

DOI: 10.15690/onco.v2i2.1340

И.В. Нечушкина^{1, 2}, П.А. Керимов¹, Н.А. Кошечкина^{1, 2}, Е.В. Михайлова¹¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация² Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва, Российская Федерация

Роль хирургического вмешательства в лечении детей с герминогенными опухолями гонад

Работа посвящена оценке возможности проведения только хирургического лечения у больных с герминогенными опухолями гонад. Изучены факторы, влияющие на результаты лечения: морфологическое строение опухоли, ее размеры и локализация, уровни опухолевых маркеров, хирургическое лечение с учетом операционных доступов и объемов лечения.

Ключевые слова: детская онкология, герминогенные опухоли, яичник, яичко, хирургическое лечение.

(Для цитирования: Нечушкина И.В., Керимов П.А., Кошечкина Н.А., Михайлова Е.В. Роль хирургического вмешательства в лечении детей с герминогенными опухолями гонад. *Онкопедиатрия*. 2015; 2 (2): 98–108. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1340)

98

ВВЕДЕНИЕ

Общие сведения о герминогенных опухолях

Герминогенные опухоли — типичные новообразования детского возраста. Первичная половая клетка является источником этих опухолей. Злокачественные герминогенные опухоли составляют 3–4% злокачественных новообразований детского возраста (до 15 лет). Клиническая картина заболевания и прогноз определяются локализацией процесса, его распространенностью, возрастом ребенка и морфологическим строением опухоли. Опухоли делятся на две большие группы: гонадные (яичник, яичко) и внегонадные, или экстрагонадные (крестцово-копчиковая область, забрюшинное пространство, центральная нервная система и т.д.). На первых этапах развития детской онкологии, когда применялось только хирургическое лечение, 3-летняя выживаемость составляла

15–20% [1, 2]. В те годы уже было отмечено, что лучшие результаты получены в группе больных с локализованными герминогенными опухолями яичка. Безрецидивная выживаемость составила 78,5+7%, а общая достигала 100% [3].

Популяционные исследования показали улучшение результатов лечения на 12% за период 1978–2005 гг. с включением в лечение больных препаратов платины [4]. Пятилетняя выживаемость на ранних стадиях заболевания составила 95% и около 85% при III–IV стадиях процесса [5]. По мере накопления опыта отмечены многочисленные осложнения химиотерапии, а также возможность возникновения вторых опухолей. Полученные данные потребовали изменения в подходах к лечению больных герминогенными опухолями. Большинство исследований в последние годы направлены на уменьшение рисков осложнений,

I.V. Nechushkina^{1, 2}, P.A. Kerimov¹, N.A. Koshechkina^{1, 2}, E.V. Mikhaylova¹¹ Institute of Pediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

The Role of Surgery in the Treatment of Children with Gonadal Germ Cell Tumors

The paper evaluates the feasibility of surgery as the only treatment modality in gonadal germ cell tumor. The factors, which influence the results of the treatment, are analyzed: tumor pathology, size and site, tumor markers levels, surgical exposure and extent.

Key words: pediatric oncology, germ cell tumors, ovary, testis, surgical treatment.

(For citation: Nechushkina I.V., Kerimov P.A., Koshechkina N.A., Mikhaylova E.V. The Role of Surgery in the Treatment of Children with Gonadal Germ Cell Tumors. *Onkopediatria*. 2015; 2 (2): 98–108. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1340)

получаемых детьми в процессе лечения злокачественных опухолей, вследствие отказа от проведения химиотерапии или снижения кумулятивных доз химиотерапевтических препаратов.

Морфологические особенности

Морфологическое строение опухоли оказывает значительное влияние на прогноз заболевания, поэтому выделены группы больных с семиномой/дисгерминомой и несеминомой/недисгерминомой. Известно, что лечение семиномы/дисгерминомы дает лучшие результаты, чем при других герминогенных опухолях. Морфологической особенностью герминогенных опухолей гонад является их рост внутри пораженного органа с наличием хорошо выраженной капсулы. Этим герминогенные опухоли яичника отличаются от рака яичника, при котором процесс идет по поверхности пораженного органа, и опухолевые клетки в брюшной полости появляются уже на I стадии процесса. Герминогенные опухоли яичников имеют и другие клинические особенности. Так, при I стадии опухоли желточного мешка яичника у 84% пациентов выявляются субклинические метастазы [6]. Следовательно, для определения стадии процесса и возможности проведения только хирургического лечения необходимо рассматривать и другие показатели. Так, при определении тактики лечения девочки с незрелой тератомой яичника следует учитывать, кроме стадии процесса, степень дифференцировки опухолевых клеток (G). К примеру, дифференцировка G3 демонстрирует 70% рецидивов в случае, если было проведено только хирургическое удаление новообразования [7]. При III степени злокачественности опухоли в течение 5 лет живы только 25% больных с незрелыми тератомами. Следует помнить, что тератоидные опухоли разной степени злокачественности могут наблюдаться в составе смешанных герминогенных опухолей: их доля достигает 78,24%, причем 47% из них имеют дифференцировку G3 [8]. Кроме того, установлено, что незрелая тератома G3 не является «чистой» опухолью: в 83% случаев в своем составе она имеет микроскопические фокусы опухоли желточного мешка, что является фактором рецидива заболевания [9]. Учитывая это, Н. Li с соавт. [10] утверждают, что проведение только хирургического вмешательства у данной группы больных ведет к ухудшению результатов лечения. Однако другие исследователи предлагают не обращать внимания на степень дифференцировки клеток незрелой тератомы и проводить химиотерапию в случае рецидива заболевания [11].

