

Обзор

Ведение больных с герминогенными опухолями яичника I стадии

И.В. Нечушкина^{✉1,2}, В.М. Нечушкина^{1,3}, Е.И. Бойченко^{1,2}, Н.А. Сусулева^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]ivnechushkina@mail.ru

Аннотация

Лечение детей и подростков с герминогенными опухолями яичников направлено на сохранение не только жизни, но и качества жизни пациентов. Сохранение фертильности у детей – один из факторов качества жизни. Удаление придатков на стороне поражения позволяет сохранить яичник на противоположной стороне. Единственный яичник способен сохранить дальнейшее правильное развитие вторичных половых признаков у девочки, что имеет огромное психологическое значение. Кроме того, сохраняется и репродуктивная функция. Химиотерапия может отрицательно влиять на функции единственного яичника. Заранее выяснить, как проведение химиотерапии отразится на функции яичника невозможно, поэтому необходимо у больных с I стадией герминогенной опухоли яичника решить вопрос о возможности исключения химиотерапии. Удаление придатков на стороне поражения у больных с I стадией процесса может быть при определенных условиях вполне достаточным объемом лечения. В обзоре отражены возможные факторы риска, которые необходимо учитывать при отказе от химиотерапии.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, опухоли яичников, органосохраняющее лечение, детская онкология.

Для цитирования: Нечушкина И.В., Нечушкина В.М., Бойченко Е.И., Сусулева Н.А. Ведение больных с герминогенными опухолями яичника I стадии. Современная Онкология. 2019; 21 (1): 37–39. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190226

Review

Management of the patients with stage I germ cell ovarian tumors

Innessa V. Nechushkina^{✉1,2}, Valentina M. Nechushkina^{1,3}, Elena I. Boychenko^{1,2}, Natalia A. Susuleva^{1,2}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

[✉]ivnechushkina@mail.ru

Abstract

The goal of the treatment of children and adolescents with germ cell ovarian tumors is to save both life and its quality. One of the quality of life issue in pediatric patients is fertility preservation. The removal of the ovary on the affected side allows saving the ovary on the opposite side. The single ovary is able to save further full development of female secondary sexual characteristics and will play important role as psychological value. In addition, the reproductive function will be stored. Chemotherapy may badly impact the function of a single ovary. To find out in advance how chemotherapy will affect ovarian function is impossible, so it is necessary for patients with Stage I ovarian germ cell tumors to decide the possibility of dismissing chemotherapy from the treatment. Under certain conditions unilateral salpingo-oophorectomy may be sufficient for stage I disease. Risk factors which should be considered when refusing chemotherapy are discussed.

Key words: germ cell tumors, ovarian tumors, conservative surgery, pediatric oncology.

For citation: Nechushkina I.V., Nechushkina V.M., Boychenko E.I., Susuleva N.A. Management of the patients with stage I germ cell ovarian tumors. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (1): 37–39. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190226

По данным большинства научных сообщений, 50–75% больных с герминогенными опухолями яичников имеют I стадию процесса. Накопленный опыт лечения детей и взрослых с герминогенными опухолями показал, что дисгерминома и незрелая тератома имеют в ряде случаев более благоприятное течение. Безрецидивная выживаемость составила при дисгерминоме 100%, незрелой тератоме – 95,8%, опухоли желточного мешка – 75%, смешанных герминогенных опухолях – 50%, хориокарциноме – 0%. Рецидивы возникали от 4 до 12 мес после операции, в среднем через 8 мес [1]. Встал вопрос не только о консервативном хирургическом лечении, но и об отказе от проведения химиотерапии для предотвращения осложнений адъювантного лечения [1, 2]. Решался вопрос, какой группе детей после

операции можно не проводить химиотерапию. Учитывая высокую безрецидивную выживаемость больных с дисгерминомой яичника I стадии, этим больным назначалось строгое динамическое наблюдение после операции. Основная масса вопросов возникает при решении проблемы о ведении больных с незрелой тератомой I стадии [3]. N. Marina и соавт. [4] и B. Cushing и соавт. [5] рекомендуют только динамическое наблюдение детей с незрелой тератомой яичника, яичка и внегонадными опухолями, невзирая на стадию процесса и степень злокачественности опухоли. Другие исследователи рекомендуют такую тактику только у больных с I стадией процесса [6, 7].

