

*А.М. Бейшембаев<sup>1</sup>, К.И. Жордания<sup>2</sup>, Т. Жекшенбек<sup>1</sup> кызы*

## Стромально-клеточные опухоли яичников

<sup>1</sup>Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации имени С.Б. Даниярова Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Кыргызская Республика,  
<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

**В обзоре представлены последние данные по редкому типу новообразований яичников — стромально-клеточным опухолям, которые составляют 7-8% овариальных неоплазий. Данная группа заболеваний характеризуется неоднозначным прогнозом и высокой частотой рецидивирования. В работе представлена общая характеристика СКОЯ, описаны наиболее часто встречающиеся и редкие нозологические формы. Отдельно охарактеризованы современные диагностические и лечебные подходы. Авторами подробно показаны проблемы в ранней диагностике первичных СКОЯ и их рецидивов, отсутствие единого подхода в терапевтической тактике и необходимость дальнейшего изучения данной группы новообразований яичника.**

**Ключевые слова:** стромально-клеточные опухоли яичников, гранулезоклеточная опухоль яичника, диагностика, лечение, биохимические маркеры

### Общая характеристика СКОЯ

Опухоли женской репродуктивной системы стоят на первом месте по частоте онкологической заболеваемости у женщин. Каждый год по всему миру выявляется более 170 000 опухолей яичников (данные Международного агентства по изучению рака). В нашей стране ежегодно у 12 500 пациенток диагностируются опухоли яичников, что составляет 17,1 на 100 000 женщин. В общей онкологической заболеваемости новообразования яичников занимают 7 место (около 7%). Среди онкогинекологических заболеваний опухоли яичника находятся на 3 месте после рака эндометрия и рака шейки матки [1].

Стромально-клеточные опухоли яичников (СКОЯ) являются относительно редким типом опухолей данной локализации и составляют 7-8% от всех овариальных неоплазий [2]. Согласно международным данным, СКОЯ могут составлять от 5 до 8% всех новообразований яичников (2,1 случая на миллион женщин). В большинстве случаев для СКОЯ характерно доброкачественное течение с медленным ростом,

но в существенном количестве случаев наблюдалось агрессивное течение заболевания. Ситуацию осложняет морфологическая неоднородность даже в пределах опухолей одного типа [3, 4].

СКОЯ содержат клетки зернистой оболочки фолликулов, гранулезные клетки, тека-клетки, которые являются производными внутренней соединительнотканной оболочки яичников, клетки Сертоли и Лейдига, различные фибробласты стромального происхождения. СКОЯ часто встречаются у женщин репродуктивного возраста, при этом в половине случаев заболевание протекает бессимптомно, что зачастую затрудняет установление и верификацию диагноза [3].

Описаны семейные формы этих новообразований. СКОЯ могут сопровождаться рядом заболеваний и синдромов, таких как болезнь Оллье (энхондроматоз) и синдром Маффуччи (энхондроматоз и гемангиоматоз) [5]. При некоторых формах СКОЯ могут сочетаться с синдромом Мейгса (опухоль яичников в комплексе с реактивным плевритом и асцитом). В последние годы активно исследуются молекулярно-биологические особенности данной группы новообразований [4].

Существует множество попыток классифицировать СКОЯ, при этом наиболее удачной и клинически удобной с нашей точки зрения является классификация международной группы по изучению гинекологического рака (рис. 1) [6].

### Клинико-морфологические особенности СКОЯ

Как указывалось выше, существует большое количество различных типов СКОЯ, для каждого из которых характерен ряд клинико-морфологических особенностей.

Наиболее распространенной стромально-клеточной овариальной неоплазией является гранулезоклеточная опухоль яичников (ГКОЯ). По сравнению с редкими типами опухолей полового тяжа ГКОЯ встречается достаточно часто и составляет 4% от всех злокачественных

