [5, 6].

Большинство неэпителиальных опухолей яичника возникают из клеток, специфичных для яичника (половые клетки, гранулезные клетки, тека-клетки, стромальные фибробласты и стероидные клетки); другие, менее распространенные опухоли гонад, возникают из неспецифических клеток яичников (мезенхимальных клеток). ЗГОЯ повторяют этапы развития от недифференцированных половых клеток до тканей взрослого человека. Все примитивные формы ЗГОЯ, состоящие из недифференцированных половых клеток, и ЗГОЯ с внеэмбриональной дифференцировкой являются злокачественными.

Тератомы — наиболее распространенная форма герминогенных опухолей; большинство состоит из зрелых тканей и относится к доброкачественным: зрелые кистозные тератомы (дермоидные кисты). Наличие в незрелых тератомах эмбриональной ткани указывает на злокачественный потенциал, в таких случаях прогностически значима степень дифференцировки [8]. В ее основе лежит определение количества незрелой, прежде всего нервной, ткани. Это обусловлено отчетливой корреляцией между стадией опухоли и ее клиническими проявлениями. Опухоли G1 означают наличие единичных очагов незрелой нервной ткани, которые занимают < 1 поля зрения в гистологическом срезе при объективе микроскопа $\times 40$ (высокодифференцированные); для опухоли G2 характерны небольшие участки незрелой нервной ткани, которые занимают 1–3 поля зрения в срезе при том же увеличении микроскопа (умеренно дифференцированные); в опухолях G3 обнаруживаются широкие поля из нервных эмбриональных клеток, занимающих > 3 полей зрения в гистологическом

срезе при объективе микроскопа х40 (низкодифференцированные). В настоящее время чаще используется двухуровневая классификация степени дифференцировки (высоко- и низкодифференцированные) [9].

Другие редкие формы ЗГОЯ составляют гетерогенную группу, которая включает соматические опухоли, возникающие при зрелых и монодермальных тератомах [8]. В пожилом возрасте из эпителиальных опухолей яичников, обычно эндометриоидных и светлоклеточных карцином, возникают ЗГОЯ, относящиеся к недисгерминамам. Примитивные формы ЗГОЯ и незрелые тератомы высокочувствительны к ХТ и допускают возможность органосохраняющих операций, поэтому правильный патоморфологический диагноз имеет большое значение, и такие случаи должны быть изучены гинекологами-патологами. Диагноз может быть установлен по результатам стандартного гистологического исследования; но, учитывая множественность морфологических признаков, в сложных ситуациях для подтверждения диагноза возможно использование иммуногистохимических маркеров и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) хромосомы 12p. Широко используются SALL4 и OCT-4. Совсем недавно было признано, что в эмбриональной карциноме и примитивных нейроэктодермальных опухолях тератомного происхождения также экспрессируется SOX2 [10].

Стадирование ЗГОЯ и оценка риска

Злокачественные герминогенные опухоли яичника стадированы согласно системе классификации эпителиальных опухолей яичников, первоначально созданной Международной федерацией гинекологии и акушерства (FIGO) [11]. Наиболее эффективные результаты лечения наблюдаются при оказании медицинской помощи только в крупных онкологических центрах, консолидирующих данные группы пациентов, вероятно, из-за редкой частоты встречаемости этих новообразований [12].

Результаты лечения могут зависеть от возраста пациента. Так у девочек в предменархе и женщин старше 45 лет ЗГОЯ могут быть различного гистологического типа и с худшим

прогнозом, чем у девушек в репродуктивном периоде. К неблагоприятным факторам помимо возраста старше 45 лет относятся: стадия выше I и неоптимальная циторедуктивная операция [13–15].

Основные принципы лечения герминогенных опухолей яичников

«Золотым стандартом» хирургического доступа является лапаротомия, в отдельных случаях возможно использование малоинвазивного лапароскопического метода, при этом необходимо избежать повреждения капсулы опухоли во время операции. Требуется тщательная ревизия брюшной полости. При визуальной картине I стадии процедура стадирования включает в себя оментэктомию, биопсию брюшины куполов диафрагмы, латеральных каналов, стенок малого таза и исследование смывов с брюшины.

