

Дж. Берека, И. Адаши, П. Хиллард. М., Практика; 2002. с. 690—6.
26. Norris H.J., Taylor H.B. Mesenchymal tumors of the uterus. I. A clinical and pathologic study of 53 endometrial stromal tumors. Cancer 1966; 19:755.
27. Gellera M.A., Argenta P., Bradley W. et al. Treatment and recurrence patterns in endometrial stromal sarcomas and the relation to c-kit expression. Gynecol Oncol 2004;95(3):632—6.
28. Belgrad R., Elbadawi N., Rubin P.

Uterine sarcoma. Radiology 1975;114:181—8.
29. Bodner K., Bodner-Adler B., Obermair A. et al. Prognostic parameters in endometrial stromal sarcoma: A clinicopathologic study in 31 patients. Gynecol Oncol 2001;81(2):160—5.
30. Chu M.C., Mor G., Lim C. et al. Low-grade endometrial stromal sarcoma: Hormonal aspects. Gynecol Oncol 2003;90:170—6.
31. Salvatierra A., Tarrats A., Gomez C. et al. A case of c-kit positive high-grade

stromal endometrial sarcoma responding to Imatinib Mesylate. Gynecol Oncol 2006;101(3):545—7. Epub 2006 Feb 20.
32. Brunisholz Y.J., Scurry M.J., Proietto A. Case Report: endometrial stromal sarcoma resembling adenomyosis and menstrual-phase endometrium. Gynecol Oncol 2004;95:256—9.
33. Klaritsch P., Reich O. Recurrent endometrial stromal sarcoma after treatment with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. Gynecol Oncol 2006;27(3):297—8.

О ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ ЛЕЧЕНИИ ПРИ ГРАНУЛЕЗОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЯХ ЯИЧНИКОВ

Н.С. Кержковская, К.И. Жордания, К.П. Лактионов, В.Н. Богатырев, О.А. Анурова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

POSTOPERATIVE DRUG TREATMENT FOR OVARIAN GRANULOSA CELL TUMORS

N.S. Kerzhkovskaya, K.I. Zhordania, K.P. Laktionov, V.N. Bogatyrev, O.A. Anurova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The second stage of treatment for ovarian malignancies is, as a rule, chemotherapy (CT). At present there is no general agreement as to the expediency of adjuvant therapy for ovarian granulosa cell tumors (OGCT) and as to the priority regimens of preventive and medical CT. Due to the varying clinical course and prognosis of adult and juvenile morphological types of OGCT, it is necessary to apply a differential approach to their drug treatment.

The study covered 174 patients treated at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, and Moscow City Clinical Hospital No. 40 in 1964 to 2001 for adult OGCT (AOGCT) (n = 115) and juvenile OGCT (JOGCT) (n = 59).

Analysis of the results of treatment in patients with AOGCT after radical and conditionally radical interventions revealed that during a 76.2±6.7-month follow-up the least recurrences occurred in the group of patients receiving preventive CT involving platinum preparations.

Based on the available data, it is impossible to unambiguously tell about the priority drug treatment regimes in patients with extraovarian spread of JOGCT and its recurrences and metastases. However, two out of 4 JOGCT recurrences were successfully cured; no surgery being made in one case, which suggests that it is necessary to perform the second stage of treatment in patients with late (II—IV) stages fairly.

Analysis of the data obtained by foreign authors and the results of the authors' follow-ups leads to the conclusion that it is necessary to apply a differential approach to treating AOGCT and JOGCT.

В современных источниках гранулезоклеточные опухоли (ГКО), как правило, именуются новообразованиями «низкой степени злокачественности». Действительно, для ГКО взрослого типа (ГКОВТ) характерна склонность к позднему возникновению рецидивов и метастазов: 30% рецидивов возникает в срок до пяти лет после оперативного вмешательства, остальные — позднее [1].

ГКО ювенильного типа (ГКОЮТ) в целом отличаются более благополучным течением, чем ГКОВТ. По данным литературы, только в 5% наблюдений отмечалось агрессивное течение этого типа опухолей в виде возникновения рецидивов и быстрого прогрессирования заболевания в течение двух—трех лет после установления диагноза [2—4].

Вторым этапом лечения при злокачественных опухолях яичников, как правило, является химиотерапия (ХТ). В настоящий момент нет единого мнения о целесообразности применения адъювантного лечения при ГКО яичников, а также о приоритетных режимах проведения профилактической и лечебной ХТ. В связи с различным клиническим течением и прогнозом взрослого и ювенильного морфологических вариантов ГКО необходимо дифференцированно подходить к их лекарственному лечению. Этот вопрос мы и попытаемся осветить.

Материалы и методы

В исследование включены 174 пациентки, которые проходили лечение в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и в ГКБ №40 г. Москвы

в 1964—2001 гг. по поводу ГКОВТ (115 наблюдений) и ГКОЮТ (59 наблюдений).

