

Таким образом, включение комплекса озон + НИЛИ в терапевтические схемы, используемые для профилактики и терапии ранних осложнений многокомпонентных программ лечения, позволяет уменьшить частоту и тяжесть уже возникших осложнений, время терапии, сократить

перерывы в специальном лечении, соблюсти сроки проведения последнего, снизить фармакологическую нагрузку. Кроме того, данный комплекс отличается простотой, хорошей переносимостью, эффективностью и относительной экономичностью.

**РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА**

1. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. СПб., 2002. с. 25—55.
2. Гусев Л., Балакирев С., Иванова Ж., Шушкова Е. Низкоинтенсивные лазеры. Вместе против рака (электронная версия) 1999;(4).
3. Миненков А.А., Филимонов Р.М., Покровский В.И. и др. Основные принципы и тактика озонотерапии. Пособие для врачей. М., 2001.
4. Beck E.G. Ozone in preventive medicine. In: International Ozone Association, ed. Proceedings Ozone in Medicine, 12th World Congress of the International Ozone Association. May 15—18, 1995, Lille France: Instaprint, Tours 1995. p. 55—62.
5. Важенин А.В., Воронин М.И., Гюлов Х.Я. и др. Способ лечения рака кожи и слизистых оболочек. Изобретение. Патент РФ RU2286814. Челябинск, 2005.
6. Конторщикова К.Н. Биохимические основы эффективности озонотерапии. Материалы научно-практической конференции «Озон в биологии и медицине». Н. Новгород, 1995. с. 8—15.

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ ГРАНУЛЕЗОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ**

**А.М. Бейшембаев<sup>1</sup>, В.А. Хайленко<sup>1</sup>, Н.В. Любимова<sup>2</sup>,  
Ю.Г. Паяниди<sup>2</sup>, О.А. Анурова<sup>2</sup>, О.Н. Стрельцова<sup>2</sup>, К.И. Жордания<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Кафедра онкологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава; <sup>2</sup>ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

**RECURRENT OVARIAN GRANULOSA CELL TUMORS: DIAGNOSIS AND TREATMENT**

**A.M. Beishembayev<sup>1</sup>, V.A. Khailenko<sup>1</sup>, N.V. Lyubimova<sup>2</sup>, Yu.G. Payanidi<sup>2</sup>, O.A. Anurova<sup>2</sup>, O.N. Streltsova<sup>2</sup>, K.I. Zhordania<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Oncology, Russian State Medical University, Russian Agency for Health Care;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*Recurrent ovarian granulosa cell tumors (OGCT) occur in 20-40% of cases. The low incidence of OGCT and the specific features of their clinical course highly hamper the study of the mechanisms of development of recurrences and the possibilities of timely detection of disease progression and the determination of their optimal treatment policy. Thus, the problem of OGCT needs early diagnosis, monitoring, and treatment to be developed for patients with this type of tumors.*

**Key words:** ovarian granulosa cell tumors, recurrences, surgical treatment.

Злокачественные опухоли репродуктивной системы являются наиболее распространенными в структуре онкологической заболеваемости женщин. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 165 тыс. новых случаев новообразований яичников. В России ежегодно опухоли яичников выявляют более чем у 12,3 тыс. женщин (16,5 на 100 тыс.), они занимают 7-е место (7%) в структуре общей онкологической заболеваемости и 3-е — среди гинекологических новообразований, уступая лишь раку эндометрия и шейки матки [1].

Среди этого разнообразия неоспоримый интерес представляют гранулезоклеточные опухоли яичников (ГКОЯ), которые, по данным разных авторов, составляют от 1,5 до 4% от всех опухолей данной локализации. ГКОЯ являются самыми распространенными среди всех гормонопродуцирующих новообразований яичников и составляют почти 85% [2—8]. Согласно Международной гис-

тологической классификации ВОЗ (1995), ГКОЯ относятся к новообразованиям стромы и полового тяжа, к группе гранулезо-стромально-клеточных опухолей яичника [9]. Число их значительно преобладает над другими морфологическими вариантами гранулезо-стромально-клеточных опухолей яичников (текомы, фибромы, андробластомы и гинандробластомы) и составляет почти 50—55% [10].

В зависимости от клинико-морфологических особенностей среди ГКОЯ выделяют 2 варианта — взрослого и ювенильного типов. Гранулезоклеточные опухоли взрослого типа (ГКОВТ) составляют около 95% и поражают главным образом женщин в пери- и постменопаузе [1, 11—13]. У подростков и молодых женщин ГКОВТ встречаются лишь в 1% случаев [14].