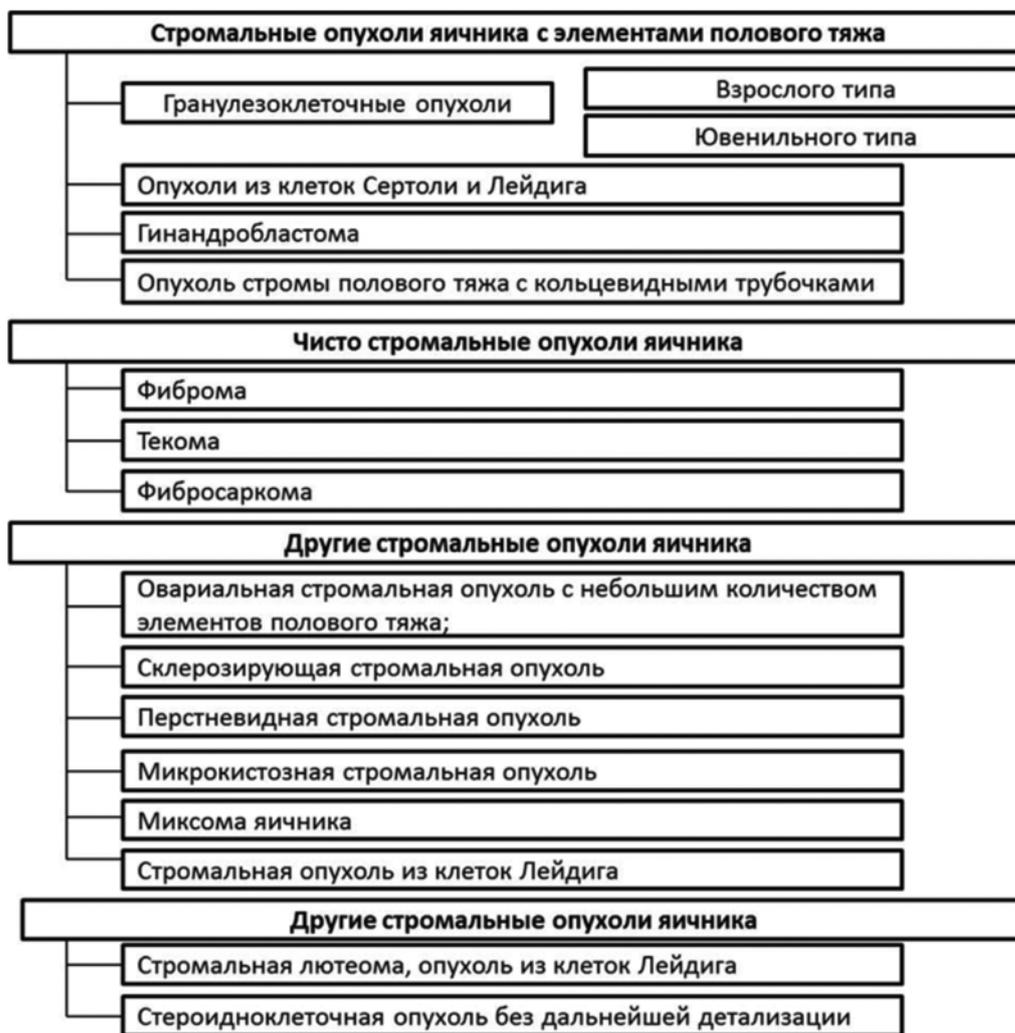


Рис. 1. Классификация стромально-клеточных опухолей яичника

новообразований яичников. Среди всех стромально-клеточных новообразований ГКОЯ составляет более половины всех описанных случаев (50–55%), встречаясь значительно чаще, чем текомы, фибромы, гинандробластомы, андробластомы и другие более редкие формы СКОЯ [7]. Помимо этого, ГКОЯ можно отнести к самым часто встречающимся гормонпродуцирующим новообразованиям яичника, которые составляют 85% от данной группы заболеваний [8–14]. Для ГКОЯ характерно частое, но достаточно позднее рецидивирование (порядка 40% случаев).

Согласно клинико-морфологическим и анamnестическим особенностям выделяют 2 варианта ГКОЯ: взрослый и ювенильный типы. Гранулезоклеточные опухоли взрослого типа (ГКОВТ) преобладают в структуре ГКОЯ и составляют 95%, поражая в основном женщин в пери- и постменопаузальный период [1, 15–17]. В молодом и подростковом возрасте ГКОВТ встречается достаточно редко (менее 1% случаев) [5].

Другой тип СКОЯ — опухоль из клеток Сертоли-Лейдига поражает женщин различного

возраста, в 75% случаев встречаясь у молодых пациенток. Опухоль из клеток Сертоли-Лейдига может варьировать от 5 до 15 см в диаметре и иметь солидное или кистозное строение. При данном типе опухолей возможно формирование очагов обширного некроза с кровоизлияниями [18, 19].

