

На правах рукописи

БЫСТРИЦКАЯ ДАРЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА
ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ

14.01.12 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Мещерякова Людмила Александровна

Официальные оппоненты:

Толокнов Борис Олегович, доктор медицинских наук, профессор.

Урманчеева Адилия Феттеховна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «14» мая 2020 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Трофобластические опухоли (далее – ТО) относятся к редким заболеваниям, составляют 1-1,5% онкогинекологических опухолей и поражают женщин преимущественно репродуктивного возраста. Источником возникновения ТО являются элементы трофобласта. К отличительным чертам ТО относятся высокая злокачественность, быстрое отдаленное метастазирование и при этом высокая частота излечения посредством химиотерапии даже при наличии отдаленных метастазов. После излечения сохраняется репродуктивная функция у абсолютного большинства молодых женщин. Правильное и своевременное противоопухолевое лечение позволяет в настоящее время достичь высокой (более 90%) выживаемости.

Одной из наиболее сложных проблем остается лечение резистентной трофобластической опухоли. Частота резистентности варьирует от 11 до 32%, эффективность лечения резистентной опухоли составляет лишь 50-75%.

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ведущей клинике России по лечению трофобластической болезни (далее – ТБ), накоплен большой и уникальный опыт. Так, до 1996 г. лечение больных злокачественными трофобластическими опухолями (далее – ЗТО) планировалось в соответствии с клинической стадией заболевания. Стандартных режимов не было. Все клинические разработки осуществлялись силами гинекологического отделения и отделения химиотерапии. Результаты оставались недостаточно высокими: до 30% первичных больных погибали от прогрессирования заболевания. С 1996 г. в гинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России начато современное клиническое исследование по оптимизации диагностики и лечения ЗТО, основанное на мировом опыте. Планирование лечения осуществлялось в соответствии с классификацией ВОЗ (1983 г.), а затем с классификацией FIGO (2003 г.). В результате стандартизации диагностики и лечения ЗТО удалось в 8 раз снизить летальность больных, в 3,5 раза уменьшить частоту резистентности опухоли и в 10 раз уменьшить частоту гистерэктомии у молодых пациенток.

Широко применяемая в мире классификация FIGO (2000 г.) и шкала для оценки риска резистентности ЗТО (FIGO, ВОЗ 2000 г.) включает в себя следующие признаки: возраст пациентки (годы); исход предшествующей беременности; интервал между окончанием предыдущей беременности и началом химиотерапии (далее – ХТ), мес.; уровень хорионического гонадотропина (далее – ХГ) сыворотки крови, МЕ/мл; размер наибольшей опухоли, включая опухоль матки, см; локализация метастазов; число метастазов; химиотерапия в анамнезе.

В России крупных научных исследований по современному изучению факторов прогноза ЗТО не проводилось. Не изучалось также значение новых прогностических факторов,

таких как: уровень β -ХГ в ликворе у больных с диссеминированными опухолями, уровень плацентарного лактогена (далее – ПЛ) у больных ЗТО. До сих пор нет ранних критериев резистентности опухоли к стандартной химиотерапии (динамические показатели β -ХГ, размеры опухоли и т.д.). В результате клиницисты нередко планируют лечение больных ЗТО в соответствии с клинической стадией, применяют нестандартные режимы химиотерапии, что способствует развитию резистентности опухоли и значительно ухудшает прогноз заболевания.

Таким образом, своевременная диагностика и правильное стадирование ЗТО, крайне важны для оптимизации планирования лечения. Правильное лечение на раннем этапе позволяет излечить абсолютное большинство больных, применяя высокоэффективные и малотоксичные стандартные режимы химиотерапии I линии без вреда для репродуктивного здоровья женщины и не снижающие качество их жизни.

Всестороннее изучение факторов прогноза ЗТО позволит улучшить планирование лечения больных, выявить ранние факторы резистентности опухоли к стандартной химиотерапии и разработать научно-обоснованные рекомендации по оптимизации лечения больных ЗТО.

Цель исследования

Оптимизировать планирование лечения больных ЗТО на основании современной оценки факторов прогноза.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность планирования химиотерапии в соответствии с классификацией FIGO 2000 г.
2. Изучить новые факторы прогноза ЗТО (ПЛ, β -ХГ в ликворе).
3. Определить ранние критерии резистентности ЗТО.
4. Разработать оптимальное планирование лечения больных ЗТО в зависимости от изученных факторов прогноза.
5. Подготовить научно-обоснованные рекомендации по оптимизации лечения больных ЗТО с учетом полученных в результате исследования данных.

Методы и методология исследования

Основой данного научного исследования явился анализ ретроспективного материала, полученного из медицинских карт 233 больных ЗТО, получавших лечение в стационаре и амбулаторно, в поликлинике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1996 г. по 2011 г., а также материала, полученного из историй болезни проспективной группы, состоящей из 35 больных ЗТО, получавших лечение в отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2011 г. по 2013 г.

Научная новизна

Впервые в России на большом клиническом материале изучены различные прогностические факторы у больных ЗТО, определено их влияние на эффективность лечения и прогноз заболевания. Впервые в результате проведенного анализа дана оценка эффективности планирования ХТ в соответствии с классификацией FIGO 2000 г. Впервые у больных ЗТО изучены новые факторы прогноза (β -ХГ в ликворе и ПЛ). Впервые изучена возможность раннего прогнозирования резистентности опухоли. Впервые подробно изучены факторы, определившие летальный прогноз у больных ЗТО. На основании полученных данных разработаны принципы оптимального планирования лечения больных ЗТО. Подготовлены научно-обоснованные рекомендации по оптимизации лечения больных ЗТО.

Теоретическая и практическая значимость

На основании всестороннего изучения факторов, определивших прогноз ЗТО, а также впервые изученных, новых факторов, разработаны принципы оптимального планирования лечения больных ЗТО. Полученные в исследовании результаты позволили разработать научно-обоснованные рекомендации по оптимизации лечения больных ЗТО.

Личный вклад

Автор самостоятельно обработала истории болезни и амбулаторные карты 250 больных ЗТО, лечившихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1996 по 2011 гг. и провела анализ клинических данных больных за период с 2011 по 2013 гг. Автором проведен анализ полученных данных, осуществлена оценка факторов прогноза ЗТО, разработаны научно-обоснованные клинические рекомендации для оптимизации планирования лечения больных ЗТО. Автором принято непосредственное участие в диагностике, лечении и мониторинге течения заболевания у больных ЗТО.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – Онкология («медицинские науки») и области исследований п.3 «Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики».

Положения, выносимые на защиту

1. Планирование лечения больных ЗТО в соответствии с критериями FIGO существенно повышает его эффективность.
2. Установление диагноза ЗТО не требует обязательной гистологической верификации.
3. Необходимость комплексного обследования всех больных ЗТО в условиях многопрофильной клиники.

