

О.В. Балицкая
Г.И. Климяк
Е.А. Остапенко
О.Е. Лотарева

Институт онкологии
АМН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова:

дети, злокачественные новообразования яичников, герминогенные опухоли, полихимиотерапия.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ

Резюме. В работе изложены данные, касающиеся современных принципов лечения детей со злокачественными новообразованиями яичников. Полихимиотерапия остается обязательным компонентом лечения для большинства пациентов. Цитостатики выбора — этопозид, цисплатин, блеомицин, ифосфамид. Хирургическая тактика не ориентирована на инициальные калечащие операции. При использовании современных алгоритмов лечения, включающих адъювантную полихимиотерапию (режимы VAB-6, PEВ, PEI) у 48 девочек с данной онкопатологией безрецидивная выживаемость для всей группы составила 81,3%, для пациенток с I–III стадией заболевания — 89,5% (медиана наблюдения — 57,6 мес). Бессобытийная десятилетняя выживаемость по Каплану — Майеру — 78% ($p \leq 0,04$).

В структуре онкопатологии детского возраста опухоли половых органов у девочек составляют около 4%. При этом 80–86% случаев приходится на злокачественные новообразования яичников (ЗНЯ). Частота развития патологии — 0,2 случая на 100 тыс. детского населения, возрастной пик заболеваемости — второе десятилетие жизни. Основной особенностью ЗНЯ, во многом определяющей специфику их лечения в онкопедиатрии, является морфологический тип опухоли. Так, 80–84% ЗНЯ у девочек составляют герминогенные опухоли (ГО), возникающие вследствие нарушения миграции, пролиферации и дифференцировки плюрипотентных клеток желточного мешка; 10–15% — опухоли стромального типа (гранулезоклеточные опухоли, андробластомы) и лишь 3–5% — истинный рак и недифференцированные опухоли (в практике — единичные случаи). Таким образом, в детской онкологии проблема лечения при ЗНЯ представляет прежде всего проблему лечения ГО, классических дизонтогенетических новообразований у детей, овариальная локализация которых (26% всех случаев) считается наиболее благоприятной в прогностическом отношении. Современные протоколы лечения позволяют достичь 3–5-летней безрецидивной выживаемости у 75–94% больных [3, 4, 7, 9].

К основным гистологическим субтипам ГО яичников в порядке убывающей злокачественности относятся: эмбриональные карциномы, опухоли эндодермального синуса (желточного мешка), дисгерминомы, тератобластомы (недифференцированные тератомы). Что касается частоты развития, лидирующее место занимают дисгерминомы и тератобластомы, а также сложные опухоли смешанного строения (30% наблюдений), включающие несколько гистологических субтипов. Нередко такие смешанные ГО

включают элементы хорионкарциномы, что обуславливает повышение титра хорионического гонадотропина (ХГТ) у девочек с данной патологией. Вторым известным маркером ГО является уровень α -фетопротеина (АФТ). Оба маркера используют для мониторинга, а также на этапах диагностики. Однако следует помнить, что как при «чистых» дисгерминомах, так и при стромальных опухолях повышение титров АФТ и ХГТ, как правило, не отмечается [1–3].

К характерным особенностям клинических проявлений всех типов ЗНЯ детского возраста относится низкая частота билатеральных поражений яичников (около 10% случаев) и матки (единичные случаи). При данных опухолях значительно реже отмечают выраженный асцит и диссеминированные поражения брюшины, а также метастатическое поражение сальника. Тип метастазирования ГО преимущественно гематогенный. Органами-мишенями являются печень, легкие, кости [2, 3].

Кроме таких классических симптомов, как боль внизу живота, его увеличение и наличие пальпируемой опухоли, достаточно ранними (а иногда первыми) признаками ЗНЯ у девочек могут быть различные проявления нарушений менструального цикла, длительные метрорагии, раннее половое созревание или вирилизация, что связано с гормональной активностью опухолей. Наиболее высокой гормональной активностью обладают опухоли стромы полового тяжа. Возрастные анатомические особенности придатков матки и яичников у девочек обуславливают достаточную смещаемость овариальных опухолей, если последние не достигают больших размеров. Это создает определенные трудности при диагностике (опухолевое образование может определяться в мезогастррии и других отделах брюшной полости), а также является одной из причин доста-

ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ У ДІТЕЙ

точно частых ургентных ситуаций, связанных с разрывом опухоли или с перекрутом ее ножки. При опухолях больших размеров отмечают дизурические явления и развитие гидронефроза вследствие давления опухоли на мочевой пузырь и мочеточник.

