

*Н.В. Северская¹, А.А. Родичев¹, А.А. Ильин¹, Д.Ю. Семин¹, П.А. Исаев¹,
О.В. Тимохина¹, И.В. Чеботарева¹, С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн²*

Рак щитовидной железы, развившийся в струме яичника. Шесть клинических наблюдений и обзор литературы

¹МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск
²ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Струма яичника представляет собой редкий вариант зрелой тератомы яичника, в которой более 50% занимает тиреоидная ткань. У 5% больных струмой яичника развивается рак из тиреоидного эпителия. Учитывая редкость данной патологии, а также различное клиническое течение, подходы к лечению этого заболевания не однозначны. Предлагаемые подходы к лечению варьируют от резекции яичника с опухолью до экстирпации матки с придатками и проведения адъювантной терапии. Мы представляем описание и анализ результатов лечения 6 пациенток с раком щитовидной железы из струмы яичника, проходивших лечение в нашей клинике. Всем больным выполнено хирургическое лечение опухоли яичника в различном объеме с последующей тиреоидэктомией и радиойодтерапией. Частота метастазирования 67% (4/6), у двух – внутрибрюшинные метастазы, у двух – в кости. Среди больных с метастазами у двоих достигнут полный ответ, одна с хорошим ответом на лечение продолжает лечение, у одной – прогрессирование. Период наблюдения 1 – 15 лет (медиана 4 года). Одна больная с фолликулярным раком умерла от прогрессирования через 8 лет после постановки диагноза. Остальные пациентки живы.

Ключевые слова: струма яичника, тератома, рак щитовидной железы, тиреоидэктомия, радиойодтерапия

Зрелая тератома яичника составляет до 20% случаев опухолей яичника. В 5-20% случаев в тератоме находят тиреоидную ткань [1]. В случае преобладания тиреоидной ткани (более 50%) тератома называется струмой яичника (СЯ, *Struma ovarii*). Таким образом, СЯ представляет собой монодермальный вариант тератомы, в которой большую часть занимает тиреоидная ткань [2]. Струмой яичника также считают случаи зрелой тератомы, в которой менее 50% тиреоидной ткани, но имеются признаки злокачественной трансформации тиреоидного эпителия [3]. Впервые описана в 1889 году R. Voëttlin [4]. Встречается очень редко, среди всех случаев зрелой те-

ратомы яичника составляет 2-5%. В литературе описано не более 200 случаев СЯ. Злокачественная СЯ встречается еще реже, менее 5% всех случаев СЯ [1]. Учитывая то, что под термином «злокачественная СЯ» разные авторы понимали разные состояния (рак щитовидной железы, развившийся в тиреоидной ткани СЯ, или наличие метастазов при СЯ, которые могли иметь и нетиреоидное происхождение), термин «злокачественная СЯ» рекомендовано более не использовать. Определение «рак щитовидной железы (с указанием подтипа), развившийся в струме яичника» (РЩЖ СЯ) является более точным [1]. В силу крайне редкой встречаемости данные о клиническом течении РЩЖ СЯ и рекомендации по лечению довольно противоречивые, что видимо, отражает гетерогенность группы больных с данной нозологией.

В данной работе мы приводим шесть клинических наблюдений РЩЖ (СЯ) и обзор литературы по проблеме.

Клинические наблюдения

Большая К., 33 года. При профилактическом УЗИ выявлено образование левого яичника до 10 см с множественными участками кистозной дегенерации и гиперэхогенными включениями. Проведена экстирпация матки с придатками. Интраоперационно: из левого яичника исходит образование 10*12 см, смещающее и сдавливающее часть сигмовидной кишки, без признаков инвазии, визуально сальник и брюшина не изменены. Гистология: зрелая тератома из ткани щитовидной железы. Рекомендовано наблюдение. Спустя 3 года патологический перелом правой бедренной кости в области большого вертела, с наличием мягкотканного компонента. При цитологии: метастаз рака. Проведен курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) СОД 38Гр на область верхней трети правого бедра. При повторной биопсии - метастаз папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ). Пересмотр препаратов удаленной опухоли яичника – папиллярный рак СЯ (ПР СЯ). УЗИ шеи: Щитовидная железа не увеличена, узловых образований нет. Произведена тиреоидэктомия (ТЭ). Гистология: хронический тиреоидит. Через 4 недели прове-

дена радиойодоблация (РЙА) 3 ГБк. При скитиграфии всего тела выявлены множественные очаги патологического накопления ¹³¹I в головке левой плечевой кости, правом тазобедренном суставе, в левой бедренной кости, в 5м и 6м ребре, позвонках L4-5, Th7-8. Далее еще 16 курсов радиодерации (РЙТ) с интервалом 3-6 месяцев (суммарная активность 56 ГБк). На фоне РЙТ – выраженная положительная динамика со стороны костных очагов (отсутствие или следовое накопление ¹³¹I). Уровень стимулированного тиреоглобулина (ТГ) снизился с 3200 нг/мл до 3,8 нг/мл, при нормальном уровне антител к ТГ. Период наблюдения 11 лет. Ремиссия.