Незрелая тератома значительно чаще определяется при поражении опухолью яичника, а не яичка. Другой отличительной особенностью тератоидных опухолей яичника от подобных опухолей яичка является обнаружение глиоматоза брюшины во время операции (у 30% больных) [2, 9]. Данный факт противоречит сведениям других авторов, которые утверждают, что глиоматоз —

находка редкая. Однозначно высказаться о влиянии глиоматоза брюшины на течение опухолевого процесса сложно. Многие авторы считают, что прогрессирующее разрастание клеток макроглии в брюшине не является неблагоприятным признаком заболевания и не требует дополнительного лечения [12, 13]. S.N. Nielsen с соавт. [14] также считают, что наличие глиоматоза предполагает более благоприятный прогноз, однако эти же авторы подтверждают возможность распространения тератомы по брюшине. Авторы предлагают, кроме клеток глии, вести поиск тератоидных элементов в этих имплантатах. По данным К. Nagashima с соавт. [15], наличие тератоидных элементов отрицательно сказывается на прогнозе заболевания. Еще в 1974 г. ученые описали возможность злокачественного поражения брюшины после удаления кистозной тератомы яичника с глиоматозом брюшины. Злокачественная трансформация глиоматоза брюшины наблюдается, как правило, через 7 и более лет. Иногда этот диагноз ставится после повторной лапаротомии и удаления рецидивной опухоли брюшной полости [16]. S.C. Mengshoi с соавт. [17] описывают случай прогрессирования болезни через 54 года после удаления дермоидной кисты. Современные исследования [18] подтверждают значительное снижение 2-летней безрецидивной выживаемости больных с незрелой тератомой и наличием глиоматоза брюшины по сравнению с больными, у которых глиоматоз брюшины отсутствовал (59,3 и 96,3%, соответственно). Авторы утверждают, что глиоматоз брюшины — важный прогностический фактор, влияющий на частоту рецидивов у больных с незрелыми тератомами яичника, но не оказывающий значительного влияния на общую выживаемость больных с незрелыми тератомами. Незрелые тератомы яичников с глиоматозом брюшины имеют большие размеры по сравнению с незрелыми тератомами без глиоматоза (19 против 13 см в диаметре).

Таким образом, лечение пациентов с незрелой тератомой яичника определяется не только стадией процесса, но и степенью незрелости первичной опухоли, наличием глиоматоза брюшины и размерами опухоли. Если в имплантатах брюшины обнаружены незрелая глиальная ткань или компоненты тератоидной опухоли, за основу берется схема лечения метастатической незрелой тератомы яичника. Дети с незрелой тератомой яичника и глиоматозом брюшины требуют длительного наблюдения, так как возможны поздние рецидивы заболевания со злокачественной трансформацией глиальных компонентов на брюшине [19, 20]. Данные осложнения практически отсутствуют у больных с незрелыми тератомами яичка, поскольку процесс по брюшине не диссеминирует: следовательно, у детей с незрелыми тератомами яичка условия лечения значительно лучше. Дети с различными по морфологическому строению опухолями гонад и локализацией поражения

имеют разный прогноз, поэтому должны получать лечение с учетом рисков течения опухолевого процесса. Дополнительная информация при морфологическом исследовании удаленной опухоли (степень митотической активности клеток, сосудистая инвазия, зоны некрозов), а также изучение генов в опухолевых клетках позволяют прогнозировать течение опухолевого процесса. Исследование роли генов-супрессоров опухолевого роста показало, что важный ген супрессии опухолевого роста *P53* практически не поврежден в большинстве герминогенных опухолей, что, возможно, объясняет высокую чувствительность этих опухолей к химиотерапии [21]. Высокие уровни кариоферина 2 (*KPN2*) и *SALL4* совпадают с плохим прогнозом заболевания у больных с герминогенными опухолями [22, 23].

Уровни опухолевых маркеров

Кроме морфологического строения опухоли, статистически значимыми в прогнозе заболевания являются уровни опухолевых маркеров. Наличие повышенных уровней маркеров — не только диагностический признак герминогенной опухоли (гистологического типа), но и прогностический фактор в процессе лечения [24–26]. Так, замедленное, а также волнообразное снижение уровня опухолевых маркеров в процессе лечения служит плохим прогностическим признаком. Уровни альфа-фетопротеина (АФП) и локализация опухоли представляются наиболее значимыми показателями при решении вопроса о выборе тактики лечения [27], поскольку герминогенные опухоли яичка и яичников имеют различное клиническое течение.

У девочек с герминогенными опухолями яичников повышен риск развития острого живота (8–16%), обусловленного перекутом ножки опухоли или разрывом ее капсулы [9, 28], т.е. риск образования опухолевых клеток в брюшной полости, что исключено у мальчиков с герминогенными опухолями яичка. Появление опухолевых клеток в брюшной полости сопровождается быстрой диссеминацией процесса и ухудшением прогноза заболевания.

Классификация

Все вышеперечисленное привело к пересмотру классификации герминогенных опухолей у детей [25, 29]. Как видно из табл. 1, наличие опухолевых клеток в брюшной полости соответствует III стадии процесса, а не Ic, как это указано в классификации Международной федерации гинекологов и акушеров (Federation International of Obstetricians and Gynecologists, FIGO). Поражение лимфатических узлов может наблюдаться и при II стадии процесса. При определении I стадии необходимо в послеоперационном периоде учитывать уровни опухолевых маркеров, определяемых после периода полураспада. Учитывается также операционный доступ при проведении хирургического лечения [28, 30]. Кроме того, у пациентов с герминогенными опухолями яичников необходим не только визуальный, но и пальпаторный контроль состояния органов и тканей, а также удаление дополнительных образований с последующим морфологическим исследованием для исключения прогрессирования опухолевого процесса по брюшной полости. Следовательно, для определения I стадии процесса у больных с герминогенными опухолями яичников должна быть выполнена лапаротомия, а у мальчиков с опухолями яичка — орхофуникулэктомия из пахового доступа (табл. 2). Правильно выполненная (с учетом онкологических стандартов) операция является мощным фактором, влияющим на результаты лечения [31].

Стандарты лечения

Расширение объема оперативных вмешательств у больных с герминогенными опухолями яичников не сопровождается достоверным улучшением 5-летней безрецидивной выживаемости [32]. Нет необходимости удалять забрюшинные лимфатические узлы у пациентов с герминогенными опухолями яичка, получающих химиотерапию на базе платины [28].