Важным моментом является высокая чувствительность ЗНЯ детского возраста к цитостатической и лучевой терапии (ЛТ). Мировой опыт свидетельствует, что высокий уровень выживаемости детей с данной онкопатологией наряду с практически полным отказом от калечащих операций, ограничением показаний к ЛТ и минимизацией последствий противоопухолевой терапии является следствием прежде всего выработки оптимальных алгоритмов адьювантной, а также неоадьювантной полихимиотерапии (ПХТ). Все современные протоколы лечения ЗНЯ у девочек с доказанной высокой эффективностью в рамках международного опыта, построены на единых принципах, учитывающих возрастные морфобиологические особенности данной онкопатологии. Стратегии этих программ значительно отличаются от таковых у взрослых больных. Прежде всего это касается общепризнанной в детской онкологии тактики хирургического лечения, которая включает следующие положения:

- Отказ от калечащих операций, рекомендованный объем вмешательства — тубовариоэктомия после субоперационной верификации злокачественности процесса. Удаляют также большой сальник, регионарные лимфатические узлы в случае их метастатического поражения.

- Контрлатеральный яичник удаляют только в случае его опухолевого поражения, что должно быть доказано субоперационной биопсией. Биопсию макроскопически неизмененного яичника не проводят.

- Обязательным является срочное цитологическое исследование асцитической жидкости (в случае отсутствия асцита — промывных вод) на наличие опухолевых клеток. При позитивном результате выполняют оментэктомию. Результат исследования влияет также на точное установление стадии заболевания.

- При обширных местно-распространенных опухолях их нерадикальное удаление допустимо, однако инициальные расширенные калечащие вмешательства не рекомендуются. Операция ограничивается биопсией основной опухоли, регионарных лимфоузлов при их увеличении. Вопрос о выполнении радикального вмешательства решают после неоадьювантной терапии.

- При истинном раке яичников у девочек объем оперативного вмешательства должен соответствовать таковому у взрослых пациенток, поэтому важна роль срочного гистологического исследования. Если последнее не может быть выполнено, избирается хирургическая тактика, общепринятая в онкопедиатрии. Калечащая радикальная операция выполняется вторым этапом после установления гистологического типа опухоли.

Что касается такого компонента лечения, как ПХТ, препаратами выбора терапии первой линии при герминогенных ЗНЯ у девочек в настоящее время признаны: винбластин, этопозид, блеомицин, цисплатин (реже — карбоплатин), а также ифосфамид (табл. 1). Опыт детских онкологических кооперативных групп свидетельствует, что эти же режимы могут быть с успехом применены и при стромальных опухолях [2, 3, 5, 10]. Комбинации цитостатиков, включающие циклофосфамид, доксорубин, дактиномицин (VAB-6, VACA), в терапии овариальных опухолей у детей в настоящее время используют крайне редко. Режимы HD PEB и VIP применяют также в качестве терапии второй линии. Количество курсов ПХТ в рамках одного протокола зависит от группы риска больного. Основными прогностическими факторами признаны инициальная операбельность опухоли и стадия распространенности процесса. Для определения последней в онкопедиатрии используют классификации TNM, FIGO (1997 г.), а также CCG/POG (1984 г.) [1, 3].