Большинство ГКОВТ продуцируют стероидные (эстрогены, реже прогестероны и андрогены) и гликопротеидные (ингибин, мюллеровская ин-

гибирующая субстанция) гормоны, что приводит к нарушениям менструального цикла по типу гиперполименореи, аменореи с последующими ациклическими кровянистыми выделениями или кровотечением и развитию дисгормональных симптомов омоложения. Благодаря такой яркой клинической картине у 90% больных заболевание диагностируют уже в I стадии. В то же время в литературе имеются сообщения о гормонально-неактивных ГКОЯ, что, по мнению ряда авторов, свидетельствует о высокой степени анаплазии клеток новообразования и плохом прогнозе. В целом ГКОВТ характеризуются благоприятным прогнозом: 5-летняя общая выживаемость при I стадии составляет 98—100%, II—IV стадии — 23%. Рецидивы заболевания после хирургического лечения возникают в 20—40%: у 1/3 больных прогрессирование наступает в течение первых 5 лет, у остальных — позже [14].

В отличие от ГКОВТ частота развития гранулезноклеточных опухолей ювенильного типа (ГКОЮТ) не превышает 5% ГКОЯ. Они поражают преимущественно молодых женщин в возрасте до 30 лет. Пик заболеваемости приходится на девочек, достигших пубертатного периода. Приблизительно в 80% случаев у девочек наблюдается преждевременное половое развитие: увеличение молочных желез, оволосение лобка и подмышечных впадин, появление слизистых или ациклических кровянистых выделений из половых путей, увеличение внутренних и наружных половых органов. У подростков и молодых женщин эстрогенпродуцирующая опухоль манифестирует нарушениями менструального цикла. Изредка ГКОЮТ сочетаются с рядом врожденных аномалий — болезнью Оллье (энхондроматоз) и синдромом Мафуччи (энхондроматоз и гемангиоматоз) [15]. В целом ГКОЮТ по сравнению с ГКОВТ характеризуются более благоприятным течением и хорошим прогнозом: рецидивы заболевания возникают в первые 3 года после лечения менее чем у 10% больных.

Таким образом, тактика лечения и последующего наблюдения больных ГКОЯ должна определяться с учетом, с одной стороны, особенностей клинической манифестации, течения и прогноза клинико-морфологического варианта опухоли, с другой — факторов риска прогрессирования заболевания.

Большинство авторов прогностически неблагоприятными считают следующие факторы: позднюю стадию заболевания, пожилой возраст больной, большой размер опухоли, разрыв ее капсулы, отсутствие выработки как стероидных, так и гликопротеидных гормонов опухолью, высокую степень структурной и ядерной атипии, высокое митотическое число, малое количество телец Call-Exner, присутствие очагов некроза в опухолевой

ткани, наличие признаков сосудистой инвазии и опухолевых эмболов [16—20].

На I этапе больным ГКОЯ показано хирургическое лечение с выполнением всех процедур хирургического стадирования. Определение хирургической стадии проводится по тем же канонам, что и в случае рака яичников, и позволяет установить распространенность заболевания, его дальнейший прогноз, а также потенциально определить характер послеоперационного лечения. Стандартное хирургическое стадирование включает в себя следующие процедуры: цитологическое исследование смывов с брюшины или асцита, тщательную и системную ревизию органов брюшной полости и малого таза с осмотром и пальпацией всех перитонеальных поверхностей, выполнение множественных биопсий неизменной брюшины и всех подозрительных участков, включая ректовагинальное пространство, пузырно-маточную складку, боковые стенки таза, латеральные каналы и диафрагмальные поверхности, экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, а также селективную тазовую и парааортальную лимфаденэктомию. У молодых пациенток с ГКОЯ ранних стадий, желающих сохранить репродуктивную функцию, возможно выполнение органосохраняющих хирургических вмешательств в объеме удаления придатков матки на стороне поражения, резекции контралатерального яичника с проведением процедур хирургического стадирования. У больных с распространенным опухолевым процессом показано выполнение циторедуктивных операций с максимальным удалением всех опухолевых узлов. При Ia стадии показано только хирургическое лечение [14].