Таким образом, правильно выполненное оперативное вмешательство без вскрытия капсулы опухоли учитывается, кроме всех прочих факторов, для возможности установления I стадии процесса. Больные с герминогенными опухолями гонад I стадии входят в группу низкого риска по прогрессиро-

Таблица 1. Стадии герминогенных опухолей яичников у девочек, POG/CCG*

Стадия	Распространенность поражения
I	Опухоль ограничена яичником (яичниками); опухолевых клеток в брюшной полости нет; опухолевые маркеры, определенные после периода полураспада (период полураспада АФП — 5 дней, ХГ — 16 ч), в норме
II	Микроскопически-остаточная опухоль или позитивные лимфатические узлы (< 2 см); злокачественных клеток в брюшной полости нет; опухолевые маркеры +/-, определенные после периода полураспада
III	Макроскопически-остаточная опухоль или только биопсия опухоли; лимфатические узлы > 2 см; висцеральные поражения на сальнике, кишке, мочевом пузыре; опухолевые клетки в брюшной полости; опухолевые маркеры +/-
IV	Отдаленные метастазы, включая печень

Примечание (здесь и в табл. 2). * — Детская онкологическая группа и Детская группа по изучению рака (Pediatric Oncology Group and Children's Cancer Group, POG/CCG). АФП — альфа-фетопротеин, ХГ — хорионический гонадотропин.

Таблица 2. Стадии герминогенных опухолей яичка у мальчиков, POG/CCG

Стадия	Распространенность поражения
I	Опухоль ограничена яичком; опухоль полностью удалена через разрез в паховой области; нет пораженных лимфатических узлов; опухолевые маркеры, определенные после периода полураспада (период полураспада АФП — 5 дней, ХГ — 16 ч), в норме
II	Опухоль удалена разрезом на мошонке; микроскопически-остаточная опухоль в мошонке или удаление семенного канатика (менее 5 см от проксимального края резекции); забрюшинные лимфатические узлы < 2 см; опухолевые маркеры +/-
III	Опухолевое поражение забрюшинных лимфатических узлов (> 2 см); нет висцерального или экстраабдоминального распространения опухоли; опухолевые маркеры +/-
IV	Отдаленные метастазы, включая печень

ванию заболевания. По данным F.J. Rescorla [30], больным с незрелыми тератомами яичника или яичка I стадии может быть рекомендовано только хирургическое лечение. Все больные со II–IV стадиями процесса должны получать комбинированное лечение — операцию и химиотерапию.

Совершенно другие подходы при лечении больных с распространенными стадиями и рецидивами заболевания. Операционное вмешательство следует за химиотерапией, как правило, после сокращения размеров рецидивной опухоли и/или метастазов и нормализации уровня опухолевых маркеров. Результаты лечения больных с диссеминированными герминогенными опухолями значительно хуже, если перед операцией в процессе химиотерапии не удастся нормализовать уровни опухолевых маркеров [33].

Большинство исследователей в настоящее время считают, что остаточная (резидуальная) опухоль должна быть удалена. Это стандарт в лечении больных с герминогенными опухолями [34]. Некоторые авторы считают, что прогноз лучше при удалении остаточной опухоли меньше 2 см и отсутствии асцита [35]. В исследовании J. Li с соавт. [36] отмечено значение размеров остаточной опухоли после повторного хирургического вмешательства (surgical salvage). Пятилетняя выживаемость при полном удалении опухоли или наличии остаточной, равной или меньше 1 см, составила 60,95%, а при наличии остаточной опухоли более 1 см — 14,04%. Значение размеров остаточной опухоли подтверждается и в других исследованиях [37]. Сомнительные случаи удаления остаточной опухоли рассматриваются в пользу отказа от оперативного вмешательства, так как результаты лечения пациентов с неполным удалением остаточной опухоли могут быть хуже, чем у больных, которым остаточная опухоль не удалялась [36].

Специалисты обсуждают возможности и целесообразность лапароскопических операций у детей с опухолевыми поражениями яичников [38–40]. Условием для лапароскопического удаления является размер опухоли меньше 10 см в диаметре [41] и отсутствие злокачественного поражения яичников [42]. Наиболее частым осложнением (16,6% случаев) при лечении образований яичников является разрыв кист: при удалении придатков встречается в 7,4%, при консервативной цистэктомии увеличи-

вается до 29,5% [43]. Исследования показали, что лапароскопические операции достоверно чаще по сравнению с лапаротомиями сопровождаются разрывами кистозных компонентов опухоли и прогрессированием по брюшине [44, 45].

Целью данной работы стал анализ результатов химиотерапии у детей с герминогенными опухолями гонад, а также изучение рисков осложнений от проводимого лечения и возможного их снижения.

Задачи данного исследования следующие.

1. Определить возможность проведения только хирургического лечения у больных с герминогенными опухолями гонад.
2. Выявить факторы, которые могут повлиять на результаты хирургического лечения (локализация опухоли, ее морфологическое строение, целостность капсулы опухоли, опухолевые маркеры).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов лечения 250 девочек и 49 мальчиков со злокачественными герминогенными опухолями яичников и яичка, соответственно, за период с 1982 по 2002 г. В 62,1% случаев поражение яичников у девочек отмечено в возрасте от 7 до 13 лет (средний возраст $10,54 \pm 0,23$ года). Большинство мальчиков (75,8%) с герминогенными опухолями яичка были в возрасте до 3 лет.

Морфологическое исследование удаленных опухолей яичка показывает, что в 48,9% случаев они представлены опухолью желточного мешка, в 26,5% — смешанной герминогенной опухолью, в 18,4% — незрелой тератомой. У детей до 15 лет семинома яичка практически не выявляется при морфологическом исследовании (табл. 3).

Таблица 3. Структура герминогенных опухолей яичка у мальчиков

Герминогенные опухоли яичка	Абс.	%
Опухоль желточного мешка	24	48,9
Смешанная герминогенная опухоль	13	26,5
Незрелая тератома	9	18,4
Эмбриональный рак	2	4,1
Семинома	1	2,1
Всего	49	100,0

Таблица 4. Структура герминогенных опухолей яичников у девочек

№	Герминогенные опухоли яичников	Абс.	%
I	Герминогенные опухоли		
1	Дисгерминома	90	36,0
2	Незрелая тератома	38	15,2
3	Опухоль эндодермального синуса	28	11,2
4	Эмбриональная карцинома	9	3,6
5	Хориокарцинома	4	1,6
	Всего	169	67,6
II	Смешанные герминогенные опухоли	81	32,4
	Всего	250	100,0