Таблица 1
Основные режимы ПХТ, применяемые при ЗНЯ в онкопедиатрии

Режим	Цитостатик, доза, дни введения
VAB-6	Винбластин, 4 мг/м ² поверхности тела, 1-й
	Циклофосфамид, 600 мг/м ² , 1-й
	Дактиномицин, 1000 мкг/м ² , 1-й
	Блеомицин, 15 мг/м ² , 1-3-й
PEB	Цисплатин, 120 мг/м ² , 4-й
	Цисплатин, 20 мг/м ² , 1 ч — 1-5-й
	Этопозид, 100 мг/м ² , 1-5-й
PE	Блеомицин, 15 мг/м ² , струйно, 1-й
	Цисплатин, 20 мг/м ² , 1-5-й
PEI	Этопозид, 100 мг/м ² , 1-3-й
	Цисплатин, 20 мг/м ² , 1 ч — 1-5-й
	Ифосфамид, 1500 мг/м ² , инфузия 22 ч, 1-5-й
JEB	Этопозид, 120 мг/м ² , 4 ч, 1-3-й
	Карбоплатин, 600 мг/м ² , 1 ч, 2-й
	Блеомицин, 15 мг/м ² , 30 мин, 3-й
HD PEB	Цисплатин, 40 мг/м ² , 1-5-й
	Этопозид, 100 мг/м ² , 1-5-й
	Блеомицин, 15 мг/м ² , 1-й
VIP	Винбластин, 3 мг/м ² , 1-2-й
	Ифосфамид, 1,5 мг/м ² , 1-5-й
	Цисплатин, 20 мг/м ² , инфузия 24 ч, 1-5-й

Для большинства больных адьювантная ПХТ является обязательным этапом лечения. Лишь для пациенток группы низкого риска с четко установленной I стадией (или Ia, Ib стадиями по FIGO) после радикальной операции допускается тщательное наблюдение (тактика «watch and wait») с обязательным мониторингом маркеров АФТ и ХГТ, повышение титров которых предшествует всем другим проявлениям прогрессирования опухолевого процесса. В большинстве программ пациенткам со II стадией (группа среднего риска) рекомендуется проводить 4, а с III—IV стадией (группа высокого риска) — 6 курсов ПХТ. Для группы высокого риска полноту достигнутой ремиссии рекомендуется подтверждать операцией типа second look. При местно-распространенных неоперабельных опухолях проводят 2—4 курса неоадьювантной ПХТ, после чего решается вопрос о возможности радикальной операции. Интенсивность адьювантной ПХТ зависит от количества курсов и эффективности неоадьювантной те-

рапии, а также степени радикальности повторного хирургического вмешательства (как правило — еще 2–4 курса, всего — 6 в случае радикальности повторной операции). Если после неоадьювантной ПХТ вмешательство нерадикально, в дальнейшем применяют ПХТ второй линии.

Хотя некоторые типы ЗНЯ у девочек (например дисгерминомы) обладают выраженной чувствительностью к ЛТ, последнюю в онкопедиатрии самостоятельно не применяют и выполняют достаточно редко. ЛТ применяют преимущественно на метастатические очаги, а также на резидуальную или первично неоперабельную опухоль в случае их недостаточной чувствительности к ПХТ, до достижения СОД 30–45 Гр.

Эффективность и воспроизводимость современных алгоритмов комбинированного лечения девочек с ЗНЯ подтверждают приведенные результаты, полученные в отделении детской онкологии Института онкологии АМН Украины.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 48 девочек в возрасте от 2,5 года до 16 лет (из них 62% старше 10 лет) со ЗНЯ, лечившихся и наблюдавшихся в отделении детской онкологии в 1995–2005 гг. Распределение пациенток по гистологическому типу опухоли и стадии заболевания (классификация ССГ/РОГ) представлены в табл. 2. Больные получали лечение согласно вышеописанному алгоритму. После инициального радикального хирургического вмешательства проводили 4 курса адьювантной ПХТ при I–II и 6 курсов — при III–IV стадии заболевания. Тактику «watch and wait» не применяли. Использовали режимы: VAB-6 — у 6 девочек (контингент больных 1995–1996 гг.), РЕВ — у 31 (протокол ССГ/РОГ-8882, США), а также РЕI — у 9 больных (протокол MAKEУ-96, Германия) [6–8, 10].

