

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

БЫСТРИЦКАЯ ДАРЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ
ОПУХОЛЕЙ**

14.01.12 – Онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Мещерякова Людмила Александровна

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
3.1. Общая характеристика больных	45
3.2. Исходные факторы, влияющие на прогноз зто	53
3.3. Факторы прогноза в группе больных с низким риском резистентности	67
3.4. Факторы прогноза в группе больных с высоким риском резистентности	74
3.5. Факторы прогноза у больных зто с летальным исходом	83
3.5.1. Факторы, определившие летальный исход у больных зто	88
ГЛАВА IV. ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗТО	100
ВЫВОДЫ	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗТО	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	122
ПРИЛОЖЕНИЯ	141
Приложение 1.	141
Приложение 2.	142
Приложение 3.	143
Приложение 4.	144

ВВЕДЕНИЕ

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. Частота ТО в странах Европы составляет 0,6-1,1 на 1000 беременностей, в США – 1 на 1200 беременностей, в странах Азии и Латинской Америки – 1 на 200 беременностей, в Японии – 1 на 500 беременностей. 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%. Первая попытка унифицировать лечение трофобластической болезни (далее – ТБ) с помощью классификации была предпринята в 1961 г. в Национальном Институте Здравоохранения (National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services) доктором медицины Роем Герцем (Roy Hertz), который предлагал лечить только больных хориокарциномой. Он обнаружил, что некоторых больных не удастся вылечить при помощи химиотерапии в монорежиме, а опухоль отвечает только на полихимиотерапию [58]. В 1973 г. доктор медицины Чарльз Б. Хаммонд (Charles B. Hammond) разделил больных ТБ на две группы: с хорошим и плохим прогнозом [54]. Он же предложил применять для достижения ремиссии у пациенток с плохим прогнозом не моно-, а полихимиотерапию. Эта классификация до сих пор пользуется популярностью

у онкогинекологов США как наиболее простая и клиническая [69]. В 1965 г. в Лондоне был организован центр ТБ, в котором начали исследовать факторы риска и прогноза ТБ. Первые результаты были опубликованы в 1976 г. [15]. А в 1982 г. эти результаты были модифицированы и адаптированы научной группой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, англ. World Health Organization, WHO), и стали известны как классификация ВОЗ по системе факторов риска [149]. Число, получающееся при суммировании факторов риска, обозначает степень риска: <5 – низкий риск, $5-7$ – средний риск, >7 – высокий риск. Пациенткам с высоким прогностическим риском >7 предлагалось проводить интенсивную комбинированную химиотерапию, которая часто дополнялась лучевым и хирургическим лечением. В 1981 г. Н.С. Song [133] опубликовал анатомическую классификацию по стадиям заболевания. Эта классификация была адаптирована Международной Федерацией Гинекологии и Акушерства (The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)) и модифицирована в 1992 г. на конгрессе FIGO в Сингапуре, при этом к анатомической классификации были добавлены два наиболее важных прогностических фактора: уровень β -хорионического гонадотропина (далее – β -ХГ) более 100 000 и длительность предшествующей беременности более 6 мес. С учетом прогностических факторов каждая анатомическая стадия стала подразделяться на «А» (низкий риск), «В» (средний риск) и «С» (высокий риск). Добавление этих двух прогностических факторов к анатомической классификации по стадиям позволило более точно прогнозировать течение заболевания у больных с метастатической формой ТБ. Прогностические признаки по системе ВОЗ позволяют более точно прогнозировать исход заболевания, чем оригинальная анатомическая классификация FIGO. Однако подсчет прогностического риска по системе ВОЗ осложняется тем, что многие признаки остаются невыясненными при сборе анамнеза. Так, например, при сборе анамнеза не всегда удается выяснить характер предшествовавшей беременности в случае искусственного аборта без последующего гистологического исследования. При этом если не известно, был ли пузырьный

занос (далее – ПЗ), то будет выбран признак аборт, т.е. признак 1 вместо 0. Корректная оценка признака «предшествующая беременность» скажется на окончательном результате подсчета факторов риска. То же касается и остальных прогностических факторов, корректная оценка которых должна способствовать адекватному планированию лечения. В 2000 г. обе классификации: FIGO и ВОЗ были объединены в одну с некоторыми модификациями. В 2001 г. комитет по стадированию рака при FIGO рекомендовал принять эту классификацию. Стадию заболевания принято указывать римскими цифрами, а подсчитанный прогностический риск – арабскими, например, стадия II:4 или стадия IV:9.