Гинандробластома встречается крайне редко, составляя менее 1% СКОЯ. Гинандробластома может продуцировать избыточное количество андрогенов, приводя к вирилизации. Течение данной опухоли в 70–80% случаев доброкачественное, однако у ряда больных имело крайне агрессивный характер [20, 21, 22].

Опухоли из кольцевидных трубочек подразделяются на два типа: с синдромом Пейтца-Егерса и без данного синдрома. Синдром Пейтца-Егерса представляет собой генетическое заболевание, в основе которого лежит мутация гена STK11. У больных с опухолью из кольцевидных трубочек с синдромом Пейтца-Егерса опухоль яичников с обеих сторон встречается практически в 80% случаев. У больных без данного синдрома опухоль чаще бывает односторонней. При

опухолях из кольцевидных трубочек описана гиперсекреция прогестерона и антимюллеров гормон (АМГ) [23, 24].

Представителем опухолей стромы полового тяжа из чисто стромальных элементов является фиброма яичника, которая чаще всего диагностируется у женщин среднего и старшего возраста. При распространенном поражении у ряда пациенток описывается поражение брюшины и развитие выраженного асцита [25].

Текомы выявляются у больных более старшего возраста, чаще всего с отягощенным гинекологическим анамнезом. В большинстве случаев для текомы характерно одностороннее поражение яичника и доброкачественное течение, однако возможно развитие осложнений, включая появление реактивного выпота и асцита [26].

Фибросаркома — гормонально неактивная опухоль, составляющая около 7% от всех новообразований овариальной стромы. При этом для данной опухоли характерен высокий метастатический потенциал, что приводит к агрессивному течению и необходимости комплексного лечения, включающего оперативное лечение и полихимиотерапию [27, 28].

Склерозирующая стромальная опухоль имеет значительные клиничко-морфологические отличия от теком и фибром. Опухоль характерна для молодых женщин и проявляет высокую гормональную активность за счет эстрогенов и андрогенов в различных соотношениях. Несмотря на выраженную гормональную симптоматику, течение данного типа опухолей относительно доброкачественное, прогноз благоприятный [29].

Перстневидная стромальная опухоль яичников — крайне редкая стромальная опухоль, в ряде случаев протекающая бессимптомно и обладающая высокой степенью злокачественности [30].

Микрокистозная стромальная опухоль характерна для пожилых пациенток и не проявляет какой-либо гормональной активности. Несмотря на это, чаще всего выявляется на ранних стадиях и имеет благоприятный прогноз [31].

Миксома характеризуется избыточным накоплением слизи в пораженном яичнике и значительной вариабельностью размеров очага (5-25 см). В ряде случаев при миксоме развивается диссеминация миксоматозными тканями по брюшной полости, также часто возникают рецидивы заболевания [32].

К редким формам СКОЯ относятся стромальные опухоли из клеток Сертоли, стромальные лютеомы, опухоли из клеток Лейдига и стероидно-клеточные опухоли яичников без дальнейшей детализации. Малое количество данных типов не позволяет подробно проанализировать их

клиничко-морфологические особенности и ставит необходимость их дальнейшего изучения и описания, как минимум на уровне клинических наблюдений [33, 34].

В ряде случаев при СКОЯ отсутствует специфическая клиническая картина и патогномичные симптомы. Больные могут жаловаться на болезненность и чувство сдавления в области живота, поясницы, при этом подобная клиническая картина наблюдается при достаточно крупных опухолях [8, 9].

С другой стороны, как уже говорилось выше, многие типы СКОЯ обладают гиперсекреторным свойством. СКОЯ способны продуцировать стероидные (эстрогены, реже прогестероны и андрогены) и гликопротеидные (ингибины, мюллеровская ингибирующая субстанция) гормоны. Например, при ярко выраженной клинической картине у более 75% больных заболевание диагностируют в I стадии.

Гиперсекреция женских половых гормонов (главным образом эстрогена) приводит к нарушениям менструального цикла по типу гиперполименореи у молодых девушек, аменореи с последующими ациклическими кровянистыми выделениями или кровотечением у женщин более зрелого возраста, а также развитию дисгормональных симптомов омоложения у пожилых пациенток [3, 4].