Единого мнения о роли систематической забрюшинной лимфаденэктомии не существует, но, по-видимому, невыполнение этого этапа стадирования увеличивает частоту рецидивов [17], хотя и не влияет на общую выживаемость [18]. ЗГОЯ, особенно дисгерминомы, обладают высоким риском лимфогенного метастазирования. Такие опухоли имеют высокую чувствительность к ХТ, проведение адьювантной ХТ подавляет развитие опухолевого процесса в потенциально пораженных лимфоузлах.

Таким образом, забрюшинная лимфаденэктомия необходима лишь в редких случаях, при наличии остаточной опухоли после проведения ХТ. При IA стадии заболевания, которая прогностически благоприятна и потому не требует проведения адьювантной ХТ, лимфодиссекцию следует выполнять только тогда, когда есть признаки патологически измененных лимфатических узлов, выявленных при диагностической операции и/или первичной компьютерной томографии. В случае первично невыполненной лимфаденэктомии и возникновения рецидива заболевания в лимфатических узлах возможно проведение ХТ [19].

В настоящее время стандартом хирургического лечения для молодых пациенток со ЗГОЯ является односторонняя сальпингоофорэктомия

с сохранением контралатерального яичника и матки.

Подобное органосохраняющее лечение следует проводить даже в случае распространенной стадии заболевания в связи с чувствительностью опухоли к ХТ [20]. При визуальном неизменном контралатеральном яичнике биопсия яичника не требуется. При наличии двустороннего поражения яичников (особенно дисгерминомой или незрелой тератомой) описаны случаи сохранения здоровой части одного яичника (односторонняя сальпингоофорэктомия и контралатеральная цистэктомия) и матки [21]. Оптимальным объемом хирургического лечения женщин в постменопаузе или с двусторонним поражением яичников считаются абдоминальная гистерэктомия и билатеральная сальпингоофорэктомия с тщательным хирургическим стадированием.

Тактика лечения на начальных стадиях заболевания

Большинство ЗГОЯ (60–70%) диагностируются на ранней стадии. Прогноз при I стадии благоприятный: около 90% случаев имеют длительный безрецидивный период. Учитывая молодой возраст пациенток, необходимо стремиться к сохранению фертильности. Органосохраняющие операции безопасны, демонстрируют превосходную выживаемость после длительного наблюдения и результаты, эквивалентные таковым у пациенток после гистерэктомии с билатеральной сальпингоофоректомией. Дисгерминома IA стадии подлечит только хирургическому лечению с полноценным объемом интраоперационного стадирования [17]. Частота рецидивов в этой группе пациенток относительно низкая (15–25%), и они успешно поддаются системной терапии с высокой вероятностью излечения.

В случае незрелой высокодифференцированной тератомы I стадии дальнейшая адъювантная ХТ после адекватного хирургического стадирования не требуется. А вот необходимость адъювантной ХТ при стадии IA с умеренной и низкой степенью злокачественности и при стадиях IB–IC остается спорной [5]. Некоторые опубликованные данные (риск

рецидива составляет от 2–20% для умеренно дифференцированной и до 20–40% для низкодифференцированной незрелой тератомы) указывают на то, что тактикой ведения больных незрелыми тератомами любой степени злокачественности и дисгерминами любой I стадии может быть тщательное диспансерное наблюдение после органосохраняющих операций [ШВ], при этом остается возможность проведения ХТ в случае послеоперационных рецидивов [17, 22]. Однако такой план лечения не является общепринятым. Риск развития рецидива при проведении адъювантной ХТ и без нее необходимо обсудить с пациенткой. Все пациентки с опухолями желточного мешка I стадии после операции получают адъювантную ХТ [23]. Последние данные о педиатрических больных говорят в пользу тщательного диспансерного наблюдения за пациентками с опухолями желточного мешка I стадии после полного хирургического стадирования и с нормализацией послеоперационного уровня альфа-фетопротеина (АФП), что сохраняет возможность проведения ХТ при рецидиве [22], но такая тактика лечения широко не распространена.