Микропрепараты были пересмотрены в лаборатории патоморфологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и проанализированы согласно модифицированной гистологической классификации ВОЗ (№9) [3, 5].

Стадию заболевания определяли на основании классификации FIGO [6].

Всем пациенткам на начальном этапе лечения первичной опухоли были произведены оперативные вмешательства различного объема в зависимости от степени распространенности процесса, возраста больной, клинико-морфологического варианта опухоли. В значительном проценте случаев, особенно при ГКОЮТ, объем лечебных мероприятий этим и ограничивался. Вторым этапом лечения в большинстве наблюдений была ХТ, в единичных случаях применялась дистанционная гамма-терапия на область малого таза.

Среди пациенток с ГКОВТ после хирургического вмешательства у 10 (8,7%) имелись остаточные опухоли различных размеров и локализации. После радикальных и условно-радикальных операций 37 (32,2%) пациенток не получили никакого адъювантного лечения, 66 (57,4%) получили ХТ, 2 (1,7%) — лучевую терапию. Среди больных, получавших адъювантное лекарственное лечение, 45 (39,1%) проводили ХТ без включения производных платины (циклофосфан и тио-тэф в монорежиме, схемы фторурацил + циклофосфан — CF, циклофосфан + метотрексат + фторурацил — CMF), и 21 (18,3%) — полихимиотерапию (ПХТ) по схемам, включающим препараты платины (циклофосфан + цисплатин — CP, циклофосфан + карбоплатин — CC, циклофосфан + адриамицин + цисплатин — CAP, фторурацил + адриамицин + цисплатин — FAP, этопозид + цисплатин — EP, винкристин + адриамицин + циклофосфан + цисплатин — VACP, цисплатин + блеомицин — винбластин — PVB). Пациентки получили от 2 до 10 курсов, в среднем $3,6 \pm 0,3$ курса.

Из 59 пациенток с ГКОЮТ после хирургического вмешательства только у 1 (1,7%) имела остаточная опухоль. Не получили никакого лечения вторым этапом 32 (54,2%) пациентки, в 1 (1,7%) наблюдении применяли лучевую терапию, 26 (44,1%) больным проведена послеоперационная ХТ по схемам: циклофосфан, тио-тэф в монорежиме, винкристин + адриамицин + циклофосфан (VAC-

П), циклофосфан + метотрексат + фторурацил + преднизолон (CMFP), циклофосфан + винкристин + преднизолон (COP), эпирубицин + циклофосфан + винкристин (EPICO), циклофосфан + винбластин + дактиномицин + блеомицин + цисплатин (VAB-6), EP, циклофосфан + этопозид + цисплатин (CEP). Количество курсов ХТ колебалось от 1 до 7, в среднем $3,3 \pm 0,4$.

Срок прослеживания пациенток с ГКОВТ колебался от 12 до 218 мес (в среднем $76,2 \pm 6,7$ мес), пациенток с ГКОЮТ — от 11 до 224 мес (в среднем $96,4 \pm 9,7$ мес).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ «АСТА», разработанных в лаборатории медицинской кибернетики ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН [7]. Достоверность различия признаков в сопоставимых группах оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента (не менее 95%; $p < 0,05$). Показатели выживаемости вычисляли методом построения таблиц дожития по Каплану — Майеру.

Результаты и обсуждение

Гранулезоклеточная опухоль взрослого типа

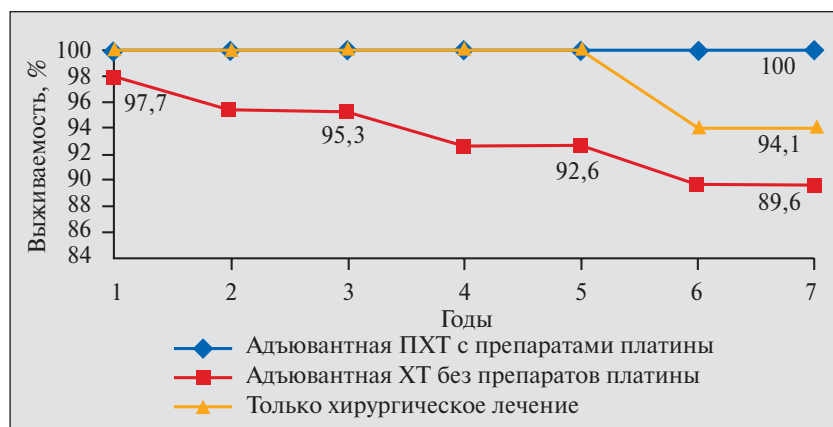
При анализе результатов лечения пациенток с ГКОВТ после радикальных и условно-радикальных вмешательств выяснилось, что меньше всего рецидивов за средний срок наблюдения $76,2 \pm 6,7$ мес возникло в группе пациенток, получавших ПХТ с включением препаратов платины (отсутствуют достоверные различия в составе групп при распределении по стадиям; $p > 0,1$). Сравнительная характеристика частоты и сроков возникновения рецидивов в зависимости от метода лечения представлена в табл. 1.