Помимо эстрогенов СКОЯ могут продуцировать андрогены, что приводит к совершенно иной, противоположной клинической симптоматике. Для больных СКОЯ с андрогенной стимуляцией развиваются признаки вирилизации. В ряде случаев возможна сочетанная гиперсекреция эстрогенов и андрогенов в различных пропорциях, что может серьезно осложнять течение заболевания и затруднять его диагностику [4].

В то же время существуют гормонально-неактивные СКОЯ что, по мнению ряда авторов, свидетельствует о низкой степени дифференцировки опухолевых клеток и, следовательно, о худшем прогнозе [13, 22].

В целом, СКОЯ характеризуются благоприятным прогнозом: 5-летняя общая выживаемость при I стадии может составлять 95-98%, II-IV стадии — 23%. Рецидивы заболевания после только хирургического лечения возникают более чем в 40% случаев: у 2/3 больных прогрессирование наступает в течение первых 8 лет, у остальных — позже [8, 12, 35].

### Диагностика СКОЯ

Диагностика СКОЯ включает подробный сбор анамнестических данных, физикальное обследование, а также инструментальные, биохимические и патоморфологические исследования [3].

При сборе анамнеза особое внимание уделяется наличию сопутствующих семейных заболеваний у родственников, изменениям образа жизни пациентки, ее поведения, а также оценке других психически-социальных факторов [3, 4].

Большое значение имеет бимануальное обследование, при котором в большинстве случаев есть возможность выявить одностороннее опухолевое поражение. В поздних стадиях при распространенном процессе выявляется и двустороннее поражение. В ряде случаев опухоли двух яичников могут быть выявлены как единый конгломерат. При локализованных опухолях небольшого размера результаты бимануального обследования могут быть негативными, тогда как распространенные образования хорошо пальпируются. Средний линейный размер опухолей яичников из стромы полового тяжа достигает 12-15 см. По своей структуре СКОЯ могут быть солидного, кистозного или солидно-кистозного характера, при этом в ряде случаев возможен разрыв капсулы опухоли. При разрыве опухоли будет наблюдаться клиническая картина «острого живота», что обусловлено развитием внутреннего кровотечения после нарушения целостности капсулы [9, 12].

Золотым стандартом для диагностики СКОЯ является ультразвуковая томография органов брюшной полости с обязательным трансвагинальным исследованием органов малого таза. При спорных или малоинформативных случаях и наличии показаний назначаются ПЭТ, КТ, МРТ [16].

Лабораторные биохимические исследования играют важнейшую роль при СКОЯ, особенно при наличии гормональной активности опухоли. В крови больных исследуются такие показатели, как  $\beta$ -ХГЧ, альфафетопротеин АФП, ЛДГ, ингибин В, антимюллеровский гормон, а также проводится анализ половых гормонов, гиперсекреция которых может быть ассоциирована с теми или иными клиническими симптомами [36, 37]. Особое значение имеет анализ ингибина В, который, по данным ряда авторов, является высокоэффективным диагностическим маркером ГКОЯ и других опухолей стромы полового тяжа [10, 38, 39]. При этом крайне важно, чтобы анализ ингибина В проводился с учетом функционального состояния яичников [10, 24].

При морфологическом обследовании СКОЯ микроскопически выявляются следующие типы клеток: гранулезные клетки, клетки зернистой оболочки фолликулов, тека-клетки, клетки Сертоли и Лейдига, различные фибробласты стромального происхождения. Для каждого типа СКОЯ характерна определенная гистологическая

картина, при этом тактика лечения и последующего наблюдения больных СКОЯ должна определяться с учетом особенностей клинимо-морфологического варианта опухоли, клинической манифестации опухолевого процесса и определения предикторов рецидивирования заболевания [2, 35].

Большинство авторов [2, 35, 40, 41] описывает следующие прогностически неблагоприятные факторы при СКОЯ:

- поздняя стадия заболевания;
- низкая степень клеточной дифференцировки;
- высокое митотическое число;
- отсутствие секреции стероидных и гликопротеидных гормонов;
- большой линейный размер опухоли;
- разрыв капсулы опухоли;
- очаги некроза в опухоли.

С учетом тесной взаимосвязи большинства вышеприведенных особенностей необходима их комплексная, многофакторная оценка при описании клинимо-морфологических особенностей СКОЯ различных типов.