Нами проанализирована частота выявления различных герминогенных опухолей в составе смешанных опухолей яичника. Опухоль желточного мешка в составе смешанных герминогенных опухолей присутствует у 67,90% больных, а дисгерминома — только у 34,57% пациенток. Возрастает частота эмбриональной карциномы — с 5,32 до 38,27%, хориокарциномы — с 2,36 до 14,81%. Полиэмбриома (17,28%) встретилась в нашем исследовании только в составе смешанных герминогенных опухолей. Обращает на себя внимание большая доля тератоидных опухолей (зрелая и незрелая тератома) в составе смешанных герминогенных опухолей (81%) (табл. 4).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты лечения детей с герминогенными опухолями яичка хорошие. Пятилетняя выживаемость выше 95%. В этой группе больных можно выделить пациентов с I стадией процесса, которым

показано только хирургическое лечение. То есть в группу детей с опухолями яичка, по нашим данным, можно отнести больных с незрелой тератомой с I стадией заболевания, которым была выполнена радикальная операция. Эта группа пациентов составила 18%. Другие заболевания (опухоль желточного мешка, смешанные герминогенные опухоли, эмбриональный рак) — опухоли сложного прогноза, которые в большинстве случаев требуют проведения химиотерапии.

Течение и исход заболевания, выживаемость пациентов

У больных с герминогенными опухолями яичников прогнозировать течение и исход заболевания сложнее. Нами проанализированы факторы, влияющие на прогноз, и прослежена выживаемость больных в зависимости от строения герминогенной опухоли яичников. Результаты лечения оказались лучше у больных с незрелой тератомой и дисгерминомой. Десятилетняя безрецидивная выживаемость у больных с дисгерминомой — 94,55%, с незрелой тератомой — 100,0%. По истечении 10 лет результаты в этой группе больных ухудшаются из-за поздних рецидивов заболевания. В группе смешанных герминогенных опухолей 10-летняя выживаемость составляет около 84,42%, а в группе с опухолью желточного мешка — только 71,43%. Результаты лечения не меняются после 10 лет, так как в этой группе больных нет поздних рецидивов (рис. 1).

Нами изучено влияние размеров первичной опухоли на выживаемость больных с герминогенными опухолями. Размеры опухолей установлены при помощи ультразвукового исследования у 191 больной с герминогенной опухолью яичников (табл. 5).

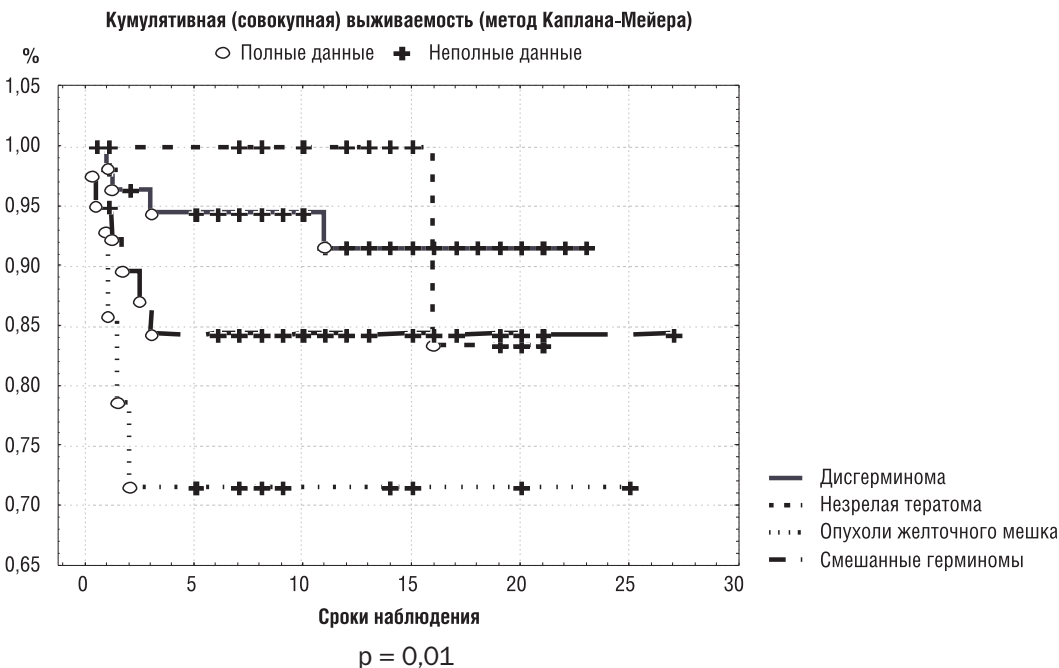
**Рис. 1.** Безрецидивная выживаемость больных герминогенными опухолями яичников в зависимости от морфологического строения опухоли

Таблица 5. Размеры герминогенных опухолей яичников

< 10 см		10–20 см		> 20 см		Всего	
Число больных	%	Число больных	%	Число больных	%	Число больных	%
40	20,94	94	49,22	57	29,84	191	100,00

Таблица 6. Результаты лечения и длительность определения повышенных уровней маркеров

Результаты лечения	Повышенные уровни АФП (%)		
	1 курс	3 курс	6 курс
Живы без рецидива заболевания	24 (82,76)	8 (57,14)	3 (50,0)
Умерли от прогрессирования заболевания	9 (17,24)	6 (42,86)	3 (50,0)
Всего	33 (100,0)	14 (100,0)	6 (100,0)

Примечание. АФП — альфа-фетопроtein.

Отмечено достоверное ухудшение результатов лечения до 57,76% при увеличении размеров опухоли более 20 см в диаметре. Обращает на себя внимание тот факт, что позднее прогрессирование процесса через 11–16 лет отмечено в группах больных с большими размерами опухоли — 1,06 и 3,51%, соответственно.

Изучено влияние повышенных уровней маркеров на результаты лечения. Лечение получили 53 пациента с повышенными титрами АФП. Безрецидивная выживаемость больных составила 80,70%, а в группе без повышенных уровней — 94,81%. Нами проведен анализ результатов лечения в зависимости от времени сохранения повышенных уровней АФП на фоне лечения. Повышенные уровни АФП после 3 и 6 курсов химиотерапии представляют угрозу и сопровождаются прогрессивным ухудшением результатов лечения: живы 57,14 и 50,00% больных, соответственно (табл. 6).

