

РЕЗЕКЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ РЕЦИДИВНЫХ ГРАНУЛЕЗОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЯХ ЯИЧНИКОВ

**А.Н. Поляков¹, Ю.И. Патютко¹, А.Ю. Сыскова², И.А. Покатаев³,
О.В. Чистякова¹, М.С. Саакян¹, М.М. Магомедов¹, С.А. Суханов⁴,
И.С. Проскуряков¹, Х.А. Сулейманова¹, Д.В. Подлужный¹**

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ, Москва

² Кафедра онкологии и лучевой терапии лечебного факультета

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

³ ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница ДЗ Москвы», Москва

⁴ БУЗ Удмуртской Республики «Республиканский клинический онкологический диспансер имени С.Г. Примушко Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», Ижевск

Цель исследования. Обобщить данные литературы, посвященные резекции печени при рецидивных гранулезноклеточных опухолях (ГКО), сопоставить с собственными результатами, определить целесообразность резекции печени при рецидивах ГКО.

Материалы и методы. Ретроспективному анализу подвергнуты истории болезни пациенток, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2003 г. по 2020 г. Критерии включения: морфологически доказанная ГКО, рецидив с поражением печени и с возможностью резекции печени, по данным инструментального обследования.

Результаты. В исследование ретроспективно включены 9 пациенток с рецидивами ГКО яичников взрослого типа с поражением печени, по поводу чего двум из них выполнены анатомические резекции, остальным — атипичные ($n = 7$). Непосредственно перед резекцией печени 5 пациенткам проведена химиотерапия. Более одного метастаза в печени диагностировано у 3 пациенток. Поражение печени было, как минимум, вторым рецидивом ГКО во всех случаях. Выполнение резекции диафрагмы единым блоком с резекцией печени потребовалось 5 пациенткам. Вмешательство на внепеченочных метастазах осуществлено в семи случаях. В одном случае операция носила характер R1, еще в одном — R2.

У всех пациенток с резекцией диафрагмы выявлен реактивный гидроторакс ($N = 5$), в одном случае — в сочетании с пневмотораксом, что потребовало дренирования плевральной полости. При гистологическом исследовании лечебный патоморфоз первой степени выявлен у одной пациентки из пяти, получавших предоперационную химиотерапию.

Послеоперационное обследование, включающее ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, проводили каждые 3 мес, а мониторинг уровня ингибина В в сыворотке крови — через 1 мес после резекции, а затем каждые 3 мес.

Медиана времени до прогрессирования (ВДП) составила 15 мес, медиана общей выживаемости (ОВ) достигла 56 мес. Две пациентки после резекции печени подверглись повторным вмешательствам по поводу рецидивов ГКО.

Заключение. Согласно источникам мировой литературы, где описано всего 18 пациенток, которым были выполнены резекции печени по поводу рецидивов ГКО, хирургическое лечение в подобных клинических ситуациях оправданно. Это позволяет нивелировать симптомы заболевания при низком уровне послеоперационных осложнений, а также достичь удовлетворительных отдаленных результатов: на момент публикации сообщений 12 пациенток были живы в срок от 10 до 168 мес, у 6 — отдаленные результаты достоверно не прослежены. В нашем исследовании ($n = 9$) пятилетняя ОВ составила 45,7%, медиана ОВ — 56 мес, что соответствует данным мировой литературы. Послеоперационное обследование с обязательным контролем уровня ингибина В показано с целью раннего выявления рецидива. Также необходима разработка новых, более эффективных схем системной терапии, которые можно использовать как самостоятельный метод лечения, так и в качестве дополнительной опции после хирургического вмешательства при рецидивных ГКО яичников.

Ключевые слова: гранулезоклеточная опухоль, рецидив, поражение печени, резекция печени, ингибин В.

LIVER RESECTION IN RECURRENT OVARIAN GRANULOSA CELL TUMORS

A.N. Polyakov¹, Yu.I. Patyutko¹, A.Yu. Syskova², I.A. Pokataev³,
O.V. Chistyakova¹, M.S. Saakyan¹, M.M. Magomedov¹, S.A. Sukhanov⁴,
I.S. Proskuryakov¹, Kh.A. Suleymanova¹, D.V. Podluznniy¹

¹ Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² Chair of Oncology and Radiation Therapy of the Faculty of Medicine of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

³ State Budgetary Healthcare Enterprise «State Clinical Oncological Hospital № 1 of the Department of Healthcare of Moscow», Moscow

⁴ «Republican Clinical Oncological Dispensary named after S.G. Primushko of the Ministry of Healthcare of Udmurt Republic», Izhevsk

Objective of the study is to summarize the literature data on the liver resection in recurrent ovarian granulosa cell tumors (GCT), compare them with our own results, to determine the feasibility of liver resection in recurrent ovarian granulosa cell tumors (GCT).