Схема блеомицин/этопозид/цисплатин (ВЕР) является «золотым стандартом» лечения ЗГОЯ [15, 23].

При отсутствии показаний к проведению ХТ следует придерживаться тактики активного и тщательного диспансерного наблюдения. Схема наблюдения экстраполирована из тактики лечения герминогенных опухолей яичка у мужчин и утверждена международными рекомендациями ASCO, ESMO, а также RUSSCO. Включает регулярное наблюдение с клиническим обследованием: ультразвуковые исследования органов брюшной полости и малого таза через регулярные интервалы времени и мониторинг уровней опухолевых маркеров для выявления рецидивов и контроля эффективности проведенной ХТ с постепенным увеличением интервала между плановыми осмотрами [24]. Ответственный подход пациенток к обязательному графику посещений имеет первостепенное значение. Крайне важно сообщать пациенткам о необходимости

воздержаться от беременности в течение первых двух лет после установления первичного диагноза, так как большинство рецидивов происходят в этот период времени [1]. По возможности пациентки группы активного наблюдения должны быть включены в проспективные реестры.

Тактика лечения заболевания на поздних стадиях

На поздних стадиях заболевания также выполняются органосохраняющие операции вследствие высоких показателей эффективности лечения. Целью хирургического лечения является максимальное удаление макроскопической опухоли; однако вмешательство должно быть оправданным по объему. ЗГОЯ обладают высокой чувствительностью к ХТ, но склонны к быстрому росту, т.е. возможен продолженный рост опухоли в случае задержки начала лекарственной терапии.

Платиносодержащие схемы ХТ являются методом выбора. Наиболее широко используемый режим — пятидневная схема ВЕР [25]. Хотя в рандомизированных исследованиях оптимальное количество проводимых курсов ВЕР не было полностью установлено, рекомендуется проведение трех курсов ВЕР при полностью резецированной опухоли IA стадии G2-3 и четырех курсов при более поздней стадии заболевания [26, 27]. Учитывая связанный с применением блеомицина риск поражения легких с 3% уровнем смертности, препарат не рекомендуется назначать лицам старше 40 лет или с легочными заболеваниями в анамнезе. Были оценены альтернативные схемы ХТ [РОМВ/АСЕ цисплатин/винкристин/метотрексат/блеомицин/актиномицинD/циклофосфамид/этопозид) и СВОР/ВЕР (карбоплатин/блеомицин/винкристин/цисплатин/ВЕР)], особенно среди пациенток из группы высокого риска по неблагоприятному прогнозу заболевания и по проявлению выраженных токсических реакций на лекарственную терапию. К сожалению, не было проведено сравнения этих схем с ВЕР в рандомизированных исследованиях. В исследовании 2-й фазы гинекологической онкологической группы (GOG) пока-

зана эффективность схемы адьювантной ХТ карбоплатин/этопозид с приемлемой токсичностью в случае полностью резецированных дисгермином I–III стадий [28]. Дисгерминомы весьма чувствительны к лекарственной терапии, однако ее проведение возможно лишь в отдельных случаях ввиду негативного воздействия на фертильность.

В случае прогрессирования заболевания более чем через 4–6 нед после завершения лечения в качестве 2-й линии ХТ используются схемы с включением ифосфамида и препаратов платины (IP) с добавлением паклитаксела (P) или без него [29]. Другие активные схемы ХТ включают: винбластин/ифосфамид/цисплатин (VeIP) и цисплатин/винбластин/блеомицин (PVB) [30]. При неэффективности 1-й и 2-й линий ХТ дальнейшее ее проведение носит паллиативный характер. При этом используются схемы с включением гемцитабина и оксалиплатина или паклитаксела/гемцитабина.