4. Изучение соотношений сывороточного и ликворного уровней бета-хорионического гонадотропина позволяют выявлять наличие субклинических церебральных метастазов и их рецидивов.

5. Определение сывороточного уровня плацентарного лактогена у больных с нетипичным течением ЗТО позволяет предположить редкий гистологический вариант ЗТО и выполнить коррекцию плана лечения до выявления признаков резистентности опухоли.

6. Наиболее неблагоприятным фактором прогноза ЗТО является нестандартное лечение больных (химиотерапия, хирургическое лечение, комбинированное лечение).

Внедрение результатов исследования

Проведенный анализ позволил показать высокую эффективность планирования стандартной ХТ в соответствии с классификацией FIGO. Результаты проведенного исследования позволили обратить внимание на большие перспективы в лечении больных ЗТО и снижении частоты резистентности после адекватной оценки прогностических факторов. Полученные в результате анализа данные позволили нам оптимизировать современные практические рекомендации по лечению больных ЗТО.

Апробация

Диссертация апробирована 25 января 2019 года на совместной научной конференции отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, отделения научно-консультативного (амбулаторных методов диагностики и лечения), отделения химиотерапии и комбинированных методов лечения злокачественных опухолей, отделения клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кафедры онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Публикации

Материалы диссертационного исследования изложены в 5 научных публикациях, из них 3 статьи опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 144 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, прогноз эффективности лечения больных ЗТО), выводов, практических рекомендаций по оптимизации лечения больных ЗТО, списка сокращений и списка литературы. Работа проиллюстрирована 87 таблицами. Список литературы включает 5 отечественных и 146 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы

В диссертационном исследовании проведен анализ ретроспективного материала (стационарных и амбулаторных медицинских карт) 233 больных ЗТО, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Кроме этого, изучены истории болезни проспективной группы, состоящей из 35 больных ЗТО, получавших лечение в отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2011 г. по 2013 г.

Диагноз у всех больных устанавливался на основании критериев FIGO, ВОЗ 1983 и 2000 гг.:

– плато или увеличение уровня β -ХГ в сыворотке крови после удаления пузырного заноса (далее – ПЗ) при 3 последующих его определениях в течение 3 недель и более, при еженедельном его мониторинге в сыворотке крови (дни: 1, 8, 15);

– повышение уровня ХГ на 10% и более в трех последовательных исследованиях в течение 2 недель (дни: 1, 7, 14);

– гистологическая форма опухоли – хориокарцинома, эпителиоидная трофобластическая опухоль, трофобластическая опухоль плацентарного ложа;

– повышенный уровень β -ХГ в сыворотке крови через 6 недель после эвакуации пузырного заноса.

Обследование всех больных проводилось в соответствии с разработанными в гинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России рекомендациями (1996 г.). Стадирование опухолевого процесса проводилось в соответствии с клинической классификацией FIGO, ВОЗ (2000 г.) и классификацией по факторам риска резистентности опухоли.

Лечение всех больных начиналось с применения стандартной химиотерапии, режим которой определялся группой риска резистентности по шкале FIGO, ВОЗ, 2000 г.

В процессе лечения еженедельно осуществлялся мониторинг ХГ. Лечение всех больных проводилось до нормализации уровня ХГ (с последующими тремя консолидирующими курсами) либо до выявления резистентности опухоли.

Резистентность опухоли к химиотерапии I линии устанавливали при:

– увеличении уровня ХГ во время или по окончании химиотерапии (до 6 мес.), зафиксированном при 3 последовательных исследованиях в течение 10 дней;

– появлении плато или снижение уровня ХГ менее 10% во время ХТ, зафиксированном при 3 последовательных исследованиях в течение 10 дней.

При выявлении резистентности опухоли к ХТ I линии проводилось полное обследование больной, включающее в себя весь комплекс диагностических мероприятий, как при первичном обращении пациентки, а также, определялась группа риска резистентности (пересчет баллов) и планировалась ХТ II линии.

Также у некоторых больных с множественной лекарственной резистентностью применялись поисковые режимы химиотерапии III – IV и более линий (MTX/FA, PI).

Для выявления комбинаций значимых прогностических факторов все пациентки (268 больных) разделялись на 2 группы:

I группа – группа, состоящая из 233 больных, у которых в процессе ХТ I линии достигнута ремиссия заболевания.

II группа – группа, состоящая из 35 больных, у которых не удалось достичь ремиссии в результате проведения стандартной ХТ I линии.

На II этапе проведен анализ прогностических факторов, влияющих на результаты лечения (I линия ХТ) больных с низким риском резистентности ($n = 217$) и больных с высоким риском резистентности ($n = 51$).

На III этапе проведен сравнительный анализ двух групп больных:

– 260 больных с выздоровлением;

– 8 больных с летальным исходом.

Для решения поставленных задач составлен кодификатор, включающий в себя 63 признака (факторы прогноза).

Проведен математический анализ, выделены наиболее значимые прогностические признаки и их комбинации, которые легли в основу многофакторного анализа.

Были выявлены признаки, распределение значений которых достоверно различаются в группе, где была достигнута ремиссия заболевания, и в группе с развитием резистентных форм ЗТО, а также, наиболее информативное сочетание признаков, с указанием их коэффициента информативности Вапника-Червоненкиса, которые и были включены в окончательный вариант решающего правила-1.

Общая характеристика больных

Возраст больных, включенных в исследование, варьировал от 15 до 54 лет. Средний возраст больных составил 31 год. Больных в возрасте старше 40 лет было 50 (18,7%) человек.

Менархе у больных наступало в возрасте от 10 до 17 лет. Средний возраст составил 13 лет.

Последняя беременность, предшествующая развитию ЗТО, в 147 (54,8%) наблюдениях оказалась ППЗ, в 16 (6%) случаях – ЧПЗ, роды предшествовали ЗТО у 28 (10,4%) пациенток, медицинский и самопроизвольный аборт – в 57 (21,3%) и 15 (5,6%) наблюдениях

соответственно. Редкими были эктопическая беременность – 4 (1,5%) наблюдения и ЭКО, включая его неудачную попытку – 1 (0,4%) наблюдение.

Длительность анамнеза заболевания варьировала от 0 до 180 месяцев. Средний интервал времени от предшествующей развитию ЗТО беременности во всей выборке составил 5 месяцев. В одном из наблюдений длительность анамнеза составила 15 лет (у больной 39 лет, единственная беременность в возрасте 24 лет завершилась эвакуацией ППЗ). Через 180 месяцев заболевание манифестировало выявлением узлового образования в матке и метастазами в легких.