Больная С., 51 год. Обратилась с жалобами на боли внизу живота. При УЗИ – объемное образование правого яичника 15 см, жидкость в малом тазу до 100 мл. Произведена экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника. Макроскопически: правый яичник в виде трехкамерной кисты 15 см с геморрагическим содержимым, толщина стенок до 15 мм. Гистология: злокачественная струма яичника (ПРЩЖ). При иммуногистохимическом исследовании опухоль яичника экспрессирует ТГ. В матке очаговый аденомиоз, трубы и сальник обычной гистологической структуры. Через месяц выполнена ТЭ с последующей РЙА. При гистологии удаленной ЩЖ – в правой доле очаг ПРЩЖ 7мм с инвазией в прилежащую паренхиму железы. При скитиграфии всего тела после РЙА (3 ГБк) очагов патологического накопления ¹³¹I не выявлено. Уровень стимулированного ТГ до абляции 4,1 нг/мл, через 6 месяцев – ТГ 0,2 нг/мл при нормальном уровне антител к ТГ. Контрольное обследование через год после операции - без рецидива.

Больная С., 32 года. При УЗИ выявлены образования обоих яичников, справа - 12*11 мм, анэхогенное с перегородкой и гиперэхогенным пристеночным компонентом, слева – 46*28 мм, неоднородной структуры (гиперэхогенное с анэхогенными полостями). При МРТ картина соответствует дермоидным кистам. Выполнена лапароскопическая сальпингофорэктомия справа, удаление кисты левого яичника. При гистологии: в правом яичнике - зрелая тератома, представленная фрагментами кожи, зрелой костной, хрящевой и жировой ткани, нервной тканью, респираторным и кишечным эпителием. Кроме того, в препаратах фрагменты ткани щитовидной железы с неинкапсулированным ПРЩЖ преимущественно фолликулярного строения. В левом яичнике - зрелая тератома, представленная фрагментами кожи, зрелой костной, хрящевой и жировой ткани, нервной тканью, респираторным эпителием. Через 1,5 месяца выполнена минимально-инвазивная видео-ассистированная

ТЭ. При гистологии – ЩЖ без признаков опухолевого поражения. Через 4 недели – РЙА 2,2 ГБк. При скитиграфии всего тела – накопление ¹³¹I в ложе ЩЖ, других очагов нет. Уровень ТГ перед РЙА – 6,4 нг/мл. При контрольном обследовании через год ТГ < 0,2 нг/мл. Данных за рецидив нет.

Больная Ш., 32 года. При обследовании по поводу нарушения менструального цикла выявлено образование в правом яичнике 10см, очаг в печени 2,7*2,2*2,1см. Произведена экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника, аппендэктомия, биопсия брюшины, биопсия печени. Гистология: в яичниках, брыжейке аппендикса, большом сальнике и печени – зрелая тиреоидная ткань с признаками гиперплазии (струмоз). С учетом экстраовариального распространения - очень высоко дифференцированный фолликулярный рак яичника (ТТФ+, хромогранин А-, кальцитонин-). Через 8 месяцев выполнена ТЭ. Гистология: узловой коллоидный зоб (4мм), очаговый лимфоцитарный тиреоидит. Через 2 месяца – РЙА (3ГБк). При ОФЭКТ/КТ множественные очаги накопления ¹³¹I в печени (4, 5, 6 сегменты), параколической клетчатке слева у верхнего полюса селезенки и по ходу нисходящей ободочной кишки, лимфоузлах брыжейки тонкой кишки. После пяти курсов РЙТ (суммарная активность 28 ГБк) положительная динамика: снижение накопления и исчезновение очагов в лимфоузлах брыжейки, параколической клетчатки, сохраняется единственный очаг в 6-м сегменте печени (размеры уменьшились до 1,9*1,4*1,1см). Уровень стимулированного ТГ снизился с исходного 2041 нг/мл до 16,6 нг/мл при нормальном уровне антител к ТГ. Больная продолжает лечение.

Больная Ж., 29 лет. При УЗИ выявлено кистозное образование левого яичника. 22.04.2008 проведена сальпингофорэктомия слева, резекция правого яичника, биопсия брюшины малого таза, резекция сальника. Гистология: злокачественная струма левого яичника, фолликулярный рак. Через 10 месяцев после операции выявлены метастазы в кости (5-е ребро и левая бедренная кость). Проведено 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ) и ДЛТ (СОД 25Гр) на 5-е ребро слева и левую бедренную кость, затем 2 курса хлорида стронция, получала бифосфонаты. В 2011- беременность. В 2012 – родоразрешение. При контрольном обследовании после родов - множественные метастазы в костях таза, правой и левой бедренных костях, костях левой голени с угрозой патологического перелома. Очередной курс ДЛТ (СОД 20 Гр) на правую подвздошную кость, проксимальные диафизы правой и левой бедренных костей, проксимальный диафиз левой большеберцовой кости с последующей радионуклидной терапией

Sm-153 оксабиформом 2,2 ГБк. 24.05.2012-патологический перелом верхней трети правой бедренной кости. Выполнена артериальная эмболизация метастазов в правом бедре и костях таза справа с последующей резекцией правой бедренной кости и левой большеберцовой кости с опухолью, с остеопластикой костным цементом и остеосинтезом.

