

УДК 618.11 - 006.6

*Кодирханова Мухайёхон Комилжон кизи, магистр.,*

*Мамарасулова Дилфуза Закиржоновна, зав.кафедрой.,*

*Бекмурадов Бахтиёр Исроилжон угли, магистр*

*Кафедра онкологии и медицинской радиологии*

*Андижанский государственный медицинский институт*

## **АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ГРАНУЛЁЗОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛИ ВЗРОСЛОГО И ЮВЕНИЛЬНОГО ТИПОВ**

**Резюме:** Анализ научно-медицинской литературы, посвященной вопросам клиники, диагностики, лечения, прогностическим критериям течения гранулезоклеточной опухоли яичников, свидетельствует о том, что многие вопросы, касающиеся этой группы новообразований, недостаточно изучены, имеющиеся данные зачастую противоречивы.

Это объясняется относительной редкостью ГКО и, соответственно, малым числом проанализированных наблюдений, что не позволяет сделать выводы по изучаемым вопросам с должной степенью достоверности.

Создается впечатление об отсутствии четких диагностических подходов, прогностических критериев, а также единой обоснованной тактики лечения пациенток с гранулезоклеточными опухолями взрослого и ювенильного типов.

Вместе с тем, ГКО -самая частая среди всех гормонопродуцирующих новообразований яичников.

**Ключевые слова:** гранулезо-клеточный опухоль, взрослый и ювенильный возраст, лечения.

*Kodirkhanova Mukhayekhona Komiljon kizi, master.,*

*Mamarasulova Dilfuza Zakirzhonovna, head of the department.,*

*Bekmuradov Bakhtiyor Isroiljon ugli, Master*

*Department of Oncology and Medical Radiology*

*Andijan State Medical Institute*

## ANALYSIS OF THE RESULTS OF TREATMENT OF GRANULOCYTOBLASTIC TUMORS OF ADULT AND JUVENILE TYPES

**Resume:** The analysis of scientific and medical literature devoted to the issues of clinic, diagnosis, treatment, prognostic criteria for the course of a granulocellular ovarian tumor indicates that many issues related to this group of neoplasms are insufficiently studied, the available data are often contradictory.

This is due to the relative rarity of T-bills and, accordingly, the small number of analyzed observations, which does not allow us to draw conclusions on the issues under study with the proper degree of reliability.

It seems that there are no clear diagnostic approaches, prognostic criteria, as well as a single well-founded tactics for the treatment of patients with granulocytic tumors of adult and juvenile types.

At the same time, GKO is the most frequent among all hormone-producing ovarian neoplasms.

**Key words:** granulosa-cell tumor, adult and juvenile age, treatment.

**Актуальность.** Нуждаются в разработке вопросы комплексного подхода к диагностике ГКО с учетом клинической картины заболевания, данных инструментальных и лабораторных методов исследования[2,8].

В связи с этим необходимо отметить отсутствие четких эхографических критериев ГКО, а также до последнего времени отсутствие надежных сывороточных маркеров, которые могли бы использоваться для диагностики и мониторинга опухолей этого гистотипа[1,6].

Требуется оптимизация тактика терапии пациенток с описываемой патологией. Последнее в большей степени связано с выделением двух типов ГКО - взрослого и ювенильного, что с 1995 года отражено в международной гистологической классификации опухолей ВОЗ №9 (1973).

Лечебная тактика при каждом из двух гистологических вариантов ГКО отличается кардинально[2,5]. Кроме того, за последнее десятилетие химиотерапия опухолей сделала значительный шаг вперед, что диктует необходимость оценки результатов лекарственного лечения при ГКО[3,7].

Адекватное прогнозирование течения заболевания с учетом клинικο-морфологических критериев, данных дополнительных методов исследования (в частности, лазерной ДНК-проточной цитофлуорометрии) позволяет обосновать целесообразность дальнейших лечебных мероприятий, играет значимую роль в правильной организации мониторинга пациенток, своевременном выявлении рецидивов и улучшении результатов лечения[4,9].

Исходя из вышесказанного, проведение настоящего исследования представляется своевременным и актуальным.

**Цель исследования.** Целью настоящего исследования является оптимизация диагностической и лечебной тактики ведения пациенток с гранулезо-клеточными опухолями взрослого и ювенильного типов.