Исходный уровень β -ХГЧ в сыворотке крови больных до начала лечения представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Исходный уровень в сыворотке крови больных до начала лечения, n = 268

Уровень маркера, мМЕ/мл	5,1 – 100	101 – 500	501 – 1000	1000 – 10.000	10.001 – 50.000	50.001 – 100.000	100.001 – 300.000	300.001 – 500.000	500.001 – 1000.000	>1000.000
Количество больных, абс., (%)	33 12,3%)	42 (15,7%)	26 (9,7%)	59 (22,0%)	33 (12,3%)	26 (9,7%)	30 (11,2%)	13 (4,9%)	4 (1,5%)	2 (0,7%)

Плацентарный лактоген (ПЛ) исследовался в последние годы у всех первичных пациенток. Всего за период с 2011 по 2013 гг. определение ПЛ было выполнено у 35 больных ЗТО. При этом у 34 больных также был повышен уровень β -ХГ от 102 до 106 мМЕ/мл. В норме ПЛ не определялся. Уровень ПЛ мы определяли дополнительно у больных с нетипичным течением болезни: при резистентности ЗТО и рецидивах.

Однако, небольшое количество наблюдений, низкий пороговый уровень ПЛ недостаточно информативны для выводов. Следует продолжить изучение роли ПЛ в ЗТО.

Размер первичного опухолевого очага в матке варьировал от 0,5 до 12,0 см, средняя его величина составила 4,5 см. В 86 (32,1%) наблюдениях первичная опухоль в матке не определялась.

В 70 (26,1%) наблюдениях при первичном обследовании больных было выявлено метастатическое поражение легких.

Размеры метастазов в легких варьировали от 0,2 см до 12,0 см. Размеры метастазов в селезенке варьировали от 0,1 см до 8,0 см, в почке – от 1,1 см до 2,1 см, в забрюшинной клетчатке – от 2,0 см до 2,1 см, в поджелудочной железе – от 1,0 до 1,5 см.

Данные о метастатическом поражении печени представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2 – Количество метастазов в печени, n = 11

Число метастазов	1	2 – 3	4 – 5
Число наблюдений, абс., (%)	3 (27,3%)	3 (27,3%)	5 (45,4%)

Таблица 3 – Размеры метастазов ЗТО в печени, n = 11

Размер метастазов, см	0,5 – 1,0	1,1 – 2,0	2,1 – 3,0	>6
Число наблюдений, абс., (%)	2 (18,2%)	4 (36,4%)	4 (36,4%)	1 (9,0%)

Метастазы в ЦНС были выявлены у 12 (4,5%) больных.

Максимальный размер метастазов в головном мозге достигал 6,0 см. При этом, поражение оболочек головного мозга было выявлено у 5 (42%) больных, супратенториальные метастазы выявлены у 2 (17%) пациенток, у 1 (8%) больной был обнаружен метастаз в мозжечке. У 5 (42%) из 12 больных были описаны признаки смещения центральных структур головного мозга. Перифокальный отек развился у 10 (83,0%) пациенток, кровоизлияние в головной мозг – у 5 (42%), неврологический дефицит был отмечен – у 7 (58%) больных.

Размеры метастазов в ЦНС у больных ЗТО в большинстве наблюдений не превышали 2,0 см.

В последние годы у больных диссеминированными формами ЗТО выполнялись спинальные пункции с целью определения соотношения уровня ХГ в спинномозговой жидкости и в сыворотке крови как фактор прогноза заболевания.

Пациенток с кожными метастазами и метастазами в мягких тканях было 2 (1,8%), у 1 (0,9%) больной было выявлено поражение корней легких и лимфатических узлов средостения.

Для определения режима ХТ всем больным выполнялась оценка риска резистентности. Больные разделены на следующие группы (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение больных по группам риска развития резистентности ТО, n = 268

Низкий риск, n = 217, (81%)		Высокий риск, n = 51, (19%)	
0 – 3 балла	117 (54,0%)	7 – 10 баллов	36 (70,6%)
4 – 5 баллов	71 (32,7%)	11– 15 баллов	15 (29,4%)
6 баллов	29 (13,3%)	>15 баллов	0 (0%)

В соответствии с гистологической классификацией 2003 г. распределение больных по морфологическим формам было следующим (Таблица 5).

Таблица 5 – Гистологическая характеристика ЗТО, n = 268

Морфологическая форма опухоли	Число наблюдений, абс, (%)
ППЗ	129 (48,1%)
ЧПЗ	18 (6,7%)
ИПЗ	9 (3,4%)
ХК	58 (21,6%)
ЭТО	9 (3,4%)
ТОПЛ	11 (4,1%)
Без верификации	34 (12,7%)

Обращению в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России у 49 (18,3%) больных предшествовали хирургические вмешательства различного объема.

В нашем исследовании до обращения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 46 (17,2%) больных подвергались нестандартной химиотерапии в других лечебных учреждениях.

Время отсрочки стандартного лечения варьировало от 0,5 месяцев до 11 месяцев.

Распределение больных в соответствии со стадией FIGO представлено в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение больных ЗТО по стадиям заболевания в соответствии с классификацией FIGO, n = 268

I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия
138 (51,5%)	16 (5,9%)	70 (26,2%)	44 (16,4%)

Исходные факторы, влияющие на прогноз ЗТО

На первом этапе исследования проведен анализ различных факторов прогноза у всей группы больных ЗТО. Для этого 268 больных были разделены на две группы:

1) группа больных, у которых в результате проведения стандартной ХТ I линии наступила ремиссия заболевания (n = 233).

2) группа больных с резистентностью опухоли к стандартной ХТ I линии (n = 35).

Из 268 больных, включенных в исследование, преобладающее большинство принадлежало к возрастной группе 31 – 32 года. Минимальный возраст составил 15 лет (1 больная), максимальный – 54 года. Больных, относящихся к возрастной группе старше 40 лет, было 50 (18,7%). В результате проведенного исследования было выявлено, что в группе больных с ремиссией заболевания пациенток в возрасте от 40 лет и старше было несколько больше (19,82%), чем в группе с резистентностью (11,42%). Менархе у больных наступало в возрастном промежутке от 10 до 17 лет. Средний возраст менархе составил 13 лет в группе больных, излеченных с помощью ХТ I линии и 12 лет в группе с резистентностью. Среднее количество беременностей у больных ЗТО составило 3.

В настоящем исследовании изучено влияние предшествующей развитию ЗТО беременности, а также было оценено влияние гистологического варианта ЗТО на частоту развития резистентности

Изучение длительности анамнеза болезни показало, что чем больше временной промежуток между последней беременностью и развитием трофобластической болезни, тем хуже ее течение и прогноз.

Анализ показал, что с увеличением интервала от последней беременности до диагностики ЗТО, возрастает и частота резистентности. Показано, что интервал 6 месяцев – можно считать критическим временем в постановке диагноза, после которого риск резистентности возрастает в 2,4 раза.