13.09.2012-ТЭ, через 4 недели РИТ. После первого курса РИТ накопление ¹³¹I в костях, образующих правую вертлужную впадину, в позвонках (Th8, L3, S1-4), грудины, правом плечевом суставе, 5-м и 8-м ребрах слева, средней трети диафиза левой бедренной кости, вертелах правой и левой бедренной костей, в проекции остатков щитовидной железы. Уровень ТГ- 20131 нг/мл. После 5 курсов РИТ (суммарная активность 22 ГБк) сохранялось накопление ¹³¹I во всех костных очагах, появился новый ¹³¹I накапливающий очаг в затылочной кости, однако уровень ТГ снизился до 317 нг/мл. Больная отказалась от продолжения РИТ в сентябре 2015 из-за ухудшения состояния. Умерла от прогрессирования через 10 месяцев после 5-го курса РИТ, через 8 лет после постановки диагноза, в возрасте 37 лет.

Больная И., 27 лет. 30.07.2013 г. выполнена резекция правого яичника. Гистология - струма яичника. Через 2 месяца выполнена сальпингооовариэктомия справа, резекция левого яичника, биопсия брюшины, сальника. При гистологическом исследовании данных за опухоль не получено. В апреле 2016 при контрольном обследовании выявлен рецидив опухоли в малом тазу.

26.04.2016 – лапароскопическое удаление опухоли малого таза. Гистология – жировая ткань с разрастанием опухоли ПРЦЖ фолликулярного типа. 01.06.2016 выполнена экстирпация матки с оставшимся левым яичником, биопсия брюшины. При гистологическом исследовании опухоль не обнаружена. В декабре 2017 – очередной рецидив в малом тазу. 19.12.2017 – удаление рецидивных опухолей малого таза. Гистология – ПР СЯ. Учитывая рецидивирующее течение ПР СЯ, решено провести РИА потенциально оставшихся опухолевых очагов после предварительной ТЭ. В марте 2018 – ТЭ. В препарате удаленной ЦЖ данных за опухоль не получено. Через месяц после ТЭ проведена РИА 2 ГБк. При СВТ очагов патологического накопления ¹³¹I не обнаружено. При ОФЭКТ/КТ срезов брюшной полости и малого таза очагов патологической фиксации не выявлено. Уровень стимулированного ТГ до аблации 9,2 нг/мл при нормальном уровне антител к ТГ - 11,02 МЕ/мл. Больная выписана под наблюдение с контролем ТГ и антител к ТГ через 6 мес.

Обсуждение

Терминология и классификация

РЦЖ, развившийся в струме яичника, может иметь различное гистологическое строение: папиллярный (включая фолликулярный вариант папиллярного рака), фолликулярный, медуллярный и недифференцированный.

Таблица 1. Характеристика больных с РЦЖ СЯ

Пациент/ Возраст, лет	Гистологический тип опухоли яичника	Лечение опухоли яичника	Сроки проведения ТЭ после операции на яичнике, гистология удаленной ЦЖ	РИТ, количество курсов, суммарная активность	СВТ, очаги накопления ¹³¹ I	ТГ, нг/мл	Период наблюдения, мес.
К/33	ПРЦЖ СЯ	ЭМП	3 года Хронический тиреоидит	17 (56 ГБк)	Кости таза, бедро, плечевая кость, ребра, позвонки	3200 → 3,8	180 мес. БП
С/51	ПРЦЖ СЯ	ЭМП, резекция большого сальника	1 мес. ПРЦЖ (7мм) в правой доле ЦЖ	1 (3 ГБк)	нет	4,1 → 0,2	12 мес. БП
С/32	D - ПРЦЖ фв СЯ S - зрелая тератома	сальпингооофарэктомия справа, удаление кисты левого яичника	1,5 мес., Нормальная ткань щитовидной железы	1 (2,2 ГБк)	нет	6,4 → 0,2	12 мес. БП
Ш/32	ОВДФР СЯ	ЭМП, резекция большого сальника, аппендэктомия, биопсия брюшины и печени	8 мес., узловой коллоидный зоб, лимфоцитарный тиреоидит	5 (28 ГБк)	Множественные очаги в брюшной полости и малом тазу, очаги в печени.	2041 → 16,6	36 мес. Продолжает лечение
Ж/29	ФРЦЖ СЯ	сальпингооофарэктомия слева, резекция правого яичника, резекция сальника, биопсия брюшины	4 года 4 мес. Нет данных	5 (22 ГБк)	Кости таза, черепа, позвонки, грудины, ребра, плечевой сустав, бедро	20131 → 317	96 мес. Умерла от прогрессирования
И/27	ПРЦЖфв СЯ	ЭМП, резекция большого сальника	4 года 8 мес. Без опухолевой патологии	1(2 ГБк)	Нет	9,2	58 мес. БП