Высокодозная ХТ при рецидивирующих ЗГОЯ может привести к стойкой и длительной ремиссии. В 2015 г. были опубликованы результаты исследования Reddy Ammakkanavar N. с соавт., в которое включили 13 пациенток с рецидивами ЗГОЯ после проведения ХТ по схеме ВЕР и с курсом ифосфамида. Всем пациенткам была проведена высокодозная ХТ, состоящая из курсов карбоплатина 700 мг/м² и этопозиды 750 мг/м² внутривенно ежедневно в течение трех дней подряд с последующей трансплантацией костного мозга. У семи пациенток достигнут полный эффект, у четырех из них зарегистрирована длительная ремиссия через 12, 22, 120 и 270 мес соответственно [31].

При наличии после проведения ХТ резидуальной опухоли более 1 см показано ее удаление. Удаление резидуальной опухоли возможно после завершения полного объема лекарственного лечения при нормализации или снижающемся уровне опухолевых маркеров, но не растущих.

Значение вторичной циторедуктивной операции при рецидивирующих или прогрессирующих ЗГОЯ яичников остается спорным. В отличие от мужчин, для женщин при рецидиве ЗГОЯ после первичной ХТ прогноз неблагоприятен.

Роль новых таргетных препаратов в лечении ЗГОЯ еще не доказана. Ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб и сунитиниб) и антиангиогенные агенты (бевацизумаб) — это те таргетные препараты, которые уже прошли исследования при опухолях яичка и представляют потенциальный интерес [32]. Результаты этих недавних исследований, включающие тему таргетной терапии, неубедительны. Тем не менее исследования в области тактики лечения резистентных ЗГОЯ с акцентом на изучении оптимального применения высокодозной ХТ, а также роли ингибиторов контрольных точек иммунного ответа при тех же резистентных ЗГОЯ продолжаются [33]. Исследования, направленные на выявление пациентов, для которых более интенсивная терапия будет эффективнее в плане предотвращения развития резистентности заболевания, ведутся для ЗГО яичек; эти результаты могут быть полезны и для лечения ЗГО яичников [34].

Динамическое наблюдение, отдаленные результаты и выживаемость

Оценка ответов на лечение и диспансерное наблюдение после ХТ

У пациентов после курсов ХТ уровни сывороточных опухолевых маркеров (ХГЧ, АФП, ЛДГ) коррелируют с ответом опухоли на лечение. КТ органов брюшной полости, малого таза и грудной клетки (в случае подозрений на метастазы в легких) и УЗИ органов малого таза являются наиболее распространенными и эффективными методами оценки ответа на проводимую ХТ у пациентов с измеряемым проявлением болезни. Примерно 75% рецидивов ЗГОЯ развиваются в течение первого года после лечения; чаще всего рецидивная опухоль локализуется в брюшной полости, в то время как поражение забрюшинных лимфатических узлов встречается весьма редко. В то же время большинство женщин с ЗГОЯ имеют высокий показатель общей выживаемости [15].

Среди отдаленной токсичности схемы ВЕР чаще всего встречаются: токсическое пораже-

ние легких, снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO), острый миелобластный лейкоз, невропатия, болезнь Рейно, шум в ушах, высокочастотная потеря слуха, дисфункция гонад, сердечно-сосудистые заболевания/гипертония и нефротоксичность. Одним из наиболее серьезных отдаленных эффектов ХТ, особенно для молодых женщин, перенесших онкозаболевание, является риск возникновения второго метастатического первично-множественного злокачественного новообразования. Вопреки тому, что известно о мужчинах, перенесших рак яичек, до сих пор ни одно исследование не проанализировало риск возникновения второго рака у больных ЗГОЯ. Недавно в Регистре онкологических заболеваний Норвегии было сообщение о кумулятивной заболеваемости вторыми метастатическими злокачественными новообразованиями среди пациентов со ЗГОЯ спустя 10 лет после лечения [12]. Вторые злокачественные новообразования были диагностированы у 23 из 139 больных ЗГОЯ после лечения цитостатиками. Интересно, что среди этих 23 случаев в 18 была проведена лучевая терапия на малый таз, а в 16 из них второе злокачественное новообразование локализовалось ниже диафрагмы. Из группы больных ($n = 41$), которым была проведена ХТ, в трех случаях возникли злокачественные опухоли матки и в двух случаях — меланомы. Из-за малого количества имеющихся наблюдений роль ХТ в канцерогенезе первично-множественных злокачественных новообразований до конца не изучена и не оценена.