В данной работе нами было изучено течение болезни и эффективность лечения в различных группах больных ЗТО. В настоящем исследовании 138 (51,5%) больных имели I стадию болезни, где единственным очагом локализации опухоли являлась матка. В этой подгруппе 127 (92%) больные были излечены с помощью ХТ I линии, частота резистентности составила 8% (11 больных) по сравнению с больными, имевшими распространенный

опухолевый процесс. Также, с увеличением размеров первичной опухоли более 2,0 см, частота резистентности возрастала в 2,7 раза.

При проведении настоящего исследования выявлено, что у больных со II стадией болезни прогноз практически не ухудшался, и течение болезни было не менее благоприятным, как и при I стадии.

В исследовании так же подробно изучено влияние метастатического поражения легких на частоту развития резистентности опухоли. Анализ показал, что частота резистентности опухоли увеличивалась в зависимости от наличия метастатического поражения легких или других органов в сочетании с легочными метастазами. Так, при изолированных метастазах в легких, частота резистентности возрастала в 2,4 раза по сравнению с локальным поражением. А сочетанное метастатическое поражение легких и других органов сопровождается достоверным увеличением частоты резистентности опухоли в 3 раза.

Интересным представляется анализ влияния количества метастатических опухолевых очагов в легких на прогноз болезни. Установлено, что при увеличении количества метастазов, увеличивалась частота резистентности опухоли. Так, у больных с двумя и более опухолевыми очагами в легких, частота резистентности достоверно возрастает в 4 раза.

Нами было изучено влияние размеров метастазов в легких на прогноз болезни. Наиболее благоприятное течение болезни было отмечено при размерах метастазов менее 0,5 см. Увеличение размеров до 1,0 см сопровождается значительным возрастанием частоты резистентности (на 17%), до 2,0 см – резистентность развивается у каждой четвертой больной, а при размерах метастазов более 4 см – у каждой второй больной.

Интересным для нас представлялось оценить частоту ремиссии в группах с метастатическим поражением легких при наличии/отсутствии опухоли в матке. Нами было установлено, что при изолированных метастазах в легких (отсутствии первичной опухоли), частота резистентности в 1,6 раз выше в сравнении с больными, имевшими только первичный очаг. При сочетанном поражении (легкие + матка) частота резистентности возрастает в 3 раза.

При дальнейшем анализе характера метастатического поражения органов, было выявлено, что, как правило, наличие других отдаленных метастазов сочеталось с метастазами в легких, что несомненно ухудшало прогноз болезни. Сравнение группы больных с изолированными метастазами в легких и больных с сочетанным метастазированием показало, что частота резистентности возрастает значительно: от 2,6 раз до 7,8 раз. Худшие показатели резистентности выявлены при сочетании легочных метастазов с поражением ЖКТ, поджелудочной железы, селезенки, головного мозга, кожи и мягких тканей.

Интересным для нас было определить влияние на прогноз болезни метастатического поражения различных локализаций. Было отмечено, что в структуре резистентности ($n = 35$) у

больных ЗТО с наличием метастазов различных локализаций, лучше всего прогноз был у больных с метастазами в пределах малого таза, в яичниках, при этом частота резистентности составила 0%. У больных с изолированными метастазами в легких частота резистентности составила 18,6%. При наличии отдаленных метастазов лучше всего прогноз был в группе с поражением почки – 20%, и хуже всего при метастатическом поражении головного мозга – 50%. У 2 больных с поражением ЖКТ (n = 1) и параметриев (n = 1) развилась резистентность опухоли в связи с диссеминацией резистентной опухоли на фоне прогрессирования.

В настоящем исследовании у 12 больных было выявлено метастатическое поражение центральной нервной системы. Нами была проанализирована взаимосвязь между локализацией церебральных метастазов и прогнозом заболевания. Из 6 больных с метастазами в ЦНС и резистентностью к ХТ I линии, хуже всего прогноз у больных с поражением спинного мозга. Частота резистентности в этой группе составила 100% (при n = 1). Наилучший прогноз был в группе больных с поражением желудочков мозга, частота резистентности в этой группе равна 33,3%

Также в настоящем исследовании мы изучили влияние различных неврологических осложнений, связанных с метастатическим поражением головного мозга на прогноз болезни. Худший прогноз был у больных с кровоизлиянием в головной мозг (100%), далее по частоте резистентности следуют наличие у больных неврологического дефицита (парезы, параличи, нарушения речи и др. функций) – 66,7%. Наличие перифокального отека вещества головного мозга в меньшей степени влияло на прогноз течения болезни – частота резистентности опухоли в этой группе составила 33,4%.

Одним из значимых факторов прогноза ЗТО является уровень маркера β -ХГЧ. В нашей работе мы детально изучили влияние его исходного уровня на вероятность развития резистентности к ХТ I линии у больных ЗТО. Выше всего резистентность опухоли была при первоначальном уровне маркера в интервале от 10.000 до 300.000 мМЕ/мл. Реже всего резистентность развивалась у больных с уровнем β -ХГЧ от 500.000 мМЕ/мл до 1000.000 мМЕ/мл, а также в группах с низким уровнем маркера. Было установлено, что уровень ХГ 10.000 мМЕ/мл является пороговым, выше которого частота резистентности увеличивается в среднем с 9,6% до 18%.

До обращения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 49 (18,4%) больным были выполнены хирургические операции различных объемов. В нашем исследовании изучены особенности течения болезни и эффект стандартного лечения в этой группе больных.

При первичном обследовании в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 63% наблюдались распространенные формы ЗТО у больных, подвергшихся на первом

этапе хирургическим вмешательствам, в то время как в группе больных, лечение которых начато с ХТ, распространенные формы ЗТО диагностировались лишь в 45% наблюдений. Соотношение больных с низким и высоким риском в обеих группах было одинаковым, но частота резистентности к I линии ХТ в группе оперированных ранее больных, оказалась в 9 раз выше, чем у больных, лечение которых начато с ХТ. В 2 раза ниже оказалась эффективность ХТ II линии у оперированных больных (43% по сравнению с 83%). Больным, подвергшимся хирургическому лечению до ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, в 3 раза чаще требовалось дополнительное к ХТ лечение (хирургическое, лучевое). В 2,3 раза чаще у больных, лечение которых начато с хирургического этапа, выявлялось возникновение рецидивов болезни. Анализ отдаленных результатов лечения показал, летальность в группе больных, подвергшихся хирургическому вмешательству до начала стандартной ХТ, оказалась в 13,5 раза выше, чем у больных, лечение которых начато с ХТ.