Materials and Methods. A retrospective analysis of medical records of patients, who had undergone treatment at Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation for the period from 2003 to 2020, was carried out. Inclusion criteria were morphologically verified ovarian granulosa cell tumor; recurrence with liver involvement and with the possibility of liver resection, the findings of instrumental examination.

Results. 9 patients with recurrent ovarian granulosa cell tumors (GCT) of adult type with liver involvement were included into the study retrospectively, two of them had undergone anatomical liver resection, the rest — atypical resection (n=7). Five patients had received chemotherapy just prior to resection. More than one metastasis had been diagnosed in 3 patients. Liver spread had been, at a minimum, the second recurrence of ovarian granulosa cell tumor (GCT) in all the cases. 5 patients had required performing of en bloc diaphragm resection with liver resection. Intervention on extrahepatic metastases had been carried out in 7 cases. One case had been coded as R1 resection, and another case — as R2.

Reactive hydrothorax had been identified in all patients with diaphragm resection (N = 5). In one case — in combination with pneumothorax, that had required drainage of the pleural space. Histological examination had revealed post-treatment pathologic changes of Grade I in 1 patient of 5 who had received preoperative (neoadjuvant) chemotherapy.

Post-operative examination including ultrasound imaging of the abdomen and pelvis had been performed every three months, and monitoring of inhibin B level in blood serum — one month after the resection, and later — every three months.

Median time to progression (MTTP) made up 15 months, median overall survival (MOS) reached 56 months. Two patients after liver resection underwent repeat surgical intervention for the recurrence of ovarian granulosa cell tumor (GCT).

Conclusion. According to international literature sources that reported on a total of 18 patients who had undergone liver resection for recurrent ovarian granulosa cell tumor (GCT), surgical treatment in similar clinical situations is justified. It permits to mitigate symptoms of the disease at a low postoperative complication rate, as well as to achieve satisfactory long-term outcomes — at the time of publication of the reports — 12 patients lived for 10 to 168 months, in 6 patients long-term results were not conclusively tracked and investigated. In our study (n = 9) 5-year overall survival was 45,7%, median overall survival — 56 months, that is consistent with international literature data. Postoperative examination with mandatory inhibin B level control is indicated for an early detection of recurrence. The development of novel, more effective systemic treatment regimens that can be used both as stand-alone treatment method and as supplementary treatment option after surgical intervention for recurrent ovarian granulosa cell tumor (GCT) is required.

Keywords: granulosa cell tumor, recurrence, liver involvement, liver resection, inhibin B.

Введение

Гранулезоклеточные опухоли яичников (ГКО) — наиболее частые опухоли стромы полового тяжа, встречаются в 3–5% наблюдений среди всех злокачественных новообразований яичников. Чаще всего, в 95% наблюдений, встречается взрослый тип, пик заболеваемости

приходится на пери- и постменопаузу (50 лет), ювенильный тип встречается у 5% пациентов. Преобладает одностороннее поражение яичников. Двустороннее наблюдается не чаще 5%. Эти опухоли характеризуются гормональной активностью с преобладанием продукции эстрогенов, что приводит к гиперпролифи-

рации эндометрия, клинически это зачастую проявляется маточными кровотечениями. Тянувшие и даже острые боли — также нередкий симптом ГКО.

Основное лечение при впервые выявленной ГКО — хирургическое. При I стадии заболевания и желании пациентки сохранить детородную функцию объем оперативного вмешательства может быть ограничен односторонней аднексэктомией и удалением большого сальника, биопсией брюшины и контралатерального яичника. Тазовую и парааортальную лимфаденэктомию выполняют только при наличии увеличенных лимфатических узлов. Для женщин в менопаузе при любой стадии, а также у женщин детородного возраста при II стадии и выше показаны пангистерэктомия, удаление большого сальника и, если это необходимо, резекция других пораженных органов. Химиотерапия показана в нерезектабельных случаях, а также в качестве адъювантной терапии при ГКО, начиная со II стадии и выше. Наиболее часто применяемым лекарственным лечением признана химиотерапия по схеме ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин). Альтернативным лечением может применяться комбинация производных платины и паклитаксела. Кроме того, послеоперационное лечение назначается при I стадии при наличии факторов высокого риска прогрессирования: выход опухоли за пределы капсулы, высокий митотический индекс, размер опухоли более 10 см, повреждение капсулы опухоли во время операции. Изучается влияние гормональной терапии, в первую очередь, при прогрессировании после проведенной химиотерапии [1].

Резекция печени при ее технической возможности и функциональной переносимости является стандартной опцией при первичном раке печени, а также при метастазах колоректального рака, нейроэндокринных и герминогенных опухолей. Большой практический интерес представляет рассмотрение подобных операций у больных с поражением печени метастазами опухолей различного морфологического строения, в том числе и при ГКО [2].