К сожалению, в нашей стране до сих пор высок процент детей, которым диагноз злокачественной опухоли яичника ставится после экстренного оперативного вмешательства. Наличие острого болевого синдрома обусловило проведение экстренных операций у 33,60% больных с герминогенными опухолями яичников: из них с примитивными гер-

миногенными опухолями в 34,91% случаев, смешанными герминогенными опухолями в 30,86%. Из табл. 7 следует, что опухоль желточного мешка, эмбриональная карцинома и хориокарцинома в 46,43–77,78% случаев сопровождаются осложнениями, приводящими к экстренному оперативному вмешательству.

Причинами острого болевого синдрома были перекрут ножки опухоли яичника и/или разрыв капсулы опухоли. Перекрут ножки опухоли яичника наиболее часто происходит у больных с дисгерминомой и незрелой тератомой и значительно реже сопровождается разрывом капсулы опухоли. У пациентов с опухолью желточного мешка, эмбриональной карциномой, хориокарциномой или смешанной герминогенной опухолью яичника разрыв капсулы опухоли может происходить без предварительного перекрута ножки опухоли яичника. У экстренно оперированных больных с опухолью желточного мешка и эмбриональной карциномой яичника разрыв капсулы опухоли отмечен в 100% случаев (табл. 8).

Разрыв капсулы опухоли регистрируется и при плановых оперативных вмешательствах. Разрыв капсулы опухоли установлен у 62 (24,8%) пациентов с герминогенными опухолями яичников: экс-

Таблица 7. Частота экстренных операций в зависимости от морфологической структуры опухоли

№	Морфологическая структура опухоли	Число больных	Экстренные операции	
		Абс.	Абс.	%
1	Дисгерминома	90	29	32,22
2	Незрелая тератома	38	8	21,05
3	Опухоль желточного мешка	28	13	46,43**
4	Эмбриональная карцинома	9	7	77,78*
5	Хориокарцинома	4	2	50,00
6	Смешанная герминогенная опухоль	81	25	30,86
Всего		250	84	33,60

Примечание. * — дети с эмбриональной карциномой достоверно чаще, по сравнению с дисгерминомой, незрелой тератомой и смешанной герминогенной опухолью, оперируются в экстренном порядке ($p < 0,05$); ** — дети с опухолью желточного мешка достоверно чаще, по сравнению с незрелой тератомой, оперируются в экстренном порядке ($p < 0,05$).

Таблица 8. Частота осложнений течения опухолевого процесса, требующих экстренного оперативного вмешательства

№	Морфологическое строение опухоли	Число экстренных операций	Перекрут ножки опухоли		Разрыв капсулы опухоли	
			Абс.	%	Абс.	%
1	Дисгерминома	29	20	68,97*	9	31,03
2	Незрелая тератома	8	7	87,50*	2	25,00
3	Опухоль желточного мешка	13	2	15,38	13	100,0**
4	Эмбриональная карцинома	7	1	14,29	7	100,0**
5	Хориокарцинома	2	-	-	1	50,0
6	Смешанные герминогенные опухоли	25	4	16,00	11	44,00**
Всего		84	34	40,48	43	51,19

Примечание. * — при дисгерминоме и незрелой тератоме яичников достоверно чаще, по сравнению с разрывом капсулы опухоли, бывает перекрут ножки опухоли ($p < 0,05$); ** — при опухоли желточного мешка, эмбриональной карциноме, смешанной герминогенной опухоли достоверно чаще, по сравнению с перекрутом ножки опухоли, бывает разрыв капсулы опухоли ($p < 0,05$).

Таблица 9. Частота разрывов капсулы герминогенной опухоли яичников

№	Морфологическое строение опухолей яичников	Количество больных	Число разрывов капсулы опухоли	%
1	Дисгерминома	90	15	16,67
2	Незрелая тератома	38	5	13,16
3	Опухоль желточного мешка	28	15	53,57*
4	Эмбриональная карцинома	9	7	77,78*
5	Хориокарцинома	4	1	25,00
6	Смешанная герминогенная опухоль	81	19	23,46
Всего		250	62	24,80

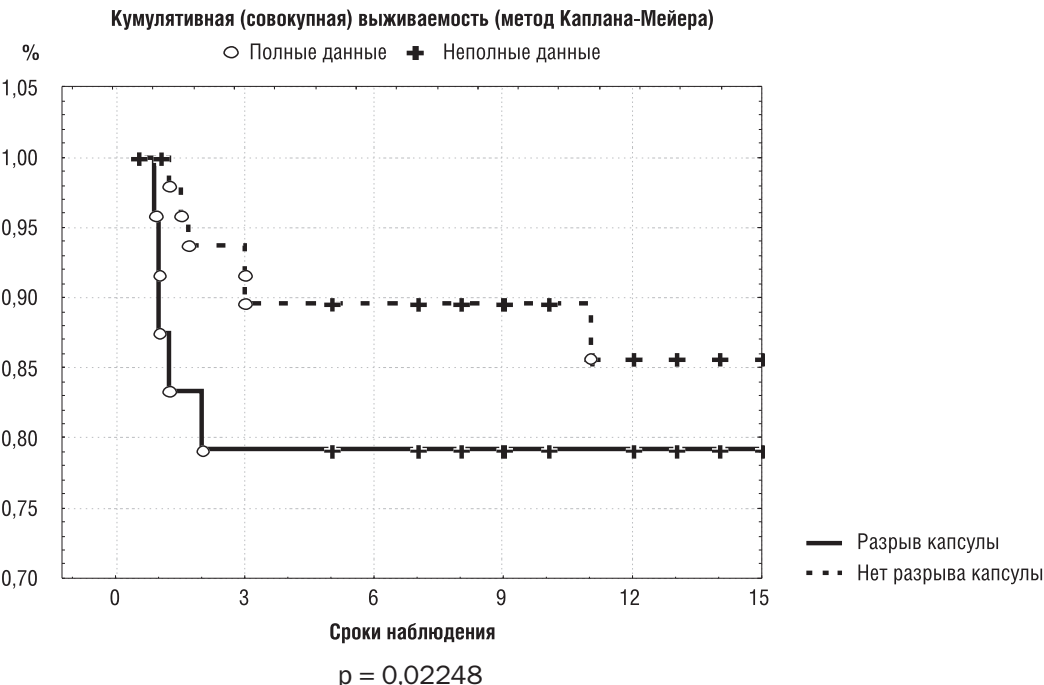
Примечание. * — опухоль желточного мешка и эмбриональная карцинома достоверно чаще, по сравнению с дисгерминомой, незрелой тератомой и смешанной герминогенной опухолью, сопровождаются разрывом капсулы опухоли ($p < 0,05$).