В нашем исследовании 46 больных до начала лечения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России подверглись нестандартной ХТ в других лечебных учреждениях. Абсолютное большинство больных, ранее подвергшихся нестандартной ХТ, имели высокий риск резистентности. Частота резистентности опухоли к I линии в этой группе в 5,7 раз превышала таковую в группе первичных больных.

В 7 раз чаще пациенткам этой группы требовалось проведение более 2-х линий ХТ, а летальность в 13 раз оказалась выше, чем в группе первичных больных.

Нами было отмечено, что при увеличении количества препаратов в режимах нестандартной ХТ, возрастает частота резистентности опухоли к стандартной ХТ. Применение препаратов платины в режиме нестандартной ХТ в 2 раза увеличивает частоту развития резистентности опухоли. Также, при возрастании времени от установки диагноза ЗТО до начала стандартного лечения, увеличивается и частота резистентности опухоли к стандартной ХТ.

Факторы прогноза в группе больных с низким риском резистентности

На втором этапе исследования проведен анализ различных факторов прогноза в группе больных ЗТО низкого риска резистентности. Для этого 217 больных были разделены на две группы:

1) группа больных, у которых в результате проведения стандартной ХТ I линии в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России достигнута ремиссия заболевания (n = 200).

2) группа больных с резистентностью опухоли к стандартной ХТ I линии (n = 17).

Из 217 больных, включенных в исследование, преобладающее большинство принадлежало к возрастной группе 30 – 31 года. Средний возраст менархе составил 13 лет в

группе больных, излеченных с помощью ХТ I линии и 12 лет в группе с резистентностью. Среднее количество беременностей составило 3.

В данной группе больных было отмечено, что наиболее благоприятным течением болезни оказалось в группе больных с самопроизвольным выкидышем и ЭКО в анамнезе. Частота резистентности в 1,5 раза выше, чем при ППЗ, оказалась у больных с ЧПЗ и родами в анамнезе. Наиболее прогностически неблагоприятной стала группа, в которой предшествующая беременность была эктопической, частота резистентности в 4 раза выше, чем после ППЗ как наиболее благоприятного исхода.

В настоящей работе отмечено, что в группе больных с низким риском частота резистентности при длительности анамнеза болезни более 6 месяцев достоверно возрастает в 3 раза.

В проведенном нами исследовании у 138 (63,6%) больных установлена I стадия болезни и единственным очагом локализации опухоли была матка. 127 (92%) из них излечены с помощью ХТ I линии, частота резистентности составила 8%.

У больных со II стадией болезни прогноз практически не ухудшался, и течение болезни было не менее благоприятным, как и при I стадии. Только у одной больной с метастазами в параметрии была отмечена резистентность.

В группе низкого риска резистентности изучено влияние метастатического поражения легких (III стадия) на развитие резистентности опухоли, оценена частота ремиссии в группах с метастатическим поражением легких при наличии/отсутствии опухоли в матке. Интересно, что при изолированных метастазах в легких (без первичной опухоли в матке), частота резистентности оказалась в 2,1 раза ниже, чем при изолированном поражении матки и в 2,4 раза ниже, чем при сочетанной локализации опухоли (легкие + матка). Таким образом, изолированные метастазы в легких можно рассматривать как относительно благоприятный признак у больных с низким риском резистентности.

Интересным для нас было определить сравнительное влияние на прогноз болезни метастатического поражения различных локализаций в группе больных с низким риском. В группе больных с низким риском резистентности опухоли, лучше всего прогноз был у больных со II стадией болезни (метастазы в яичниках и влагалище); частота резистентности составила 0%. У больных с III стадией болезни (метастазы в легких) частота резистентности составила 4,8% (n = 3).

В нашей работе мы детально изучили влияние исходного уровня ХГ на частоту развития резистентности к ХТ I линии. Выше всего резистентность опухоли была при исходном уровне маркера в пределах 10.001 – 50.000 мМЕ/мл. Реже всего резистентность развивалась у больных с уровнем β -ХГЧ 300.001 – 500.000 мМЕ/мл. Это можно объяснить высокой

злокачественностью ЗТО и высокой продукцией ХГ и, соответственно, высокой чувствительностью к ХТ с одной стороны, быстрым ростом и некрозом опухоли с высвобождением ХГ в кровь – с другой.

До обращения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 34 (15,7%) больным с низким риском резистентности опухоли были выполнены хирургические операции различных объемов. Частота резистентности опухоли в группе больных с первой стадией заболевания и низким риском резистентности и хирургическими вмешательствами в анамнезе была в 3 раза выше, чем у тех больных, которым хирургическое лечение не проводилось.

В нашем исследовании установлено, что у больных в группе низкого риска резистентности опухоли с ЭТО, отмечается наиболее худшее течение болезни и частота резистентности составляет 100%.

Таким образом, в настоящем исследовании установлено, что факторами, достоверно влияющими на прогноз эффективности лечения ЗТО в группе больных с низким риском резистентности опухоли, являются: длительность анамнеза заболеванию более 6 месяцев; отсрочка проведения стандартной ХТ более чем на месяц; эктопическая беременность, предшествующая ЗТО; редкий гистологический вариант ЗТО – ЭТО, исходный уровень ХГЧ более 10.000 мМЕ/мл и хирургическое вмешательство до начала стандартной ХТ.

Факторы прогноза в группе больных с высоким риском резистентности

На третьем этапе исследования проведен анализ различных факторов прогноза в группе больных ЗТО высокого риска резистентности и группы больных с летальным исходом. Для этого 51 больная были разделены на группы:

1) группа больных, у которых в результате проведения стандартной ХТ I линии в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России наступила ремиссия заболевания (n = 33);

2) группа больных с резистентностью опухоли к стандартной ХТ I линии (n = 18);

3) Выделена подгруппа больных с летальным исходом (n = 8).

Средний возраст больных в группе высокого риска резистентности составил 32 года.

В данной группе изучен гинекологический анамнез больных.

Менархе у больных наступало в среднем в возрасте 12 лет.

Изучено влияние предшествующей развитию ЗТО беременности на прогноз заболевания в данной группе больных. Промежуток времени от последней беременности до развития ЗТО составил в среднем 11 месяцев. У больных с длительным анамнезом болезни (6 месяцев и более) частота резистентности выше почти в 1,4 раза.

В нашем исследовании установлено, что наиболее прогностически неблагоприятной, была группа больных с родами в анамнезе.

Проведенный нами анализ показал, что частота резистентности опухоли увеличивалась в зависимости от наличия метастатического поражения легких и других органов в сочетании с легочными метастазами.

Также, изучено влияние количества метастатических опухолевых очагов в легких на прогноз болезни. В группе больных с высоким риском резистентностью у всех больных было 3 и более опухолевых очагов в легких. Частота резистентности при этом увеличилась почти в 35 раз, в сравнении с пациентами без метастазов, либо имевших менее 3-х очагов.