В литературе мало сообщений, посвященных лечению рецидивов ГКО с поражением

печени. И в этих статьях, как правило, описываются единичные подобные клинические наблюдения, либо большие ГКО с поражением печени рассматриваются в общей группе с пациентами, у которых выявлены метастазы в печени, в том числе и при других типах опухолей [3–8].

Для ГКО при прогрессировании характерно поражение брюшины, которая кроме того, покрывает и печень, с последующей инфильтрацией капсулы и паренхимы органа. Гематогенные внутripеченочные метастазы развиваются крайне редко. При наличии внепеченочных имплантационных метастазов оправданы симультантные операции по их удалению; помимо атипичных резекций печени многие авторы рекомендуют выполнять при необходимости обширные резекции печени, отмечая при этом благоприятный исход [3, 4, 9, 10]. Как правило, интервал между операцией на первичном очаге и резекцией печени составляет много лет [4, 10]. При невозможности выполнения полной циторедукции оправданы вмешательства, направленные на максимальное удаление опухоли, особенно при наличии симптомов [10].

Материалы и методы

В основе работы — ретроспективный анализ данных о пациентках, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2003 г. по 2020 г. Критерии включения: морфологически доказанная ГКО, рецидив с поражением печени по данным инструментального обследования, техническая возможность осуществить резекцию печени и, при необходимости, удалить внепеченочные проявления рецидива, по данным методов визуализации. Для статистического анализа использовалась программа GraphPadPrism 6, кривые дожития строились по методу Каплана–Мейера.

Результаты

Оперированы 16 пациенток с подозрением на метастазы ГКО в печени. У 7 больных метастазы ГКО в печени не подтвердились. У 4 из них были удалены метастазы по париетальной брюшине, при этом связи узлов с органом

отмечено не было. В двух других случаях морфологическое исследование образований в печени опухолевой патологии не выявило. В одном случае был установлен диагноз простая киста печени, а в другом — фокальная нодулярная гиперплазия. Еще в одном наблюдении при иммуногистохимическом исследовании диагностирован метастаз опухоли клеток Сертоли–Лейдинга. В остальных случаях ($n = 9$) подтверждено поражение печени метастазами ГКО яичника взрослого типа. Медиана возраста на момент операции на печени составила 51 год, на момент операции по поводу первичной опухоли — 33 года. У 7 пациенток была диагностирована I стадия заболевания (Ic — в пяти случаях, Ia — в двух; TNM классификация злокачественных опухолей, 8-я редакция), II и III стадии — в двух других наблюдениях. Двум пациенткам выполнены аднексэктомия, оментэктомия, 5 пациенткам — пангистерэктомия, оментэктомия, еще в двух случаях выполнена ампутация матки с односторонней аднексэктомией, резекцией большого сальника.

В двух случаях установлен высокозлокачественный вариант ГКО, еще в двух — промежуточный, в одном степень злокачественности не указана. В остальных четырех наблюдениях выявлена низкая степень злокачественности. Адьювантная химиотерапия после первичной операции проведена 5 пациенткам (5 курсов по схеме циклофосфан, доксорубин, цисплатин; 5 курсов — циклофосфан и цисплатин; 3 курса — циклофосфан, метотрексат, фторурацил, в двух случаях химиотерапия проведена без указания схемы, соответственно — 4 и 5 циклов).

Медиана времени от вмешательства на первичном очаге до первого прогрессирования составила 61 мес (min 8, max 216). Интервал между операциями составил 156 мес (min 52, max 288). Все пациентки перенесли промежуточные операции (от одной до трех) по удалению имплантационных метастазов по брюшине, 8 пациенткам проводилась химиотерапия (от одной до четырех линий), гормонотерапия проведена 5, лучевая терапия — 1 пациентке. Непосредственно перед резекцией печени 5 па-

циенток получили химиотерапию и/или гормонотерапию, лишь у одной отмечено уменьшение опухолевых узлов в рамках стабилизации после 5 курсов химиотерапии по схеме ВЕР.

Медиана времени от последнего хирургического вмешательства по поводу рецидива ГКО до выявления метастаза в печени составила 14 мес (min 4, max 58). Для уточнения объема операции (как на печени, так и на внепеченочных узлах) в последнее время проводится магнитно-резонансная томография (МРТ, $n = 4$) органов брюшной полости и малого таза, ранее чаще использовалась рентгеновская компьютерная томография (РКТ, $n = 5$). Цитологическая верификация метастаза ГКО в печени получена в четырех случаях, еще в одном препарате выявлена картина, подозрительная на принадлежность к опухоли без уточнения морфологии. Медиана содержания ингибина В в сыворотке крови составила 178 пг/мл (min 135, max 278, норма 0–6 пг/мл). Уровень маркера СА 12–5 был незначительно повышен (60 Ед/мл) в одном случае, в остальных находился в пределах референсных значений (7–22 Ед/мл, норма 0–35 Ед/мл).