При наличии факторов неблагоприятного прогноза большинство авторов рекомендуют проведение лекарственного лечения в послеоперационном периоде с включением производных платины. Используют различные противоопухолевые средства: таксол, цисплатин или карбоплатин, адриамицин (доксорубицин) и другие препараты, однако их оптимальные комбинации не разработаны. В настоящее время наибольшее признание получила полихимиотерапия с включением блеомицина, этопозиды и цисплатина (ВЕР). Аджьювантная лучевая терапия (ЛТ) не показана (см. рисунок).

Так же как и при ГКОВТ, лечение больных ГКОЮТ на I этапе начинают с хирургического вмешательства, включающего удаление придатков матки на стороне поражения и определение хирургической стадии. При опухолях II—IV стадии необходимо стремиться к максимальной циторедукции. Профилактическое послеоперационное лечение больным ГКОЮТ I стадии, как правило, не проводят, поскольку, по данным литературы, адьювантная химиотерапия (ХТ) и ЛТ не улучша-

ют отдаленных результатов лечения. Данные по лечению больных распространенными стадиями (II—IV) крайне ограничены. В литературе имеются лишь единичные сообщения об эффективности лекарственного лечения [15].

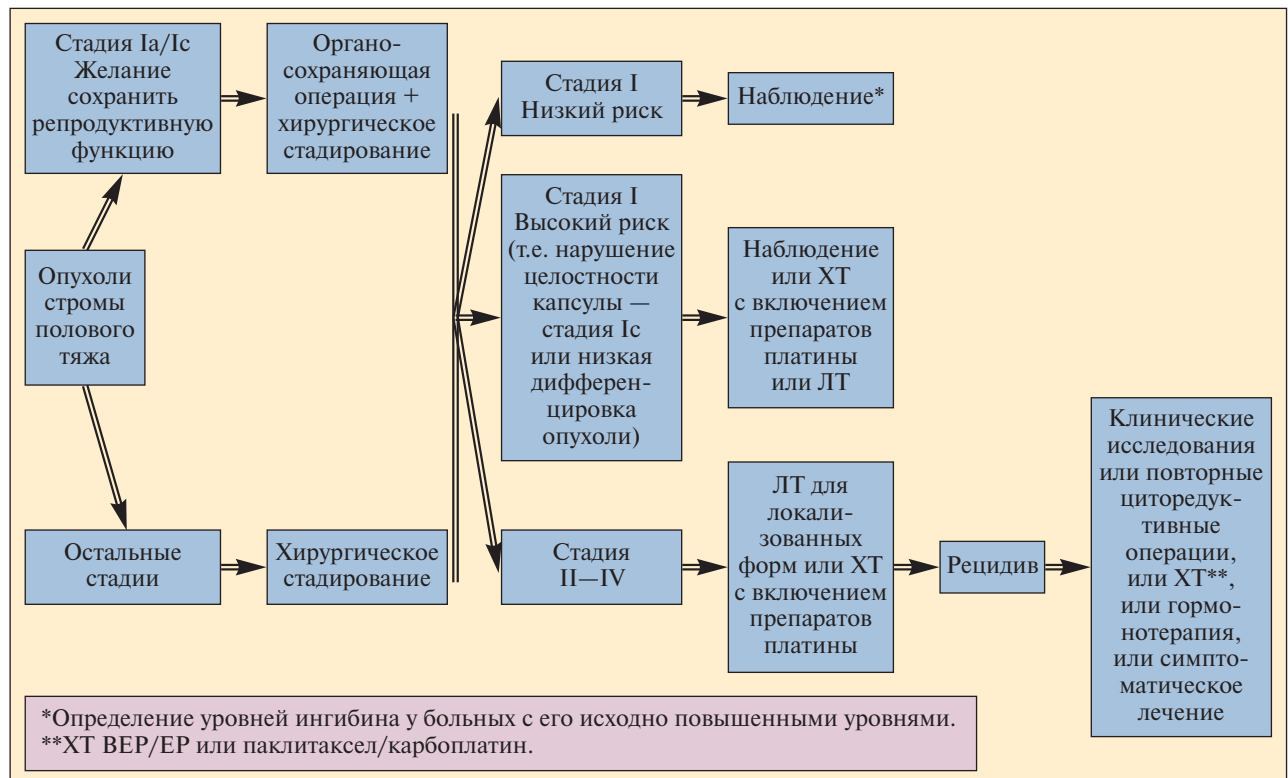
При распространенных формах опухолевого процесса оправдана агрессивная хирургия с максимально возможным удалением опухоли и метастатических очагов. Объем операции складывается из односторонней сальпигооариэктомии, резекции большого сальника, удаления метастазов с поверхности париетальной и висцеральной брюшины, тазовой и парааортальной лимфаденэктомии и перитонеальной цитологии. В послеоперационном периоде необходимо проведение лекарственной терапии [21, 22].

