

# Опыт лечения детей с герминогенными опухолями яичников: исторический обзор

Д.м.н. И.В. Нечушкина<sup>1,2</sup>, Д.м.н. В.М. Нечушкина<sup>1,3</sup>, к.м.н. Е.И. Бойченко<sup>1,2</sup>,  
Д.м.н. Н.А. Сусулева<sup>1,2</sup>, А.Б. Рябов<sup>4</sup>, А.П. Казанцев<sup>1</sup>, П.А. Керимов<sup>1</sup>,  
профессор М.И. Нечушкин<sup>1</sup>, М.А. Рубанский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>4</sup>ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Герминогенные опухоли яичников у девочек — наиболее частая патология среди злокачественных поражений. В работе показана история развития различных видов лечения данной патологии. Акцент сделан на изменении хирургических подходов к лечению детей с герминогенными опухолями яичников. Исследования последних лет позволили выявить особенности клинического течения герминогенных опухолей яичников, своеобразия прогрессирования заболевания по брюшной полости. Особенности герминогенных опухолей яичников являются преимущественное прогрессирование по брюшине и поражение печени. Наличие асцита — ранний и важный признак рецидива опухоли. Отмечен различный прогноз в зависимости от морфологического строения герминогенной опухоли яичников. Применение химиотерапии с препаратами платины позволило значительно улучшить результаты лечения при минимальных объемах оперативного вмешательства — удалении придатков на стороне поражения. Такой подход к оперативному лечению позволил сохранить возможность нормального полового развития и фертильности, что значительно улучшило качество жизни излеченных пациентов.

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

**Для цитирования:** Нечушкина И.В., Нечушкина В.М., Бойченко Е.И. и др. Опыт лечения детей с герминогенными опухолями яичников: исторический обзор. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;3:20–21.

## АБСТРАКТ

Treatment of childhood ovarian germ cell tumors: historical review

I.V. Nechushkina<sup>1,2</sup>, V.M. Nechushkina<sup>1,3</sup>, E.I. Boichenko<sup>1,2</sup>, N.A. Susuleva<sup>1,2</sup>, A.B. Ryabov<sup>4</sup>, A.P. Kazantsev<sup>1</sup>, P.A. Kerimov<sup>1</sup>, M.I. Nechushkin<sup>1</sup>, M.A. Rubanskii<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>4</sup>National Medical Research Radiological Center, Moscow

Ovarian germ cell tumors are the most common pathology in girls among malignant lesions. The paper describes the history of different treatment modalities for this pathology. Emphasis is placed on the surgical treatment approaches change of children with ovarian germ cell tumors. Clinical features of ovarian germ cell tumors, the disease progression peculiarity in the abdominal cavity, were revealed in the studies of recent years. Ovarian germ cell tumor pattern consists of the peritoneal progression and liver injury. The ascites presence is an early and important sign of tumor recurrence. In terms of the ovarian germ cell tumor morphological structure, the diverse prognosis was noted. Chemotherapy application with platinum-based drugs has significantly improved the therapy results with minimal surgical intervention — oophorectomy on the lesion side. Such surgical treatment approach allowed to preserve the possibility of proper sexual development and fertility preservation, which significantly improved the quality of life in cured patients.

**Keywords:** germ cell tumors, ovarian tumors, conservative surgery, pediatric oncology.

**For citation:** Nechushkina I.V., Nechushkina V.M., Boichenko E.I. et al. Treatment of childhood ovarian germ cell tumors: historical review. RMJ. Medical Review. 2019;3:20–21.

Исторически хирургическое лечение было первым этапом терапии всех злокачественных опухолей. Традиционно детям выполняли обширные оперативные вмешательства, которые позволяли достичь 3-летней выживаемости у 13–20% больных [1, 2]. После оперативного лечения у выживших пациенток развивались осложнения, обусловленные кастрацией. Учитывая низкий эффект обширных оперативных вмешательств и возникающие после

них осложнения, уже на ранних этапах развития онкологической помощи детям с герминогенными опухолями яичников исследователи высказывались против такого объема хирургических вмешательств.

Рассматривался вопрос об уменьшении объема хирургического лечения до удаления придатков на стороне поражения, биопсии другого яичника, биопсии имплантатов на брюшине [3]. Другие исследователи показали, что

присоединение к хирургическому лечению химиотерапии (ХТ) в режиме VAC (винкристин, дактиномицин, циклофосфамид) и лучевой терапии повышало выживаемость до 60% [4]. Проведение ХТ после операции позволило улучшить результаты лечения даже у больных с метастатической тератомой [5]. Включение в схемы лечения препаратов платины в 1977 г. при лечении больных с опухолями яичка резко улучшило результаты лечения [6]. Это позволило включить платину в лечение и детей с герминогенными опухолями различных локализаций [7].

Такой подход к лечению детей с герминогенными опухолями яичника не только резко увеличил 5-летнюю выживаемость, но и поставил вопрос о совершенствовании лечения в зависимости от морфологического строения опухоли и распространенности процесса. Исследования показали, что 5-летняя выживаемость отличается у больных с различными герминогенными опухолями. Для всех опухолей она составляет 85%, для незрелой тератомы — 93%, для опухолей, секретирующих опухолевые маркеры, — 54% [8]. Почему возникают такие выраженные различия в выживаемости больных и необходимо ли изменять тактику хирургического лечения при различных опухолях и их рецидивах? Найти ответ на этот вопрос пытаются исследователи в последние годы.