Наиболее прогностически неблагоприятным признаком в группе больных с высоким риском резистентности стало сочетанное метастатическое поражение легких, селезенки, печени, ЦНС и ЖКТ.

В настоящем исследовании у 12 больных с высоким риском резистентности опухоли было выявлено метастатическое поражение центральной нервной системы. Хуже всего прогноз (частота резистентности составила 100%) был в группе больных, у которых церебральные метастазы локализовались в спинном мозге, мозжечке и стволе головного мозга. Наиболее благоприятный прогноз отмечен у больных с метастазами в желудочках головного мозга, частота резистентности составила 33,3%.

Также мы оценили влияние наличия осложнений, связанных с метастатическим поражением ЦНС на частоту развития резистентности у больных с высоким риском. Отмечено, что при метастатическом поражении ЦНС у больных ЗТО высокого риска резистентности худший прогноз был в группе с состоявшимся кровоизлиянием в головной мозг (частота резистентности составила 100%). Наиболее благоприятный прогноз болезни отмечен в самой многочисленной группе ($n = 5$) с признаками незначительного смещения центральных структур и перифокального отека головного мозга.

В группе больных с высоким риском резистентности мы изучили влияние исходного уровня β -ХГЧ на вероятность развития резистентности к ХТ I линии у больных ЗТО. Чаше всего резистентность опухоли отмечена при первоначальном уровне маркера в пределах 100.001 – 300.000 мМЕ/мл. Реже всего резистентность развивалась у больных с уровнем β -ХГЧ выше 500.000 мМЕ/мл и выше 1000.000 мМЕ/мл, а также в группах с низким уровнем маркера.

С 2010 г. в гинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России проводится исследование уровня ликворного β -ХГЧ в соотношении к сывороточному у больных с метастазами в легких и высоким риском резистентности. Цель исследования: исключить наличие субклинических метастазов ЗТО в ЦНС. За период 2010 – 2012 гг. исследован уровень маркера у 16 пациенток с метастазами в легких. Спинальные

пункции производились накануне ХТ с одновременным забором крови для определения уровня ХГ. В результате у 14 больных уровень ХГ в ликворе оказался в среднем соотношении 1:100, в 2х наблюдениях – 1:10. Наличие у этих 2х больных метастазов ЗТО в ЦНС подтверждает актуальность изучений этих соотношений. Таким образом, из 16 первичных больных у 14 отвергнуто метастатическое поражение ЦНС и у 2-х установлено метастатическое поражение ЦНС, подтвержденное данными МРТ. При прогрессировании резистентной ЗТО у больных с церебральными метастазами также исследование ликворного ХГ подтвердило прогрессирование в ЦНС.

Также в нашей работе было оценено влияние гистологического варианта ЗТО на частоту развития резистентности. При выявлении редких типов ЗТО частота резистентности увеличивается в несколько раз. Так, при наличии у больной ЭТО частота резистентности составляет 57%, а при наличии у больной ТОПЛ, частота резистентности возрастает почти в 1,3 раза.

В настоящем исследовании из 51 пациентки с высоким риском 46 (90,2%) до обращения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России проводилась нестандартная ХТ, которая оказалась неэффективной. Наиболее неблагоприятным прогностическим фактором является применение на первом этапе лечения больных ЗТО препаратов платины в нестандартных схемах химиотерапии. Частота резистентности при этом достигает 67%. Так же очевидно, что увеличение количества препаратов, примененных в нестандартных режимах ХТ, способствуют возрастанию частоты резистентности ЗТО. Так, из группы больных с высоким риском ($n = 51$) у 18 развилась резистентность к стандартной ХТ I линии в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Из 18 пациенток с резистентностью 16 (89%) ранее подверглись нестандартной ХТ в других лечебных учреждениях. Кроме того, 13 (28%) из 46 больных в связи с резистентностью опухоли понадобилось дополнительное лечение (хирургическое и лучевое). В результате из 46 больных 6 (13%) пациенток вылечить не удалось в связи со стойкой лекарственной резистентностью опухоли и прогрессированием ЗТО.

Мы проанализировали различные факторы, влияющие на прогноз ЗТО в группе больных с высоким риском. В данной группе больных таким факторами являются: длительность анамнеза болезни 6 месяцев и более; роды в качестве предшествующей ЗТО беременности; наличие метастазов в селезенке; наличие метастазов в спинном мозге, стволе головного мозга и мозжечке; кровоизлияние в головной мозг из метастатического очага; редкие формы ЗТО (ТОПЛ, ЭТО); отсрочка стандартного лечения на 7 месяцев и более; проведение нестандартной ХТ с применением 3 и более химиопрепаратов; использование препаратов платины в нестандартных схемах лечения; хирургическое вмешательство до начала стандартной ХТ.

Факторы, определившие летальный исход у больных ЗТО

В настоящем исследовании в группе высокого риска выделены 8 больных с летальным исходом. Интерес к этой группе больных связан с тем, что ЗТО характеризуется очень высокой чувствительностью к ХТ и высокой частотой излечения.

Сравнительный анализ показал, что в группе больных с самым худшим прогнозом средний возраст оказался на 4 года выше. В 2,5 раза чаще исходом предшествующей беременности у этих больных были роды. Средняя длительность анамнеза на 23 месяца превышала таковую в группе с благоприятным исходом. Средний исходный уровень ХГ у больных с летальным исходом в 35 раз оказался выше среднего уровня в группе с благоприятным прогнозом. В 2,5 раза чаще у больных с летальным исходом гистологической формой опухоли была ХК, в 9,3 раза чаще диагностировалась ЭТО. У пациенток с летальным исходом в 100% наблюдений исходно устанавливалась IV стадия болезни, в то время как в группе сравнения таких больных было 13,9% (в 7,2 раза меньше). Все 100% больных с летальным исходом характеризовались распространенным процессом и отдаленным метастатическим поражением. В группе больных с летальным исходом в 18,5 раз чаще диагностировались метастазы в печени, в 31 раз чаще – метастазы в поджелудочной железе и мягких тканях, в 9,4 раза чаще – в селезенке, в 23 раза чаще в ЦНС. Нестандартная ХТ у больных с летальным исходом в 5 раз чаще имела место, чем в группе с выздоровлением, хирургические вмешательства до начала стандартного лечения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 5,4 раза чаще выполнялось больным с летальным исходом. Таким образом, к наиболее неблагоприятным факторам прогноз ЗТО можно отнести следующие:

- возраст более 35 лет;
- роды – как исход предшествующей беременности;
- длительность анамнеза более 5 месяцев;
- уровень ХГ >10.000 мМЕ/мл;
- гистологические формы опухоли: хориокарцинома, эпителиоидная трофобластическая опухоль;
- наличие отдаленных метастазов в сочетании с легочными метастазами. Наиболее важны: печень, селезенка, поджелудочная железа, кожа, ЦНС.

