

ПОГРАНИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

Е.В. Шляхова¹, Л.И. Воробьева², В.С. Свинцицкий²¹Днепропетровский областной онкологический диспансер, ²Институт онкологии АМН Украины, Киев

Резюме. Пограничные опухоли яичников представляют собой самостоятельную группу новообразований с потенциально низкой степенью злокачественности. Приведены сведения о морфологической неоднородности данной группы опухолей, анализируется тактика лечения больных с пограничными опухолями яичников. Рассматривается современная концепция о нецелесообразности проведения адъювантной химиотерапии. Ее назначение оправдано лишь при III–IV стадии заболевания, в связи с чем существует необходимость обязательного стадирования при пограничных опухолях яичников.

Ключевые слова: пограничные опухоли яичников, пролиферация эпителия, адъювантная химиотерапия.

ПОГРАНИЧНІ ПУХЛИНИ ЯЄЧНИКІВ

О.В. Шляхова, Л.І. Воробйова, В.С. Свінцицький

Резюме. Пограничні пухлини яєчників є самостійною групою новоутворень з потенційно низьким ступенем злоякісності. Наведено відомості щодо морфологічної неоднорідності даної групи пухлин, аналізується тактика лікування хворих із пограничними пухлинами яєчників. Розглядається сучасна концепція про недоцільність проведення ад'ювантної хіміотерапії. Її призначення виправдане лише при III–IV стадії захворювання, у зв'язку з чим існує необхідність обов'язкового стадіювання при пограничних пухлинах яєчників.

Ключові слова: пограничні пухлини яєчників, проліферація епітелію, ад'ювантна хіміотерапія.

Адрес для переписки:

BORDERLINE OVARIAN TUMORS

O.V. Shlyahova, L.I. Vorobyeva, V.S. Svintsitskiy

Summary. Borderline ovarian tumors comprise a separate group of neoplasms with potentially low grade of malignancy. The data of morphologic heterogeneity of this group of tumors have been presented. The tactical approach to the treatment of patients with borderline ovarian tumors has been outlined. The author supported the modern concept of infeasibility of neoadjuvant chemotherapy. This therapy could only be approved in III–IV stages of disease. That's why it is very important to define stages of borderline ovarian tumors.

Key words: brderline ovarian tumors, epithelium proliferation, adjuvant chemotherapy.

Свинцицкий Валентин Станиславович
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Институт онкологии АМН Украины

Среди новообразований яичников особое место занимают пограничные опухоли. В качестве самостоятельной нозологической формы они были введены в Международную гистологическую классификацию ВОЗ в 1973 г. под названием «Опухоли потенциально низкой степени злокачественности». Основанием для выделения столь необычной группы, занимающей промежуточное положение между доброкачественными и злокачественными опухолями яичников, послужило относительно благоприятное клиническое течение опухолей этого типа [5, 6, 11, 13]. Существование этой формы возможно лишь в группе эпителиальных опухолей, так как основной отличительной морфологической характеристикой пограничных опухолей является наличие пролиферации эпителиальных структур без деструктивной инвазии прилегающей стромы, что позволяет относить их к предраковым процессам. Вместе с тем, пограничным опухолям присущи отдельные морфологические признаки злокачественности: пролиферация эпителия, которая проявляется его многоядностью с формированием многослойных солидных структур, образованием эпителиальных сосочков; увеличение числа митозов; атипизм ядер; истончение и извилистость базальной мембраны и др. Причем степень выраженности пролиферации и атипических признаков эпителиальных клеток может варьировать в широких пределах.

Известно, что эпителиальные сосочки могут имплантироваться в брюшине и сальнике, имплантаты могут быть даже инвазивными. Это и определяет трудности морфологической диагностики, так как клеточный состав первичной опухоли и ее диссеминатов не всегда одинаков.

Выделяют шесть гистологических типов пограничных опухолей яичников: серозные, муцинозные, эндометриоидные, светлоклеточные (мезонефроидные), опухоль Бреннера и смешанные опухоли «пограничной злокачественности» [6]. Среди всех опухолей яичников пограничные формы, по данным разных авторов, составляют от 5 до 15%, их чаще диагностируют у женщин в возрасте до 40 лет (31,8%). Поэтому четкая дифференциальная диагностика пограничных и злокачественных опухолей яичников позволяет выполнить органосохраняющие операции у женщин репродуктивного возраста и в ряде случаев сохранить детородную функцию [7, 8, 16].

Диагностировать пограничные опухоли яичников можно только на основании результатов патогистологического исследования [14, 15]. Получить важную в диагностическом отношении информацию можно также при проведении ультразвуковой томографии. Высокая разрешающая способность ультразвуковой аппаратуры позволяет определить особенности опухолей яичника [3]. Выявить пограничную опухоль яичника при вы-

Таблица 1

Зависимость пролиферации от морфометрических показателей (Яковцова И.И., 1995 г.)