Осуществлено 9 экономных резекций печени, при этом преобладали неанатомические ($n = 7$). В трех случаях удалено более одного метастаза из печени. Медиана размера наибольшего метастаза в печени составила 50 мм (min 5, max 170). Резекция диафрагмы единым блоком с резекцией печени выполнена в пяти случаях, в двух из них — в сочетании с резекцией паранефральной клетчатки. Кроме того, в семи случаях потребовалось вмешательство на внепеченочных метастазах. Медиана количества удаленных узлов (печеночных и внепеченочных) составила 5 (min 1, max 13). В одном случае выполнена R2-резекция (оставлены множественные метастазы по брюшине париетальной и висцеральной брюшины около 1–2 мм). Медиана времени операции составила 150 мин (min 130, max 340), кровопотеря — 1300 мл (min 50, max 3000). Гемотранфузия потребовалась 3 пациенткам. Учитывая экономный объем операции на печени, столь значительные кровопотеря и время операции связаны, в первую очередь, с удалением

внепеченочных метастазов, а также с трудностями при рассечении рубцов и спаек — последствий предыдущих вмешательств.

При патоморфологическом исследовании в 5 случаях отмечено врастание опухоли в паренхиму печени, у остальных пациенток выявлено поражение капсулы печени без убедительного распространения на паренхиму ($n = 4$). В одном наблюдении по краю резецированного с печенью фрагмента диафрагмы выявлены злокачественные клетки (R1-резекция). Слабо выраженный лечебный патоморфоз после проведенной перед резекцией печени системной терапии отмечен у 1 пациентки. Высокозлокачественный вариант ГКО в метастазах выявлен у 3 пациенток, еще у 2 — умеренно злокачественный вариант. Низкая степень злокачественности отмечена в 4 случаях. У 3 пациенток митотический индекс, который определяли по количеству митозов на 10 полей зрения при 400-кратном увеличении, оказался менее 3, в остальных случаях ($n = 6$) — 4 и выше.

Осложнение в виде реактивного гидроторакса выявлено у 5 пациенток — у всех, которым выполнена резекция диафрагмы, в одном случае — в комбинации с пневмотораксом, для чего потребовалось дренирование плевральной полости.

Послеоперационное наблюдение включало ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и малого таза каждые 3 мес, рентгенография органов грудной клетки — 1 раз в год, а также исследование уровня ингибина В сыворотки крови — через 1 мес после операции, затем раз в 3 мес.

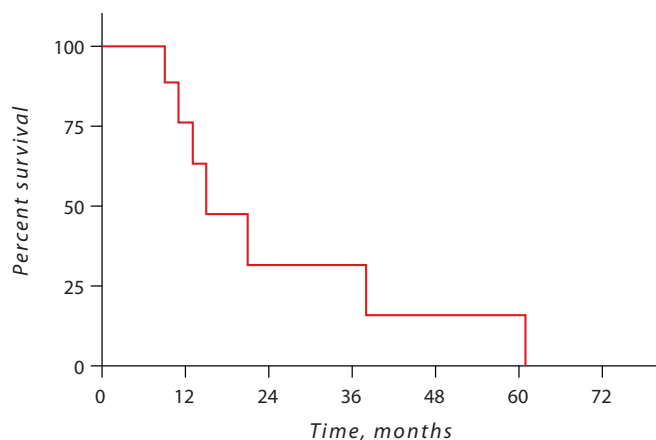


Рис. 1. Время до прогрессирования заболевания после резекции печени

Медиана содержания ингибина В в сыворотке крови через 1 мес после вмешательства на печени составила 17 пг/мл (min 10, max 56, норма 0–6 пг/мл).

Медиана времени наблюдения составила 33 мес (13–69).

В 7 случаях выявлено прогрессирование заболевания (оценивали по данным инструментального обследования). Медиана времени до прогрессирования составила 15 мес, пятилетняя выживаемость без прогрессирования — 15,8% (рис. 1). Стоит отметить, что у одной из пациенток с высоким послеоперационным уровнем маркера (56 пг/мл) прогрессирование ГКО выявлено менее чем через год.

Метастазы в печени выявлены у одной пациентки — в той же доле, но не в зоне предыдущей резекции. Выполнена правосторонняя гемигепатэктомия через 23 мес после предыдущего вмешательства на печени, также были удалены внепеченочные метастазы. Еще у одной пациентки выполнено удаление имплантационных метастазов по париетальной и висцеральной брюшине через 5 лет после вмешательства на печени. В остальных случаях ($n = 5$) при развитии рецидива заболевания проведено консервативное лечение.