Диспансерное наблюдение пациентов со ЗГОЯ должно включать в себя сбор анамнеза, физикальное обследование и гинекологический осмотр, определение уровня опухолевых маркеров каждые 3 мес в течение 2 лет, каждые 6 мес в течение третьего года, а затем ежегодно до возможного прогрессирования.

Использование позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для оценки ответа опухоли на лечение или контрольного наблюдения пока не имеет доказательной базы и не рекомендуется при ЗГОЯ.

Сохранение фертильности при неэпителиальных опухолях яичников

Стремление сохранить фертильность не должно негативно влиять на эффективность проводимого противоопухолевого лечения. Большая часть литературы о фертильности посвящена случаям ЗГОЯ у молодых женщин.

После проведения ХТ у большинства молодых женщин со ЗГОЯ наступает ремиссия. Тем не менее успех такого лечения связан с возможными отсроченными побочными эффектами, обусловленными проводимой терапией, среди которых одним из самых важных является снижение фертильности. Вероятность возникновения аменореи, индуцированной ХТ, зависит от способа введения ХТ, суммарной дозы препарата и продолжительности терапии. В целом цисплатин считается лишь умеренно гонадотоксичным; прослеживаемая взаимосвязь между повышенными суммарными дозами цисплатинсодержащей ХТ и снижением функции яичек была доказана у мужчин с герминогенной опухолью [25]. В недавно опубликованной работе Solheim и соавт. продемонстрирован аналогичный дозозависимый риск дисфункции яичников у женщин [12]. Также сообщается, что суммарная вероятность наступления беременности после лечения была значительно выше у женщин, которые не получали адъювантной терапии или прошли не более трех курсов цисплатинсодержащей ХТ по сравнению с теми, у кого было более трех курсов послеоперационной ХТ. Кроме того, восстановление менструации и овуляции зависит от возраста: чем моложе пациентка, тем больше резерв ооцитов после ХТ [35]. Уровень бесплодия среди женщин, пытающихся забеременеть после ЗГОЯ, составляет 5–10% [19, 36], что практически сравнимо с показателем в соответствующей возрастной группе женщин в общей популяции [37]. Тем не менее криоконсервирование ооцитов является вариантом выбора для пациенток, которым предстоит проведение ХТ. Рекомендуется отложить противоопухолевое лечение и создать условия для стимуляции овуляции и аспирации ооцитов [38, 39]. По мере возможности до криоконсервации полученные

ооциты должны быть оплодотворены *in vitro* донорской спермой, предлагаемой одиноким пациенткам [40]. Эти замороженные эмбрионы могут быть использованы для зачатия, если возникнет связанная с ХТ недостаточность функции яичников. Другой подход — контролируемая гиперстимуляция яичников с последующей криоконсервацией ооцитов через 12 мес после окончания ХТ. Однако вследствие редкости ЗГОЯ накопленный опыт практического применения данного метода ограничен.

Появляется все больше доказательств эффективности использования агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов с целью снижения частоты возникновения преждевременной недостаточности яичников у больных раком молочной железы после ХТ [38, 39]. Тем не менее нет каких-либо доказательств подобного эффекта этого метода при опухолях других локализаций и тем более в случае таких редких новообразований [41].