Степень пролиферации	КП	МИ	ПМ, %	СПЯ, мкм ²	ЯЦС	Дифференцированные клетки, %
I	1,18 ± 0,01	0,18 ± 0,03	0	39,2 ± 0,9	0,45 ± 0,01	46,6 ± 5,7
II	1,39 ± 0,02	0,36 ± 0,02	0	48,3 ± 2,9	0,53 ± 0,01	21,9 ± 3,8
III	1,95 ± 0,03	0,93 ± 0,08	19,04 ± 1,30	55,3 ± 8,5	0,54 ± 0,02	6,2 ± 1,0
Контроль (доброкачественные кистомы)	1,12 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0	26,0 ± 1,8	0,43 ± 0,01	100

полнении лапароскопии невозможно, даже при цитологическом исследовании жидкости, полученной из брюшной полости. Это объясняется тем, что цитологически трудно дифференцировать элементы мезотелия и элементы имплантатов пограничной опухоли. Распознать пограничную опухоль яичника, основываясь только на визуальной оценке при лапароскопии или лапаротомии, не представляется возможным [3].

Еще в начале 80-х годов И.Д. Нечаева предложила разделить пограничные опухоли на две подгруппы: пролиферирующие (60%) и опухоли с атипической пролиферацией (40%) [6]. К концу 80-х годов в работах грузинских морфологов (Болквадзе М.П. и др.) на основании результатов гистохимических, цитометрических и электронно-микроскопических исследований было предложено выделить три самостоятельные подгруппы пролиферирующих кистом:

1. Кистомы с начальной пролиферацией.
2. Пролиферирующие кистомы.
3. Пролиферирующие кистомы с атипией эпителия.

В качестве критериев разделения пограничных опухолей яичников на подгруппы были использованы следующие показатели:

- количество гликогена
- количество свободных рибосом, вакуолей и липидных гранул
- количество несulfатированных sulfомуцинов
- наличие плотносопряженных митохондрий
- неравномерное расширение перинуклеарного пространства
- отклонение ядерно-цитоплазматического соотношения в пользу ядра и др. [1].

Однако до настоящего времени четкие критерии морфологического разделения пограничных опухолей яичников на подгруппы не определены. Нерешенной остается также проблема стадирования опухолей данной группы, так как во всех существующих классификациях рассматриваются одни и те же параметры стадирования для пограничных опухолей яичников и рака яичников. А ведь именно гистологическая структура и стадия являются определяющими показателями для назначения адъювантной химиотерапии при пограничных опухолях яичников [3, 16].

В последние годы в работах морфологов [9, 10, 12, 14] для распределения пограничных опухолей яичников на подгруппы предложены следующие морфологические и морфометрические показатели:

1. Коэффициент пролиферации (КП).
2. Митотический индекс (МИ).
3. Наличие или отсутствие патологических митозов (ПМ).
4. Средняя площадь ядра (СПЯ).
5. Ядерно-цитоплазматическое соотношение (ЯЦС).
6. Количество дифференцированных эпителиальных клеток.

Наиболее информативными показателями являются ПМ и количество дифференцированных клеток (табл. 1).

В последние годы широко изучается роль содержания ДНК (плоидность), экспрессии гена-супрессора опухолей p53 и других генов в развитии пограничных опухолей яичников [17]. Так, например, по данным проточной цитометрии ДНК пограничные опухоли яичников в 30% случаев были диплоидными, а в 70% — анеуплоидными [4]. В другом сообщении 83,3% опухолей были диплоидными, 16,7% — анеуплоидными [17]. Однако, несмотря на такое различие полученных результатов, этому типу опухолей яичников в большинстве случаев свойственно благоприятное клиническое течение. Согласно Национальной базе данных о лечении рака яичников в США (1998 г.), 5-летняя выживаемость больных с пограничными опухолями составляет 95,7%.

Основным методом лечения таких больных является оперативное вмешательство. В отечественной и зарубежной литературе остро дискутируется вопрос о возможности выполнения органосохраняющих операций при пограничных опухолях яичников. Ряд авторов считают, что больным этой категории независимо от возраста следует выполнять радикальные хирургические вмешательства в объеме экстирпации матки с придатками и удалением большого сальника [2]. Сторонники органосохраняющих операций доказывают возможность полного восстановления менструальной, генеративной и сексуальной функций. Следует учитывать не только количество прожитых лет, но качество жизни, особенно у женщин молодого возраста.