Все больные нашего исследования пережили 2 года после резекции печени. 5 пациенток живы в настоящее время, 3 из них — с возвратом заболевания. Медиана общей выживаемости достигла 56 мес, пятилетняя выживаемость составила 45,7% (рис. 2).

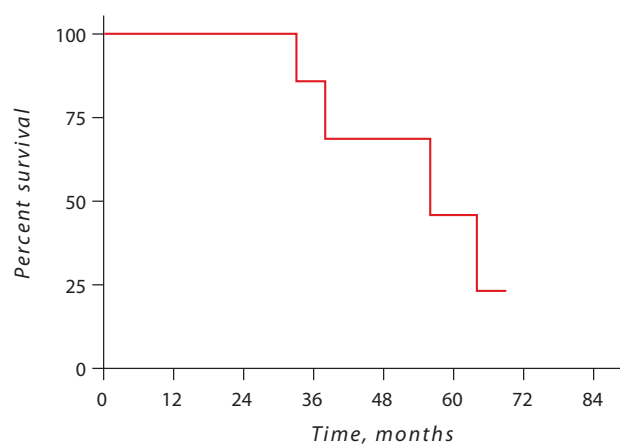


Рис. 2. Общая выживаемость больных (от момента резекции печени)

Обсуждение

Повторные операции по поводу внепеченочных метастазов ГКО широко применяются, при этом длительный безрецидивный период после предыдущей операции является критерием успеха повторного вмешательства [7, 8].

Накоплен опыт резекций печени по поводу метастазов опухолей, которые не относятся ни к раку толстой кишки, ни к нейроэндокринным опухолям. Интересна статья G. Abood с соавт. об исследовании, в которое включены 42 пациентки, подвергнутые резекции печени по поводу метастазов опухолей яичника различной природы, в том числе ГКО ($n = 1$). Получены хорошие отдаленные результаты, авторы делают выводы, что ряду пациенток с метастазами рака яичников в печени показано хирургическое вмешательство [2]. Исходя из того, что ГКО характеризуются более медленным течением, чем рак яичников, а достижения системной терапии этой нозологии достаточно скромны, повторные циторедуктивные вмешательства в случае рецидива ГКО с вовлечением печени вполне оправданны.

При подозрении на рецидив ГКО помимо стандартных методов обследования, включая УЗИ, МРТ, РКТ, в последнее время широко используется исследование концентрации ингибина В в сыворотке крови, что служит самым информативным предиктором прогрессирования [1]. Это нашло подтверждение и в нашей работе: повышения уровня маркера при рецидиве и снижение его после резекции печени, а также быстрое, менее чем за год, развитие повторного рецидива при значительном повышении маркера в пострезекционном периоде. При затруднении в установлении метастатического поражения печени возможно морфологическое исследование биоптата. S.Z. Ali с соавт. предлагают производить чрескожную биопсию печени с последующим цитологическим исследованием, в том числе с окраской на ингибин [11]. Диагностическая лапароскопия может быть применена для оценки распространенности заболевания, а также для взятия материала с последующим морфологическим исследованием [4].

Результаты хирургического лечения достаточно сложно корректно оценить по публикациям, которые описывают отдельные клинические случаи или их серии и, как правило, не отображают длительный, более 3 лет, период наблюдения (табл. 1).

Тем не менее можно сделать вывод, что подобные операции оправданны: летальных случаев не отмечено, уровень осложнений — приемлемый, а безрецидивный период — длительный, как правило, более года. Высокая общая выживаемость в исследованиях с доступной информацией по этому показателю позволяет надеяться на удовлетворительные результаты при выполнении подобных вмешательств [3, 4, 11, 14]. Кроме того, после выполнения операции ряд пациентов избавляется от симптомов заболевания: боли, интоксикации, кровотечения, признаков хронической кишечной непроходимости [13].

Данные литературы подтверждаются собственными результатами авторов статьи. Несмотря на небольшое время до прогрессирования, медиана продолжительности жизни в настоящем исследовании достигла 56 мес. Стоит учесть, что у всех пациенток до резекции печени были осуществлены вмешательства на органах брюшной полости и малого таза по поводу метастазов ГКО, т.е. поражение печени было, как минимум, вторым рецидивом. Также обращает на себя внимание, что лишь 2 пациентки были с изолированным поражением печени на момент ее резекции, у большинства ($n = 7$) также было выявлено внепеченочное распространение.

Послеоперационное наблюдение с применением как методов визуализации, так и маркеров позволяет в ряде случаев выявить рецидивы на стадиях возможной резектабельности. В нашем исследовании в одном случае повторная резекция печени в объеме правосторонней гемигепатэктомии выполнена через 2 года после резекции VII сегмента печени. Еще в одном случае выполнено удаление имплантационных метастазов по висцеральной и париетальной брюшине. На момент подготовки материалов к публикации обе пациентки живы спустя 12 и 8 мес после последнего вмешательства.

