

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета

Заведующий кафедрой: ДМН, Профессор Цхай В.Б.

РЕФЕРАТ

«Герминогенные опухоли яичников»

Выполнила:	клинический ординатор кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета Шевченко О.В.
Проверил:	Ассистент Коновалов В.Н.

Содержание

Введение	3
Этиология и патогенез	3
Классификация	4
Дисгерминома	5
Опухоль желточного мешка	6
Тератомы	7
Клиническая картина	9
Диагностика	10
Лечение	11
Заключение	13
Список литературы	14

Введение.

Герминогенные опухоли яичников (ГОЯ) являются редкой (2 – 3% всех злокачественных опухолей яичников), но потенциально курабельной группой злокачественных новообразований, которые обычно поражают девочек подросткового возраста и молодых женщин с возрастной медианой 16 – 20 лет и в возрастных пределах от 6 до 46 лет. Злокачественные ГОЯ демонстрируют свою агрессивную природу с очень высоким темпом роста и ранним распространением на близлежащие органы с возможностью метастазирования в регионарные лимфатические узлы и далее в висцеральные органы. Несмотря на это, современные методы хирургического вмешательства, позволяющие сохранить фертильность, с последующей химиотерапией на основе цисплатина позволяют добиться излечения у большинства больных.

Этиология и патогенез.

Герминогенные опухоли яичников - редкие формы неэпителиальной опухоли яичников, которые представляют собой гетерогенную группу новообразований, развивающихся из так называемых "зародышевых клеток", то есть клеток, участвующих в формировании половых желез и процессах гаметогенеза.

Герминогенные опухоли копируют в искаженном виде различные стадии нормального эмбриогенеза и способны к формированию сложных и высокодифференцированных тканей. Все герминогенные опухоли можно разделить по степени их дифференцировки.

Примитивные унипотентные половые клетки, которые не приобрели потенциал для дальнейшей дифференциации, являются предшественниками незрелых герминогенных опухолей (дисгерминомы в яичниках). Эмбриональная карцинома — это герминогенная опухоль, состоящая из низкодифференцированных тотипотентных клеток, способных к дальнейшей дифференцировке. Дальнейшее дифференцирование может происходить как в соматическом/эмбриональном направлении, так и во внезародышевом (формирование желточного мешка, трофобласта). В первом случае формируется тератома, состоящая из комбинации тканей всех зародышевых слоев (экто-, мезо- и энтодермы), во втором случае возникают опухоли желточного мешка или хориокарцинома. Злокачественный потенциал герминогенных опухолей яичников обратно пропорционален степени их дифференцировки.

Морфологическая классификация герминогенных опухолей яичников (ВОЗ, 2003).

1. Дисгерминома
2. Опухоль желточного мешка (опухоль эндодермального синуса)
 - Поливезикулярная вителлиновая опухоль
 - Железистый вариант
 - Гепатоидный вариант
3. Эмбриональный рак
4. Полиэмбриома
5. Хориокарцинома, не связанная с беременностью
6. Смешанная герминогенная опухоль (указать компоненты)
- Двухфазная и трехфазная тератомы
 - Незрелая
 - Зрелая
 - *Солидная
 - *Кистозная (дермоидная киста)
 - *Эмбрионоподобная тератома (гомункулюс)
7. Монодермальная тератома и опухоли соматического типа, ассоциированные со зрелыми кистозными тератомами
8. Тиреоидные опухоли
 - Струма яичника
 - *Доброкачественная
 - *Злокачественная
9. Карциноиды
 - Инсулярный
 - Трабекулярный
 - Муцинозный
 - Струмальный карциноид
 - Смешанный
10. Нейроэктодермальные опухоли
 - Эпендимома
 - Примитивная нейроэктодермальная опухоль
 - Медуллоэпителиома
 - Глиобластома
 - Другие
11. Эпителиальные опухоли
 - Плоскоклеточный рак
 - Аденокарцинома
 - Другие
12. Меланоцитарные опухоли
 - Меланома
 - Невоклеточный невус
13. Саркомы

14. Опухоли сальных желез
 - Аденома сальных желез
 - Рак из сальных желез
15. Гипофизарные опухоли
16. Опухоли из закладок сетчатки
17. Другие опухоли

Дисгерминома.

Среди злокачественных ГОЯ дисгерминома является наиболее распространенной и составляет 30-40 %. Частота встречаемости среди всех злокачественных новообразований яичника составляет всего 1-3 %, причем в структуре злокачественных опухолей яичника у женщин моложе 20 лет может достигать 5-10 %. Пик заболеваемости приходится на возраст от 10 до 30 лет (средний возраст — 22 года). Примерно 5 % дисгермином возникают у лиц с женским фенотипом, имеющих аномалии развития половых органов, и могут быть ассоциированы с дисгенезией гонад.