Наиболее прогностически неблагоприятные факторы – факторы ятрогенного характера: хирургическое лечение, нестандартная ХТ и их комбинации.

Прогноз эффективности лечения больных ЗТО

Лечение всех больных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России начиналось с применения стандартной химиотерапии, режим которой определялся группой

риска резистентности по шкале FIGO, ВОЗ, 2000. Оценка его эффективности проводилась в соответствии с динамикой снижения уровня сывороточного β -ХГЧ до нормализации его уровня либо до выявления плато маркера.

В проведенном исследовании мы изучили влияние исходного уровня маркера на прогноз болезни и рассмотрели его в качестве самостоятельного фактора прогноза ЗТО. В процессе лечения у каждой пациентки сывороточный уровень β -ХГЧ определялся еженедельно, оценка динамики его снижения проводилась после каждых 2-х курсов лечения. Таким образом, мы оценили динамику снижения уровня β -ХГЧ в двух группах больных (больные с низким и высоким риском резистентности опухоли). Динамика снижения маркера оценивалась по формуле:

$$\Delta \beta\text{-ХГЧ} = 100\% - \frac{В\text{-ХГЧ}_2}{В\text{-ХГЧ}_{исх.}} \times 100\%,$$

где $\Delta \beta$ -ХГЧ – % снижения уровня маркера по отношению его исходному значению, β -ХГЧ_{исх.} – исходный уровень маркера, β -ХГЧ₂ – уровень маркера после проведения 2 курса (определяется накануне проведения первого дня следующего курса).

Установлено, что при снижении уровня маркера в процессе ХТ I линии менее чем на 80% за первые 2 курса, частота резистентности возрастает почти в 7 раз. При дальнейшем прогрессивном уменьшении динамики снижения маркера на каждые 10%, частота резистентности в этих группах больных увеличивается в среднем в 2 раза.

Интересным представляется рассмотреть факторы, влияющие на динамику снижения β -ХГЧ в группе больных низкого риска. Было отмечено, что наиболее часто встречаемым гистологическим вариантом ТО, определяющимся во всех подгруппах динамики снижения маркера, оказался гистологический тип – ППЗ. Такие типы ЗТО как ЭТО, ТОПЛ и ХК встречаются только в группе больных с максимально высокой динамикой снижения ХГ, что позволяет сделать вывод об их высокой злокачественности и, как следствие, высокой чувствительности к стандартной ХТ I линии.

В группе низкого риска резистентности среднее количество курсов до маркерной ремиссии составило 5, а у больных с резистентностью до выявления плато – 3 курса стандартной ХТ.

Таким образом, в группе больных с низким риском, при снижении уровня маркера на 50% и менее, частота резистентности опухоли к ХТ I линии развивается в 66,7% наблюдений. При дальнейшем увеличении динамики снижения β -ХГЧ на каждые 10%, частота резистентности прогрессивно снижается в среднем в 2 раза, и при снижении уровня маркера на 90% и выше за каждые 2 курса лечения, частота резистентности составляет всего 3,8%.

Так же, в настоящей работе изучено влияние осложнений ХТ на частоту резистентности у больных ЗТО.

Так, в группе больных с низким риском резистентности у 3 (1,4%) больных развились осложнения, требующие отсрочки проводимого лечения хотя бы на сутки. У одной из трех больных развилась резистентность опухоли к I линии ХТ. Больная излечена в результате ХТ II линии дактиномицином.

Аналогично мы оценили динамику снижения уровня сывороточного β -ХГЧ в группе больных с высоким риском резистентности опухоли и в группе больных с летальным исходом. Снижение уровня ХГ у больных высокого риска более чем на 80% за два цикла ХТ соответствовало эффективной ХТ I линии в 65% наблюдений. При более медленном снижении ХГ (менее 80%), частота резистентности увеличивалась в 2 раза.

Проведенный нами анализ полученных в ходе сравнения показал, что в группе больных с высоким риском, редкие гистологические варианты ЗТО относятся к группе с максимально быстрой динамикой снижения маркера за первые два цикла ХТ. Однако при дальнейшем анализе выявлено, что в этой группе больных, при относительно благоприятном прогнозе, среднее количество курсов стандартной ХТ до резистентности равно 4. Такие гистологические типы ЗТО как ЭТО и ТОПЛ характеризуются непредсказуемым течением и сначала отвечают на проводимое стандартное лечение. Однако, с каждыми 2 последующими курсами ХТ, чувствительность опухоли к химиопрепаратам снижается и увеличивается частота резистентности в данной группе больных.

Во всех рассматриваемых градациях динамики снижения ХГ есть больные, получившие ранее нестандартное лечение (ХТ, хирургическое лечение и их комбинации). Очевидным становится выраженное негативное влияние ятрогенного фактора на прогноз заболевания. Помимо лекарственной устойчивости опухоли, состояние больных в процессе длительной цитостатической терапии также подвергается общей дестабилизации, что влечет за собой развитие осложнений, требующих отсрочки стандартного лечения. Это, в свою очередь, иногда становится фатальным для пациентки.

Нами был проведен аналогичный анализ в группе больных с летальным исходом. Было очевидным, что лишь у половины умерших больных изначально опухоль активно отвечала на проводимое стандартное лечение. Как уже сказано выше, 7 из 8 больных ранее подвергались нестандартной ХТ, а 6-ти из них выполнены различные хирургические вмешательства. У всех больных имела место значительная распространенность болезни.

Очевидно, что нестандартное лечение в случае ЗТО при наличии анализируемых нами неблагоприятных прогностических факторов, зачастую играет фатальную роль в лечении молодых женщин и приводит к их гибели.

ВЫВОДЫ

1. Эффективность лечения больных злокачественными трофобластическими опухолями (ЗТО), планируемого в соответствии с критериями FIGO, составила 99,5%.

2. Доказано, что интервал от завершения беременности до начала стандартной терапии сроком 6 месяцев следует считать критическим в постановке диагноза ЗТО. После этого срока частота резистентности возрастает в 2,4 раза ($p < 0,05$).

3. Установлено, что в 2,5 раза чаще у больных с летальным исходом гистологической формой опухоли была хориокарцинома; в 9,3 раза чаще диагностировалась эпителиоидная трофобластическая опухоль, что можно расценивать как неблагоприятный прогностический фактор.

4. Результаты изучения соотношений сывороточного и ликворного уровней бета-хорионического гонадотропина (ХГ) позволяют рекомендовать метод для ранней диагностики субклинических церебральных метастазов и их рецидивов.