Таким образом, при использовании схем ХТ, не содержащих производных платины, количество рецидивов не уменьшилось, но возврат заболевания имел место достоверно позже, чем при отсутствии адъювантного лечения. В группе пациенток, где применялись схемы ПХТ, включающие препараты платины, отмечено достоверно меньшее количество эпизодов возврата заболевания, чем в двух других группах при любой стадии ГКОВТ.

Таблица 1. Частота и сроки возникновения рецидивов в зависимости от метода лечения

Лечение	Число рецидивов абс.	%	Сроки возникновения рецидивов, мес; $M \pm m$
Только хирургическое ($n=37$)	13	35,1	$53,6 \pm 13,18$
Адъювантная ХТ, не включающая препараты платины ($n=45$)	19	42,2	$86,3 \pm 12,2^*$
Адъювантная ПХТ, включающая производные платины ($n=21$)	2	9,5*	$54,0 \pm 19,2$

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с показателями других групп.



Общая выживаемость при ГКОВТ в зависимости от метода лечения первичной опухоли и схемы адъювантной ХТ

Выживаемость в описываемых группах пациенток представлена на рисунке.

В группе пациенток, которым не проводили адъювантного лекарственного лечения, общая 2-летняя выживаемость составила 100%, 5-летняя — 100%, 7-летняя — $94,0 \pm 5,8\%$. В группе пациенток, которым проводили послеоперационную ХТ без применения производных платины, эти показатели составили

$95,3 \pm 3,2$, $92,6 \pm 4,0$ и $89,6 \pm 5,0\%$ соответственно, медиана выживаемости — 78,2 мес. В группе пациенток, которым проводили послеоперационную ХТ с использованием препаратов платины, 2-, 5- и 7-летняя выживаемость оказалась равной 100%. Ограничение 7-летней выживаемостью связано с тем, что средний срок наблюдения пациенток с ГКОВТ составил $76,2 \pm 6,7$ мес. Кривые выживаемости достоверно различались по критерию Стьюдента в сроки наблюдения более 5 лет.

Разумный, на наш взгляд, подход к адъювантному лечению при ГКОВТ — избирательное проведение ХТ. Учитывая, что при использовании только хирургического метода после радикальных операций рецидивы возникают приблизительно в 35% наблюдений, а в остальных случаях заболевание протекает доброкачественно, резонно предложить использование платиносодержащих схем ПХТ в качестве адъювантных режимов у пациенток

с высоким риском возникновения рецидивов ГКОВТ, а в случаях с низким риском прогрессирования воздержаться от профилактического лекарственного лечения.

Для прогнозирования течения ГКОВТ с помощью многофакторного математического анализа нами были выбраны наиболее информативные признаки и построено решающее правило по методу Байеса (табл. 2). Для вынесения суждения об индивидуальном прогнозе необходимо суммировать коэффициенты, которые соответствуют данным анамнеза жизни и заболевания конкретной больной. Если сумма коэффициентов меньше нуля, вероятность возникновения прогрессирования или рецидива опухоли в дальнейшем составляет 82,7%. Если же эта сумма коэффициентов больше нуля, то вероятность безрецидивного течения заболевания в первые 5 лет составляет 86,6%.

Таблица 2. Решающее правило для прогноза течения ГКОВТ (порог — 0, чувствительность — 82,7%, специфичность — 86,6%, точность — 84,0%)

Признак	Градация	Весовой коэффициент
Стадия	IA	124
	IC	-126
	II—III—IV	-97
Длительность симптомов	До 12 мес	-104
	Свыше 12 мес	169
Атипия ядер	Слабая	86
	Умеренная	-41
	Выраженная	-88
Некроз	Есть (более 10%)	-45
	Нет (менее 10%)	113
Проявления гиперэстрогении в органах-мишенях (гиперплазия, полипы эндометрия, гипертрофия миометрия)	Есть	83
	Нет	-34
Роды в анамнезе	Нет	-106
	Есть	28
Синхронный рак эндометрия и/или молочной железы	Есть	165
	Нет	-78
Опухолевые эмболы	Есть	-58
	Нет	34
Сосудистая инвазия	Есть	-40
	Нет	44
Степень дифференцировки	Высокая	113
	Промежуточная	-52
	Низкая	-56

При индивидуальном прогнозе, если сумма весовых коэффициентов близка к пороговому значению (50), случай следует отнести в группу риска по возникновению прогрессирования или рецидива.