В 85-90 % случаев процесс ограничен одним яичником (чаще правым), оставшиеся 10-15% имеют двустороннее поражение.

Примерно 65 % всех дисгермином на момент постановки диагноза имеют I стадию. В III стадии опухоль выявляется менее чем в 30 % случаев, во II-IV — крайне редко.

Основной путь метастазирования дисгермином — лимфогенный, особенно в верхние парааортальные лимфоузлы, в редких случаях — гематогенный. Метастазы в легкие, печень и головной мозг встречаются редко и чаще всего бывают у больных с длительным или рецидивирующим течением болезни. Метастазы в средостение и надключичные лимфатические узлы являются, как правило, поздним проявлением заболевания.

Макроскопически опухоль имеет солидную гомогенную структуру, круглую, овоидную или дольчатую форму, гладкую, несколько блестящую капсулу. Размеры варьируют от нескольких сантиметров до гигантских масс диаметром 50 см, заполняющих весь малый таз и брюшную полость. Опухоль не обладает гормональной активностью. Кровоизлияния и некрозы при дисгерминоме встречаются реже, чем при других герминогенных опухолях.

При микроскопическом исследовании обнаруживают однотипные примитивные герминогенные клетки. Очаги опухоли наблюдают в контрлатеральном яичнике в 10 % случаев.

Примерно в 5-8 % случаев в дисгерминоме определяются гигантские клетки синцитиотрофобласта, что сопровождается повышением уровня бета-субъединицы хорионического

гонадотропина человека (β -ХГЧ). Присутствие в опухоли цитотрофобласта говорит о наличии фокуса хориокарциномы (т. е. смешанная герминогенная опухоль).

Примерно у 95 % больных отмечается повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови. Как правило, уровень ЛДГ коррелирует с размерами опухоли, степенью распространенности процесса, эффективностью лечения и появлением рецидива. Обычно для «чистой» дисгерминомы не характерно увеличение альфа-фетопротеина (АФП).

Наличие повышенного уровня АФП в сыворотке крови говорит о смешанной структуре, как правило, при сочетании с опухолью желточного мешка.

Опухоль желточного мешка (опухоль эндодермального синуса).

Частота встречаемости опухоли желточного мешка составляет, по разным данным, 10-20% среди всех злокачественных герминогенных опухолей яичника. Так же как и дисгерминома, поражает женщин молодого возраста, детей и подростков. Средний возраст составляет 18 лет, редко встречается после 40 лет. Опухолевый процесс практически всегда имеет односторонний характер (чаще поражается правый яичник). В 5% случаев отмечается билатеральное поражение, что является манифестацией метастазирования.

Опухоли желточного мешка являются агрессивными и быстрорастущими опухолями; у 71% пациенток болезнь диагностируется в IA стадии, у 6 % — во II стадии, у 23 % — в III стадии.

Макроскопически данные новообразования, как правило, достигают больших размеров, размер варьирует от 3 до 30 см, в среднем — более 10 см. Имеют гладкую капсулу, солидную или кистозную структуру, с участками кровоизлияний и некрозов. Нередко имеют муцинозное содержимое, придающее новообразованию желатинозный вид. В яичнике иногда принимает сотовидный характер на разрезах.

Опухоль состоит из примитивных зародышевых клеток (схожих с эндодермой желточного мешка), строящих компактные пласты, тяжы и сосочки, расположенных в разной степени клеточности, нередко в миксоидном матриксе. Диагностически значимыми являются эозинофильные PAS-позитивные цитоплазматические и экстрацеллюлярные гиалиновые тельца. Они могут быть АФП-позитивными или содержать α 1-антитрипсин. Кроме этого, патогномоничным признаком является наличие синусов Шиллера -

Дюваля. Несмотря на высокую специфичность данного признака, они присутствуют только в 20 % случаев.

Митотическая активность весьма вариабельна, некрозы редки.

В качестве опухолевого маркера данные новообразования продуцируют АФП, его значения могут достигать более 1000 нг/мл. Данный маркер используется для мониторинга эффективности лечения и определения прогноза заболевания. Так, уровень

АФП более 10 000 нг/мл свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Низкие сывороточные уровни АФП могут наблюдаться и при других опухолях, встречающихся у молодых женщин, например при незрелой тератоме. СА - 125 и раково-эмбриональный антиген (РЭА) также повышены в 100 и 10 % соответственно.