Последующие годы показали высокий процент рецидивов опухоли у больных с незрелой тератомой. Он составил

от 30 до 50% больных. D. Patterson и G. Rustin сообщают о 33% уровне рецидивов у больных с незрелой тератомой яичников и 67% смертности в группе больных со степенью дифференцировки опухоли G2-3 [8]. Плохой прогноз у больных с незрелой тератомой яичника и степенью дифференцировки опухоли G3 отмечают в своем исследовании и H. Li и соавт. [9]. При III стадии злокачественности незрелой тератомы яичника живы в течение 5 лет только 25% больных.

В споре взрослых и детских онкологов первые причины рецидивов видят в консервативном объеме хирургического лечения и отказе от удаления забрюшинных лимфоузлов больным с I стадией процесса [10]. Изучение частоты поражения лимфоузлов у больных с примитивными опухолями (опухолями одной морфологической структуры), куда входит и незрелая тератома, показало, что 80% всех поражений лимфатических узлов падает на дисгерминому II–III стадии. Исследования показали, что консервативное хирургическое лечение и отказ от химиотерапии у больных с дисгерминомой I стадии не отражаются отрицательно на результатах лечения [11].

Учитывая возможность возникновения прогрессирования заболевания и у больных с незрелой тератомой I стадии процесса, стали изучаться признаки плохого прогноза у больных данной группы. Вопрос только хирургического лечения обсуждается у больных с незрелой тератомой G1 [1]. Больным с I стадией незрелой тератомы G2-3 показано проведение химиотерапии [12]. Большое исследование проведено и у женщин с незрелой тератомой. В исследование были включены более 1 тыс. женщин с незрелой тератомой яичника. Авторы делают вывод, что только хирургическое лечение показано больным с дисгерминомой I стадии и незрелой тератомой I стадии G1 [13].

Следующим фактором возникновения рецидивов, по мнению G. Mangili и соавт., является первичное лечение не в специализированном учреждении [14, 15]. Многие авторы к факторам, свидетельствующим о риске прогрессирования, относят большие размеры опухоли, высокие уровни митотической активности опухолевых клеток, наличие некрозов в опухоли, повреждение капсулы опухоли до и во время оперативного вмешательства. В настоящее время уделяется большое внимание наличию опухолевых клеток в сосудах. Наличие сосудистой инвазии свидетельствует о плохом прогнозе у больных с I стадией [16]. Установлено, что при наличии эндолимфатической инвазии риск развития реци-

дива составляет 50%, в случае ее отсутствия – 15% [17]. Другие авторы указывают на еще более сложный прогноз. При наличии опухолевых клеток в периферических венах 41% больных имеют метастазы, и у 100% больных будут рецидивы и химиотерапевтическая резистентность [18].

Таким образом, только хирургическое лечение показано, если:

- 1) размеры опухоли не превышают 5 см;
- 2) морфологическое строение опухоли соответствует дисгерминоме или незрелой тератоме GI;
- 3) низкие уровни митотической активности в опухолевых клетках;
- 4) отсутствуют некрозы в опухоли;
- 5) отсутствует эндолимфатическая инвазия;
- 6) отсутствует нарушение капсулы опухоли.

Наличие осложняющих факторов у больных с герминогенными опухолями яичников I стадии не является показанием для хирургов выполнения операций в расширенном объеме. Удаляются только придатки на стороне поражения, и максимально быстро начинается химиотерапия. Лечение направлено на сохранение фертильности у пациентов. Этому уделяют большое внимание и у взрослых больных даже в случае распространенных стадий. Авторы исследования считают, что это не ухудшает выживаемость больных [19]. Своевременное начало химиотерапии позволяет предупредить развитие рецидивов в малом тазу с поражением оставшегося яичника или матки. Необходимо помнить, что, по данным D. Billmire и соавт., от 50 до 60% девочек с герминогенными опухолями яичников I стадии могут стать кандидатами на проведение химиотерапии, своевременное начало которой предупредит развитие рецидивов [20].