БП – жива без прогрессирования, ПРЦЖ – папиллярный рак щитовидной железы, ПРЦЖ фв – фолликулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы, РИТ – радиойодтерапия, СВТ – скintiграфия всего тела с ¹³¹I, СЯ - струма яичника, ТГ – тиреоглобулин в сыворотке, ТЭ – тиреоидэктомия, ФРЦЖ – фолликулярный рак щитовидной железы, ЦЖ – щитовидная железа, ЭМП – экстирпация матки с придатками

Наиболее часто (70%) в СЯ встречается папиллярный рак, гистологические критерии диагностики которого аналогичны РЩЖ на шее [1]. Вторым по частоте встречаемости является фолликулярный рак (ФР СЯ), который может быть разной степени дифференцировки. В отличие от ФР СЯ низкой степени дифференцировки диагностика высокодифференцированного ФР СЯ часто затруднена, так как опухоль не имеет капсулы, вследствие чего не применим критерий оценки злокачественности - инвазии капсулы. Поэтому для диагностики высокодифференцированного ФР СЯ используют критерии: инвазия в окружающую овариальную ткань, сосудистая инвазия или наличие метастазов [1]. Среди ФР СЯ встречаются опухоли из оксифильных и светлых клеток [5].

В 2008 году был предложен еще один вариант ФР СЯ – очень высоко дифференцированный ФР СЯ (HDFCO – Highly differentiated follicular carcinoma of ovarian origin) [6]. Этот вариант ставится при наличии экстраовариальных очагов тиреоидной ткани (чаще в имплантах по брюшине) при наличии структурно нормальной или зобно-измененной тиреоидной ткани в одном или двух яичниках. Ранее это состояние многие расценивали как доброкачественный перитонеальный струмоз, другие – как злокачественную СЯ. L.M. Roth и A.I. Karseladze предположили, что перитонеальный струмоз есть не что иное, как злокачественная опухоль низкой степени злокачественности, и предложили использовать термин «очень высоко дифференцированный ФР СЯ» (ОВДФР СЯ) и отказаться от понятия струмоз [6]. Так как морфологическая картина ОВДФР СЯ не имеет гистологических признаков злокачественности, этот диагноз ставится только в том случае, когда обнаруживают экстраовариальные очаги тиреоидной ткани.

Крайне редко РЩЖ развивается в т.н. струмальном карциноиде яичника. Струмальный карциноид рассматривают как отдельный вид тератомы яичника, состоящий из тиреоидной ткани и карциноида (при иммуногистохимии обнаруживают экспрессию ТТФ-1, ТГ и нейроэндокринных маркеров: хромогранина А, синаптофизина) [7]. Наличие РЩЖ в струмальном карциноиде необходимо учитывать при планировании адъювантной терапии и соответствующего наблюдения.

Из редко встречающихся форм РЩЖ СЯ описаны случаи недифференцированного (анапластического) рака [8, 9], низкодифференцированного, в том числе инсулярного рака [10, 11], медуллярного рака [12] и варианта папиллярного рака из высоких клеток (tall cell variant) [13].

Клиническая характеристика

Пациентки могут предъявлять жалобы на боль в животе (40%), наличие объемного образования

(45%), нарушение менструального цикла (9%). У 5-8% имеются симптомы гипертиреоза [14], у 17% - асцит, у 4% - тромбоз глубоких вен [1]. В случае развития синдрома псевдо-Мейгса (асцит, гидроторакс) может повышаться уровень маркера СА125 в сыворотке крови [15].

РЩЖ СЯ чаще всего (94%) поражает один яичник. Как правило, РЩЖ СЯ развивается из «чистой» СЯ, реже ассоциирован со зрелой кистозной тератомой или струмальным карциноидом. В большинстве случаев опухоль имеет солидное или кистозно-солидное строение, однако встречаются кистозные формы, в виде однокамерной или многокамерной кисты, заполненной коричневым или зеленоватым желеобразным содержимым.

Так как РЩЖ СЯ встречается очень редко, в литературе приводятся описания лишь отдельных случаев и анализ немногочисленной серии случаев (максимально 88 случаев) [16], данные о частоте метастазирования варьируют в зависимости от анализируемой серии (7,5-39%) [17, 18]. Чаще их обнаруживают в пределах брюшной полости и малого таза. Интраабдоминальные импланты и метастазы располагаются на брюшине, сальнике, поверхности матки, мочевого пузыря, широкой связки матки, селезенки, диафрагмы, брыжейке кишки, в тазовых и парааортальных лимфоузлах. Гематогенные метастазы обнаруживают в печени, легких, костях, контралатеральном яичнике, головном мозге, надпочечниках, коже [17, 18, 19, 20].

При анализе зависимости метастазирования от гистологического типа РЩЖ СЯ, обнаружено, что метастазы чаще возникали при ФР СЯ (7/16, 44%), реже при фолликулярном варианте ПР СЯ (4/16, 25%), классическом ПР СЯ (4/16, 25%) и смешанном варианте (1/16, 6%). Частота рецидива также была выше при ФР СЯ (7/13, 54%) и фолликулярном варианте ПР СЯ (4/13, 31%), реже при классическом ПР СЯ (2/13, 15%). Таким образом, при фолликулярном типе строения опухоли частота метастазирования и рецидива выше (39%), чем при папиллярном (частота метастазирования – 15%, рецидива – 8%). [18]

Похожие данные представлены Roth [2]. Метастазы в кости выявлены у 26% больных с типичным ФР СЯ, у 17% с очень высоко дифференцированным ФР СЯ, и лишь у 4% больных ПР СЯ [21]. Типичная фолликулярная карцинома более часто метастазирует в легкие, кости, печень и головной мозг, тогда как метастазы при ПР СЯ обнаруживают в пределах брюшной полости и малого таза, в регионарных лимфоузлах и редко в печени.