Несмотря на в целом благоприятное течение ГКОЯ, в 20—40% наблюдений отмечается прогрессирование заболевания. Даже у больных клинически «ранними» стадиями (I—II) опухолевого процесса нередки рецидивы [23]. Необходимо отметить, что данные злокачественные новообразования яичников имеют склонность к отсроченному рецидивированию [21,22]. Частота прогрессирования напрямую связана со стадией заболевания. При I стадии рецидивы возникают у 5% больных, при более распространенных стадиях — у 33% [20].

В 70-х годах XX в. М.А. Сапожниковой и В.С. Тебенихиным [24] была предложена гипоте-

за механизма развития рецидивов ГКО яичников, согласно которой клетки мезотелия приобретают некоторые общие черты с тканевыми элементами яичника, что повторяет стадии эмбриогенеза. Этим, вероятно, объясняется рост рецидивных ГКОЯ в пределах серозного покрова органов брюшной полости и сохранение в них отдельных признаков, характерных для ткани яичника.

В ряде последних работ высказывается предположение о возможной роли некоторых маркеров в распознавании ГКОЯ, оценке эффективности лечения, мониторинге больных после завершения лечения, а также своевременной диагностике прогрессирования заболевания. [25, 26] К сожалению, низкая частота выявляемости данных злокачественных новообразований яичников крайне затрудняет комплексное изучение механизмов развития рецидивов ГКОЯ, возможности своевременного диагностирования прогрессирования заболевания и определение их оптимальной тактики лечения. Кроме того, накопление достаточного для оценки клинического материала в одном учреждении за короткий срок представляет собой большие трудности, поскольку сроки прогрессирования крайне вариабельны. Как правило, имеющиеся в литературе сведения ограничиваются лишь констатацией сроков, частоты метастазирования, рецидивирования и анализом единичных наблюдений. В связи с этим не представляется возможным полноценно



Практические рекомендации по лечению больных опухолями яичников стромы полового тяжа (Национальный институт рака США, 2008)

изучить и без того скудную клиническую картину рецидивов ГКОЯ, а низкая специфичность традиционных и малая распространенность надежных сывороточных маркеров являются плохими помощниками в адекватном мониторинге, ранней диагностике метастазов и рецидивов заболевания. Таким образом, до сих пор остается неопределенной рациональная тактика лечения данной категории больных [16—18, 27, 28].

При прогрессировании ГКОЯ рецидивные опухоли чаще всего локализируются в брюшной полости и малом тазу в местах соприкосновения первичной опухоли с брюшиной малого таза, однако могут также развиваться в брыжейке и большом салнике. Как правило, рецидивные опухоли растут медленно, инкапсулированы и чаще не обладают свойством врастания в соседние органы, что дает возможность для более радикального хирургического лечения [8].

При подозрении на наличие рецидива ГКОЯ больной проводят гинекологическое обследование, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, при необходимости выполняют компьютерную или магнитно-резонансную томографию подозрительной области или органа. При получении данных о распространении опухолевого процесса на соседние органы больным показаны дополнительные методы исследования: эзофагогастроскопия, ирригоскопия, колоноскопия, цистоскопия. Нередко ГКОВТ сопутствует рак эндометрия, поэтому взятие мазков из цервикального канала и аспирата из полости матки является обязательным у всех пациенток. У молодых женщин необходимы проведение маммографии и консультация маммолога в связи с высоким риском развития метакронного рака молочной железы. Также показано определение уровней ингибина Б, эстрадиола и антимюллеровского гормона в связи с возможным их повышением [26]. Исследование содержания СА-125 и ингибина А в сыворотке крови малоинформативно. В качестве диагностического или лечебного метода также может быть использована лапароскопия.

Основным методом лечения рецидивов ГКОЯ на I этапе считается проведение повторных циторедуктивных хирургических вмешательств. Хирургическое лечение больных ГКОЯ должно осуществляться в специализированных клиниках. Наиболее приемлемым хирургическим вмешательством считается максимальное удаление всех опухолевых масс с оценкой распространенности процесса, цитологическим исследованием смывов с брюшины. Определение данных параметров позволяет уточнить дальнейшую тактику лечения. Пациентки с распространенным опухолевым процессом в послеоперационном периоде нуждаются в проведении комбинированной ХТ [16, 18, 28].