## Лечение СКОЯ

### *Хирургическое лечение*

Практически всем больным со стромально-клеточными опухолями яичника проводится хирургическое лечение. Обязательным является проведение хирургического стадирования, которое необходимо для оценки распространенности процесса и прогнозирования его течения. В целом хирургическое стадирование проводится так же, как и при обычных аденокарциномах яичника, и не должно вызывать значительных затруднений. Хирургическое стадирование при СКОЯ может включать в себя следующие процедуры:

1. Цитологический анализ смывов с брюшины (или при асците).
2. Ревизия органов брюшной полости и малого таза: визуальное и пальпаторное обследование всех перитонеальных поверхностей.
3. Множественная биопсия интактной брюшины.
4. Биопсия «подозрительных» участков, таких как:
  - ректовагинальное пространство,
  - пузырно-маточная складка,
  - боковые стенки таза,
  - латеральные каналы,
  - диафрагмальные поверхности.
5. Экстирпация матки с придатками.
6. Удаление большого сальника.
7. Селективная тазовая и парааортальная лимфаденоктомия.

В ряде случаев в целях сохранения репродуктивной функции возможно проведение органосохраняющих операций в следующем объеме:

1. Удаление придатков матки на стороне поражения.

2. Резекция контралатерального яичника.

При этом также обязательным условием является выполнение процедур хирургического стадирования [9, 12, 41].

При распространённом опухолевом процессе хирургическая тактика должна быть направлена на максимально возможное удаление первичного очага и метастазов [42].

Учитывая сложность оперативного вмешательства и необходимость точного соблюдения целого комплекса хирургического стадирования, существуют требования, касающиеся необходимости проведения операции в профильных онкологических учреждениях [6, 9, 12].

#### *Консервативное лечение*

Лекарственное лечение назначается больным СКОЯ в случае, если имеются предикторы рецидивирования. Лучевую терапию в большинстве случаев не назначают. Другие авторы предлагают использование лучевой терапии при лечении рецидивов СКОЯ при резидуальных и локально-распространенных опухолях [43].

Ключевым фактором в назначении лекарственной терапии является стадия заболевания. Так, у больных с I стадией СКОЯ лекарственная терапия не проводится, т.к. адьювантная химиотерапия не приводит к улучшению прогноза отдаленных результатов лечения. В то же время у больных СКОЯ с II-IV стадиями назначение адьювантной химиотерапии является целесообразным, т.к. позволят достичь максимальной циторедукции [5]. При распространенных формах заболевания лекарственная терапия назначается сразу в послеоперационном периоде, целесообразность чего подтверждается в ряде работ [42, 44].

Отдельной сложностью в лечении больных СКОЯ является относительно высокая частота рецидивирования, при, казалось бы, благоприятном течении заболеваний данной группы в целом. Рецидивы могут наблюдаться как при тяжелых стадиях заболевания, так и у больных с I стадией опухолевого процесса [42, 44]. В то же время есть данные о связи частоты рецидива и прогрессирования и стадии, при этом при распространенных стадиях рецидивы развиваются в каждом третьем случае [41]. Крайне важным является своевременное выявление рецидива, существенную помощь в котором оказывают неинвазивные методы диагностики, в том числе и биохимический анализ сывороточных маркеров (ингибин В, АМГ) [24, 37, 38].

В лечении рецидивов СКОЯ в качестве первой линии рекомендуется применять режим ВЕР/ЕР [9]. Также есть данные об эффективном применении схемы САР, включающей производные платины, адриомидин и циклофосфамид [2, 42, 43, 39].

При недостаточной эффективности химиотерапевтического лечения возможно назначение гормональной терапии. В литературе описан успешный случай применения мегестрола и тамоксифена при лечении третьего рецидива, резистентного к другим типам лечения [45].

К сожалению, по причине относительно низкой частоты встречаемости СКОЯ, проведение серьезных клинических испытаний затруднено и в ряде случаев приходится ориентироваться на отдельные клинические наблюдения и опыт конкретных исследователей.

#### **Заключение**

Подводя итог необходимо отметить, что СКОЯ являются новообразованиями, прогноз которых в ряде случаев является крайне неопределенным. Оценка злокачественности многих редких типов СКОЯ остается до сих пор нерешенной задачей. Относительно доброкачественное течение СКОЯ может сопровождаться высокой частотой рецидивов, что говорит о недооценке рисков прогрессирования процесса.