Выживаемость больных с пограничными опухолями яичников в зависимости от вида хирургического вмешательства и проведения адъювантной химиотерапии (n=34)

Вид хирургических вмешательств	Количество больных (%)	Выживаемость больных и безрецидивный период от 2 до 5 лет (%)
Односторонняя аднексэктомия	38,3	100
Двухсторонняя аднексэктомия	26,4	100
Надвлагалищная ампутация матки с придатками, резекция сальника	14,7	100
Пангистерэктомия, резекция сальника	20,6	100
Операция + химиотерапия	20,6	100

та. Поэтому объем оперативного вмешательства у таких больных можно ограничить удалением придатков матки с одной стороны с обязательной резекцией противоположного яичника со срочным гистологическим исследованием и биопсией из различных участков брюшины [7]. Целесообразно также удаление большого сальника, поскольку у 18–20% больных с пограничными опухолями яичников во время проведения микроскопического исследования выявляют микродиссеминаты в визуально неизменном сальнике.

В последние годы в литературе все чаще встречаются сообщения о том, что проведение адъювантной химиотерапии у больных с пограничными опухолями яичников не оказывает существенного влияния на частоту возникновения рецидивов и не улучшает отдаленные результаты лечения. Большинство авторов считают нецелесообразным проведение химиотерапевтического воздействия после операции при I стадии заболевания [13]. Вместе с тем отмечено, что при III–IV стадии заболевания назначение медикаментозного лечения больным с пограничными опухолями яичников является оправданным, особенно при наличии не удаленных диссеминатов [8]. В то же время проведение химиотерапии не предотвращает появления поздних рецидивов опухоли, возникающих, как правило, в сроки от 5 до 10 лет [2, 14, 15].

Нами проведен ретроспективный анализ клинических и морфологических данных о 53 больных с пограничными опухолями яичников, лечившихся в Днепропетровском ООД и других медицинских учреждениях г. Днепропетровска с 1989 по 2000 г. Возраст больных колебался от 17 лет до 71 года. Средний возраст составил 43,6 года. По гистологическому типу распределение было следующим: серозные цистаденомы — 36 (68%) больных, муцинозные — 16 (30%), эндометриоидные — 1 (2%). У 50 (94,3%) больных опухоли были односторонние, у 3 (5,7%) — двухсторонние. В общелечебной сети в гинекологическом отделении ГБСМП нами прооперированны 34 больных (табл. 2).

Среди них 31 больной операции выполняли в ургентном порядке по поводу перекрута или разрыва кистом. Односторонняя аднексэктомия

произведена 13 (38,2%) больным, двухсторонняя — 9 (26,4%). В одном случае двухсторонняя аднексэктомия была дополнена резекцией большого сальника. Экстирпация матки с придатками и резекция большого сальника была выполнена у 7 (20,6%) больных и надвлагалищная ампутация матки с придатками и сальником — у 5 (14,7%) больных. Таким образом, процент радикальных операций составил всего 35,3%. Возраст больных — от 19 до 69 лет. Ни одна из этих больных не получала химиотерапию, все больные живы в сроки от 2 до 10 лет. У одной больной перекрут кистомы был на фоне беременности 28–29 нед, беременность закончилась нормальными родами. Из 34 больных химиотерапию получили 7 (20%) больных. Во всех случаях проводили 1 курс химиотерапии. Использовались препараты: циклофосфамид в дозе 4000–6000 мг или циклофосфамид 3000–4000 мг с флуороурацилом 2500 мг. Все больные живы, рецидивов заболевания в срок от 2 до 10 лет не было.

Вторая группа — 19 больных, оперированы в плановом порядке в областном онкологическом диспансере (табл. 3).

У 15 (78,9%) больных произведена экстирпация матки с придатками и резекция большого сальника, у 4 больных — без резекции большого сальника; 1 (5,3%) больной выполнена надвлагалищная ампутация матки с придатками и резекция сальника, у 3 (15,8%) — аднексэктомия без резекции большого сальника. Таким образом, процент радикальных операций, выполненных в онкологическом диспансере, составил 84,2%. Адъювантная химиотерапия была проведена 14 (73,7%) больным: 10 больным — 1 курс, 3 — 2 курса и 1 — 3 курса. Использовали препараты: циклофосфамид 4000–6000 мг, тиофосфамид — 200 мг, флуороурацил — 2500 мг и метотрексат — 90 мг. В 5 (26,3%) случаях химиотерапию после операции не проводили. Все больные независимо от проводимой химиотерапии или без нее живы и рецидивов заболевания не отмечено.