В литературе последних лет имеется целый ряд данных об успешном применении различных режимов ХТ у больных с рецидивами ГКОЯ в послеоперационном периоде. Согласно практическим рекомендациям Национального института рака США, 1-й линией лечения при рецидивах ГКОЯ является режим ВЕР/ЕР. D. Pectasides и соавт. [29] сообщили об эффективности комбинации производных платины, адриомицина и циклофосфида (САР) у 10 больных с рецидивами ГКОВТ. После операции пациенткам назначалась только лекарственная терапия. У 5 больных зарегистрирован полный эффект от лечения, у 3 из них результат подтвержден был морфологически. Одна пациентка продолжила лечение, 4 — погибли в результате прогрессирования заболевания [16, 21, 22, 28]. Редкость ГКОЯ и их склонность к позднему прогрессированию крайне затрудняют проведение рандомизированных исследований по изучению эффективности лекарственного лечения [16,18].

Помимо ХТ, в лечении рецидивов ГКОЯ может с определенным успехом применяться ЛТ. Так, R. Samant и соавт. [30] представили данные по использованию лучевого лечения в различных дозах и полях облучения при массивных и остаточных опухолях. В качестве вспомогательной терапии 14 пациенткам было проведено лучевое лечение: у 10 больных — облучение всей брюшной полости (суммарная очаговая доза — СОД 60 Гр), у 4 — области малого таза (СОД от 45 до 61 Гр). У 6 (43%) из 14 пациенток был достигнут полный клинический эффект, медиана выживаемости — 13 (диапазон 5—21) лет. У 3 из 6 больных, ответивших на ЛТ, отмечено прогрессирование заболевания спустя 4—5 лет; 2 из этих 3 пациенток умерли от основного заболевания, 1 — остается без признаков заболевания. Три пациентки живы без признаков заболевания спустя 10—21 год после завершения лечения.

Гормонотерапия может быть использована как альтернатива лекарственному лечению при малой эффективности последнего. Так, по данным R.D. Hardy и соавт. [31], установлена эффективность мегестрола и тамоксифена у больной с третьим рецидивом заболевания, возникшим после операции и ХТ.

Следовательно, ГКОЯ представляют собой уникальную группу злокачественных новообразований яичников. Эти формы относят к группе «непрогнозируемых опухолей», так как вопрос об их злокачественном потенциале достоверными клинико-морфологическими и биологическими факторами прогноза окончательно не уточнен. Рецидивы заболевания могут достигать 40%. В связи с этим вполне обоснованным является вопрос о неучтенных или неизученных моментах природы заболевания и неполноценности лечения, особенно если последнее ограничивается только хирурги-



ей. Принято считать, что рецидив возникает по брюшине малого таза в местах непосредственного соприкосновения с первичной опухолью. Однако рецидивная опухоль может развиваться в любом месте брюшной полости. Стадия заболевания и размер опухоли — единственные клинические факторы прогноза при ГКОВТ. Клеточная атипия, митотическая активность, степень злокачественности и отсутствие тел Call-Exner являются единственными существенными патоморфологическими параметрами при ГКОЯ. При их использовании трудно предсказать ранние рецидивы и невозможно — поздние [16—18, 20, 27]. В последнее время ряд авторов лютеинизацию стромы опухоли, повышенную экспрессию Ki67 и рецептора относят к факторам рецидивирования эпидермального фактора роста (EGFR) в ткани опухоли [32].

Во многих исследованиях возраст больной считается фактором прогноза, однако группа благоприятного возраста сильно различается. В работе J. Sehouli и соавт. [20] у пациенток до 60 лет медиана продолжительности была выше, однако при многофакторном анализе возраст не влиял на прогноз.