Таблица 2

Распределение пациенток со ЗНЯ согласно стадии (классификация ССГ/РОГ) и морфологическому типу опухоли

Гистологический тип опухоли	Частота, n (%)				
	Всего	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия
Тератобластома, с элементами эмбрионального канцера	19 (39,6)	2 (4,2)	9 (18,7)	7 (14,6)	1 (2,1)
Хорионкарциномы	5 (10,4)				
Дисгерминома	2 (4,2)				
Опухоли стромы полового тяжа	17 (35,4)	0 (0,0)	5 (10,4)	7 (14,6)	5 (10,4)
Опухоли стромы полового тяжа	8 (16,7)	1 (2,1)	6 (12,5)	1 (2,1)	0 (0,0)
Прочие	4 (8,3)	0 (0,0)	2 (4,2)	2 (4,2)	0 (0,0)
Всего	48 (100,0)	3 (6,3)	22 (45,8)	17 (35,5)	6 (12,5)

Отдаленные результаты (бессобытийную выживаемость) оценивали методом Каплана — Майера. К негативным событиям были отнесены: смерть, рецидив, выбывание из наблюдения. Сведения относительно состояния менструальной и репродуктивной функции у пациенток, находящихся в состоянии стойкой ремиссии, получали методом анкети-

рования. С учетом возраста, количества калечащих операций, умерших и выбывших из наблюдения данную группу составили 29 девочек.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота морфологических типов ЗНЯ у исследуемых больных совпадает с данными литературы. К типичным ГО относятся 72% новообразований (тератобластомы, дисгерминомы), лишь у 1 (2,8%) девочки выявлен истинный рак яичника. О проблемах ранней диагностики ЗНЯ у детей свидетельствуют следующие данные. У 47,8% детей опухоль была диагностирована в III–IV стадии. Диагноз опухоль и/или киста яичника перед операцией был установлен лишь у 18 (37,5%) пациенток. У 18,7% девочек установлен диагноз опухоль брюшной полости, у 27,1% пациенток — во время срочной операции (разрыв опухоли и/или перекрут ее ножки), которую в большинстве случаев выполняли в хирургических отделениях общего профиля без срочной морфологической диагностики. Кроме типичных симптомов (боль, увеличение живота, наличие опухоли), у 10 (20,8%) девочек отмечали проявления гормонального дисбаланса в виде нарушений менструального цикла и/или упорных метrorрагий (7 случаев), раннего полового созревания или вирилизации (3 и 1 наблюдение соответственно). Заслуживает внимания случай, когда больная в возрасте 8 лет в течение 2 лет до установления диагноза опухоли яичника получала терапию гормональными препаратами в связи с выраженными метrorрагиями, которые являлись единственным симптомом заболевания. У 8 (16,6%) пациенток отмечали дизурические явления (учащенные болезненные мочеиспускания), что являлось причиной тщательного обследования ребенка.

Первичное билатеральное поражение яичников выявлено у 2 (4,1%) детей. Еще в 2 случаях контрлатеральный яичник был вовлечен в процесс вследствие прогрессирования заболевания.

45 (93,7%) больным выполнены радикальные инициальные хирургические вмешательства. У 3 детей радикальной операции предшествовала неоадьювантная ПХТ. В 58,3% случаев вмешательства осуществили в отделении детской онкологии, в 41,7% — по месту жительства, в том числе в 27,8% — по ургентным показаниям. Только у 5 (10,4%) девочек выполнили калечащие операции (надвлагалищную ампутацию или экстирпацию матки с придатками), у 3 из них — по месту жительства по поводу ГО, у 2 — в отделении детской онкологии (по поводу рака яичника и в связи с местной распространенностью процесса у ребенка с IV стадией заболевания). Типичная операция — тубовариоэктомиа, но без оментэктомии — выполнена у 14 (29,2%) детей. Поскольку вопрос об обязательности выполнения инициальной оментэктомии при ЗНЯ, характерных для детского возраста, до настоящего времени спорный, считаем возможным под-

ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ У ДІТЕЙ

черкнуть, что у данных пациенток в последующем прогрессирования заболевания не отмечали.