**Материалы и методы исследования.** Пациентки с рецидивами и метастазами ГКОЯ, получавшие хирургическое и комбинированное лечение в АООД.

Ретроспективный анализ стационарных и амбулаторных карт больных ГКОЯ, данных проведенного лечения, а также сроков отдаленного и местного рецидивирования.

**Результаты исследования.** ГКОВТ возникают преимущественно в пери- и постменопаузе (67%), часто сочетаются с эндокринной и соматической патологией. Большинство пациенток с ГКОЮТ (52,5%) находились в периоде детства и были соматически здоровы. Разница статистически достоверна ( $p < 0,05$ ).

Среди пациенток с ГКОВТ в 84,4% отмечались дисгормональные симптомы, позволяющие заподозрить гормонопродуцирующую опухоль

(нарушения менструального цикла, кровянистые выделения в постменопаузе). При ГКОЮТ в 69,4% случаев имела место клиническая картина гиперэстрогении (признаки ложного преждевременного полового развития, нарушения менструального цикла).

Большинство гранулезоклеточных опухолей выявляют в первой стадии заболевания (89,7%). При ГКОВТ достоверно чаще отмечаются поздние (II-IV) стадии (20%) и прогрессирование заболевания (38,3%), по сравнению с ГКОЮТ (6,8% и 8,5%, соответственно) ( $p < 0,05$ ). В целом ювенильные опухоли протекают более благоприятно.

Для ГКОВТ характерно торпидное течение, позднее развитие рецидивов и метастазов (в 48,6% возврат заболевания отмечался в сроки более пяти лет наблюдения). В редких случаях прогрессирования (8,5%) ГКОЮТ ведут себя крайне злокачественно. Рецидивы и метастазы ювенильных опухолей, возникают в первые три года после проведенного лечения, статистически достоверно раньше, чем при ГКОВТ ( $p < 0,05$ ).

Выделено 6 типов эхографических изображений ГКО яичников. Сочетание опухоли яичника описанной структуры с пролиферативными гормонозависимыми процессами внутренних половых органов и характерной клинической картиной позволяет заподозрить ГКО на дооперационном этапе.

Ингибин А является специфическим сывороточным онкомаркером ГКО у постменопаузальных и кастрированных пациенток в 72,7% наблюдений. Ингибин А, а также эстрадиол и ФСГ непригодны для мониторинга женщин, оперированных в органосохраняющем объеме (аднексэктомия на стороне поражения). Отсутствие синтеза ингибина А клетками ГКО ассоциировано с поздними стадиями первичной опухоли и плохим прогнозом.

Адекватным объемом оперативного вмешательства при ГКОВТ является экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника.

При поздних (II-IV) стадиях заболевания, необходимо добиваться радикального удаления опухоли, прибегая к комбинированным вмешательствам.

Достаточным объемом операции при ГКОЮТ первой стадии является аднексэктомия на стороне поражения. При запущенных (II-IV) стадиях ГКОЮТ объем вмешательства должен быть радикальным, и определяется локализацией метастатических очагов. В случае отсутствия опухолевого поражения матки и контрлатеральных придатков, нет необходимости в расширении объема операции до пангистерэктомии.

При ГКОВТ целесообразно применение адъювантной полихимиотерапии с включением препаратов платины у пациенток с высоким риском возникновения рецидивов. При наличии остаточной опухоли режимы, включающие препараты платины, оказываются эффективными в значительной части случаев (62,5%).

При ГКОЮТ I стадии, после радикальных операций проведения адъювантного лекарственного лечения не показано. Возникновение прогрессирования заболевания во всех случаях ГКОЮТ поздних (II-IV) стадий свидетельствует о необходимости полноценного послеоперационного лекарственного лечения.

Агрессивное течение ГКОВТ возможно как при диплоидном, так и при анеуплоидном содержании ДНК в клетках опухоли. При этом имеет место клиническая тенденция к более частому возникновению рецидивов среди анеуплоидных ГКОВТ. У пациенток с безрецидивным течением заболевания значения фракции S-фазы и индекса пролиферации достоверно ниже, чем в группе больных с агрессивным его течением.

Большинство (90,9%) ГКОЮТ анеуплоидны. При этом клинкоморфологическом варианте опухоли анеуплоидия не является плохим прогностическим признаком.

