

# Стадирование опухолевого процесса и формирование групп риска у детей, больных герминогенными опухолями яичников

И.В.Нечушкина<sup>✉1,2</sup>, В.М.Нечушкина<sup>1,3</sup>, Е.И.Бойченко<sup>1,2</sup>, Н.А.Сусулева<sup>1,2</sup>, А.П.Казанцев<sup>1</sup>, П.А.Керимов<sup>1</sup>, М.И.Нечушкин<sup>1</sup>, М.А.Рубанский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉ivnechushkina@mail.ru

## Аннотация

В обзоре литературы представлены данные о стадировании герминогенных опухолей яичников у детей, а также формировании групп риска. Определение стадии процесса и формирование групп риска значительно отличаются от принятых во взрослой онкологии.

**Ключевые слова:** герминогенные опухоли, опухоли яичников, детская онкология.

**Для цитирования:** Нечушкина И.В., Нечушкина В.М., Бойченко Е.И. и др. Стадирование опухолевого процесса и формирование групп риска у детей, больных герминогенными опухолями яичников. Современная Онкология. 2019; 21 (1): 36–39. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190251

## Review

# Staging and identification of risk groups in pediatric germ cell ovarian tumors

Innesa V. Nechushkina<sup>✉1,2</sup>, Valentina M. Nechushkina<sup>1,3</sup>, Elena I. Boychenko<sup>1,2</sup>, Natal'ia A. Susuleva<sup>1,2</sup>, Anatolii P. Kazantsev<sup>1</sup>, Polad A. Kerimov<sup>1</sup>, Mikhail I. Nechushkin<sup>1</sup>, Mikhail A. Rubansky<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 23, Kashirskoe h., Moscow, 115478, Russian Federation;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2/1, Barrikadnaia st., Moscow, 125993, Russian Federation;

<sup>3</sup>N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 1, Ostrovitianova st., Moscow, 117997, Russian Federation

✉ivnechushkina@mail.ru

## Abstract

Data on the staging and identification of the risk groups in pediatric germ cell ovarian tumors are presented in the review of the literature. Both staging and risk group identification are significantly different from accepted for adult patients.

**Key words:** germ cell tumors, ovarian tumors, pediatric oncology.

**For citation:** Nechushkina I.V., Nechushkina V.M., Boychenko E.I. et al. Staging and identification of risk groups in pediatric germ cell ovarian tumors. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (1): 36–39. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190251

В 1997 г. достигнут международный консенсус по классификации герминогенных опухолей и определению групп риска на основании изучения свыше 5 тыс. взрослых больных. Констатировано, что проведение химиотерапии с препаратами платины резко улучшает результаты лечения до 80%. Установлено, что на результаты лечения влияют морфологическое строение опухоли, локализация процесса, уровни опухолевых маркеров и их динамика в процессе лечения, наличие метастазов в печени, костях и головном мозге. Учитывая стадию процесса и указанные факторы, больные были поделены на 3 группы в за-

висимости от прогноза заболевания. Хороший прогноз имели 60% больных с 5-летней выживаемостью 91%, средний прогноз – 26% больных с 5-летней выживаемостью 79% и плохой прогноз – 14% больных с 5-летней выживаемостью 48%. Неадекватное стадирование является фактором, ухудшающим прогноз у пациентов с герминогенными опухолями. Взрослые онкогинекологи настаивают, что низкая безрецидивная выживаемость у детей с герминогенными опухолями (52%) может быть следствием отсутствия широкого иссечения лимфатических узлов, большого сальника, биопсии брюшины, даже если они внешне

**Таблица 1. Стадии герминогенных опухолей яичников у детей, POG/CCG**  
**Table 1. Ovarian germ cell tumor staging in children, POG/CCG**

Стадия	Распространенность поражения
I	Опухоль ограничена яичником (яичниками), опухолевых клеток в брюшной полости нет, опухолевые маркеры в N, определенные после периода полураспада (период полураспада $\alpha$ -фетопротеина – 5 дней, хорионического гонадотропина – 16 ч)
II	Микроскопически остаточная опухоль или позитивные лимфоузлы (<2 см), злокачественных клеток в брюшной полости нет, опухолевые маркеры $\pm$
III	Макроскопически остаточная опухоль или только биопсия опухоли, лимфоузлы (>2 см), висцеральные поражения на сальнике, кишке, мочевом пузыре, опухолевые клетки в брюшной полости, опухолевые маркеры $\pm$
IV	Отдаленные метастазы, включая печень

нормальные. По их мнению, хирургические рекомендации детских онкологов ведут к ухудшению диагностики распространенности процесса у пациентов со II–IV стадиями.