Своевременная диагностика и лечение как первичных СКОЯ, так и их рецидивов являются актуальными задачами современной онкогинекологии, решение которых невозможно без более глубокого понимания клинко-морфологических, генетических и биохимических факторов, определяющих течение данной группы заболеваний.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

#### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России. Онкогинекология. 2015;1:6-15 [Aksel` E.M. Morbidity and mortality from malignant neoplasms of the female reproductive system in Russia. Oncogynecology. 2015;1:6-15 (In Russ.)].
2. Li W., Wu X., Fang C. et al. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. Saudi Med J. 2009;30(2):247-252.
3. Hanley K.Z., Mosunjac M.B. Practical Review of Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors. Surg Pathol Clin. 2019;12(2):587-620. doi: 10.1016/j.path.2019.02.005.
4. Young R.H. Ovarian sex cord-stromal tumours and their mimics. Pathology. 2018;50(1):5-15. doi: 10.1016/j.pathol.2017.09.007.

5. Schneider D.T., Calaminus G., Harms D. et al. Therapy of advanced ovarian juvenile granulosa celltumors. *Klin Padiatr.* 2002;214(4):173-178. doi: 10.1055/s-2002-33183.
6. Ray-Coquard I., Brown J., Harter P. et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S42-47. doi: 10.1097/IGC.0000000000000249.
7. Анурова О.А. Морфологические особенности опухолей стромы полового тяжа яичников. Дис. ... канд. мед. наук. 2000 [Anurova O.A. Morphological features of ovarian genital stromal tumors. Dis. ... cand. med. sci. 2000 (In Russ.)].
8. Бейшембаев А.М., Любимова Н.В., Абаев В.М., Жордания К.И. и др. Применение ингибина В при рецидивах гранулезоклеточных опухолей яичников. Опухоли женской репродуктивной системы. 2010;3:68-72 [Bejshembaev A.M., Lyubimova N.V., Abaev V.M., Zhordania K.I. et al. Use of inhibin B in relapses of ovarian granulosa cell tumors. *Tumors of the female reproductive system.* 2010;3:68-72 (In Russ.)].
9. Жордания К.И., Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. и др. Опухоли яичников. Клиническая онкогинекология. Под ред. В.П. Козаченко. 2005;220-269 [Zhordania K.I., Gershtejn E.S., Kushlinskij N.E. et al. Ovarian tumors. *Clinical gynecological oncology.* Edited by V.P. Kozachenko. 2005;220-269 (In Russ.)].
10. Бейшембаев А.М. Рецидивы и метастазы гранулезоклеточных опухолей яичников. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2011 [Bejshembaev A.M. Relapses and metastases of granulosa cell tumors of the ovaries. Abstract diss. ... cand. med. sci. 2011 (In Russ.)].
11. Карселадзе А.И. Морфология неэпителиальных опухолей яичников: Методические рекомендации. МНИОИ им. П.А. Герцена. 1994 [Karseladze A.I. Morphology of non-epithelial ovarian tumors: Methodical recommendations. MNI OI im. P.A. Gercena. 1994. (In Russ.)].
12. Кержковская Н.С., Жордания К.И., Калистов И.Е. и др. Объем хирургического вмешательства при гранулезоклеточной опухоли яичников. Акуш и гинекол. 2003;5:36-41 [Kerzhkovskaya N.S., Zhordania K.I., Kalistov I.E. et al. The volume of surgical intervention for granulosa cell tumor of the ovaries. *Obstet and gynecol.* 2003;5:36-41. (In Russ.)].
13. Scully R.E., Young R.H., Clement P.B. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. *Atlas of tumor pathology.* Bethesda, Maryland:1998.
14. Uygun K., Audiner A., Saip P. et al. Granulosa cell tumor of the ovary: retrospective analysis of 45 cases. *Am J Clin Oncol.* 2003;26(5):517-521. doi: 10.1097/01.coc.0000037918.88451.6.
15. Адамян Р.Т. Рак эндометрия у больных гормонопродуцирующими опухолями яичников. Материалы симпозиума. СПб.:Н.-ЖИ. 1988 [Adamyanyan R.T. Endometrial cancer in patients with hormone-producing ovarian tumors. Symposium materials. SPb.:Н.-ЖИ. 1988 (In Russ.)].