Заместительная гормональная терапия и контрацепция

У пациенток с ятрогенной менопаузой обычно наблюдается более выраженная симптоматика по сравнению с пациентками в естественной менопаузе, в основном из-за внезапного прекращения выработки гормонов яичников в более молодом возрасте. В этой области GOG провела анализ, оценивающий качество жизни, а также репродуктивные и психосоциальные характеристики пациенток после лечения ЗГОЯ по сравнению с контрольной группой [42]. При медиане наблюдения 10,2 года не выявлено каких-либо серьезных соматических заболеваний по сравнению с контрольной группой. Единственное различие заключалось в более высоких показателях регистрации случаев гипертонии, гиперхолестеринемии и потери слуха. Из хронических заболеваний пациентки, перенесших лечение ЗГОЯ, чаще сообщали об онемении, шуме в ушах и симптомах Рейно. Несмотря на стойкость некоторых побочных эффектов, в целом качество жизни излеченных пациенток не отличается от таковой в контрольной группе.

Заместительная гормонотерапия при ЗГОЯ имеет огромное значение; большинство случаев встречаются среди молодых женщин репродуктивного возраста, которые могут вступить в менопаузу в результате радикального лечения, и их организм будет находиться в состоянии дефицита эстрогенов в течение нескольких десятилетий. Симптомы ятрогенной менопаузы обычно более выражены по сравнению с естественной менопаузой из-за внезапного прекращения выработки гормонов яичников, более молодого возраста и дополнительных физических и психологических симптомов, связанных с противоопухолевой терапией [43, 44].

Заместительная гормонотерапия является эффективным методом лечения, используемым в основном для лечения вазомоторных симпто-

мов, плохого настроения, сексуальной дисфункции и урогенитальных симптомов, возникающих после менопаузы. Более того, она может значительно облегчить физические и психологические симптомы и в конечном итоге улучшить качество жизни онкологических больных.

Заключение

Стандартом лечения ЗГОЯ является односторонняя аднексэктомия с последующим проведением химиотерапии по схеме ВЕР. В случае незрелой высокодифференцированной тератомы IA и дисгерминомы IA стадия дальнейшая адьювантная ХТ после адекватного хирургического стадирования не требуется. Химиотерапия по схеме ВЕР является «золотым стандартом» первой линии химиотерапии при ЗГОЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gatta G., van der Zwan J.M., Casali P.G. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe // *Eur J Cancer*. 2011;47:2493–2511.
2. Prat J. Ovarian sex cord-stromal and steroid cell tumors (Chapter 28) // In: Mutter G.L., Prat J. (eds.). *Pathology of the Female Reproductive Tract*, 3rd edition. — Edinburgh: Churchill Livingstone (Elsevier), 2014.
3. Олимов Б.П., Стрельцова О.Н., Паниченко И.В., Панов В.О., Жордания К.И., Тюрин И.Е. Лучевые методы диагностики опухолей придатков матки // *Онкогинекология*. — 2018. — № 4. — С. 39–49.
4. Абашии С.Ю., Аникеева О.Ю., Головин П.С., Иванников В.В. Клинические аспекты ПЭТ/КТ-диагностики опухолей репродуктивной системы // *Онкогинекология*. — 2015. — № 3. — С. 66–74.
5. Gershenson D.M. Current advances in the management of malignant germ cell and sex cord-stromal tumors of the ovary // *Gynecol Oncol*. 2012;125:515–517.
6. Никогосян С.О., Кадагидзе З.Г., Шелепова В.М. и др. Современные методы иммунодиагностики злокачественных новообразований яичников // *Онкогинекология*. — 2014. — № 3. — С. 49–54.
7. Prat J., Cao D., Carinelli S., et al. Teratoma (Chapter 1: Tumours of the ovary) / In: Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. (eds). *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*, 4th edition // IARC: Lyon, 2014. — P. 57–62.
8. Prat J., Cao D., Carinelli S., et al. Monodermal teratomas and somatic-type tumours arising from a dermoid cyst (Chapter 1: Tumours of the ovary) / In: Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. (eds). *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*, 4th edition. // IARC: Lyon, 2014. — P. 63–66.
9. O'Connor D.M., Norris H.J. The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading // *Int J Gynecol Pathol*. 1994;13:283–289.
10. Голубцова Н.В., Барышникова М.А. Маркеры стволовых опухолевых клеток рака яичника // *Онкогинекология*. — 2016. — № 4. — С. 18–25.
11. Prat J. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum // *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124:1–5.
12. Solheim O., Kaern J., Tropé C.G., et al. Malignant ovarian germ cell tumors: presentation, survival and second cancer in a population based Norwegian cohort (1953–2009) // *Gynecol Oncol*. 2013;131:330–335.
13. Mangili G., Sigismondi C., Gadducci A., et al. Outcome and risk factors for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study // *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21:1414–1421.
14. de la Motte Rouge T., Pautier P., Genestie C., et al. Prognostic significance of an early decline in serum alpha-fetoprotein during chemotherapy for ovarian yolk sac tumors // *Gynecol Oncol*. 2016;142:452–457.