Решение вопроса о необходимости адъювантного лекарственного лечения при ГКОВТ на основании индивидуального прогноза позволит, с одной стороны, добиться снижения частоты рецидивов ГКОВТ, с другой — избавить значительное количество пациенток от тяжелых побочных эффектов, с которыми сопряжено проведение второго этапа терапии.

Количество курсов профилактической ХТ должно быть не менее четырех. Предпочтительно использование следующих режимов: PVB, CAP, блеомицин + этопозид + цисплатин (БЕР), цисплатин + винбластин + циклофосфан (PVC) [8—12].

Из 10 пациенток с остаточными опухолями после произведенных оперативных вмешательств у 7 (70%) отмечен продолженный рост опухоли, у 3 (30%) после проведенного лечения отмечалась полная регрессия опухоли, причем в 2 (20%) случаях отмечены рецидивы, а 1 (10%) пациентка жива без признаков заболевания в течение 135 мес. Сведения о клинических наблюдениях, лечении и исходах заболевания представлены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, 8 пациенток с остаточными опухолями из 10 получили послеоперационную ПХТ, включающую препараты платины. Из них у 4 (50%) с минимальными размерами остаточной опухоли (<1 см) была отмечена полная ее регрессия, причем в 2 (25%) случаях после шести курсов ХТ эффект оказался стойким: пациентки живы без признаков заболевания в течение 135 и 90 мес. Частичная регрессия имела место в 1 (12,5%) наблюдении. Таким образом, в 5 (62,5%) случаях зафиксирован объективный ответ на лекарственное лечение при применении режимов, включающих препараты платины. При использовании монотерапии циклофосфаном и схемы CMF удавалось добиться лишь стабилизации процесса.

Подводя итог сказанному, необходимо еще раз отметить, что адъювантная ХТ с включением производных платины должна проводиться избирательно, при прогнозируемом высоком риске рецидива. В качестве лечебных режимов, включающие препараты платины, оказываются эффективными в значительном проценте случаев.

Для разрешения вопроса о необходимости адъювантной химиотерапии при ГКОЮТ из общего количества наблюдений ($n=59$) мы выделили группу пациенток с I стадией заболевания, которым было выполнено радикальное хирургическое вмешательство (в объеме не менее

Таблица 3. Клинические данные, описание лечения и исходов заболевания пациенток после циторедуктивных операций при ГКОВТ

Стадия	Объем операции	Размер остаточной опухоли, см	Послеоперационное химио- и лучевое лечение	Количество курсов ХТ/СОД лучевой терапии	Эффект	Отдаленные результаты
ПС	ЭМП и РБС	<1	CAP	6	Полная регрессия	Жива без рецидива и метастазов 135 мес
III	ЭМП и РБС	<1	CP	6	То же	Жива без рецидивов и метастазов 90 мес
III	ЭМП	<1	CP	3	—	Рецидив через 11 мес
ПС	НАМП и РБС	<1	CP	3	—	Рецидив через 9 мес
IV	Биопсия опухоли	> 5	CP	6	Частичная регрессия	Умерла через 42 мес
IIВ	Двусторонняя АЭ	2—5	Циклофосфан; дистанционная гамма-терапия	2/22,5 Гр на область малого таза	Стабилизация	Умерла через 38 мес
III	Биопсия опухоли	2—5	CMF	7	То же	Умерла через 34 мес
IV	ЭМП и РБС, резекция желудка	2—5	CAP+БЕР	2+2	Прогрессирование	Умерла через 10 мес
III	Двусторонняя АЭ и РБС	>5	CP	1	То же	Умерла через 5 мес
IV	ЭМП и РБС	>5	CP	3	—	Умерла через 4 мес

Примечание. Здесь и в табл. 4: ЭМП — экстирпация матки с придатками, НАМП — надвлагалищная ампутация матки с придатками, АЭ — аднексэктомия, РБС — резекция большого сальника.

аднексэктомии на стороне поражения). Наблюдений, удовлетворяющих этому условию, оказалось 50 (84,7%). Из них 27 (54,0%) пациенток (с IA стадией — 22, 81,5%; с IC стадией — 5, 18,5%) не получали послеоперационного лекарственного лечения, а 23 (46%) больным (с IA стадией — 17, 73,9%; с IC стадией — 6, 26,1%) была проведена адъювантная ХТ (состав групп при распределении по стадиям достоверно не различался; $p > 0,1$). Рецидивов не возникло ни в той, ни в другой группе за средний срок наблюдения $94 \pm 9,7$ мес независимо от того, хирургическое или комбинированное лечение было применено. Таким образом, при отсутствии экстраовариального распространения опухоли достаточным объемом лечебных мероприятий является хирургическое удаление опухоли. В связи с этим необходимо заметить, что, по нашим данным и по мнению ряда исследователей, нарушение целостности капсулы опухоли, а значит и наличие опухолевых клеток в перитонеальных смывах, при ГКОЮТ не оказывает влияния на прогноз заболевания [13].