Данные литературы (клинические случаи и серии случаев), посвященной резекции печени по поводу метастазов ГКО, и собственные данные

Автор, год публикации	Случай	Операция на печени	Осложнения	ВДП (мес)	Рецидив	ОВ (мес)	Смерть
G. Rodriguez 1996 [12]	1	ПГГЭ	Печеночная недостаточность	9	Нет*	9	Да
S.Z. Ali 1997 [11]	2	Резекция SVII	Нет	12	Да	48	Нет
K.D. Crew 2005 [13]	3	ПГГЭ	Нет	–	–	–	–
J.T. Lordan 2007 [10]	4	РППГЭ	Нет	12	Нет	12	Нет
T.K.Madhuri 2010 [3]	5	ПГГЭ	Нет	36	Нет	36	Нет
	6	ПГГЭ	Нет	36	Нет	36	Нет
	7	SII, SVI, SVII	Уретеро-вагинальный свищ	24	Нет	24	Нет
T.C. Chua 2011 [14]	8	Резекция	Нет данных	30	Да	95	Нет
	9	ПГГЭ	Нет данных	10	Нет	10	Нет
A. Andreou 2012 [15]**	10–14	Нет данных	27% на всю группу**	**		**	
F. Fujita 2015 [4]	15	РППГЭ	Нет	Подозрение		168	Нет
S. Yu 2015 [16]	16	SV–VI (en-bloc)	Нет	12	Нет	12	Нет
M.J. Antony, 2017 [5]	17	SVII	Пневмоторакс	32	Да	44	Нет
I. Koganezava 2020 [9]	18	РППГЭ	Нет	15	Нет	15	Нет
Исследование авторов статьи 2020	19–27	Экономные	55,6%	15 медиана	N = 7	56 медиана	N = 4

* Подтверждено на аутопсии через 9 мес (причина смерти — инсульт).

** Непосредственные и отдаленные данные представлены по всем пациентам с метастазами опухолей органов, относящихся к эндокринной системе (n = 51); помимо 5 пациенток с метастазами ГКО, в исследование включены пациенты с метастазами рака яичка (N = 9), щитовидной железы (N = 11) и надпочечника (N = 26). Летальность в общей группе составила 2%, но среди пациенток с метастазами ГКО летальности не отмечено (умер один пациент с метастазом адрено-кортикального рака), осложнения — 27%, пятилетнее ВДП — 37%, пятилетняя ОВ достигла 58%.

ПГГЭ — правосторонняя гемигепатэктомия; РППГЭ — расширенная правосторонняя гемигепатэктомия; S — резекция указанного/указанных сегмента/сегментов печени.

В пользу хирургических подходов к лечению свидетельствуют и скромные данные по эффективности системной терапии при распространенной ГКО, особенно это касается второй и последующих линий химиотерапии. Авторы многоцентрового рандомизированного исследования, в которое было включено 60 пациенток с рецидивами опухолей стромы полового тяжа (преобладали ГКО, n = 52), ранее получивших препараты платины, указывают, что частота объ-

ективного ответа при химиотерапии паклитакселем составила 25%, а медиана времени без прогрессирования — 14 мес. Добавление бевацизумаба не улучшило отдаленные результаты [17]. На нашем опыте это также можно проследить: ни у кого из 5 пациенток с предоперационной системной терапией не отмечено противоопухолевого ответа, при морфологическом исследовании слабовыраженный патоморфоз выявлен лишь в одном случае.

Заключение

Учитывая медленный рост гранулезоклеточных опухолей и невысокую эффективность химиотерапии при изучаемой морфологии, резекция печени оправдана при рецидивах ГКО с поражением печени. Целесообразны, при необходимости, обширные резекции печени и вмешательства на внепеченочных метастазах. Это позволило получить хорошие результаты (10–168 мес ОВ в прослеженных случаях), а также избавить некоторых пациентов от хронической боли и других симптомов,

на что указывают изученные источники литературы.