15. Чекини Д.А., Трякин А.А., Федянин М.Ю. и др. Факторы прогноза и эффективность лечения злокачественных герминогенных опухолей яичников // Онкогинекология. — 2017. — № 2. — С. 52–63.
16. Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K., et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis // *J Clin Oncol*. 2002;20:1248–1259.
17. Mangili G., Sigismondi C., Lorusso D., et al. The role of staging and adjuvant chemotherapy in stage I malignant ovarian germ cell tumors (MOGTs): the MITO-9 study // *Ann Oncol*. 2017;28:333–338.
18. Billmire D., Vinocur C., Rescorla F., et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an Intergroup study // *J Pediatr Surg*. 2004;39:424–429.
19. Matei D., Brown J., Frazier L. Updates in the management of ovarian germ cell tumors // *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013; e210.
20. Low J.J., Perrin L.C., Crandon A.J., Hacker N.F. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases // *Cancer*. 2000;89:391–398.
21. Brown J., Friedlander M., Backes F.J., et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) consensus review for ovarian germ cell tumors // *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9 Suppl 3):48–54.
22. Billmire D.F., Cullen J.W., Rescorla F.J., et al. Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage I ovarian germ cell tumors: report from the Children's Oncology Group // *J Clin Oncol*. 2014;32:465–470.
23. Dark G.G., Bower M., Newlands E.S., et al. Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors // *J Clin Oncol*. 1997;15:620–624.
24. Vazquez I., Rustin G.J. Current controversies in the management of germ cell ovarian tumours // *Curr Opin Oncol*. 2013;25:539–545.
25. Pectasides D., Pectasides E., Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary // *Cancer Treat Rev*. 2008;34:427–441.
26. Young R.H., Oliva E., Scully R.E. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases // *Am J Surg Pathol*. 1994;18:1102–1116.
27. Williams S.D. Current management of ovarian germ cell tumors // *Oncology (Williston Park)*. 1994;8:53–60.
28. Williams S.D., Kauderer J., Burnett A.F., et al. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a trial of the Gynecologic Oncology Group // *Gynecol Oncol*. 2004;95:496–499.
29. Loehrer P.J. Sr, Lauer R., Roth B.J., et al. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide // *Ann Intern Med* 1988;109:540–546.
30. Einhorn L.H. Chemotherapeutic and surgical strategies for germ cell tumors // *Chest Surg Clin N Am*. 2002;12:695–706.
31. Reddy Ammakkanavar N., Matei D., Abonour R., Einhorn L.H. High-dose chemotherapy for recurrent ovarian germ cell tumors // *J Clin Oncol*. 2015;33:226–227.
32. Manchana T., Ittiwut C., Mutirangura A., Kavanagh J.J. Targeted therapies for rare gynaecological cancers // *Lancet Oncol*. 2010;11:685–693.
33. Chi E.A., Schweizer M.T. Durable response to immune checkpoint blockade in a platinum-refractory patient with nonseminomatous germ cell tumor // *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15:e855–e857.
34. Allen J.C., Kirschner A., Scarpato K.R., Morgans A.K. Current management of refractory germ cell tumors and future directions // *Curr Oncol Rep*. 2017;19:8.
35. Gershenson D.M. Treatment of ovarian cancer in young women // *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55:65–74.
36. Morice P., Pautier P., Fanchin R., et al. Therapy Insight: fertility in women after cancer treatment // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3:819–826.
37. Tomao F., Peccatori F., Del Pup L., et al. Special issues in fertility preservation for gynecologic malignancies // *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;97:206–219.
38. Павлова М.Н., Корнилов Н.В. Возможности современных вспомогательных репродуктивных технологий для сохранения фертильности у пациенток с онкологическими заболеваниями // Онкогинекология. — 2018. — № 2. — С. 4–10.
39. Краснополянская К.В., Назаренко Т.А., Балахонцева О.С. Сохранение репродуктивной функции у женщин с онкологическими заболеваниями (клиническая лекция) // Онкогинекология. — 2012. — № 3. — С. 66–73.
40. Tewari K.S., Di Saia P.J. Ovulatory failure, fertility preservation and reproductive strategies in the setting of gynecologic and non-gynecologic malignancies // *Eur J Gynaecol Oncol*. 2006;27:449–461.
41. Lambertini M., Ceppi M., Poggio F., et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies // *Ann Oncol*. 2015;26:2408–2419.