Две трети метастазов выявляется на момент диагностики рецидива. В некоторых случаях, расцененных изначально как доброкачествен-

ные, диагноз РЩЖ СЯ ставится только спустя годы при выявлении метастазов. В этой связи некоторые авторы считают обязательным проведение адъювантной терапии всем больным РЩЖ СЯ.

Лечение

Подходы к лечению РЩЖ СЯ не однозначны. Предлагаемые объемы хирургического вмешательства варьируют от расширенной гистерэктомии с двусторонней сальпинго-овариэктомией и оментэктомией до консервативного подхода – односторонней овариэктомии или резекции части яичника с опухолью [15, 20, 22, 23, 24]. Некоторые авторы считают, что пациенткам в постменопаузе или пременопаузе, но с реализованной репродуктивной функцией, показано проведение расширенных операций. Пациенткам с нереализованной репродуктивной функцией возможно проведение органосберегающих операций, если имеется одностороннее поражение яичника без выхода опухоли за пределы органа и при отсутствии обширного метастазирования [15, 18, 20, 22, 24].

Предлагаемая адъювантная терапия также варьировала в широком диапазоне и включала лучевую терапию, полихимиотерапию (ПХТ), супрессивную терапию тиреоидными гормонами. В последние годы большинство авторов предлагают проведение на втором этапе ТЭ с последующей РЙА. Учитывая сходство РЩЖ СЯ с РЩЖ на шее, второй подход является более обоснованным. Проведение ТЭ на втором этапе способствует тому, что единственным источником остаточной тиреоидной ткани является опухолевая ткань СЯ и метастазы РЩЖ СЯ, что позволяет максимально эффективно использовать возможности радиоактивного йода для ее целенаправленного уничтожения [18]. По данным DeSimone, ни у одного из 6 пациентов, которым проведена ТЭ и РЙА, не возникло рецидива заболевания (вне зависимости от объема гинекологической операции) [22]. Среди пациентов, не получавших адъювантную терапию, частота рецидива достигает 21-35%.

Однако остается вопрос, стоит ли всем пациенткам с РЩЖ СЯ проводить ТЭ и РЙА. Некоторые авторы считают, что в отсутствии признаков высокой вероятности рецидива, допустимо ограничиться лишь одним хирургическим удалением опухоли, а ТЭ и РЙА проводить только при наличии метастазов и при рецидиве [15, 23]. Другие предлагают проводить ТЭ и РЙА при опухоли более 1 см или 2 см, экстраовариальном распространении или при наличии признаков агрессивного рака по данным гистологического исследования [20]. Некоторые авторы считают, что ТЭ и РЙА следует проводить всем пациенткам с РЩЖ СЯ [17, 18, 19]. Сторонни-

ки такого радикального подхода обосновывают такую тактику высокой частотой рецидива и метастазирования (до 35%), даже среди тех, у кого при гистологическом исследовании удаленной СЯ не выявлено признаков злокачественности. Проведение ТЭ и РЙА особенно показано больным с фолликулярным раком, при котором частота метастазирования выше. Исключением могут быть пациенты с Ia стадией папиллярного рака, которые по каким-то причинам не смогут принимать пожизненно препараты гормонов щитовидной железы. В таких случаях можно отсрочить проведение ТЭ и РЙА до момента выявления рецидива, частота которого в этой группе не превышает 8% [20, 23]. После проведения ТЭ и РЙА появляется возможность использования биохимического маркера рецидива РЩЖ СЯ - уровня сывороточного ТГ и антител к ТГ. В случае повышения уровня ТГ для поиска рецидивной опухоли проводится скинтиграфия всего тела с ¹³¹I [17, 18].

Сопутствующий рак щитовидной железы

У 10% больных РЩЖ СЯ обнаруживают синхронный или метасинхронный РЩЖ на шее [15]. В таких случаях приходится дифференцировать два независимых рака из тиреоидного эпителия (в яичнике и щитовидной железе) с метастатическим поражением яичника при первичном РЩЖ. Последнее состояние встречается крайне редко и чаще при наличии других отдаленных метастазов [7, 25]. Для постановки диагноза метастаза РЩЖ в яичник необходимо отсутствие нормальной или зобно измененной тиреоидной ткани в яичнике, а также отсутствие других элементов тератомы в яичнике [7]. Чаще РЩЖ СЯ и РЩЖ являются двумя независимыми заболеваниями. По данным SEER database [15], у 6 из 68 пациенток с РЩЖ СЯ выявлен РЩЖ на шее (фолликулярный-2, инсулярный-1, папиллярный-3, среди последнего классический вариант-1, фолликулярный вариант-1, диффузно-склерозирующий-1). Повышенная по сравнению с популяционной частота РЩЖ в группе больных РЩЖ СЯ указывает на необходимость обследования ЩЖ у всех пациенток с РЩЖ СЯ, вне зависимости от того, планируется ли на втором этапе проведение ТЭ и РЙА или нет.