16. Цекалова М.А., Кержковская Н.С., Жордания К.И. Эхографическая картина гранулезоклеточной опухоли яичников. Эхография. 2002;3:299-310 [Cekalova M.A., Kerzhkovskaya N.S., Zhordania K.I. Echographic picture of ovarian granulosa cell tumor. *Echography.* 2002;3:299-310 (In Russ.)].
17. Gebhart J.B., Roche P.C., Keeney G.L. et al. Assessment of inhibin and p53 in granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2000;77(2):232-236. doi: 10.1006/gyno.2000.5774.
18. Alam K., Maheshwari V, Rashid S. et al. Bilateral Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary: a rare case report. *Indian J Pathol Microbiol.* 2009;52(1):97-99. doi: 10.4103/0377-4929.44981.
19. Cabrera-Cantú F., Urrutia-Osorio M., Valdez-Arellano F. et al. Sertoli-Leydig cell tumor in a 12-year-old girl: a review article and case report. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(4): 791-796. doi: 10.1007/s00404-014-3293-6.
20. Farinola M.A., Gown A.M., Judson K. et al. Estrogen receptor alpha and progesterone receptor expression in ovarian adult granulosa cell tumors and Sertoli-Leydig cell tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26(4):375-382. doi: 10.1097/pgp.0b013e31805c0d99.
21. Jang N.R., Lee D.H., Jang E.J. et al. Ovarian Gynandroblastoma with a Juvenile Granulosa Cell Tumor Component in a Postmenopausal Woman: A Case Report and Literature Review. *J Pathol Transl Med.* 2018;52(5):344-348. doi: 10.4132/jptm. 2018.06.28.
22. Zhang H.Y., Zhu J.E., Huang W. et al. Clinicopathologic features of ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(10):6956-6964.
23. Elashry R., Hemida, H., Goda R. et al. Prognostic factors of germ cell and sex cord-stromal ovarian tumors in pediatric age: 5 years experience. *J Exp Ther Oncol.* 2013;10(3):181-187.
24. Haltia U.M., Hallamaa M., Tapper J. et al. Roles of human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 125, inhibin B and anti-Müllerian hormone in the differential diagnosis and follow-up of ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* 2017;144(1):83-89. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.11.018.
25. Semczuk A., Skomra D., Gogacz M. et al. Synchronous adult-type granulosa cell tumor of the ovary with ovarian fibroma: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2011;32(6):691-694.
26. Bahar B., Hu. Z., Szpaderska A. et al. Fatal case of luteinized thecoma with sclerosing peritonitis in a 40-year-old woman. *Int J Gynecol Pathol.* 2014;33(1):30-34. doi: 10.1097/PGP.0b013e31827d1a65.
27. Alvarado-Cabrero I., Valencia-Cedillo R., Mohs-Alfaro M. et al. Ovarian dysgerminoma associated with fibrosarcoma: a case report. *Int J Gynecol Pathol.* 2011;30(5):466-469. doi: 10.1097/PGP.0b013e318217139e.
28. Wang J., Papanastasopoulos P., Savage P. et al. A Unique Case of Extraovarian Sex-Cord Stromal Fibrosarcoma, With Subsequent Relapse of Differentiated Sex-Cord Tumor. *Int J Gynecol Pathol.* 2015;34(4):363-368. doi: 10.1097/PGP.0000000000000151.
29. Atram M., Anshu, Sharma S. et al. Sclerosing stromal tumor of the ovary. *Obstet Gynecol Sci.* 2014;57(5):405-408. doi: 10.5468/ogs. 2014.57.5.405.
30. Roth L.M., Ramzy I. Signet ring stromal cell tumor revisited and related signet ring cell lesions of the ovary. *Hum Pathol.* 2014;45(3):636-642. doi: 10.1016/j.humpath. 2013.09.012.
31. Tampakoudis P., Zafrakas M., Kostopoulou E. et al. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor with coexisting vaginal angio-myxoma: case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25(1):116-118.
32. Farah-Klibi F., Ben Slama S., Ben Hamouda S. et al. Diagnostic value of immunohistochemistry in ovarian sex cord-stromal tumors. *Tunis Med.* 2008;86(9):821-826.