Указанные режимы ПХТ в большинстве случаев переносились удовлетворительно, без серьезных осложнений, связанных с миелосупрессией или другими проявлениями токсичности цитостатиков. В том числе не было зарегистрировано ни одного случая клинических проявлений токсического поражения легких у больных, получавших блеомицин. К наиболее значимым осложнениям ПХТ следует отнести нейтропению IV степени (включая фебрильную, но без септических осложнений) и тромбоцитопению III–IV степени, отмечавшиеся у 3 из 9 пациенток при применении блоков PEI. В одном случае после проведения данного блока возникли явления геморрагического цистита. Более детальный анализ побочных действий применявшейся цитостатической терапии не входит в рамки нашего исследования.

Данные относительно отдаленных результатов лечения обобщены в табл. 3. К настоящему времени живы 37 девочек, из них 35 находятся в состоянии ремиссии. При этом 80% из них находятся под наблюдением более 3 лет. У 2 больных на операции second look выявлено прогрессирование процесса (метастатическое поражение брюшины малого таза и лимфоузлов брыжейки тонкого кишечника у больной с дисгерминомой и поражение контрлатерального яичника у девочки с гранулезоклеточной опухолью). Следует подчеркнуть, что при контрольном обследовании (УЗД, компьютерная томография) данные поражения не выявляли. 5 радикально оперированных больных выбыли из наблюдения во время проведения или после адьювантной ПХТ. Для оставшихся под наблюдением 43 пациенток общая и безрецидивная выживаемость составила 86 и 81,3% соответственно, медиана наблюдения — 57,6 мес. Существенно, что из 6 погибших пациенток у 5 выявлена IV стадия онкозаболевания и рефрактерность к цитостатической терапии. Для 38 больных с I–III стадией заболевания показатели общей и безрецидивной выживаемости достигают 94,7 и 89,5% соответственно. Однако для всей анализируемой группы (с учетом больных, выбывших из наблюдения, что расценено как негативное событие) десятилетняя бессобытийная выживаемость по Каплану — Майеру составила 78% (рисунок).

Таблица 3

Отдаленные результаты лечения пациенток со ЗНЯ

Результат	п	%
Полная ремиссия, в том числе со сроком наблюдения	35	72,9
до 1 года	2	5,7
> 3 лет	28	80,0
> 5 лет	17	48,6
Ранний рецидив	2	4,2
Не прослежены	5	10,4
Умерли, в том числе	6	12,5
с IV стадией ЗНЯ	5	10,4
с III стадией ЗНЯ	1	2,1
Всего	48	100,0

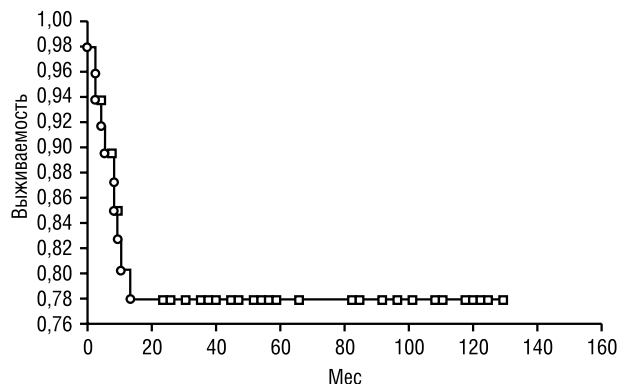


Рисунок. Десятилетняя бессобытийная выживаемость ($p \leq 0,04$)

Что касается влияния противоопухолевого лечения на гормональный статус пациенток, то к настоящему времени получены сведения о 13 (44,8%) из 29 девочек, поэтому эти данные можно расценивать только как предварительные. У всех 13 пациенток менструальный цикл восстановился в течение от 1 мес до 1,5 лет после окончания лечения. У 2 из них отмечаются значительные нарушения цикла (нерегулярные месячные, длительные метроррагии). Получены сведения о 6 случаях беременности. Четыре из них завершились срочными родами, рождением здоровых детей. В 2 случаях (у одной и той же пациентки) отмечалось самопроизвольное прерывание беременности в ранние сроки. Следует отметить, что вопросы реабилитации подростков, получавших лечение по поводу ЗНЯ, практически не разработаны.