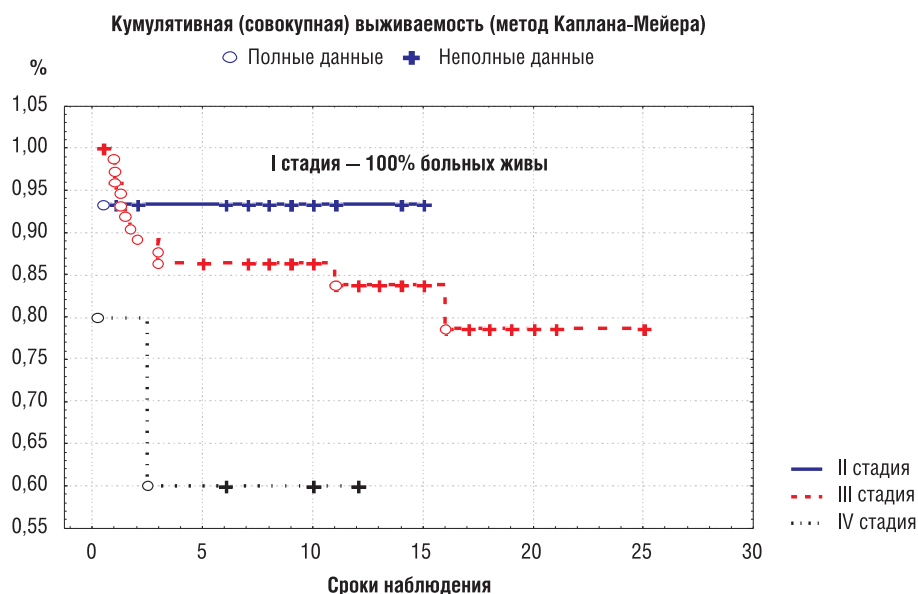
тренные оперативные вмешательства — 43, плановые операции — 19.

Таким образом, у каждого четвертого ребенка диагноз опухолевого поражения яичников ставится после разрыва капсулы опухоли. Опухоль желточного мешка и эмбриональная карцинома наи-

более часто сопровождаются разрывом капсулы опухоли (табл. 9).

Нарушение целостности капсулы опухоли влияет на результаты лечения больных в пределах I стадии процесса и достоверно ухудшает результаты лечения в группе больных с III стадией процесса (рис. 2).

**Рис. 2.** Безрецидивная выживаемость больных с III стадией в зависимости от наличия разрыва капсулы опухоли



$p < 0,05$ при сравнении результатов лечения больных с I и III стадиями процесса

Рис. 3. Безрецидивная выживаемость больных герминогенными опухолями яичников в зависимости от стадии процесса

При анализе выживаемости всей группы больных детей с герминогенными опухолями яичников установлена статистическая разница в результатах лечения в зависимости от стадии процесса. Все больные с I стадией процесса живы, а с III стадией живы 79% пациентов. Десятилетняя выживаемость при II стадии составила 93,45%, при III — 86,35%, при IV — 60% (рис. 3). Обращает на себя внимание факт, что у больных с III и IV стадиями процесса прогрессирование заболевания может случиться через 10 и более лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ собственных и литературных данных демонстрирует влияние морфологического строения и локализации опухоли, уровня опухолевых маркеров, размеров опухоли, целостности капсулы опухоли на прогноз заболевания. Хирургическое лечение больных с герминогенными опухолями гонад позволяет на первом этапе определить стадию опухолевого процесса и решить вопрос о целесообразности проведения химиотерапии. Установлено, что больные с герминогенными опухолями яичка имеют более благоприятный прогноз, чем больные с герминогенными опухолями яичника. При удалении опухолей яичка полностью удаляется брюшина, входящая в состав оболочек яичка, в отличие от опухолей яичника. Прогрессирование герминогенных опухолей яичников по брюшине значительно ухудшает прогноз заболевания. Таким образом, при всех равных условиях девочки с герминогенными опухолями яичников имеют больше рисков для прогрессирования опухолевого процесса по сравнению с мальчиками, у которых диагностированы герминогенные опухоли яичек. Решение об отказе проведения химиотерапии после операции должно быть взвешенным и четко обоснованным. Подтверждением этому являются данные Z.C. Horton и соавт. [5] о низком уров-

не 5-летней безрецидивной выживаемости при проведении только хирургического лечения даже у детей с I стадией герминогенной опухоли яичка по сравнению с детьми, имеющими IV стадию заболевания (I стадия — 81,8%, II — 100%, III — 100%, IV — 86,4%). Следовательно, отказ от химиотерапевтического лечения у больных с герминогенными опухолями яичка I стадии может быть решен при учете всех дополнительных факторов прогноза при морфологическом исследовании опухоли. Последние исследования об инвазии опухолевых клеток в сосудистое русло показывают различное течение опухолевого процесса у больных с герминогенными опухолями яичка I стадии [46, 47].

При планировании лечения у больных с герминогенными опухолями яичников необходимо учитывать риски рецидива заболевания. У пациентов с опухолями желточного мешка яичника 93% рецидивов заболевания развивается в течение первого года после операции, а 93% случаев смерти от основного заболевания наступает в течение первых двух лет. На результаты лечения влияют размеры опухоли и стадия заболевания [6]. Современные исследования Детской онкологической группы (Children's Oncology Group) [48] показали, что 50% детей с I стадией герминогенной опухоли яичника могут быть излечены без химиотерапии, но у 50% будет выявлено прогрессирование процесса. У половины этих детей будут диагностированы рецидивы, локализованные в малом тазу. Агрессивное хирургическое вмешательство играет ключевую роль в лечении рецидивов герминогенных опухолей [49]. Это значит, что в процессе противорецидивной терапии возрастает опасность удаления матки и оставшегося яичника при выполнении операции по удалению остаточной опухоли. Эта опасность практически отсутствует у мальчиков, прогрессирование процесса у которых, как правило, не затрагивает оставшее-