В настоящем исследовании пятилетняя ОВ составила 45,7%, медиана ОВ — 56 мес, что подтверждает данные литературы. Своевременное обследование с использованием методов визуализации и маркеров (ингибин В) после резекции печени направлено на раннее выявление рецидива заболевания. Важен поиск новых препаратов и схем, эффективных при ГКО, в том числе — в качестве дополнительной терапии после резекции печени по поводу рецидивов ГКО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Colombo N., Parma G., Zanagnolo V., Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors // *J Clin Oncol*. 2007 Jul 10;25(20):2944–2951. doi: 10.1200/JCO.2007.11.1005. PMID: 17617526.
2. Abood G., Bowen M., Potkul R., Aranha G., Shoup M. Hepatic resection for recurrent metastatic ovarian cancer // *Am J Surg*. 2008 Mar;195(3):370–373; discussion 373. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.12.012. PMID: 18207130.
3. Madhuri T.K., Butler-Manuel S., Karanjia N., Taylor A. Liver resection for metastases arising from recurrent granulosa cell tumour of the ovary — a case series // *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010;31(3):342–344. PMID: 21077485.
4. Fujita F., Eguchi S., Takatsuki M., Kobayashi K., Kanetaka K., Ito M., Abe K., Kuroki T. A recurrent granulosa cell tumor of the ovary 25 years after the initial diagnosis: A case report // *Int J Surg Case Rep*. 2015;12:7–10. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.05.004. Epub 2015 May 7. PMID: 25979613; PMCID: PMC4485684.
5. Antony M.A., Pavithran K., Vijaykumar D.K., Sudheer O.V. Long-term survival following repeat liver resections in metastatic ovarian granulosa cell tumor: Case report with review of the literature // *South Asian J Cancer*. 2017 Apr-Jun;6(2):87–88. doi: 10.4103/2278–330X.208852. PMID: 28702418; PMCID: PMC5506821.
6. Margolin K.A., Pak H.Y., Esensten M.L., Doroshov J.H. Hepatic metastasis in granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer*. 1985 Aug 1;56(3):691–5. doi: 10.1002/1097-0142(19850801)56:3<691::aid-cnrcr2820560342>3.0.co;2-q. PMID: 3891073.
7. Wang P.H., Sun H.D., Lin H., Wang K.L., Liou W.S., Hung Y.C., Chiang Y.C., Lu C.H., Lai H.C., Chang T.C.; Taiwanese Gynecologic Oncology Group. Outcome of patients with recurrent adult-type granulosa cell tumors — a Taiwanese Gynecologic Oncology Group study // *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015 Jun;54(3):253–259. doi: 10.1016/j.tjog.2014.12.007. PMID: 26166336.
8. Zhao D., Zhang Y., Ou Z., Zhang R., Zheng S., Li B. Characteristics and treatment results of recurrence in adult-type granulosa cell tumor of ovary // *J Ovarian Res*. 2020 Feb 14;13(1):19. doi: 10.1186/s13048–020–00619–6. PMID: 32059683; PMCID: PMC7020364.
9. Koganezawa I., Tomita K., Nakagawa M., Ozawa Y., Kobayashi T., Sano T., Tsutsui R., Chiba N., Okimura A., Nakatsugawa M., Hirano H., Kawachi S. Right trisectionectomy for liver metastasis of granulosa cell tumor: a case report and literature review // *Surg Case Rep*. 2020 Jun 3;6(1):125. doi: 10.1186/s40792-020-00880-3. PMID: 32494954; PMCID: PMC7270424.
10. Lordan J.T., Jones R.L., Karanjia N.D., Butler-Manuel S. Debulking hepatectomy for an unusual case of a grade 1 stage 1 granulosa cell tumour of the ovary with late metastases // *Oncology*. 2007;72(1–2):143–144. doi: 10.1159/000111140. Epub 2007 Nov 16. PMID: 18025802.
11. Ali S.Z. Metastatic granulosa-cell tumor in the liver: cytopathologic findings and staining with inhibin // *Diagn Cytopathol*. 1998 Oct;19(4):293–297. doi: 10.1002/(sici)1097–0339(199810)19:4<293::aid-dc14>3.0.co;2-i. PMID: 9784996.
12. Rodríguez García J.I., González González J.J., García Flórez L.J., Floriano Rodríguez P., Martínez Rodríguez E. Hepatic metastases of granulosa cells tumour of the ovary // *HPB Surg*. 1996;10(1):55–57. doi: 10.1155/1996/13452. PMID: 9187554; PMCID: PMC2423825.
13. Crew K.D., Cohen M.H., Smith D.H., Tiersten A.D., Feirt N.M., Hershman D.L. Long natural history of recurrent granulosa cell tumor of the ovary 23 years after initial diagnosis: a case report and review of the literature // *Gynecol Oncol*. 2005 Jan;96(1):235–240. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.09.023. PMID: 15589608.
14. Chua T.C., Iyer N.G., Soo K.C. Prolonged survival following maximal cytoreductive effort for peritoneal metastases from recurrent granulosa cell tumor of the ovary // *J Gynecol Oncol*. 2011 Sep;22(3):214–217. doi: 10.3802/jgo.2011.22.3.214. Epub 2011 Sep 28. PMID: 21998767; PMCID: PMC3188723.