Далее рассмотрим терапию пациенток, у которых впоследствии возникли рецидивы (4 случая) либо продолженный рост ГКОЮТ (1 случай). Учитывая крайне редкую инцидентность поздних (II—IV) стадий и агрессивного течения ГКОЮТ, мы приводим информацию и о лечении ее рецидивов. Сведения о пациентках, лечении и исходах заболевания представлены в табл. 4.

Обращает на себя внимание, что только в одном случае из пяти была проведена послеоперационная ХТ по схеме VAB-6, включающей производ-

ные платины. Остальные пациентки при экстраовариальном распространении опухоли на втором этапе лечения получали монохимиотерапию циклофосфаном либо тио-тефом или дистанционную гамма-терапию.

После возникновения рецидива только в одном случае (после первичной нерадикальной резекции яичника) было предпринято оперативное вмешательство в объеме аднексэктомии на стороне поражения с последующим проведением трех курсов профилактической ХТ по схеме циклофосфан + этопозид + винкристин (CEV). Пациентка жива без признаков опухоли в течение 118 мес.

При выявлении рецидива у больной с ПВ стадией ГКОЮТ была проведена дистанционная гамма-терапия на область малого таза СОД 60 Гр, в результате чего была достигнута стабилизация процесса. Последующие 7 курсов ПХТ по схеме АСВ позволили достигнуть полной регрессии опухоли. Пациентка жива без признаков заболевания в течение 76 мес.

В наблюдении, где была отмечена ПС стадия ГКОЮТ, пациентка отказалась от дальнейшего лечения.

У пациентки с ПА стадией заболевания была предпринята попытка лекарственного воздействия на рецидивную опухоль. После одного курса ХТ по схеме СР и последующих четырех курсов по схеме винкристин + белустин + метотрексат была зафиксирована частичная регрессия, однако затем возникло прогрессирование заболевания, которое явилось причиной смерти больной.

На основании имеющихся данных невозможно однозначно высказаться о приоритетных

Таблица 4. Клинические данные, описание лечения и исходов заболевания пациенток, у которых впоследствии возникли рецидивы либо продолженный рост ГКОЮТ

Стадия	Распространение опухоли	Объем первичной операции	Послеоперационный этап лечения	Эффект	Сроки возникновения рецидивов и метастазов, мес	Исход заболевания
IC	Левый яичник	Резекция яичника	—	—	26	Жива без признаков заболевания 118 мес
ПА	Левый яичник и маточная труба	НАМП и РБС	Дистанционная гамма-терапия на область малого таза, СОД 40 Гр	Полная регрессия	33	Умерла от прогрессирования через 55 мес
ПВ	Правый яичник, аппендикс	АЭ, аппендэктомия	Тио-тэф, 6 курсов	То же	23	Жива без признаков заболевания 76 мес
ПС	Правый яичник, аппендикс	АЭ и РБС, аппендэктомия	VAB-6, 6 курсов	—	11	Умерла от прогрессирования через 24 мес
IV	Левый яичник, диссеминаты по брюшине, метастаз в мягкие ткани левого бедра	ЭМП и РБС	Циклофосфан, 2 курса	Прогрессирование	Продолженный рост	Умерла от прогрессирования через 11 мес



режимах лекарственного лечения у пациенток с экстраовариальным распространением ГКОЮТ и ее рецидивами и метастазами. Однако 2 из 4 рецидивов ГКОЮТ были успешно излечены, причем в одном случае даже без применения хирургии, что позволяет предполагать необходимость полноценного второго этапа лечения у пациенток с поздними (II–IV) стадиями.

Обсуждение

Вопрос о проведении адъювантной ХТ при ГКОВТ большинством авторов решается в пользу последней [14–17]. В «доплатиновую эру» наиболее эффективным препаратом считался циклофосфан [18]. Имеется сообщение о временном эффекте от монокимиотерпии адриамицином при рецидиве ГКО [19]. З.Ш. Гилязутдинова [20] рекомендует при умеренной дифференцировке опухоли 3–4 курса послеоперационной ХТ по схеме CMF, при низкой степени дифференцировки опухоли — радикальную операцию с последующей ХТ, как при раке яичников.

Однако в современной литературе имеются публикации, отрицающие эффективность применения схем без препаратов платины. По данным P. Savage [11], не получено эффекта от применения при ГКОВТ схем, не содержащих препаратов платины. В.О. Семенюк и соавт. [21] также сообщают о том, что ХТ по схеме CMF не улучшает выживаемость больных с ГКО: «оптимальным лечением является радикальное хирургическое вмешательство и послеоперационная химиотерапия, основанная на платине». По данным разных авторов, режимы, основанные на цисплатине, чаще всего с включением этопозида, блеомицина, доксорубицина или циклофосфана, дают эффект в 63–83% случаев [8–10, 12, 22–24]. D. Pectasides и соавт. [25] приводят результаты лечения 10 пациенток с ГКОВТ с запущенными или рецидивными опухолями, которым после первого этапа хирургического лечения была проведена химиотерапия по схеме CAP. У пяти пациенток был отмечен полный ответ на лечение, у одной — частичный. Таким образом, эффект был получен в 60% наблюдений. У одной пациентки спустя 48 мес после ХТ возник рецидив, который был удален хирургически с последующей лучевой терапией. Итак, 5 женщин живы без признаков заболевания в течение 10–87 мес, одна из пациенток была жива к моменту окончания исследования с признаками заболевания [25].