ВЫВОДЫ

Результаты лечения больных со ЗНЯ в отделении детской онкологии ИО АМН Украины свидетельствуют об эффективности применявшихся программ (десятилетняя бессобытийная выживаемость — 78%), а также об оправданности принятой в онкопедиатрии тактики хирургического лечения, ориентированной на исключение инициальных калечащих операций. У детей и подростков, получавших современное противоопухолевое лечение по поводу ЗНЯ, существует высокая вероятность восстановления менструальной и репродуктивной функции. Проблема реабилитации данного контингента больных требует изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Генус Г, Крайчиц У. Диагностические и терапевтические стандарты в педиатрической онкологии. Львов: Медицина світу, 2000. 130 с.
2. Нечушкина ИВ. Опухоли половых органов. В: Руководство по детской онкологии. М: Миклош, 2003: 448–63.
3. Ablin H, Jsaacs J. Germ cell tumors. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology /Ed by A Pizzo, D Poplac/ Philadelphia, USA, 1993: 867–89.
4. Boanazzi C, Peccatori F, Colombo N, et al. Pure ovarian immature teratoma, a unique and curable disease: 10 years experience of 32 prospectively treated patients. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 598–604.
5. Bokermeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C, et al. First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/

VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumours: A multiivariate and matched-pair analysis. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 3450–6.

6. **Calaminus G, Koch S, Schmidt P, et al.** Prognostic implication of age, site and dissemination in pediatric extracranial malignant germ cell tumors (EMGCT): Report of the co-operative trials MAHO 92-98/MAKEI 96. International Society of Pediatric Oncology SIOP XXXV Meeting, October 8–11, 2003, Cairo, Egypt. *Med Pediatric Oncol* 2003; **41** (4): 262.

7. **Giller R, Cushing B, Lauer S, et al.** Comparison of high dose or standard dose cisplatin with etoposide and bleomycin (HDPEB vs PEB) in children with stage III and IV malignant germ cell tumours (MGCT) at gonadal primary sites: A paediatric Intergroup trial (POG9049/CCG8882). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; **17**: 525a (abstr 2016).

8. **Gobel U, Calaminus G, Koch S, et al.** Is a watch and wait treatment possible in all malignant ovarian germ cell tumors (MOGCTS) FIGO 1? Results of the cooperative MAKEI-Trials. International Society of Pediatric Oncology SIOP XXXV Meeting, October 8–11, 2003, Cairo, Egypt. *Med Pediatric Oncol* 2003; **41** (4): 262

9. **Mann JR, Raafat F, Robinson K, et al.** The United Kingdom Children's Cancer Study Group's Second Germ Cell Tumour Study: Carboplatin, etoposide and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumours, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 3809–18.

10. **Schneider DT, Pathmanathan R, Calaminus G, et al.** Ovarian sex cord-stromal tumors (OSCST): clinical, pathologic and genetic analysis. International Society of Pediatric Oncology SIOP XXXV Meeting, October 8–11, 2003, Cairo, Egypt. *Med Pediatric Oncol* 2003; **41** (4): 262.

MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH MALIGNANT NEOPLASM OF THE OVARY

O.V. Balitskaja, G.I. Klimnyuk, E.A. Ostapenko, O.E. Lotareva

Summary. *The paper presents data dealing with modern approaches to treatment of malignant ovary neoplasm which are specific for children. Polychemotherapy is still an obligatory treatment component for most patients. Cytostatics of choice include etoposide, cisplatin, bleomycin, iphosphamide. The surgery tactics is not dominated by initial mutilating surgery. When modern treatment algorithms, including adjuvant polychemotherapy (schedules VAB-6, PEB, PEI), were applied in 48 girls with this malignancy, the relapse-free survival rates were 81,3% for the whole group and 89,5% for patients of stages I to III (median being 57,6 months). Kaplan — Meier relapse-free ten-year survival rate was 78,0% ($p \leq 0,04$).*

Key Words: children, malignant neoplasm of the ovary, germinogenic tumors, polychemotherapy.

Адрес для переписки:

Балицкая О.В.

03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43

Институт онкологии АМН Украины,
отделение детской онкологии