ся яичко. Для герминогенных опухолей яичников I стадии проведение только хирургического лечения можно рекомендовать больным с опухолями яичника до 10 см в диаметре при морфологическом строении опухоли, соответствующем дисгерминоме и незрелой тератоме, имеющей степень дифференцировки G1. Степень дифференцировки G2–3 незрелой тератомы, большие размеры опухоли, наличие глиоматоза брюшины, а также определение при морфологическом исследовании инвазии сосудов, зон некроза, повышенных уровней кариферина 2, SALL 4 и Ki 67 являются показаниями к назначению химиотерапии у больных с I стадией дисгерминомы и незрелой тератомы. Вопрос о ведении больных с опухолью желточного мешка, эмбриональной карциномой, хориокарциномой, смешанной герминогенной опухолью яичка и яичника I стадии до сих пор окончательно не решен.

Группа детей, получивших химиотерапевтическое лечение по поводу рецидива заболевания, подлежит повторному хирургическому вмешательству [3]. Роль повторных операций велика, так как только после раннего выявления рецидива опухоли и ее удаления возможно получение эффекта от последующего лечения [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При лечении детей с герминогенными опухолями гонад хирургический этап может быть самостоятельным методом у ограниченного количества пациентов при условии правильного выбора

операционного доступа и объема вмешательства. Операции должны проводиться без нарушения капсулы опухоли.

Лапароскопические операции в качестве контроля проводимого лечения выполняют диагностическую роль у больных, получивших лечение по поводу опухоли яичников.

Проведение вторичных операций (second-look) после проведенного лечения и решения вопроса о прекращении химиотерапии может быть рекомендовано в группе больных тератоидными опухолями, а также пациентам с опухолями яичников и нормальными уровнями опухолевых маркеров [51, 52].

Для детей с поздними рецидивами процесса перед проведением химиотерапии необходима верификация процесса, так как возможно прогрессирование за счет перерождения различных компонентов тератоидной опухоли.

В заключении хотелось бы отметить, что в настоящий момент достигнуты значительные успехи в лечении детей с опухолями половых органов. Основным залогом успешного лечения являются ранняя диагностика и лечение в условиях специализированного учреждения. Дети после лечения должны находиться под регулярным наблюдением из-за возможного развития поздних рецидивов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Billmire D.F., Grosfeld J.L. Teratomas in childhood: analysis of 142 cases. *J Pediatr Surg.* 1986; 21 (6): 548–551.
2. Marina N.M., 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): 2137–2143.
3. Schlatter M., Rescoria F., Giller R. et al. Excellent outcome in patients with stage I germ cell tumors of the testes: a study of the children's cancer group / pediatric oncology group. *J Pediatr Surg.* 2003; 38 (3): 319–324.
4. Stiller C.A., Kroll M.E., Pritchard-Jones K. Population survival from childhood cancer in Britain during 1978–2005 by eras of entry to clinical trials. *Ann Oncol.* 2012; 23 (9): 2464–2469.
5. Horton Z., Schlatter M., Schultz S. Pediatric germ cell tumors. *Surg Oncol.* 2007; 16 (3): 205–213.
6. Kurman R.J., Norris H.J. Endodermal sinus tumor of ovary: a clinical and pathologic analysis of 71 cases. *Cancer.* 1976; 38 (6): 2404–2419.
7. Norris H.J., Zirkin H.J., Benson W.L. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer.* 1976; 37 (5): 2359–2372.
8. Heifetz S.A., Cushing B., Giller R. et al. Immature teratomas in children: pathologic considerations: a report from the combined pediatric oncology group / children's cancer group. *Am J Surg Pathol.* 1998; 22 (9): 1115–1124.
9. Billmire D.F. Malignant germ cell tumors in childhood. *Seminars in Pediatric Surgery.* 2006; 15 (1): 30–36.
10. 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): 1496–1500.
11. 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): 353–358.
12. Jo S., Kaku T., Tsukamoto M. et al. Gliomatosis peritonei. *Gan No Rinsho.* 1987; 33 (2): 231–235.
13. Okamoto D., Ishigami K., Yoshimitsu K. et al. Gliomatosis peritonei associated with immature ovarian teratoma: a mimicker of peritoneal dissemination of malignant diseases. *J Comput Assist Tomogr.* 2007; 31 (2): 317–319.