S. Chiara и соавт. [26], которые проводили ПХТ, содержащую препараты платины (схемы CAP, CP, BEP), девяти пациенткам с ГКОВТ (2 рецидивные и 7 первичных опухолей после хирургического удаления с факторами высокого рис-

ка — двустороннее поражение, экстраовариальное распространение опухоли и т.д.), получили следующие результаты: в случае обеих рецидивных опухолей и трех первичных был получен полный ответ на лечение, в одном случае была достигнута частичная регрессия. При применении режима PVB в качестве первой линии ХТ после хирургического этапа лечения, по данным P. Savage и соавт. [11], в четырех из пяти случаев был получен ответ на лечение (в одном случае полный, в трех — частичный), продолжительность частичной регрессии составила 4, 7, 18 мес соответственно и 1 пациентка наблюдается без признаков заболевания более трех лет.

Использование схемы BEP как первой линии химиотерапии при ГКОВТ II–IV стадий в 14 (37%) случаях из 38 привело к полной регрессии опухоли, верифицированной негативными данными second-look [27]. В четырех случаях была отмечена частичная регрессия, в 14 — стабилизация и в четырех — прогрессирование. У пациенток с рецидивами в 21 (51%) случае из 41 имело место прогрессирование заболевания, которое выражалось в росте и появлении опухолей в малом тазу ($n=8$), брюшной полости ($n=6$), легком ($n=2$), малом тазу и брюшной полости ($n=2$), легком и малом тазу ($n=1$), в области шеи ($n=1$). Авторы заключают, что BEP является химиотерапевтическим режимом, активным при запущенных стадиях ГКОВТ и при ее рецидивах и метастазах.

В табл. 5 представлены сводные данные по некоторым исследованиям, результаты которых не изложены выше.

Гранулезоклеточная опухоль ювенильного типа

Большинство исследователей отрицают целесообразность адъювантного лечения при первых стадиях ГКОЮТ [29–32].

Сведения по поводу лечения запущенных стадий ГКОЮТ (II–IV), а также их рецидивов и метастазов, которые можно почерпнуть из литературы, в основном ограничиваются сообщениями о единичных наблюдениях и примененной в каждом конкретном случае лечебной тактике. J. Powell и соавт. [32] отмечают, что для этих пациенток не выработано химиотерапевтических режимов выбора.

N. Colombo и соавт. [8] в своей серии наблюдений приводят результаты терапии двух больных с запущенными стадиями ГКОЮТ, получивших лечение по схеме PVB. Двадцатилетней женщине с III стадией заболевания была выполнена правосторонняя аднексэктомия и проведено 6 курсов ХТ (PVB). В течение 7 мес наблюдения у пациентки не было отмечено признаков заболевания. Семилетней девочке с IV стадией ГКОЮТ была выполнена

Таблица 5. Сводные данные исследований эффективности платиносодержащих схем ХТ при лечении распространенных первичных, рецидивных и метастатических ГКОВТ (по [28])

Автор	Режим ХТ	Число пациенток с явным опухолевым субстратом	Эффект от ХТ	Выживаемость, мес
S. Kaye и соавт. [10]	Цисплатин + доксорубицин + циклофосфан	2	2 частичные регрессии	ЖЗ 5 и 12
A. Jacobs и соавт. [23]	Цисплатин + доксорубицин	2	2 частичные регрессии	ЖЗ 18 и 25
N. Colombo и соавт. [8]	Цисплатин + винбластин + блеомицин	8	4 полные регрессии, 3 частичные регрессии, 1 — без эффекта	ЖБЗ 6, 14, 26, 34; УЗ 2, 4, 6, 22
D. Gershenson и соавт. [22]	Цисплатин + доксорубицин + циклофосфан	5	2 полные регрессии, 1 частичная регрессия, 2 — без эффекта	ЖБЗ 17, 48; ЖЗ 13; УЗ 4, 36
M. Zambetti [12]	Цисплатин + винбластин + циклофосфан	6	2 полные регрессии, 1 частичная регрессия, 3 — без эффекта	ЖБЗ 7, 26; УЗ 24
D. Gershenson и соавт. [9]	Цисплатин + блеомицин + этопозид	5	2 полные регрессии, 3 — частичные регрессии	ЖБЗ 80; ЖЗ 44, 80; УЗ 23, 27
Всего		28	Частичная регрессия — 12 (42%); полная регрессия — 10 (35%). Объективный ответ на лечение — 22 (77%)	

Примечание. ЖЗ — живы с признаками заболевания, ЖБЗ — живы без признаков заболевания, УЗ — умерли от заболевания.