В целом опухоль желточного мешка характеризуется агрессивным течением, однако внедрение современных режимов полихимиотерапии значительно улучшило результаты лечения. В настоящее время при I стадии выживаемость достигает 95 %, при III - IV ст. 50%.

Тератомы.

Большинство тератом являются доброкачественными.

Тератомы развиваются из экто-, эндо- и мезодермы, представляя в трансформированном виде соматическое развитие тканей и органов из всех зародышевых листков. Компоненты ткани варьируют от незрелых до высокодифференцированных.

Различают зрелые, незрелые и монодермальные высокоспецифические тератомы.

В зрелых тератомах производные зародышевых листков могут дифференцироваться вплоть до весьма впечатляющих картин «плода в плоде». Митотическая активность в них или отсутствует, или выражена незначительно. Наиболее частыми эктодермальными компонентами в них являются кожа, мозг и сосудистые сплетения, мезодерма представлена хрящом, костью, жиром и мышечной (как гладкой, так и поперечнополосатой) тканью. Кисты, выстланные респиаторным или кишечным эпителием, представляют собой энтодерму, в которой иногда имеются участки поджелудочной железы и печени.

Среди зрелых тератом выделяют солидную зрелую тератому, кистозную зрелую тератому и кистозную зрелую тератому со злокачественной трансформацией.

Зрелая солидная тератома встречается достаточно редко и поражает преимущественно детей и подростков. Именно наличие исключительно зрелых тканей и отсутствие незрелых элементов нервной ткани позволяет отнести опухоль к зрелой солидной

тератоме. Опухоль обычно достигает больших размеров и не имеет каких-либо отличительных особенностей от незрелой тератомы. Во всех описанных случаях поражается один яичник.

Зрелая кистозная тератома является наиболее распространенным типом среди тератом яичника и среди всех герминогенных опухолей яичника. Встречается довольно часто и составляет до 20 % среди всех новообразований яичника. Зрелая кистозная тератома чаще всего проявляется в репродуктивном периоде, но в отличие от других герминогенных опухолей имеет широкий возрастной диапазон — от периода младенчества до пожилого возраста. По некоторым данным, более 25% случаев наблюдается у женщин в постменопаузе. Также может встречаться у новорожденных.

Зрелые кистозные тератомы не имеют предрасположенности к какому-либо одному яичнику, в 8-15 % случаев являются двусторонними. Размер варьирует от очень маленькой (0,5 см) до гигантской (размером более 40 см). Опухоль представляет собой круглое, овоидное или дольчатое образование, с гладкой, серо-белой, блестящей поверхностью, обычно однокамерная, но может быть и многокамерной. Иногда в одном яичнике может находиться несколько тератом. Выстилка кисты представлена аналогом кожи с ее придатками, а содержимым являются кератиновые массы, волосы и реже хрящ, фиброзная и нервная ткань.

Злокачественная трансформация зрелой кистозной тератомы является редким осложнением и составляет от 2 до 4 %, по данным разных авторов. Обычно наблюдается в постменопаузе.

Клиническая картина не отличается от той, что бывает при неосложненной зрелой кистозной тератоме или другой опухоли яичника, но наличие быстрого роста, боли, потери веса и других симптомов свидетельствует о злокачественности процесса. Иногда опухоль может быть случайной находкой. Размер данной тератомы обычно больше, чем средний размер зрелой кистозной тератомы, может иметь более солидную структуру, но обычно диагностировать ее при макроскопическом исследовании невозможно.

Злокачественная трансформация зрелой кистозной тератомы чаще возникает при односторонней локализации опухоли.

Незрелые тератомы (злокачественные тератомы, тератобластомы или эмбриональные тератомы) встречаются в 3% среди всех тератом яичника. Среди злокачественных герминогенных опухолей яичника составляют 20-30% и менее чем 1% среди всех злокачественных новообразований яичника. Чаще возникают в молодом возрасте (до 20 лет), у детей и подростков. Опухоль, как правило, имеет одностороннее поражение, двустороннее

наблюдается менее чем в 5% случаев. Может сочетаться со зрелой тератомой противоположного яичника в 10-15% случаев.

Отличаются быстрым ростом, широким распространением и неблагоприятным прогнозом.

Незрелые тератомы обычно больше, чем зрелые. Опухоль имеет круглую, овоидную или дольчатую форму, солидное строение с мягкой или твердой консистенцией, может содержать кистозный компонент. Часто прорастает капсулу. Поверхность на разрезе пестрая, трабекулярная, дольчатая, цвет варьирует от серого до темно-коричневого. Кистозные участки обычно заполнены серозным или муцинозным содержимым, коллоидом или жировыми включениями. Для этих опухолей характерны гиперцеллюлярность и повышенная митотическая активность «стромы», напоминающей эмбриональную мезенхиму.