Таким образом, лечение детей и подростков с герминогенными опухолями яичников направлено на сохранение не только жизни, но и качества жизни пациентов. Сохранение фертильности у детей – один из факторов качества жизни. Однако необходимо тщательно осмыслить все факторы риска при планировании лечения, для того чтобы снизить риск развития рецидивов или прогрессирования процесса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Lee CW, Song MJ, Park ST et al. Residual tumor after the salvage surgery is the major factors for primary treatment failure in malignant ovarian germ cell tumors: a retrospective study of single institute. *WJ Surg Oncol* 2011; 9: 123–30.
2. 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.
3. O'Connor DM, Norris HJ. The influence of grade on outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13: 283–9.
4. Marina NM, Cushing B, Giller R et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1999; 17 (7): 2137–43.
5. Cushing B, Giller R, Albin A et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: a report of the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 (2): 353–8.
6. Calaminus G, Gobel U, Teske C et al. Prognosis and outcome of ovarian germ cell tumors – Final results of the German MAKEI 96 trial. Presented at the 42nd Congress of the International Society of Pediatric Oncology. Boston, MA, October 21–24, 2010.
7. Mann JR, Raafat F, Robinson K et al. The United Kingdom Children's Cancer Group' second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3809–18.
8. Patterson DM, Rustin GJ. Controversies in management of germ cell tumors of the ovary. *Curr Opin Oncol* 2006; 18 (5): 500–6.
9. Li H, Hong W, Zhang R et al. Retrospective analysis of 67 consecutive cases of pure ovarian immature teratoma. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115 (10): 1496–500.
10. Heidenreich A, Pfister D. Retroperitoneal lymphadenectomy and resection for testicular cancer: an update on best practice. *Ther Adv Urol* 2012; 4: 187–205.
11. Нечушкина И.В. Опухоли женских половых органов у детей (клиника, диагностика, лечение). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. [Nechushkina IV. Opukholi zhenских polovykh organov u detei (klinika, diagnostika, lechenie). Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2010 (in Russian).]
12. 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.
13. Jorge S, Jones NL, Chen L et al. Characteristics, treatment and outcomes of women with immature ovarian teratoma, 1998–2012. *Gynecol Oncol* 2016; 142 (2): 261–6.
14. Mangili G, Scarfone G, Gadducci A et al. Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? A multicenter Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). *Gynecol Oncol* 2010; 119 (1): 48–52.
15. 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 (8): 1414–21.
16. Heinzelbecker J, Gross-Weege M, Weiss C et al. Microvascular invasion of testicular nonseminomatous germ cell tumors: implications of se-

- parate evaluation of lymphatic and blood vessels. *J Urol* 2014; 192 (2): 593–9.
17. Isbarwal S, Risk MC. Management of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors. *Expert Rev Anticancer* 2014; 14 (9): 1021–32.
 18. Nastaly P, Ruf C, Becker P et al. Circulating tumor cells in patients with testicular germ cell tumors. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (14): 3830–41.
 19. Nasioudis D, Frey MK, Chapman-Davis E et al. Fertility-preserving surgery for advanced stage ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol* 2017; S0090-8258 (17): 31370–7.
 20. 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.
 21. Kumar S, Shab JP, Bryant CS et al. The prevalence and prognostic impact of lymph node metastasis in malignant germ cell tumors of ovary. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 125–32.

Информация об авторах / Information about the authors

Нечушкина Иннеса Викторовна – д-р мед. наук, проф., врач детский онколог, акушер-гинеколог хирургического отделения №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 отделения №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

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

Innesa V. Nechushkina – D. Sci. (Med.), Full Prof., N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivnechushkina@mail.ru

Valentina M. Nechushkina – D. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: drnechushkina@mail.ru

Elena I. Boychenko – Cand. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: e.i.boychenko@yandex.ru

Natalia A. Susuleva – D. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: susuleva@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.05.2019