Исследование влияния неполного хирургического стадирования проведено и детскими онкологами Франции у больных с герминогенными опухолями яичника I стадии по International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Средний возраст пациенток составил 12,8 года. Неадекватное стадирование проведено у 53% больных с развитием прогрессирования у 38% из них. Прогноз ухудшался при наличии опухоли желточного мешка или разрыва капсулы опухоли. На основании анализа полученных данных авторы делают вывод, что больные с неполным хирургическим стадированием процесса должны получать химиотерапию [1].

Однако значение полного хирургического стадирования злокачественных герминогенных опухолей яичников вызывает вопросы, потому что пациенты после полного хирургического стадирования не имеют преимуществ по сравнению с пациентами после удаления только придатков матки [2]. С этим мнением согласны и детские онкологи США. Доступная информация о результатах и пользе такого хирургического вмешательства у взрослых женщин с герминогенными опухолями очень ограничена [3].

Исследование о тактике хирургического вмешательства у детей и подростков с герминогенными опухолями яичника проведено D.Billmire и соавт. [4]. Анализ морфологического исследования проведен по результатам хирургического вмешательства у 131 ребенка и подростка. Результаты морфологического исследования (при условии отсутствия визуальных и пальпаторных изменений в органах и тканях) показал во всех случаях отсутствие поражений в лимфоузлах и произвольно выбранных участках брюшины, в большинстве случаев биопсии большого сальника. Опухолевые клетки обнаружены в визуально и пальпаторно неизменном сальнике только в 4,3% случаев. Напротив, в тканях, рассмотренных хирургом как ненормальные во время операции, количество опухолевых поражений увеличилось до 41,3% в лимфатических узлах, до 62% биопсий брюшины и 15,6% резецированных сальников. Полное хирургическое стадирование выполнено у 3 из 131 больной, что составляет 2% всех больных. Не выполнена биопсия лимфоузлов у 97%, не удален сальник у 36%, не исследовалась перитонеальная жидкость у 21%, не было биопсии другой яичника у 59% больных.

Следует также отметить существенные отличия в характере роста герминогенной опухоли от рака яичника. Герминогенная клетка расположена внутри яичника. Опухоль развивается в толще гонады, достигая больших размеров. Нарушение капсулы опухоли и появление опухолевых клеток в брюшной полости ведут к прогрессированию по брюшной полости, т.е. разрыв капсулы – клинический признак перехода в диссеминированный процесс. Об этом необходимо помнить хирургу, так как в 14% случаев разрыв происходит в процессе оперативного лечения [5].

Классификации процесса по TNM и FIGO не совсем отражают специфику герминогенных опухолей у детей. Кроме необходимости контроля над уровнем опухолевых маркеров, установлено, что не всегда поражение лимфатических узлов следует рассматривать как диссеминацию процесса с более плохим прогнозом. Появление опухолевых клеток в брюшной полости, наоборот, сопровождается быстрой диссеминацией процесса и ухудшением прогноза

заболевания. Все перечисленное привело к пересмотру классификации герминогенных опухолей у детей, в том числе и герминогенных опухолей яичников [4, 6]. Наличие опухолевых клеток в брюшной полости соответствует III стадии процесса Pediatric Oncology Group (POG)/Children's Oncology Group (CCG), а не Ic по классификации FIGO. Клинические данные указывают на значительное ухудшение прогноза у больных с герминогенными опухолевыми клетками в брюшной полости. Установлено прогрессирование у 50% больных с разрывом капсулы герминогенной опухоли яичника [7]. Поражение лимфатических узлов может быть и при II стадии процесса без значительного влияния на прогноз заболевания. При определении I стадии процесса необходимо учитывать в послеоперационном периоде уровни опухолевых маркеров, определяемых после периода полураспада (табл. 1).