15. Andreou A., Brouquet A., Bharathy K.G., Perrier N.D., Abdalla E.K., Curley S.A., Glanemann M., Seehofer D., Neuhaus P., Vauthey J.N., Aloia T.A. Liver resection for liver metastases from nondigestive endocrine cancer: extrahepatic disease burden defines outcome // *Surgery*. 2012 Jun;151(6):851–859. doi: 10.1016/j.surg.2011.12.025. Epub 2012 Feb 4. PMID: 22306838; PMCID: PMC3880181.

16. Yu S., Zhou X., Hou B., Tang B., Hu J., He S. Metastasis of the liver with a granulosa cell tumor of the ovary: A case report // *Oncol Lett*. 2015 Feb;9(2):816–818. doi: 10.3892/ol.2014.2784. Epub 2014 Dec 9. PMID: 25621056; PMCID: PMC4301485.

17. Ray-Coquard I.L., Harter P., Lorusso D., Dalban C., Vergote I.B., Fujiwara K., Gladieff L., Lueck H.-J., Floquet A., Lesoin A.F., Schnelzer A., Pignata S., Selle F., Sehouli J., Brocard F., Mangili G., Pautier P., De Giorgi U., Provansal M., Heudel P.-E. Alienor/ENGOT-ov7 randomized trial exploring weekly paclitaxel (wP) + bevacizumab (bev) vs wP alone for patients with ovarian sex cord tumors (SCT) in relapse // *Annals of Oncology*;29:viii333. doi:10.1093/annonc/mdy285.143.

АВТОРЫ

Поляков Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: Dr.alexp@gmail.com

Polyakov Alexandr N., PhD, the senior researcher of the oncology department of surgical treatment methods №7 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone) of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: Dr.alexp@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>, spin cod 9924–0256

Патютко Юрий Иванович, профессор, доктор медицинских наук, главный научный консультант онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: mikpat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9254-1346>

Patyutko Yurii I., MD, the chief adviser of the oncology department of surgical treatment methods №7 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone) of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: mikpat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9254-1346>

Сыскова Анна Юрьевна, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1 (проходит обучение в онкологическом отделении хирургических методов лечения № 7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24), e-mail: kasterpriz@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7163-2089>

Syskova Anna Y., postgraduate of the department of oncology and radiation therapy of the Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Ostrovitianov str., 1, e-mail: kasterpriz@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7163-2089>

Покатаев Илья Анатольевич, кандидат медицинских наук, заведующий дневным стационаром ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ», 105005, Москва, Бауманская ул., 17/1, e-mail: pokia@mail.ru, orcid 0000–0001–9864–3837, spin 7338–9428

Pokataev Ilya A., MD, the head of the outpatients oncological department of the city clinical oncological hospital № 1, 105005, Moscow, Baumanskaya str., 17/1, e-mail: pokia@mail.ru, orcid 0000–0001–9864–3837, spin 733-9428

Чистякова Ольга Васильевна, кандидат медицинских наук, консультант лаборатории клинической цитологии отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: dorigen@mail.ru

Chistyakova Olga V., MD, the adviser of the Laboratory of Clinical Cytology of the Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnosis of Tumors of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: dorigen@mail.ru

Саакян Маргарита Степановна, аспирант кафедры клинической онкологии онкологического отделения хирургических методов лечения № 7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: margaritasaakyan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6600-0893>

Saakyan Margarita S., Oncology Department of surgical treatment methods №7 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone), graduate student of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: margaritasaakyan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6600-0893>

Магомедов Магомед Магомедрасулович, аспирант хирургического отделения №7 опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: magomedov_magomed@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4167-6587>

Magomedov Magomed M., graduate student of the Department of Hepato-pancreatobiliary Surgery, FSBI «N.N.Blokhin National Medical Oncology Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: magomedov_magomed@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4167-6587>

Суханов Сергей Аркадьевич, заведующий патологоанатомическим отделением, БУЗ Удмуртской Республики «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г.Примушко Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», 427009, Ижевск, ул. Труда, 3, e-mail: pao@onco18.ru

Sukhanov Sergei A., Chief of the pathology Department, Izhevsk Cancer Center, Udmurtia, 427009, Izhevsk, Truda str., 3, e-mail: pao@onco18.ru

Проскуряков Илья Сергеевич, врач-онколог, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: i.proskuryakov@ronc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4863-0832>

Proskuryakov Ilya S., oncologist of Federal State Budgetary Scientific Institution «N.N.Blokhin National Medical Research Centre of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: i.proskuryakov@ronc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4863-0832>

Сулейманова Хадиджат Аслановна, клинический ординатор онкологического отделения хирургических методов лечения № 8 (онкогинекология) ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: hadijatsuleymanova@gmail.com

Suleymanova Hadijat A., postgraduate student of Gynecologic oncology department of Blokhin Cancer Research Center, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: hadijatsuleymanova@gmail.com

Подлужный Данила Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: danil-p@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>

Podluzhnyi Danila V., PhD, the head of the oncology department of surgical treatment methods №7 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone) of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: danil-p@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>