Прогноз

Прогноз течения РЩЖ СЯ в целом благоприятный. При анализе 36 случаев (Robboy, 2009) 5-, 10- и 25-тилетняя выживаемость составила соответственно 92%, 85% и 79% [16]. По данным Goffredo et al. [15] (68 случаев), 5-, 10- и 20-тилетняя выживаемость составила соответственно 97%, 94% и 85%. Выживаемость больных зависит от гистологического типа опухоли. По данным Roth LM, Miller AW 3rd, от заболевания умерло 14% больных ФР СЯ (через

0,4-10,5 лет, медиана 5 лет), 7% больных ПР СЯ (2 недели-21,5 лет, медиана 8 лет) и ни одного пациента из 15 с ОВДФР СЯ [21]. Анапластический РЩЖ СЯ характеризуется агрессивным течением. Четыре описанные в литературе пациентки с анапластическим РЩЖ СЯ умерли в течение 1,5-3 лет после постановки диагноза [8].

Таким образом, наиболее агрессивным и фатальным является анапластический рак, а наименее агрессивным – ОВДФР СЯ. Среди более часто встречающихся типов ФР СЯ более агрессивен по сравнению с ПР СЯ, что согласуется с данными по РЩЖ на шее. Особый интерес заслуживает ОВДФР СЯ. Учитывая то, что этот диагноз ставится только при наличии экстраовариальных очагов, исходно при данной гистологической форме процент распространенных форм на момент постановки диагноза значительно выше (67%) по сравнению с ФРЩЖ СЯ (29%) и ПРСЯ (13%). У большинства больных ОВДФР СЯ метастазы локализируются интраабдоминально (78%), у остальных 22% – отдаленные. Тем не менее, учитывая высокую чувствительность этой опухоли к РИТ, прогноз, как правило, хороший. В литературе описаны единичные случаи персистенции заболевания после нескольких курсов РИТ, но случаев летальности не отмечено [6].

Наблюдение

Наблюдение за больными РЩЖ СЯ после проведенного лечения (хирургического и РИТ) аналогично таковому при дифференцированном РЩЖ. Контрольное обследование обязательно должно включать определение уровня ТГ и антител к ТГ в сыворотке крови, и в случае повышения их уровня показано проведение диагностической сцинтиграфии с ¹³¹I для выявления интраабдоминальных и отдаленных метастазов. Учитывая средний срок выявления рецидива и метастазирования на уровне 4-6 лет, рекомендованная длительность наблюдения - не менее 10 лет [17].

Ведением пациенток с РЩЖ СЯ должна заниматься мультидисциплинарная команда специалистов, включая онкогинекологов, специалистов по опухолям головы и шеи, радиологов и эндокринологов [18].

Анализ шести случаев (итоговая оценка представленных наблюдений)

Возраст пациенток на момент проведения гинекологической операции – 27 – 51 год (медиана 32 года). У двоих выявлен ПР СЯ, у двоих – фолликулярный вариант ПР СЯ, у одной ОВДФР СЯ и у одной ФР СЯ. Чаще поражался один яичник (4/6, 67%), у одной пациентки в обоих яичниках зрелая тератома, в одной из которой фолликулярный вариант ПР СЯ. Размер

опухоли яичника от 10 до 15 см. Гинекологический этап хирургического лечения включал экстирпацию матки с придатками у четырех (из них у 3 в репродуктивном возрасте). Двоим проведена органосохраняющая операция, односторонняя сальпингоофорэктомия с резекцией контрлатерального яичника. На момент проведения гинекологической операции признаки экстраовариального распространения выявлены у одной пациентки с ОВДФР СЯ (в брыжейке аппендикса, большом сальнике, печени). У остальных на момент гинекологической операции экстраовариальных очагов не выявлено, однако в последующем у одной больной дважды развился регионарный рецидив в малом тазу через 2,7 и 4,4 года после операции и у двоих выявлены метастазы в кости через 10 мес. и 3 года. Столь высокая частота метастазирования (4/6, 67%), возможно, обусловлена специфической выборкой больных, которых направляли на РИТ после выявления регионарных и отдаленных метастазов. Частота метастазирования не зависела от объема гинекологической операции (у 3 из 4 после экстирпации матки с придатками и у 1 из 2 после органосохраняющих операций).