33. Aydin A., Ozkanli S., Zemheri E. et al. Steroid cell tumor of the ovary associated with endometrial adenocarcinoma—a rare case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015;36(3):348-350.
34. Tai Y.J., Chang W.C., Kuo K.T. et al. Ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified, with virilization symptoms. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014;53(2):260-262. doi: 10.1016/j.tjog. 2013.04.037.
35. Ranganath R., Sridevi V., Shirley S.S. et al. Clinical and pathologic prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(5):929-933. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.01154.x.
36. Сапожникова М.А., Тебенихин В.С. О рецидивах гранулезоклеточных опухолей яичников. *Арх. Патол.* 1978;40(6):67-70 [Sapozhnikova M.A., Tebenixin V.S. About relapses of granulosa cell tumors of the ovaries. *Arc. Patol.* 1978;40(6):67-70 (In Russ.)].
37. La Marca A., Volpe A., Fauser B.C. et al. The Anti-Müllerian hormone and ovarian cancer. *Hum Reprod Update.* 2007;13(3):265-273. doi: 10.1093/humupd/dml060.
38. Cooke I., O'Brien M., Charnock F.M. et al. Inhibin as a marker for ovarian cancer. *Br J Cancer.* 1995;71(5):1046-1050. doi: 10.1038/bjc.1995.201.
39. Mom C.H., Engelen M.J., Willemse P.H. et al. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol.* 2007;105(2):365-372. doi: 10.1016/j.ygyno. 2006. 12.034.
40. Koukourakis G.V., Kouloulis V.E., Koukourakis M.J. Granulosa cell tumor of the ovary: tumor review. *Integr Cancer Ther.* 2008;7(3):204-215. doi: 10.1177/1534735408322845.
41. Sehoul J., Drescher F.S., Mustea A. et al. Granulosa cell tumors of the ovary: 10 years follow up data of 65 patients. *Anticancer Res.* 2004;24(2C):1223-1229.
42. Hines J.F., Khalifa M.A., Moore J.L. et al. Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 1996;60(3):484-488. doi: 10.1006/gyno. 1996.0078.
43. Samant R., Fung M.F., Choan E. et al. Palliative radiotherapy for recurrent granulosa cell tumor of the ovary: a report of 3 cases with radiological evidence of response. *Gynecol Oncol.* 2006;102(2):406-410. doi: 10.1016/j.ygyno. 2006.02.034.
44. Singh-Ranger G., Sharp A., Crinnion J.N. et al. Recurrence of granulosa cell tumour after thirty years with small bowel obstruction. *Int Semin Surg Oncol.* 2004;1(1):4. doi: 10.1186/1477-7800-1-4.
45. Hardy R.D., Bell J.G., Nicely C.J. et al. Hormonal treatment of a recurrent granulosa cell tumor of the ovary: case report and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2005;96(3):865-869. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.10.042.
46. Young R.H. Ovarian Sex Cord-Stromal Tumours and Their Mimics. *Pathology.* 2018;50(1):5-15. doi: 10.1016/j.pathol.2017.09.007.
47. Hanley K.Z., Mosunjac M.B. Practical Review of Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors. *Surg Pathol Clin.* 2019;12(2):587-620. doi: 10.1016/j.path. 2019. 02.005.
48. Ray-Coquard I., Brown J., Harter P. et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9Suppl3):42-47. doi: 10.1097/IGC.0000000000000249.

*A.M. Beishembaev<sup>1</sup>, K.I. Zhordania<sup>2</sup>,  
Tamara Zhekshenbek<sup>1</sup> k.*

### **Stromal cell ovarian tumors**

<sup>1</sup>Kyrgyz State Medical Institute of re-education and preferment qualification named after S.B. Daniyarova of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Kyrgyz Republic,  
<sup>2</sup>N.N.Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow

This review represents the latest data about rare type of ovarian neoplasms — stromal cell tumors, which are 7-8% of all ovarian neoplasias. This group of diseases is characterized by an ambiguous prognosis and high recurrence rate. The paper presents a general characteristic of an emergency treatment, describes the most common and rare nosological forms. The recent diagnostic and therapeutic approaches are characterised. The authors have shown in detail the problems in early diagnosis of primary stromal cell ovarian tumors and their relapses, the lack of a unified approach in therapeutic tactics and the necessity for further investigations of this group of ovarian neoplasms.

**Key words:** stromal cell ovarian tumors, granulosa-cell tumor of ovary, diagnosis, treatment, biochemical markers

Поступила в редакцию 08.04.2020 г.