Таким образом, проблема рецидивов ГКОЯ нуждается в разработке ранней диагностики, мониторинга и лечения больных данным видом опухолей. Кроме того, адекватное прогнозирование течения заболевания и оптимизация тактики лечения данной группы пациенток позволят разработать алгоритмы ранней диагностики, адекватный мониторинг за больными и более эффективную тактику лечения рецидивов ГКОЯ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Козаченко В.П., Ушакова Т.И. и др. Статистика злокачественных опухолей яичников. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2005.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989.
3. Карселадзе А.И. Морфология неэпителиальных опухолей яичников: Методические рекомендации. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 1994.
4. Кутушева Г.Ф., Урманчиева А.Ф. Опухоли и опухолевидные образования половых органов у девочек. СПб.: Н.-Л., 2001.
5. Кержковская Н.С., Жордания К.И., Калистов И.Е. и др. Объем хирургического вмешательства при гранулезоклеточной опухоли яичников. *Акуш гинекол* 2003;(5):36—41.
6. Волкова А.В. Клинико-морфологические критерии прогноза гранулезоклеточных опухолей взрослого типа. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005.
7. Scully R.E., Young R.H., Clement P.B. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. *Atlas of tumor pathology*. Bethesda; Maryland, 1998.
8. Uygun K., Audiner A., Saip P. et al. Granulosa cell tumor of the ovary: retrospective analysis of 45 cases. *Am J Clin Oncol* 2003;26(5):517—21.
9. Serov S.F., Scully R.E., Sobin L.H. International histological classification of tumors, № 9. *Histological typing of ovarian tumors*. Geneva, World Health Organization, 1973.
10. Анурова О.А. Морфологические особенности опухолей стромы полового тяжа яичников. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
11. Адамян Р.Т. Рак эндометрия у больных гормонпродуцирующими опухолями яичников. *Материалы симпозиума*. СПб.: Н.-Л., 1988.
12. Чекалова М.А., Кержковская Н.С., Жордания К.И. Эхографическая картина гранулезоклеточной опухоли яичников. *Эхография* 2002;3(3):299—310.
13. Gebhart J.B., Roche P.C., Keeney G.L. et al. Assessment of inhibin and p53 in granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 2000;77(2):232—6.
14. Давыдов М.И., Кузнецов В.В., Нечушкина В.М. Лекции по онкогинекологии. М.: МЕДпресс-информ, 2009. с. 288—322.
15. Schneider D.T., Calaminus G., Harms D. et al. Therapy of advanced ovarian juvenile granulosa cell tumors. *Klin Padiatr* 2002;214(4):173—8.
16. Li W., Wu X., Fang C. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Saudi Med J* 2009;30(2):247—52.
17. Ranganath R. Clinical and pathologic prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(5):929—33.
18. Miller B.E. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer* 1997;79(10):1951—5.
19. Koukourakis G.V. Granulosa cell tumor of the ovary: tumor review. *Integr Cancer Ther* 2008;7(3):204—15.
20. Sehouli J., Drescher F.S., Mustea A. et al. Granulosa cell tumors of the ovary: 10 years follow up data of 65 patients. *Anticancer Res* 2004;24:1223—9.
21. Hines J.F., Khalifa M.A., Moore J.L. 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;60(3):484—8.
22. Singh-Ranger G., Sharp A., Crinnion J.N. et al. Recurrence of granulosa cell tumour after thirty years with small bowel obstruction. *Int Semin Surg Oncol* 2004;1(1):4.
23. Лупальцев В.И. Многократное оперативное вмешательство по поводу ГКО правого яичника. *Клин хир* 1992;(5):63—4.
24. Сапожникова М.А., Тебенихин В.С. О рецидивах гранулезоклеточных опухолей яичников. *Арх патол* 1978;40(6):67—70.
25. La Marca A., Volpe A., Fauser B.C. et al. The Anti-Mullerian hormone and ovarian cancer. *Hum Reprod Update* 2007;13(3):265—73.
26. Cooke I., O'Brien M., Charnock F.M. et al. Inhibin as a marker for ovarian cancer. *Br J Cancer* 1995;71(5):1046—50.
27. Auranen A., Sundstrom J., Ljas J. et al. Prognostic factors of ovarian granulosa cell tumor: a study of 35 patients and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(5):1011—8.
28. Mom C.H., Engelen M.J., Willemse P.H. et al. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol* 2007;105(2):365—72.
29. Pectasides D., Alevizkos N., Athanassiou A.E. Cisplatin-containing regimen in advanced or recurrent granulosa cell tumours of the ovary. *Ann Oncol* 1992;3(4):316—8.
30. Samant R., Fung M.F., Choan E. et al. Palliative radiotherapy for recurrent granulosa cell tumor of the ovary: a report of 3 cases with radiological evidence of response. *Gynecol Oncol* 2006;102(2):406—10.
31. Hardy R.D., Bell J.G., Nicely C.J. et al. Hormonal treatment of a recurrent granulosa cell tumor of the ovary: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;96(3):865—9.
32. Leuwerink E.M., Brennan B.A., Crook M.L. et al. Prognostic value of mitotic counts and Ki-67 immunoreactivity in adult-type granulosa cell tumour of the ovary. *J Clin Pathol* 2008;61(8):914—9.