ТЭ с целью последующей РИТ проведена всем пациенткам после гинекологического этапа через 1-56 мес. (троим в течение первого года, троим - отсроченная через 3-4,7 года). Отсроченная ТЭ проводилась после выявления рецидива или отдаленных метастазов в кости с развитием патологического перелома. Проведению ТЭ у последних предшествовала ПХТ (1), ДЛТ на метастазы в кости (2), радионуклидная терапия с остеотропными препаратами (1) и онкоортопедические операции (1). Столь позднее направление на ТЭ и РИТ указывает на низкую осведомленность врачей о тактике ведения этой группы больных. Трех пациенткам с ¹³¹I накапливающими метастазами РЩЖ СЯ проведено 5, 5 и 17 курсов РИТ с суммарной активностью соответственно 22 ГБк, 28 ГБк и 56 ГБк. На фоне РИТ у всех отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров и интенсивности накопления очагов. Уровень сывороточного ТГ у всех больных с метастазами на момент начала РИТ превышал 2000 нг/мл. После проведения РИТ уровень ТГ у всех значительно снизился. Нормализация ТГ отмечена у одной пациентки после 17 курсов РИТ (56 ГБк). Еще одна, с падением ТГ с 2041 нг/мл до 16,6 нг/мл (после 5 курсов РИТ, 28 ГБк), продолжает лечение. Одна больная отказалась от продолжения лечения после 5 курсов РИТ из-за ухудшения состояния, несмотря на биохимический ответ опухоли на лечение (снижение ТГ с 20131 до 317 нг/мл). Трех больным без

¹³¹I накапливающих метастазов проведен однократный курс РЙА. Уровень ТГ у последних до РЙА составил 4,1-9,2 нг/мл, после абляции – менее 0,2 нг/мл. Период наблюдения с момента гинекологической операции составил 1-15 лет, медиана 4 года. Одна больная с метастазами в кости умерла от прогрессирования через 8 лет после постановки диагноза. Остальные пациентки живы. Единственный летальный случай обусловлен обширностью метастатического поражения скелета, неверной тактикой ведения больной (ПХТ, ДЛТ) и запоздалым началом РЙТ через 3,5 года после выявления метастазов в кости.

Заключение

РЩЖ СЯ может иметь различное гистологическое строение и, как следствие, различное клиническое течение и прогноз. Высокая частота метастазирования (в нашей группе 67%) свидетельствует в пользу проведения адъювантного лечения всем больным с РЩЖ СЯ, особенно в случае ФР и ОВДФР СЯ. Эффективность РЙТ в группе метастатического РЩЖ СЯ высока. Своевременное проведение РЙТ, возможно, позволило бы избежать ненужных курсов ПХТ, ДЛТ и онкоортопедических операций. Учитывая высокую чувствительность дифференцированного РЩЖ СЯ к РЙТ, возможно проведение органосохраняющих операций на яичнике, что особенно актуально в группе больных репродуктивного возраста. Ведение больных РЩЖ СЯ должно осуществляться мультидисциплинарной командой, включающей онкогинекологов и специалистов по лечению рака щитовидной железы (эндокринологи, хирурги, радиологи). Регулярные контрольные обследования после РЙТ должны включать определение ТГ и антител к ТГ и в случае их повышения – сцинтиграфию всего тела с ¹³¹I.