Это позволило детским онкологам выработать рекомендации по хирургическому лечению девочек с герминогенными опухолями яичников. Эти рекомендации CCG по хирургическому лечению герминогенных опухолей яичников еще раз сформулированы D.Billmire и соавт. в 2014 г. [3]:

- Цитологическое исследование жидкости в брюшной полости.
- Осмотр поверхности брюшины с биопсией измененных областей.
- Пальпация забрюшинных лимфоузлов с биопсией, если они увеличены или уплотнены.
- Осмотр большого сальника, биопсия только в случае патологических изменений.
- Осмотр и пальпация яичника с другой стороны, биопсия только в случае наличия патологических изменений.
- Полная резекция: удаление вовлеченного яичника полностью (капсула не нарушена на всем протяжении) вместе с маточной трубой, даже если она не вовлечена.

При формировании плана индивидуального лечения у взрослых больных с герминогенными опухолями используется сочетание классификаций TNM и групп риска [8, 9], позволяющее учитывать морфологическое строение опухоли, локализацию первичной опухоли, локализацию метастазов и уровни опухолевых маркеров ( $\alpha$ -фетопротеина, хорионического гонадотропина и лактатдегидрогеназы). Детскими онкологами проведен сравнительный анализ информативности такого подхода у детей. Оказалось, что такая тактика только в 49% совпадает с данными классификации POG/CCG, поэтому в ряде стран она не применяется детскими онкологами. Исследование S.Oltmann и соавт. показывает целесообразность применения стадирования CCG для всех злокачественных опухолей яичников у детей для сохранения фертильности и, следовательно, качества жизни у излеченных пациенток [10].

Анализ уровня опухолевых маркеров и его снижение после операции и периода полураспада позволяют определить больных с I стадией процесса, размеры пораженных лимфоузлов, наличие остаточной опухоли, локализацию метастазов позволяют более четко выявить группу больных с плохим прогнозом. Определение групп риска у детей с герминогенными опухолями отличается от групп риска у взрослых пациентов, учитываются не только стадия процесса, но и его локализация (табл. 2).

Хороший прогноз имели 21% детей с несеминомными герминогенными опухолями, промежуточный – 35%, и плохой прогноз отмечен у 44% детей [11].

Таблица 2. Группы риска пациентов с герминогенными опухолями  
Table 2. High risk groups of patients with germ cell tumors

Группа риска	Локализация	Стадия
Низкий риск	Яичник	I
	Яичко	I–II
Средний риск	Яичник	II–III
	Яичко	III–IV
	Экстрагонадные (исключая крестцово-копчиковые)	I–II
Высокий риск	Экстрагонадные	III–IV
	Крестцово-копчиковые	I–IV
	Яичник	IV

Удаление придатков матки с опухолью и химиотерапия на основе препаратов платины дали прекрасные результаты [12]. Консервативное хирургическое лечение не сопровождалось увеличением числа рецидивов. По данным V.Zanagnolo и соавт., рецидивы составили 15% при консервативном хирургическом вмешательстве и 13% – при радикальном. Общая 5-летняя выживаемость – 93% [13]. Такое лечение у девочек с герминогенными опухолями яичников рекомендуется с целью сохранения фертильности [14].

Таким образом, стадирование опухолевого процесса и формирование групп риска отличаются от применяемых во

взрослой онкологии. Полученные результаты лечения детей с герминогенными опухолями яичников подтверждают правильность такого подхода.

**Вклад авторов.** И.В.Нечушкина, В.М.Нечушкина: сбор данных. Е.И.Бойченко, Н.А.Сусулева, А.П.Казанцев, П.А.Керимов, М.И.Нечушкин, М.А.Рубанский: замечания, редактирование.

Источник финансирования не указан.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