В разных странах используют различные классификации ТБ. Так, в Японии основной классификацией является гистологическая, которую сочетают с прогностическими факторами, и только при отсутствии данных гистологического исследования используют классификацию по стадиям. В Китае используется анатомическая классификация FIGO 1982 г. с подсчетом размеров легочных метастазов. В Нидерландах применяют клиническую классификацию с определением хорошего и плохого прогноза и подсчетом некоторых прогностических факторов по классификации ВОЗ. В Великобритании используют старую модифицированную систему, предложенную еще К.D. Bagshawe в 1976 г. Исследования общества онкогинекологов США методом опроса врачей выяснило, что большинство онкогинекологов до сих пор пользуются классификацией, предложенной Чарльзом Б. Хаммондом. Их протест против последней классификации FIGO основан на том, что она не дает возможности различать пациенток с метастатическим поражением, которые в первой линии получают полихимиотерапию от пациенток с регрессом заболевания на фоне менее токсичной химиотерапии в монорежиме. Усилиями многих международных обществ, в том числе Международного общества по изучению трофобластической болезни, Международного общества гинекологического рака, FIGO и других была адаптирована в 2000 г. и опубликована в 2002 г. последняя классификация FIGO. Применение единой классификации позволяет унифицировать показания для различных режимов

химиотерапии, что в дальнейшем будет способствовать проведению сопоставимых рандомизированных исследований. Основной принцип стадирования с использованием классификации FIGO 2000 г. заключается в том, что рецидивы ТБ рестадируются, и, следовательно, учитываются факторы риска предшествующей химиотерапии.

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ведущей клинике России по лечению 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 [3].

В настоящее время в России стандартных рекомендаций по планированию лечения больных ЗТО с применением классификации FIGO не существует. 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 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 так же 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 (плацентарный лактоген (далее – 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.

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.

Методы и методология исследования

Основой данного научного исследования явился анализ ретроспективного материала, полученного из медицинских карт 233 больных ЗТО, получавших лечение в стационаре ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 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.

Диагноз у всех больных устанавливался на основании критериев FIGO, ВОЗ 1983, 2000 г.

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 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 г.

В процессе лечения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России еженедельно осуществлялся мониторинг ХГ. Лечение всех больных проводилось до нормализации уровня ХГ (с последующими тремя консолидирующими курсами) либо до выявления резистентности опухоли.

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 так же, определялась группа риска резистентности (пересчет баллов) и планировалась ХТ II линии.

Так же 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.

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

Положения, выносимые на защиту

Планирование лечения больных ЗТО в соответствии с критериями FIGO существенно повышает его эффективность.

Установление диагноза ЗТО не требует обязательной гистологической верификации.

Необходимость комплексного обследования всех больных ЗТО в условиях многопрофильной клиники.

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

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.

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

Степень достоверности и апробация результатов

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере с использованием программы STATISTIKA7 (США).

Для обработки материала был составлен кодификатор, содержащий 63 признака, которые включали несколько градаций. Достоверность выявленных различий рассчитывалась по критерию Стьюдента. Достоверными считались различия с вероятностью не менее 95%, т. е. $p < 0,05$.