левосторонняя сальпингоофорэктомия с субоптимальным удалением опухолевых очагов. После трех курсов PVB наступила смерть от прогрессирования [8].

G. Vassal и соавт. [33] описывают 15 пациенток с ГКОЮТ, 9 из которых были прооперированы без дальнейшего адъювантного лечения. В 12 случаях была произведена односторонняя аднексэктомия, в двух — двусторонняя, и в одном наблюдении выполнена экстирпация матки с придатками. 6 пациенток в дальнейшем лечились ХТ (1 с I стадией, 4 с III стадией, 1 с IV стадией). Двое из них (1 с I стадией и 1 с IV стадией) получали различные цитотоксические агенты без эффекта, и четыре женщины лечились по схеме МАС (метотрексат + актиномицин D + циклофосфан). Одной из этих пациенток с III стадией болезни в возрасте двух лет было дополнительно проведено облучение всей брюшной полости, и после этого она была жива в течение 14 лет. Одна 10-летняя девочка с III стадией ГКОЮТ прожила 2 года после односторонней аднексэктомии и ХТ по схеме МАС, и 12-летняя девочка с III стадией заболевания прожила 3 года после односторонней аднексэктомии и ХТ (МАС).

J. Powell и соавт. [34] сообщают о 13-летней пациентке, которой были произведены правосторонняя сальпингоофорэктомия и оментэктомия в 26 нед беременности с последующей ХТ по схеме

МАС после родоразрешения. В последующем эта женщина родила троих нормальных детей без осложнений в 1984, 1990 и 1993 гг.

R. Wessalowski и соавт. [35] сообщают о четырехлетнем ребенке с диффузным метастатическим поражением печени, развившимся через 10 мес после левосторонней оофорэктомии и пяти курсов ХТ (ифосфамид + адриамицин + винкристин + актиномицин D). Было проведено 6 курсов ХТ карбоплатином, этопозидом и ифосфамидом в сочетании с местной глубокой гипертермией и облучением брюшной полости. Была достигнута полная ремиссия с отсутствием признаков заболевания в течение 1 года наблюдения.

J. Powell и соавт. [34] приводят наблюдение, в котором 13-летней девочке с ППС стадией ГКОЮТ выполнили левостороннюю оофорэктомию, оментэктомию и аппендэктомию, а затем провели 6 курсов ХТ по схеме карбоплатин + этопозид. Физикально и при КТ-сканировании в малом тазу и брюшной полости не было выявлено признаков заболевания в течение 6,5 года наблюдения.