Клиническая картина.

Наиболее характерными симптомами ГОЯ являются боли в животе различной интенсивности и длительности, а также пальпируемое объемное образование в брюшной полости и малом тазу. По данным различных авторов, подобные симптомы встречаются у 85% больных. Приблизительно 10% больных поступают в стационар с картиной «острого живота», что чаще всего связано с разрывом капсулы, кровоизлиянием или перекрутом ножки опухолевого образования яичников с нарушением трофики тканей. Значительно реже встречаются увеличение в объеме живота (35%), лихорадка (10%) и кровянистые выделения из половых путей (10%). У некоторых больных наблюдается изосексуальное ложное преждевременное половое созревание в связи с продукцией опухолью б-ХГЧ.

Приблизительно у 5% пациенток с злокачественными ГОЯ (ЗГОЯ) наблюдаются первичная аменорея, вирилизация или аномалии развития наружных половых органов. Это связано с развитием ЗГОЯ, в частности дисгерминомы, на фоне дисгенезии гонад.

При наличии у молодой женщины новообразования в малом тазу в первую очередь следует исключать ГОЯ. Это позволяет своевременно начать лечение и сохранить репродуктивную функцию. При несвоевременно начатом лечении и/или неадекватной, нестандартной химиотерапии – заболевание протекает агрессивно, приводя в скором времени к летальному исходу. Правильно выбранная тактика лечения позволяет сохранить репродуктивную функцию, естественный гормональный фон молодым пациенткам, избежать возникновения резистентности опухоли к

химиопрепаратам, которая приводит к неизбежному прогрессированию заболевания и резкому снижению вероятности излечения.

Диагностика.

Герминогенные опухоли, включая опухоли яичников, имеют общее свойство продуцировать ассоциированные с опухолью антигены, которые могут быть определены в крови. Это позволяет уточнить диагноз, проводить всесторонний мониторинг в процессе лечения и вовремя выявить рецидив. Человеческий хорионический гонадотропин (ХГ) и альфа - фетопротеин (АФП) определены как специфичные маркеры у большинства больных ГОЯ. АФП наиболее часто повышен при опухоли желточного мешка, но может также определяться при незрелой тератоме и эмбриональном раке. ХГ часто повышен при хориокарциноме, эмбриональном раке и полиэмбриоме. При дисгерминоме повышенный уровень ХГ могут обуславливать группы клеток сцинтиотрофобласта.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) неспецифична для герминогенных опухолей, но определение ее уровня может быть полезным при мониторинге в процессе лечения герминогенных опухолей яичников, негативных по ХГЧ и АФП, особенно в случаях дисгермином.

Макрофагальные колониестимулирующие факторы, нейронспецифическая энолаза и маркер СА - 125 также определяются в крови пациентов с герминогенными опухолями яичников, но их клиническое значение пока в полной мере не установлено. Определение опухолевых маркеров должно стать обязательной процедурой у всех больных молодого возраста с наличием опухолевого образования в яичниках. Обнаружение повышенного уровня АФП и/или ХГ уже является достаточным для постановки диагноза ГОЯ или, по крайней мере, для подозрения на наличие этого заболевания. Это будет определять более осторожный подход к планированию оперативного вмешательства с отказом от механического выполнения экстирпации матки с придатками таким пациенткам.

Повторное определение концентрации маркеров (АФП, ХГ, ЛДГ) необходимо осуществить через 2 нед. после оперативного вмешательства или ранее в случае начала химиотерапии. Нормализация ранее повышенных маркеров свидетельствует о радикальности выполненной операции. Повторные определения маркеров в процессе химиотерапии позволяют судить о ходе лечения. Повышение маркеров свидетельствует о неэффективности лечения.

Минимальный объем обследования:

1. Физикальное исследование.
2. Гинекологическое исследование.
3. Определение уровня опухолевых маркеров сыворотки крови (хорионический бета– гонадотропин (ХГЧ), альфа–фетопротеин (АФП), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) перед началом лечения, перед началом каждого курса химиотерапии, перед хирургическим вмешательством (при I стадии – после хирургического лечения каждые 1–2 недели до нормализации уровня маркеров).
4. Рентгенография органов грудной клетки.
5. Ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости, почек, забрюшинного пространства.
6. Патоморфологическое исследование готового, биопсийного или операционного материала.
7. Консультация медицинского генетика для определения кариотипа при первичной аменорее, наличии других признаков нарушения полового созревания.