Основным в лечении больных с пограничными опухолями яичников независимо от распространенности опухолевого процесса является хирургическое вмешательство с определением стадии заболевания. Проведение органосохраняющих

Таблица 3

Выживаемость больных с пограничными опухолями яичников, получавших лечение в зависимости от вида хирургического вмешательства и проведения адъювантной химиотерапии (n=19)

Вид хирургических вмешательств	Количество больных (%)	Выживаемость больных и безрецидивный период от 2 до 5 лет (%)
Двухсторонняя аднексэктомия	15,8	100
Надвлагалищная ампутация матки с придатками, резекция сальника	5,3	100
Пангистерэктомия, резекция сальника	78,9	100
Операция + химиотерапия	73,9	100

хирургических вмешательств у больных с пограничными опухолями яичников возможно у женщин репродуктивного возраста с IA стадией заболевания. У больных с пограничными опухолями яичников при наличии неблагоприятных прогностических факторов, а также асцита и неудаленных диссеминатов в брюшной полости (III–IV стадия заболевания) необходимо проведение адъювантной химиотерапии. Проведение только одного курса недостаточно. Пациентки, оперированные по поводу пограничных опухолей яичников, подлежат тщательному динамическому наблюдению онкогинеколога с использованием ультразвуковой диагностики, компьютерной томографии, маркера Са-125, с целью своевременной диагностики рецидива заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болквадзе М.П. (1988) Морфология пограничных опухолей яичников. Тбилиси, 267 с.
2. Губина О.В., Козаченко В.П. (1998) Хирургическое лечение больных серозными пограничными опухолями яичников. *Вопр. онкологии*, 44(5): 607–610.
3. Губина О.В., Козаченко В.П., Карселадзе А.И., Чекалова М.А. (1996) Морфоультразвуковые сопоставления в диагностике пограничных опухолей яичников. *Ультразвуковая диагностика*, 2: 22–26.
4. Киселев Л.Л. (1999) Геном человека и биология 21 века. *Вестн. РАН*, 70: 412–424.
5. Мавлютова З.В., Галеева С.А. (1984) Пограничные опухоли яичников. В кн. З.В. Мавлютова (ред.) *Диагностика и лечебная тактика при ранних формах злокачественных опухолей яичников*. Медгиз, Москва, с. 110–111.
6. Нечаева И.Д. (1987) Опухоли яичников. Медицина, Ленинград, 216 с.
7. Новикова Е.Г., Чиссов В.И. и др. (2000) Органо-сохраняющее лечение в онкогинекологии. Изд-во Дом ВИДАР, Москва, 112 с.
8. Орлова Р.В. (2000) Современное стандартное лечение больных раком яичников. *Практическая онкология*, 4: 42–43.
9. Яковцова Л.Л. (1995) Серозні пухлини яєчників (клініко-морфологічне дослідження) Автореф. дис. д-ра мед. наук, Харьков, 38 с.
10. Яковцова И.И., Сорокина И.В. (1996) Морфологическое обоснование критериев оценки злокачественности и прогноза течения серозных опухолей яичников. В кн.: *Материалы конгресса морфологов Белоруссии*, 26–27 сентября 1996 г., Минск, с. 107.
11. Andrade J.M., Couto F.L.F., Murta E.F.C., Llorach-Vellucio M.A.S. (1995) Neoplasma ovariana de 18 casos. *Medicina Bras.*, 28(2): 167.
12. Gurley A. et al. (1994) Morphologic and morphometric features of low grade serous tumors of the ovary. *Diagn. Cytopathol.*, 11(3): 220–225.
13. Lawrence W. Dwayne. (1995) The borderland between benign and malignant surface epithelial ovarian tumors. In: *Abstracts Amer. Cancer Soc. Nat. Conf. Gynecol. Cancers. Apr. 6–8, 1995, Washington*, p. 89–93.
14. Lawrence W. Dwayne. (1995) Current controversy over the nature and nomenclature of «borderline» ovarian tumors. In: *Abstracts Amer. Cancer Soc. Nat. Conf. Gynecol. Cancers. Apr. 6–8, 1995, Washington*, p. 2645–2646.
15. Pisharodi L.R., Berdossian C., Lawrence W.D., Ramirez N., Malone Y. (1994) Do serous borderline tumors of the ovary have distinct cytomorphologic features: Analysis and comparison to serous carcinoma. *Acta Cytol.*, 38(5): 874.
16. Stegner H.E. (1996) Morphologische Kriterien für die operative Planung hinsichtlich einer organerhaltenden Therapie bei atypisch proliferierenden Ovarialtumoren. *Zbl. Gynakol.*, 118(6): 315–316.
17. Olson T.A., Mohanraj D., Carson L.F. et al. (1994) Vascular permeability factor gene expression in normal and neoplastic human ovaries. *Cancer Res.*, 54: 276–280.