При ГКОВТ прогностически неблагоприятными являются следующие клинико-морфологические факторы (в порядке убывания коэффициента информативности): 1С, II-IV стадии заболевания, длительность симптомов заболевания менее года, умеренная и выраженная атипия ядер, наличие некроза опухоли, отсутствие проявлений гиперэстрогении в органах-мишенях, отсутствие родов в анамнеза, отсутствие синхронных эстрогензависимых злокачественных неоплазий, наличие опухолевых эмболов и сосудистой инвазии, промежуточная и низкая степень дифференцировки опухоли.

На основании этих критериев разработан алгоритм определения долгосрочного прогноза течения ГКОВТ. Применение решающего правила позволяет выделить группу пациенток с высоким риском прогрессирования заболевания, которые нуждаются в проведении послеоперационного лекарственного лечения.

Среди всей совокупности данных наибольшую значимость для прогноза возникновения прогрессирования ГКОЮТ имеет наличие экстраова-риального распространения опухоли: основным прогностически благоприятным фактором является первая стадия заболевания; неблагоприятный прогноз ассоциирован с поздними (II-IV) стадиями.

**Вывод.** Определены объемы хирургических вмешательств, показания к проведению послеоперационного лекарственного лечения и оптимальные режимы химиотерапии у пациенток с гранулезоклеточными опухолями яичников взрослого и ювенильного типов.

Изучение содержания ингибина А в сыворотке крови больных, страдающих ГКО, позволяет рекомендовать его использование в качестве сывороточного маркера для диагностики и мониторинга опухолей яичников этого гистотипа. Сделан вывод о том, что СА-125 не является специфическим маркером ГКО и его использование при этом типе неоплазий нецелесообразно.

Выделено 6 типов изображений ГКО при УЗ-визуализации, каждое из которых в сочетании с признаками гиперпластических процессов в эндометрии, гормонозависимыми опухолями матки, а также специфической клинической картиной позволяет на дооперационном этапе предполагать ГКО, как наиболее часто встречающуюся эстрогенпродуцирующую опухоль яичников.

Разработанный алгоритм прогнозирования возникновения рецидивов и прогрессирования заболевания при ГКОВТ, а также выявленные наиболее прогностически значимые клинические и морфологические факторы при ГКОЮТ, позволяют прогнозировать течение болезни и определяют выбор адекватной индивидуальной тактики лечения.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Аксель Е. М. и др. Статистика злокачественных опухолей яичников. М., РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2005 год.

2. Бахидзе Е.В. Сочетание редких форм злокачественных опухолей яичников с беременностью: тактика, лечение, прогноз. // 4-я ежегодная Российская онкологическая конференция. М., - 26 - 28 ноября 2002 г. - с. 29-31.

3. Волкова А.В. Клинико-морфологические критерии прогноза грануле-зобластных опухолей взрослого типа. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. СПб., 2005. - 12 с.

4. Иванов Ю.В., Соловьев В.А. с соавт. Позднее метастазирование грануле-зобластной опухоли яичника. // Современная онкология. 2004. - Т.6, № 1. — с. 32.

5. Auranen A., Sundstrom J., Ijas J et al. Prognostic factors of ovarian granulosa cell tumor: a study of 35 patients and review of the literature. / Int. J. Gynecol. Cancer. 2007 Sep-Oct; 17(5). - p. 1011 -1018.

6.Guo H., Keefe K.A., Kohler M.F. et al. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary associated with tuberous sclerosis./ Gynecol. Oncol. 2006 Jul; 102(1): 118-120.

7.Koukourakis G.V., Kouloulas V.E., Koukourakis M.J. et al. Granulosa cell tumor of the ovary: tumor review./ Integr. Cancer. Ther. 2008 Sep; 7(3): 204215.

8.Ylagan L.R., Middleton W.D., Dehner L.P. et al. Fine-needle aspiration cytology of recurrent granulosa cell tumor: case report with differential diagnosis and immunocytochemistry./ Diagn Cytopathol. 2002 Jul;27(1):38-41.

9.Zambetti M., Escobedo A., Pilotti S. et al. Cis-platinum/vinblastine/bleomycin combination chemotherapy in advanced or recurrent granulosa cell tumors of the ovary./ Gynecol. Oncol. 1990 Mar; 36(3): 317-320.