### Литература/References

- Palenzuela G, Martin E, Meunier A et al. Comprehensive staging allows for excellent out-come in patients with localized malignant germ cell tumor ovary. *Ann Surg* 2008; 248: 836–41.
- Liu Q, Ding X, Yang J et al. The signification of comprehensive staging surgery in malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol* 2013; 131 (3): 551–4.
- Billmire DF, Cullen JW, Frederick JR 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 (5): 465–70.
- 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 (3): 424–9.
- Kurman RJ, Norris HJ. Endodermal sinus tumor of ovary. A clinical and pathologic analysis of 71 cases. *Cancer* 1976; 38 (6): 2404–19.
- Cushing B, Giller R, Cullen JW et al. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study – Pediatric Oncology Group 9049 and Children Cancer Group 8882. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2691–700.
- Palenzuela G, Martin E, Meunier A et al. Comprehensive staging allows for excellent out-come in patients with localized malignant germ cell tumor ovary. *Ann Surg* 2008; 248: 836–41.
- Буланов АА, Трякин АА, Тюляндин СА. Лечение герминогенных опухолей ранних (I, IIА, В) стадий. *Практическая онкология*. 2006; 7 (1): 24–9.
- [Tulyandin SA, Triakin AA, Tiulandin SA. Lechenie germinogennykh opukholei rannikh (I, IIA, B) stadii. *Prakticheskaja onkologija*. 2006; 7 (1): 24–9 (in Russian)]
- Тюляндин СА. Герминогенные опухоли яичников. *Практическая онкология*. 2006; 7 (1): 52–61.
- [Tiulandin SA. Germinogennye opukholi iaicnikov. *Prakticheskaja onkologija*. 2006; 7 (1): 52–61 (in Russian)]
- Oltmann SC, Garcia NM, Barber R et al. Pediatric ovarian malignancies: how efficacious are current staging practices? *J Pediatr Surg* 2010; 45 (6): 1096–102.
- Frazier AL, Rumcheva P, Olson T et al. Application of the adult international germ cell classification system to pediatric malignant non-seminomatous germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (4): 746–51.
- Lee KH, Lee IH, Kim BG et al. Clinicopathologic characteristics of malignant germ cell tumors in the ovaries of Korean women; A Korean Gynecologic Oncology Group Study. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19 (1): 84–7.
- Zanagnolo V, Sartori E, Galleri G et al. Clinical review of 55 cases of malignant ovarian germ cell tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25 (3): 315–20.
- Panteli C, Curry J, Kiely E et al. Ovarian germ cell tumors: a 17-year study in a single unit. *Eur J Pediatr Surg* 2009; 19: 96–100.

### Информация об авторах/Information about the authors

**Нечушкина Иннеса Викторовна** – д-р мед. наук, проф., врач детский онколог, акушер-гинеколог хирургического отд-ния №2 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», проф. каф. детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ivnechushkina@mail.ru

**Нечушкина Валентина Михайловна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», проф. каф. ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: drnechushkina@mail.ru

**Бойченко Елена Игоревна** – канд. мед. наук, доц., детский онколог хирургического отд-ния №2 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», доц. каф. детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: e.i.boychenko@yandex.ru

**Innesa V. Nechushkina** – MD, Ph.D, Professor, pediatric oncologist, obstetrician-gynecologist in the Department of Surgery No.2 in the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor in the Department of Pediatric Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivnechushkina@mail.ru

**Valentina M. Nechushkina** – MD, Ph.D, Leading Researcher in the Department of Combined and Radiotherapy Treatment Approaches of Treatment of Oncogynecological Diseases in the Research Institute of Clinical Oncology, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor in the Department of Oncology and Radiotherapy, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: drnechushkina@mail.ru

**Elena I. Boychenko** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Pediatric Oncologist in the Department of Surgery No.2 in the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Associate Professor in the Department of Pediatric Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: e.i.boychenko@yandex.ru

**Сусулева Наталья Александровна** – д-р мед. наук, врач детский онколог отделения химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», проф. каф. детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: susuleva@mail.ru

**Казанцев Анатолий Петрович** – д-р мед. наук, зав. хирургическим отделением №2 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: oncoanat@mail.ru

**Керимов Полад Акшенович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. хирургического отделения №2 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: polad73@mail.ru

**Нечушкин Михаил Иванович** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отделения радиохимиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

**Рубанский Михаил Александрович** – канд. мед. наук, детский онколог хирургического отделения №2 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: mrubansky@yandex.ru

**Natal'ia A. Susuleva** – MD, Ph.D, Pediatric Oncologist in the Department of Chemotherapy in the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor in the Department of Pediatric Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: susuleva@mail.ru

**Anatolii P. Kazantsev** – MD, Ph.D, Head of the Department of Surgery No.2 in the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: oncoanat@mail.ru

**Polad A. Kerimov** – MD, Ph.D, Leading Researcher in the Department of Surgery No.2 in the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: polad73@mail.ru

**Mikhail I. Nechushkin** – MD, Ph.D, Professor, Leading Researcher in the Department of radiosurgery in the Research Institute of Clinical Oncology, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

**Mikhail A. Rubansky** – Cand. Sci. (Med.), Pediatric Oncologist in the Department of Surgery No.2 in the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: mrubansky@yandex.ru

---

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2019

---