5. Определение сывороточного уровня плацентарного лактогена (ПЛ) у больных с нетипичным течением ЗТО позволяет предположить редкий гистологический вариант ЗТО и выполнить коррекцию плана лечения до выявления признаков резистентности опухоли.

6. Ранним критерием резистентности и важным фактором прогноза является динамическое снижение уровня ХГ в процессе химиотерапии. Установлено, что при снижении уровня ХГ в процессе химиотерапии I линии менее, чем на 80% за первые 2 курса, частота резистентности возрастает почти в 7 раз. При дальнейшем прогрессивном уменьшении динамики снижения маркера на каждые 10%, частота резистентности увеличивается в среднем в 2 раза ($p < 0,05$).

7. При наличии метастазов в легких (III стадия), частота резистентности возрастает в 2,4 раза. Сочетанное метастатическое поражение легких и других органов (IV стадия) сопровождается достоверным увеличением частоты резистентности опухоли в 3 раза ($p < 0,05$).

8. У больных, лечение которых начато с нестандартной химиотерапии, в 4 раза чаще возникает необходимость в комбинированном лечении; в 3 раза чаще выполняются хирургические вмешательства и в 10 раз чаще – дополнительная лучевая терапия ($p < 0,05$).

9. Наиболее неблагоприятным фактором прогноза ЗТО является нестандартное лечение больных ЗТО (химиотерапия, хирургическое лечение, комбинированное лечение), достоверно увеличивая летальность в 21 раз ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагноз ЗТО устанавливается на основании плато или увеличения уровня ХГЧ в 3-х последующих исследованиях в течение 2-х недель после удаления пузырного заноса или при морфологической верификации ЗТО (FIGO 2000).

2. Диагноз ЗТО устанавливается при наличии в анамнезе у пациентки беременности, не зависимо от исхода и времени ее окончания, и повышенном уровне ХГЧ, не связанным с прогрессирующей беременностью. Одновременно для установления диагноза ЗТО требуется исследование уровня плацентарного лактогена в сыворотке крови.

3. Установление диагноза ЗТО не требует обязательной гистологической верификации (основным маркером ЗТО является ХГЧ, информативность 100%).

4. Для диагностики первичного очага ЗТО всем пациенткам выполняется УЗКТ в условиях специализированной клиники, обладающей опытом диагностики трофобластической болезни.

5. Для диагностики метастазов в легких всем пациенткам выполняется рентгенологическое исследование легких или РКТ органов грудной клетки (рекомендации FIGO 2000).

6. Для диагностики метастазов в брюшной полости и забрюшинном пространстве оптимальным является выполнение УЗКТ, в сомнительных случаях – РКТ с контрастированием. Исследование является обязательным для больных с метастазами в легких.

7. При выявлении метастазов в легких, больным должно быть выполнена люмбальная пункция для получения ликвора с целью определения в нем уровня ХГЧ и сопоставления с концентрацией его в сыворотке. При величине указанного соотношения менее 1:100 пациенткам следует выполнять МРТ головного мозга с контрастированием.

8. Наличие у больной метастазов в легких, в сочетании с метастазами в паренхиматозных органах является абсолютным показанием к МРТ головного мозга с контрастированием.

9. При установлении диагноза ЗТО лечение должно быть начато в минимальные сроки (1 – 2 дня). Лечение должно проводиться в высокоспециализированной клинике, обладающей современными возможностями диагностики, а главное, положительным опытом в лечении ЗТО.

10. В настоящее время лечение ЗТО является стандартным и планируется в соответствии с классификацией FIGO 2010. Исключение составляют пациентки с верифицированной ЭТО и ТОПЛ. При I стадии болезни им проводится I линия ХТ в режиме ЕМА-СО, при диссеминированных опухолях – в режиме ЕМА-ЕР, не зависимо от количества баллов.

11. Кровотечение из опухоли не является противопоказанием к ХТ. В таких клинических ситуациях необходимо проводить консервативную гемостатическую терапию одновременно с противоопухолевой. В отдельных случаях возможна эмболизация сосудов. При неконтролируемом кровотечении, допустимо хирургическое вмешательство и удаление опухоли в пределах здоровых тканей с сохранением органа.

12. В процессе стандартной ХТ обязательным является еженедельный мониторинг уровня ХГЧ, с оценкой процентного снижения его после первых двух курсов и соответствующей коррекцией плана лечения.

13. Проведение стандартной ХТ у больных с низким риском ЗТО возможно в амбулаторных условиях. Лечение больных с высоким риском резистентности должно проводиться только в условиях высокоспециализированного стационара. Лечение должно быть профессиональным, интенсивным, мониторируемым по эффективности и токсичности.

14. Лечение больных с церебральными метастазами должно проводиться только в специализированной клинике, имеющей положительный опыт лечения. Основным методом лечения является ХТ ЕМА-СО, при резистентности – ЕМА-ЕР. При солитарных резистентных метастазах в ЦНС эффективной является радиохирurgia (гамма-нож).

15. При выявлении стойкой лекарственной резистентности (после ХТ I и II линий) у больных с высоким риском, необходимо рассмотрение вопроса о возможности комбинированного лечения, с включением хирургического и лучевого методов. Пациентки со стойкой лекарственной резистентностью должны направляться онкологами в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (региональные трофобластические центры).

16. Мониторинг после достижения ремиссии осуществляется не менее 3 лет. При рецидивах опухоли возможно хирургическое лечение с удалением солитарных метастазов, при диссеминированной форме – ХТ в режиме ЕМА-ЕР. Пациентки с рецидивами ЗТО должны быть направлены онкологом в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России или в региональные трофобластические центры, имеющие положительный опыт такого лечения.

17. После достижения ремиссии необходима контрацепция, при I – III стадиях – в течение 1 года, при IV стадии – не менее 2-х лет. Ведение менограммы и контроль уровня ХГЧ – не менее 3-х лет.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тихоновская, М.Н. Персистирующие трофобластические опухоли / М.Н. Тихоновская, Д.А. Быстрицкая, В.В. Кузнецов, Л.А. Мещерякова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2013. – № 1-2. – С. 52-59.

2. Быстрицкая, Д.А. Трофобластические опухоли: к вопросу о классификации и факторах прогноза (Часть I) / Д.А. Быстрицкая, М.Н. Тихоновская, Л.А. Мещерякова, В.В. Кузнецов, И.Ю. Давыдова // Российский онкологический журнал. – 2014 – № 1. – С. 54-56.

3. Быстрицкая, Д.А. Трофобластические опухоли: к вопросу о классификации и факторах прогноза (Часть II) / Д.А. Быстрицкая, М.Н. Тихоновская, Л.А. Мещерякова, В.В. Кузнецов, И.Ю. Давыдова // Российский онкологический журнал. – 2014 – № 2. – С. 32-36.