В определении прогноза использовались программы однофакторного и многофакторного анализа медико-биологической статистики «АСТА», разработанной в лаборатории медицинской кибернетики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. На первом этапе работы был проведен однофакторный анализ влияния различных клинико-морфологических признаков на прогноз больных злокачественными трофобластическими опухолями. После выделения наиболее прогностически значимых признаков, были сформированы группы признаков с наиболее информативным прогностическим значением, что и послужило базой для проведения многофакторного анализа.

Для проверки достоверности различий признаков в группах использовались тесты χ^2 -квадрат и точный критерий Фишера.

Чувствительность метода составила 78,2%, специфичность – 81,8%, точность – 78,7%.

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

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Термин «трофобластические опухоли» («трофобластические неоплазии», классификация FIGO, 2000 г.) объединяет 2 различных биологических процесса: персистенция в организме матери трофобластических клеток после завершения беременности (феномен наиболее часто встречается после частичного или полного ПЗ) и трофобластическая малигнизация (инвазивный ПЗ, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная опухоль). Злокачественная трансформация элементов трофобласта может встречаться как во время беременности, так и после ее завершения [83, 12, 29].

ТО – достаточно редкое заболевание. Среди всех злокачественных новообразований женских половых органов трофобластические опухоли встречаются в 1-1,5% случаев. Длительное время эпидемиологи, генетики и гинекологи отмечали значительную изменчивость заболеваемости ЗТО в различных регионах планеты. Также были отмечены различия в заболеваемости в различных регионах в пределах одного континента. Следует отметить, что поскольку беременность является обязательным предшественником трофобластической опухоли, в идеале, показатели заболеваемости должны быть описаны с помощью подсчета общего количества, в том числе, не выявленных беременностей. Поскольку общее количество беременностей оценить крайне трудно, в большинстве эпидемиологических исследований ЗТО использовались относительные показатели – как правило, количество родов в целом и количество рожденных здоровых детей, на основании данных, предоставленных медицинскими учреждениями. Только в последние 30-40 лет международные популяционные регистры, изучающие ЗТО, начали предоставлять информацию, основанную на абсолютных популяционных показателях.

Собранные немногочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительно более высокой заболеваемости ТБ в Индонезии, где частота ТБ составляет 11,5 на 1000 родов (1 из 77 беременностей завершается развитием ЗТО) [13], в то время как в Америке эта частота составляет 1 на 1000

родов [106]. По данным хорошо спланированного эпидемиологического исследования, проведенного в Японии, включающего в себя 20 различных префектур, заболеваемость ПЗ составила 2,83 к 3,05 на 1000 родов (16,829 случаев в промежутке с 1974 г. по 1982 г.) [142]. Имеются различия в заболеваемости ТБ и среди этнических групп. Так, в госпитальном исследовании, проведенном в США, обнаружена достоверно более высокая частота пузырного заноса и хориокарциномы (далее – ХК) среди женщин испанского происхождения по сравнению с афроамериканками и белыми женщинами [84, 81, 8, 119, 87]. ТБ имеет два возрастных пика, при этом ПЗ чаще заболевают женщины в возрасте 25-29 лет и около 40 лет, а ХК чаще болеют в возрасте 30-34 и 45-49 лет.

В современных эпидемиологических исследованиях показано, что частота возникновения пузырного заноса равномерно распределена в популяции, не зависит от расовой и географической принадлежности, и составляет 2-3 случая на 1000 нормальных беременностей [106, 9]. Однако относительная частота возникновения полного и частичного пузырного заноса все еще остается обсуждаемой проблемой, поскольку и по сей день существуют сложности в своевременной и правильной диагностике заболевания в первом триместре беременности. Однако опубликованные в зарубежной литературе данные, говорят в пользу сравнительно одинаковой частоты возникновения полного и частичного пузырных заносов [110, 105, 123]. С исторической точки зрения наибольшее количество исследований, в которых пузырный занос встречается с достоверно более высокой частотой, опубликовано в Корее, Филиппинах, Японии и других странах этого региона [22]. Интересен тот факт, что за последние 30 лет заболеваемость в этом регионе снизилась и практически сравнялась с обычными показателями в Северной Америке и Европе (2-3 случая на 1000 нормальных беременностей) [66, 62]. В противоположность данной положительной статистике, частота возникновения пузырного заноса в некоторых странах Азии и Африки остается высокой и составляет 20 случаев на 1000 нормальных беременностей [52, 63].