Подводя итог, необходимо еще раз заметить, что ГКОВТ и ГКЮТ являются новообразованиями с различным течением и прогнозом, требующими разного клинического подхода при их лечении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Evans A.T. 3rd, Gattley T.A., Malkasian G.D. Jr., Annegers J.F. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980;55(2): 231—8.
2. Takeuchi H., Hamada H., Sodemoto Y., Ushigome S. Juvenile granulosa cell tumor with rapid distant metastases. *Acta Pathol Jpn* 1983;33(3): 537—45.
3. Young R.H., Scully R.E. Sex cord-stromal, steroid cell, and other ovarian tumors with endocrin, paraendocrin, paraneoplastic manifestation. In: Blaustein pathology of the female genital tract. R.G. Kurman (ed). 4th ed. Springer-Verlag; 1995. p. 783—97.
4. Young R.H., Dickersin G.R., Scully R.E. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological analysis of 125 cases. *Am J Surg Pathol* 1984;8:575—96.
5. Serov S.F., Scully R.E., Sobin L.H. International histological classification of tumours, №9. Histological typing of ovarian tumours. Geneva, WHO; 1973.
6. Classification and staging of gynecologic malignancies (ACOG Technical Bulletin Number 155 — May 1991. Replase №47, June 1977. *Int J Obstet Gynecol* 1992;38:319—23.
7. Глазкова Т.Г., Бондарев И.Г. «АСТА» — компьютерная система анализа данных. Материалы VI Международной конференции «Математические методы обучения распознаванию образов». М.; 1994. с. 86—7.
8. Colombo N. et al. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in metastatic granulosa cell tumor of the ovary. *Obstet Gynecol* 1986;67(2):265—8.
9. Gershenson D.M., Morris M., Burke T.W. Treatment of poor-prognosis sex cord-stromal tumors of the ovary with combination of bleomycin etoposide and cisplatin. *Obstet Gynecol* 1996;87(4):527—31.
10. Kaye S.B., Davies E. Cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatinum for the treatment of advanced granulosa cell tumor, using serum estradiol as a tumor marker. *Gynecol Oncol* 1986;24:261—4.
11. Savage P., Constenla D., Fisher C. et al. Granulosa cell tumours of the ovary: demographics, survival and the management of advanced disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998;10(4): 242—5.
12. Zambetti M., Escobedo A., Pilotti S., De Palo G. cis-platinum/vinblastine/bleomycin combination chemotherapy in advanced or recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1990;36(3): 317—20.
13. Breining D., Abadi M.A., Jones J.G. Outline and atlas of gynecologic pathology. 1996—2000. www.cytology.com
14. Вайкявичус И.А. Результаты лечения гормонпродуцирующих опухолей яичников. В сб.: Материалы 3-й конференции онкологов Эстонской ССР, Литовской и Латвийской ССР. Рига; 1971. с.127—9.
15. Лившиц М.А., Черемных А.А. О злокачественности гранулезоклеточных опухолей яичников. *Вопр онкол* 1974;20(5): 32—7.
16. Рыбалка А.Н. Отдаленные результаты лечения больных тека-и гранулезоклеточными опухолями яичников. Сборник научных работ молодых ученых. Симферополь; 1969. с. 117—8.
17. Chahtane A. et al. Tumeurs endocrines de l'ovaire. A propos de 18 observations avec revue de litterature. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1999;94: 266—70.
18. Лившиц М.А. Лечение редких опухолей яичников. В сб.: Новости онкологии. Л.; 1971. с. 122—5.
19. DiSaia P.G., Saltz A., Kagan A.R., Rich W. A temporary response of recurrent granulosa cell tumor to adriamycin. *Obstet Gynecol* 1978;52(3):355—8.
20. Гилязудинова З.Ш., Михайлов М.К. Онкогинекология. М., МЕДпресс; 2000. с. 38—44.
21. Семенюк В.О. и др. Значение некоторых прогностических факторов при гранулезоклеточных опухолях яичников. Тез. докл. 2-го съезда онкологов стран СНГ. Киев, 23—26 мая 2000. Экспер онкол 2000;22(Прил): 273.
22. Gershenson D.M., Copeland L.J., Kavanagh J.J. et al. Treatment of metastatic stromal tumors of the ovary with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide. *Obstet Gynecol* 1987;70(5):765—9.
23. Jacobs A.J., Deppe J., Coher C.J. Combination chemotherapy of ovarian granulosa cell tumor with cis-platinum and doxorubicin. *Gynecol Oncol* 1982;14(3):294—7.
24. Malkasian G.D. Jr., Webb M.J., Jorgensen E.O. Observations on chemotherapy of granulosa cell carcinomas and malignant ovarian teratomas. *Obstet Gynecol* 1974;44(6):885—8.
25. Pectasides D., Alevizakos N., Athanassios A.E. Cisplatin-containing regimen in advanced or recurrent granulosa cell tumours of the ovary. *Ann Oncol* 1992;3(4):316—8.
26. Chiara S., Merlini L., Campora E. et al. Cisplatin-based chemotherapy in recurrent or high risk ovarian granulosa-cell tumor patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993;14(4):314—17.
27. Homesley H.D., Bundy B.N., Hurteau J.A., Roth L.M. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999;72(2): 131—7.
28. Wolf J.K., Mullen J., Eifel P.J. et al. Radiation treatment of advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 1999;73(1): 35—41.
29. Bouffet E., Basset T., Chetail N. et al. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in infants: a clinicopathologic study of three cases and review of the literature. *J Pediatr Surg* 1997;32(5):762—5.
30. Cronje H.S., Niemland I., Bam R.H., Woodhuff J.D. Granulosa and theca cell tumors in children: a report of 17 cases and literature review. *Obstet Gynecol Surv* 1998;53(4):240—7.
31. Lack E.E., Perez-Atayde A.R., Murthy A.S. et al. Granulosa theca cell tumors in premenarchal girls: a clinical and pathologic study of ten cases. *Cancer* 1981;48(8):1846—54.
32. Powell J.L., Connor G.P., Henderson G.S. Management of recurrent juvenile granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 2001;81(1): 113—6.
33. Vassal G., Flamant F., Cailland J.M. et al. Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children: a clinical study of 15 cases. *J Clin Oncol* 1988;6(6):990—1005.
34. Powell J.L., Johnson N.A., Bailey C.L., Otis C.N. Management of advanced juvenile granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 1993;48(1):119—23.
35. Wessalowski R., Spaar H.J., Pape H. et al. Successful liver treatment of a juvenile granulosa cell tumor in a 4 year old child by regional deep hyperthermia, systemic chemotherapy, and irradiation. *Gynecol Oncol* 1995;57(3): 417—22.
36. Powell J.L., Otis C.N. Management of advanced juvenile granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 1997;64:282—4.