Опухоли придатков матки

42. *Champion V., Williams S.D., Miller A., et al.* Quality of life in long-term survivors of ovarian germ cell tumors: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol Oncol.* 2007;105:687–694.

43. *Паянцди Ю.Г., Жордания К.И.* Менопаузальная гормональная терапия. Онкологические риски // *Онкогинекология.* — 2015. — № 2. — С. 41–49.

44. *Dykewicz C.A.* Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients // *Clin Infect Dis.* 2001;33:139–144.

АВТОРЫ

Дмитриев Вадим Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением химиотерапии № 2, ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер», 308001, г. Белгород, ул. Куйбышева, 1, e-mail: vadd@mail.ru

Dmitriev Vadim N., MD, the associate professor managing office of chemotherapy No. 2, OGBUZ “The Belgorod oncological clinic”, 308001, Belgorod, st. of Kuibyshev, 1, e-mail: vadd@mail.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Dobrohotova Ulia E., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., head of the Department of obstetrics and gynecology, medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Ostrovityanova st., 1, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Мухина Татьяна Сергеевна, кандидат медицинских наук, заместитель начальника по диагностике ОГБУЗ «Белгородское патологоанатомическое бюро», 308007, г. Белгород, ул. Некрасова, 8/9, к. 10, e-mail: mukhina.tatiana2011@yandex.ru

Mukhina Tatyana S., the candidate of medical sciences, the deputy chief on diagnostics of OGBUZ “The Belgorod oncological clinic”, 308007, Belgorod, Nekrasov st., 8/9, k. 10, e-mail: mukhina.tatiana2011@yandex.ru

Шевчук Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: oncogyn@live.ru

Shevchuk Aleksei S., PhD., head of the Department of combined and radiological methods of treatment of oncogynecological diseases, Blokhin Cancer Research Center, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: oncogyn@live.ru

Сыромятникова Анастасия Александровна, ординатор специальности «Онкология», аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: anastasiaaa_21@mail.ru

Syromiatnikova Anastasiia A., Oncology resident, postgraduate student of Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “The Belgorod oncological clinic”, 308015, Belgorod, ul. Pobedy, 85, e-mail: anastasiaaa_21@mail.ru

Кошурников Асан Юрьевич, кандидат медицинских наук, ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 115088, Москва, Шарикоподшипниковская улица, 9, e-mail: sic4@ya.ru

Koshurnikov A.Yu., PhD., State Budgetary Institution “Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Moscow Department of Health”, 115088, Moscow, Sharikopodshipnikovskaya st., 9, e-mail: sic4@ya.ru

Жернаков Евгений Владиславович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: zhernakov@bsu.edu.ru

Zhernakov Evgenij V., PhD., Associate Professor of Obstetrics and Gynecology department, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “The Belgorod oncological clinic”, 308015, Belgorod, ul. Pobedy, 85, e-mail: zhernakov@bsu.edu.ru