Первую попытку ответить на этот вопрос дает исследование R.J. Kurman и H.J. Norris, проведенное еще в 1976 г. [2]. Исследование проведено среди пациенток с опухолью желточного мешка яичника (71 случай) в возрасте от 0 до 49 лет. Несмотря на то, что 71% больных имели первую стадию заболевания, только 13% больных были живы в течение 3 лет. Анализ клинических данных показал, что к моменту диагностики 84% больных с I стадией процесса имели субклинические метастазы. У 13% больных установлен разрыв опухоли до операции, а у 14% разрыв произошел во время оперативного вмешательства. При анализе оперативных данных установлено, что у больных со II стадией отмечено распространение процесса по брюшине малого таза с поражением мочевого пузыря, матки, прямой кишки. У больных с III стадией установлено распространение по брюшной полости через париетальную и висцеральную брюшину, поражение кишечника, сальника, лимфатических узлов. Асцит был обнаружен у 16% больных с I стадией процесса, а со II–III стадиями — у 45% больных. Наличие асцита — один из ранних и важных признаков рецидива опухоли, он присутствовал у 93% больных с рецидивами опухоли. Причинами смерти больных, как установили R.J. Kurman и H.J. Norris, были карциноматоз брюшины, кахексия, бронхопневмония и пиелонефрит. По результатам вскрытия установлено поражение печени в 100% случаев, брюшины малого таза и брюшной полости — в 100%, лимфатических узлов — в 62%, тонкой и толстой кишок — в 46%, легких — в 41%, сальника — в 27%, диафрагмы — в 23%. Авторы отмечают быстрый рост и интенсивное распространение процесса по брюшной полости и необходимость быстрого начала ХТ после операции, т. к. после ХТ большинство больных живы.

При применении препаратов платины достигнута высокая выживаемость (90%) у детей с ранними стадиями герминогенных опухолей [9, 10]. Наблюдение за выжившими детьми позволило установить появление поздних угрожающих жизни осложнений ХТ в виде почечной недостаточности, нейротоксичности, потери слуха [11]. Результаты длительных исследований среди взрослых пациентов с герминогенными опухолями яичка показали, что риск кардиоваскулярных болезней и вторых опухолей повышен в 2 раза. Среди мужчин, которые в 20 лет получили лечение по поводу опухоли яичка, в 50% случаев к возрасту 75 лет возникают вторые опухоли [12]. У детей подобные исследования в полном объеме еще не завершены [13].

Таким образом, исторический опыт лечения детей с герминогенными опухолями яичников показывает необходимость взвешенного подхода к применению различных методов лечения и их объемов для сохранения качества жизни, правильного развития половых признаков и сохранения фертильности.

### Литература

1. 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;39(3):424–429. (Electronic resource). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article> (access date: 12.10.2018).
2. 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. (Electronic resource). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article> (access date: 12.17.2018).
3. Kosloske A.M., Favara B.E., Hays T. et al. Management of immature teratoma of the ovary in children by conservative resection and chemotherapy. *J Pediatr Surg.* 1976;11(5):839–846. (Electronic resource). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article> (access date: 12.10.2018).
4. Wollner N., Exelby P.R., Woodruff J.M. et al. Malignant ovarian tumors in childhood: prognosis in relation to initial therapy. *Cancer.* 1976;37:1953–1964. (Electronic resource). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article> (access date: 12.10.2018).
5. Piver M.S., Sinks L., Barlow J.J., Tsukada Y. Five-year remissions of metastatic solid teratoma of the ovary. *Cancer.* 1976;38(2):987–993. (Electronic resource). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article> (access date: 12.10.2018).
6. Einhorn L.H., Donohue J.P. Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer. *J Urol.* 1977;117:65–69. (Electronic resource). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article> (access date: 12.10.2018).
7. 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 adolescents 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;22:2691–2700. DOI:10.1200/JCO.2004.08.015.
8. Baranzelli M.S., Bouffet E., Quintana E. et al. Non-seminomatous ovarian germ cell tumors in children. *Eur J Cancer.* 2000;36:376–383. (Electronic resource). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article> (access date: 12.10.2018).
9. Culine S., Lhomme C., Michel G. et al. Is there a role for second-look laparotomy in the management of malignant germ cell tumors of the ovary? Experience at Institut Gustave Roussy. *J Surg Oncol.* 1996;62:40–45. (Electronic resource). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article> (access date: 12.13.2018).
10. Rogers P.C., Olson T.A., Cullen J.W. et al. Treatment of children and adolescent with stage II testicular and stage 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;22:3563–3569. DOI: 10.1200/JCO.2004.01.006.
11. Hale G.A., Marina N.M., Jones-Wallace D. et al. Late effects of treatment for germ cell tumors during childhood and adolescence. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999;21:115–122. (Electronic resource). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article> (access date: 12.10.2018).
12. Travis L.B., Beard C., Allan J.M. et al. Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:1114–1130. DOI: 10.1093/jnci/djq216.
13. Billmire D.F., Cullen J.W., Frederick J.R. et al. Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage I ovarian germ cell tumors: report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2014;32(5):465–470. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.1006.