По показаниям выполняют: цистоскопию, экскреторную урографию, ректороманоскопию или ирригоскопию, сцинтиграфию костей скелета (при наличии жалоб или повышенном уровне щелочной фосфатазы у пациенток с метастатической недисгерминомой), МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием у больных с очаговыми мозговыми симптомами, либо при высоком уровне ХГ (свыше 50000 Е/мл) или при множественных метастазах в легких, КТ.

Лечение.

Для выбора правильной тактики лечения принципиально разделение всех герминогенных опухолей яичников на дисгерминомы и недисгерминомы. К недисгерминомам относят опухоль желточного мешка, эмбриональный рак, хориокарциному, полиэмбриому, незрелую тератому, смешанную герминогенную опухоль. Диагноз “дисгерминома” устанавливают не только на основании морфологического заключения. Для этого необходимы нормальный уровень АФП и уровень ХГЧ, не превышающий 200 Е/мл. В остальных случаях опухоль должна трактоваться как недисгерминома и лечиться соответственно.

У пациенток фертильного возраста – органосохраняющие операции: односторонняя аднексэктомия (резекция контралатерального яичника выполняется только при макроскопических признаках поражения). При дисгенезии гонад производят двухстороннюю аднексэктомию. Выполняется оментэктомия, удаление всех видимых метастатических опухолей без резекции смежных органов, хирургическое стадирование.

Проводится срединно–нижнесрединная лапаротомия (лапароскопический доступ не рекомендован). С целью стадирования выполняется забор мазков с париетальной брюшины диафрагмы, латеральных каналов, малого таза для дальнейшего цитологического исследования. Производят биопсию подозрительных участков брюшины. Выполняют пункцию и/или селективное удаление подозрительных тазовых и парааортальных лимфатических узлов. Нет данных, что половые гормоны могут способствовать опухолевой прогрессии. Поэтому в случае, когда пациентке молодого возраста была выполнена двусторонняя аднексэктомия, после завершения лечения рекомендуется рассмотреть вопрос о заместительной гормонотерапии. Пациенткам в постменопаузе выполняется пангистерэктомия, оментэктомия, удаление всех видимых метастатических опухолей без резекции смежных органов. Химиотерапия обычно проводится после хирургического лечения.

Наблюдение в условиях поликлиники территориального онкологического диспансера или у районного онколога. Физикальный и гинекологический осмотр, уровни АФП, ХГЧ, ЛДГ; УЗИ органов брюшной полости и малого таза каждые 2 месяца – 1–й год; каждые 3 месяца – 2–й и 3–й годы; каждые 6 месяцев – 4–й и 5–й годы; далее – ежегодно (до 10 лет). Рентгенография органов грудной клетки выполняется каждый второй визит, но не реже 1 раза в год.

Факторами, способствующими рецидивам герминогенных опухолей и определяющими неблагоприятный прогноз, являются: возраст более 45 лет, распространенный опухолевый процесс, повышенные уровни б-ХГЧ и АФП, наличие резидуальной опухоли, морфология опухоли желточного мешка. Благодаря включению препаратов платины в лечение герминогенных опухолей яичников наблюдаемая 5 - и 10 - летняя выживаемость больных достигла 93%. После органосохраняющих операций и проведенной адъювантной химиотерапии у женщин сохраняется менструальная и репродуктивная функция. В ретроспективных исследованиях не отмечено увеличения числа пороков и опухолей у детей этих пациенток.

Заключение.

При несвоевременно начатом лечении и/или неадекватной, нестандартной химиотерапии злокачественные герминогенные опухоли протекают агрессивно, приводя в скором времени к летальному исходу. Правильно выбранная тактика лечения позволяет сохранить репродуктивную функцию, естественный гормональный фон молодым пациенткам, избежать возникновения резистентности опухоли к химиопрепаратам, которая приводит к неизбежному прогрессированию заболевания и резкому снижению вероятности излечения.

Список литературы

1. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского., И. Б. Манухина – 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2017 г. – С. 345 – 361.
2. «Клинические рекомендации по диагностике и лечению неэпителиальных опухолей яичников» Ассоциация онкологов России - 2014 г.
3. Солопова А. Е., Сологуб Ю. Н., Макацария А. Д., Солопова А. Г. «Герминогенные опухоли яичников – современный взгляд на проблему». – Журнал акушерства и женских болезней.– 2016 г. – №2. – С. 4 – 15.
4. Нечушкина И. В., Нечушкина В. М., Бойченко Е. И., Сусулева Н. А. «Ведение больных с герминогенными опухолями яичника I стадии». – Современная онкология. – 2019 г. – 21 (1). – С. 37 – 39.
5. Клинические рекомендации «Неэпителиальные опухоли яичника» 2020 г