ЛИТЕРАТУРА

- Zhang X., Axiotis C. Thyroid-type carcinoma of struma ovarii // *Arch Pathol. Lab. Med.* -2010. – Vol. 134(5). – P. 786-791. – doi: 10.1043/1543-2165-134.5.786.
- Prat J., Cao D., Carinelli S.G., Nogales F.F. et al. Mono-dermal teratomas and somatic-type tumors arising in a dermoid cyst / In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, and Young RH, editors. *WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs.* - IARC, Lyon, France, 2014. – P. 63–66.
- Roth L.M., Talerman A. Recent advances in the pathology and classification of ovarian germ cell tumors // *Int J. Gynecol. Pathol.* – 2006. – Vol. 25 (4). – P. 305–320. – doi:10.1097/01.pgp.0000225844.59621.9d.
- Boettlin R. Uber Zahnentwicklung in Dermoidcysten des Ovariums // *Virch Arch [Pathol Anat]*. – 1889. – Vol. 115. – P. 493–504.
- Piana S., Damiani S., Santini D. Oxyphilic follicular tumor arising in struma ovarii // *Tumori.* –1994. – Vol. 80. – P. 482–484.
- Roth L.M., Karseladze A.I. Highly differentiated follicular carcinoma arising from struma ovarii: a report of 3 cases, a review of the literature, and a reassessment of so-called peritoneal strumosis // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2008. – Vol. 27(2). – P. 213-222. – doi: 10.1097/PGP.0b013e318158e958.
- Wei S., Baloch Z.W., LiVolsi V.A. Pathology of Struma Ovarii: A Report of 96 Cases // *Endocr Pathol.* – 2015. – Vol. 26(4). – P. 342-348. – doi: 10.1007/s12022-015-9396-1.
- Shaco-Levy R., Peng R.Y., Snyder M.J. et al. Malignant struma ovarii: a blinded study of 86 cases assessing which histologic features correlate with aggressive clinical behavior // *Arch Pathol. Lab Med.* – 2012. – Vol. 136(2). – P. 172-178. – doi: 10.5858/arpa.2011-0092-OA.
- Fukunaga M., Ishibashi T., Koyama T. et al. Malignant Struma Ovarii With a Predominant Component of Anaplastic Carcinoma // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2016. – Vol. 35(4). – P. 357-361. – doi: 10.1097/PGP.0000000000000265.
- Khunamornpong S., Settakorn J., Sukpan K. et al. Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma Arising in Struma Ovarii // *Case Rep Pathol.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 826978. – doi: 10.1155/2015/826978.
- Williams H., Salinas E., Savage E. et al. Malignant struma ovarii with insular carcinoma: A case report and literature review // *Gynecol. Oncol. Rep.* – 2016. – Vol. 18. – P. 1-3. – doi: 10.1016/j.gore.2016.08.003.
- Shamanna R.K., Lee M.W., Gaba A.R. Struma ovarii with a focus of medullary thyroid carcinoma [poster 24] // *Arch Pathol. Lab Med.* – 2008. – Vol. 132(9). – P. 1510.
- Mardi K., Gupta N. Tall cell variant of papillary carcinoma arising from struma ovarii: A rare case report // *J. Can Res. Ther.* – 2013. – Vol. 9. – P. 119-121.
- Lara C., Cuenca D., Salame L. et al. A Hormonally Active Malignant Struma Ovarii // *Case Rep Oncol. Med.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 2643470.
- Goffredo P., Sawka A.M., Pura J. et al. Malignant struma ovarii: a population-level analysis of a large series of 68 patients // *Thyroid.* – 2015. – Vol. 25(2). – P. 211-215. – doi: 10.1089/thy.2014.0328.
- Robboy SJ, Shaco-Levy R, Peng RY, et al. Malignant struma ovarii: an analysis of 88 cases, including 27 with extraovarian spread // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2009. – Vol. 28(5). – P. 405-422. – doi: 10.1097/PGP.0b013e3181a27777.
- Makani S, Kim W, Gaba AR. Struma Ovarii with a focus of papillary thyroid cancer: a case report and review of the literature // *Gynecol. Oncol.* – 2004. – Vol. 94(3). – P. 835-839.
- Jean S., Tanyi J.L., Montone K. et al. Papillary thyroid cancer arising in struma ovarii // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2012. – Vol. 32(3). – P. 222-226. – doi:10.3109/01443615.2011.645921.
- Marcy P.Y., Thariat J., Benisvy D., Azuar P. Lethal, malignant, metastatic struma ovarii // *Thyroid.* – 2010. – Vol. 20(9). – P. 1037-1040. – doi: 10.1089/thy.2010.0022.
- Yassa L., Sadow P., Marqusee E. Malignant struma ovarii // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 4(8). – P. 469-472. – doi: 10.1038/ncpendmet0887.
- Roth L.M., Miller A.W. 3rd, Talerman A. Typical thyroid-type carcinoma arising in struma ovarii: a report of 4 cas-

- es and review of the literature // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2008. – Vol. 27(4). – P. 496-506. – doi: 10.1097/PGP.0b013e31816a74c6.
22. DeSimone C.P., Lele S.M., Modesitt S.C. Malignant struma ovarii: a case report and analysis of cases reported in the literature with focus on survival and I131 therapy // *Gynecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 89(3). – P. 543-548.
23. Marti J.L., Clark V.E., Harper H. et al. Optimal surgical management of well-differentiated thyroid cancer arising in struma ovarii: a series of 4 patients and a review of 53 reported cases // *Thyroid.* – 2012. – Vol. 22(4). – P. 400-406. – doi: 10.1089/thy.2011.0162.
24. Brusca N., Del Duca S.C., Salvatori R. et al. A case report of thyroid carcinoma confined to ovary and concurrently occult in the thyroid: is conservative treatment always advised? // *Int. J. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 22. – P. 13(1):e18220. – doi:10.5812/ijem.18220.
25. Corrado G., Pomati G., Russo A. et al. Ovarian metastasis from thyroid carcinoma: a case report and literature review // *Diagn Pathol.* – 2014. – Vol. 9 (1). – P. 193. – doi:10.1186/s13000-014-0193-9.

Поступила в редакцию 24.07.2018 г.

N. Severskaya¹, A. Rodichev¹, A. Ilyin¹, D. Semin¹, P. Isaev¹, O. Timokhina¹, I. Chebotareva¹, S. Ivanov¹, A. Kaprin²

Thyroid type carcinoma arising in struma ovarii. Six clinical cases and review

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Center - branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

²National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the RF

Struma ovarii is a rare variant of the mature ovarian teratoma composed of more than 50% thyroid tissue. Thyroid type carcinoma can occur in 5% of struma ovarii. Given the rarity of this pathology, as well as the different clinical course, approaches to the treatment of this disease are controversial. The proposed approaches to treatment vary from ovarian resection to total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and adjuvant therapy. We present here 6 case reports of thyroid type carcinoma in struma ovarii and outcome of patients treated in our clinic. All patients had pelvic surgery of different extent, followed by thyroidectomy and radioiodine therapy. The incidence of metastasis is 67% (4/6), 2 - intraperitoneal metastases, 2 - bone metastases. Among patients with metastases, 2 have reached a complete response, one with a good response continues treatment, one had progression. The follow-up period is 1 to 15 years (median 4 years). One patient with follicular carcinoma died of progression 8 years after diagnosis. The remaining patients are alive.

Key words: struma ovarii, teratoma, thyroid carcinoma, thyroidectomy, radioiodine therapy