14. Nielsen S.N., Scheithauer B.W., Gaffey T.A. Gliomatosisperitonei. *Cancer*. 1985; 56 (10): 2499–2503.
15. Nagashima K., Yamaguchi K., Hasumi K. et al. Malignant gliomatosisperitonei originating from cystic ovarian teratoma. *Acta Pathol Jpn*. 1974; 24 (4): 529–539.
16. Trabelsi A., Conan-Charlet V., Lhomme C. et al. Peritoneal glioblastoma: recurrence of ovarian immature teratoma (report of a case). *Ann Pathol*. 2002; 22 (2): 130–133.
17. Mengshoi S.C., Dermars L.R., Schned A.R. Gliomatosisperitonei and teratomatous implant with carcinomatous transformation presenting 54 years following oophorectomy for dermoid cyst. *Gynecol Oncol*. 2004; 92 (1): 353–356.
18. Yoon N.R., Lee J., Kim B. et al. Gliomatosis oeritonei is associated with frequent recurrence, but does not affect overall survival in patients with ovarian immature teratoma. *Virchows Arch*. 2012; 461: 299–304.
19. Das C.J., Sharma R., Thulkar S. et al. Mature ovarian teratoma with gliomatosisperitonei: A case report. *Indian J Cancer*. 2005; 42 (3): 165–167.
20. Ferry P., de Tayrac R. Peritoneal gliomatosis. A case report and review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2003; 32 (7): 663–667.
21. Kersemaekers A.-M.F., Mayer F., Molier M. et al. Role of P53 and MDM2 in treatment response of human germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2002; 20 (6): 1551–1561.
22. Camparo P., Comperat E.M. SALL4 is a useful marker in the diagnostic work-up of germ cell tumors in extratesticular locations. *Virchows Arch*. 2013; 462 (3): 337–41.
23. He L., Ding H., Wang G.H. et al. Overexpression of karyopherin 2 in human ovarian malignant germ cell tumor correlates with poor prognosis. *Plos One*. 2012; 7 (9): 42992.
24. Baranzelli M.C., Bouffet E., Quintana E. et al. Non-seminomatous ovarian germ cell tumors in children. *Eur J Cancer*. 2000; 36 (3): 376–383.
25. Cushing B., Giller R., Cullen J.W. et al. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescent with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study — Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. *J Clin Oncol*. 2004; 22 (13): 2691–700.
26. West J.A., Viswanathan S.R., Yabuuchi A. et al. A role for Lin28 in primordial germ cell development and germ cell malignancy. *Nature*. 2009; 13: 909–913.
27. Mann J.R., Raafat F., Robinson K. et al. The United Kingdom children's cancer study group's second germ cell study: carboplatin, etoposide and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol*. 2000; 18 (22): 3809–3818.
28. Rogers P.C., Olson T.A., Cullen J.W. et al. Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study-pediatric oncology group 9048 and children's cancer group 8891. *J Clin Oncol*. 2004; 22 (17): 3563–3569.
29. 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; 30 (3): 424–429.
30. Rescorla F.J. Pediatric germ cell tumors. *Semin Pediatr Surg*. 2012; 21: 51–60.
31. Gobel U., Schneider D.T., Calaminus G. et al. Germ-cell tumors in childhood and adolescence. GPOH MAKEI and the MAHO study groups. *Ann Oncol*. 2000; 11 (3): 263–271.
32. Liu Q., Ding X., Yang J. et al. The signification of comprehensive staging surgery in malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol*. 2013; 131: 551–554.
33. Habuchi T., Kamoto T., Hara I. et al. Factors that influence the results of salvage surgery in patients with chemorefractory germ cell carcinomas with elevated tumor markers. *Cancer*. 2003; 98 (8): 1635–1642.
34. Sim H.G., Lange P.H., Lin D.W. Role of post-chemotherapy surgery in germ cell tumors. *Urol Clin North Am*. 2007; 34 (2): 199–217.
35. Nawa A., Obata N., Kikkawa F. et al. Prognostic factors of patients with yolk sac tumors of ovary. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 184 (6): 1182–1188.
36. Li J., Yang W., Wu X. Prognostic factors and role of salvage surgery in chemorefractory ovarian germ cell malignancies: a study in Chinese patients. *Gynecol Oncol*. 2007; 105 (3): 769–775.
37. Umezo T., Kajiyama H., Terauchi M. et al. Long-time outcome and prognostic factors of yolk sac tumor of the ovary. *Nagoya J Med Sci*. 2008; 70 (1–2): 29–34.
38. Barbancho D.C., Novillo I.C., Vazquez A.G. et al. Laparoscopy for ovarian tumors in children. *Cir Pediatr*. 2007; 20 (1): 15–18.
39. Takeda A., Manabe S., Mitsui T. et al. Laparoscopic management of mature cystic teratoma of bilateral ovaries with adnexal torsion occurring in a 9-year-old premenarchal girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2006; 19 (6): 403–406.
40. Takeda A., Mori M., Sakai K. et al. Laparoscopic management of ovarian dysgerminoma presenting with acute abdomen caused by adnexal torsion in a 17-year-old girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2009; 22 (1): 9–13.
41. Odegaard E., Staff A.C., Langebrekke A. et al. Surgery of borderline tumors of the ovary: retrospective comparison of short-term outcome after laparoscopy or laparotomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007; 86 (5): 620–626.
42. Song Y.N., Zhu L., Lang J.H. Recurrent mature ovarian teratomas: retrospective analysis of 20 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2007; 87 (17): 1184–1186.
43. Smorqick N., Barel O., Halperin R. et al. Laparoscopic removal of adnexal cysts: is it possible to decrease inadvertent intraoperative rupture rate. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200 (3): 237–240.

44. Fauvet R., Boccara J., Dufournet C. et al. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann Oncol.* 2005; 16 (3): 403–410.
45. Salani R., Goodrich K., Song C. et al. Three cases reports of laparoscopic management of granulose cell tumor with intraoperative rupture and subsequent upstaging. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008; 15 (4): 511–513.
46. Heinzelbecker J., Gross-Weege M., Weiss C. et al. Microvascular invasion of testicular non seminomatous germ cell tumors: Implications of separate evaluation of lymphatic and blood vessels [Electronic resource]. *J Urol.* 2014; 192 (2): 593–599.
47. Nastaly P., Ruf C.G., Becker P. et al. Circulating tumor cells in patients with testicular germ cell tumors [Electronic resource]. *Clin Cancer Res.* 2014; 20 (14): 3830–3841.
48. Billmire D.F., Cullen J.W., Rescorla F.J. 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 Jan 6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24395845/abstract> (дата обращения 09.01.2014).
49. Oechsle K., Kollmannsberger C., Honecker F. et al. Long-term survival after treatment with gemcitabine and oxaliplatin with and without paclitaxel plus secondary surgery in patients with cisplatin-refractory and/or relapsed germ cell tumors. *Europ Urol.* 2011; 60: 850–855.
50. Zhang C.H., Zhang Z.C. Pathologic study and prognostic factors in 28 patients with ovarian immature teratoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 1988; 10 (3): 209–212.
51. Aziz M.F. Current management of malignant germ cell tumor of the ovary. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1995; 22 (3): 262–276.
52. Culine S., Lhomme C., Kattan J. et al. Pure malignant immature teratoma of the ovary: the role of chemotherapy and second-look surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 1995; 5 (6): 432–437.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Нечушкина Иннеса Викторовна, доктор медицинских наук, врач хирургического отделения опухолей торако-абдоминальной локализации НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», профессор кафедры детской онкологии РМАПО МЗ РФ

Адрес: 115487, Москва, Каширское ш., д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-73-53, **e-mail:** ivnechushkina@mail.ru

Керимов Полад Акинович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник хирургического отделения опухолей торакоабдоминальной локализации НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115487, Москва, Каширское ш., д. 24

Кошечкина Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», профессор кафедры детской онкологии РМАПО МЗ РФ

Адрес: 115487, Москва, Каширское ш., д. 24

Михайлова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115487, Москва, Каширское ш., д. 24