Географическая принадлежность в структуре текущих показателей заболеваемости должна интерпретироваться с учетом технических трудностей для точной оценки коэффициентов заболеваемости, описанных ранее. Тем не менее, имеющаяся информация дает представление о преобладании восточных женщин, особенно из региона Юго-Восточной Азии в общей структуре заболеваемости ЗТО.

В основе патологической трансформации трофобласта лежит нарушение процессов оплодотворения и дифференцировки тканей. При цитогенетическом исследовании частичный ПЗ в большинстве случаев имеет кариотип 69XXX или 69XXY, унаследованный от гаплоидной яйцеклетки с редупликацией отцовского гаплоидного набора хромосом одного сперматозоида либо, что реже встречается, – двух сперматозоидов. Частичный пузырный занос может также наследоваться от материнского гаплоидного набора хромосом. Полный ПЗ обычно имеет хромосомный набор, полностью наследованный от отцовского генома, с кариотипом 46XX. Исключительно отцовское происхождение полного ПЗ объясняется тем, что за формирование трофобласта при развитии зародыша отвечают отцовские гены, в то время как материнские отвечают за развитие эмбриональной ткани. В полном ПЗ эмбрион отсутствует. В противоположность пузырному заносу доброкачественные тератомы яичника как исключительно эмбриональные опухоли содержат только материнский геном [115]. Wake N., Seki T., Fujita H., Okubo H., Sakai K., Okuyama K., Hayashi H., Shiina Y., Sato H., Kuroda M. и Ichinoe K. [146] провели цитогенетическое исследование 56 пациенток с полным ПЗ, при этом у 49 был обнаружен исключительно отцовский набор хромосом. Во всех 49 случаях пустая материнская яйцеклетка была оплодотворена сперматозоидами с кариотипом 23XX, причем четыре из них были гетерозиготными, т.е. оплодотворены двумя сперматозоидами. У двух больных полный ПЗ имел кариотип 46XY, также состоящий из гаплоидного набора двух сперматозоидов. Обнаружение Y хромосомы в ПЗ позволило сделать вывод о его гетерозиготности. В общей сложности частота гетерозиготности составила 8,1%. При сравнении вариантов клинического

течения гомозиготного и гетерозиготного ПЗ было обнаружено, что развитие ХК после эвакуации ПЗ происходило преимущественно из гетерозиготного ПЗ, в то время как гомозиготный ПЗ чаще подвергался полному исчезновению. По мнению исследователей, гетерозиготный ПЗ обладает исключительно высоким злокачественным потенциалом и играет причинную этиологическую роль в этом аспекте. Поскольку автономная пролиферация в гомозиготном ПЗ возможна только при летальной рецессивной мутации некоторых локусов, гомозиготный трофобласт погибает до злокачественной трансформации.

Длительное время в мировой литературе существовало несколько классификаций трофобластической болезни, такие, как классификация ВОЗ, FIGO, классификация Hammond (Национальный институт онкологии (National Cancer Institute, NCI), США) для пациенток с отдаленными метастазами трофобластической опухоли, TNM классификация (аббревиатура от tumor, nodus и metastasis) и их комбинации [46, 18, 72]. Не требует пояснений тот факт, что использование единой классификации ЗТО дает возможность специалистам разных клиник адекватно оценивать риск заболевания, определять единую стратегию лечения и формировать прогноз. Однако долгое время различными медицинскими центрами использовались разные классификации ЗТО, что создавало определенные трудности для врачей, затрудняло обмен информацией, сравнение результатов исследований и совершенствование принципов лечения.

На протяжении многих веков морфологическая (гистологическая) классификация была единственной. В 1276 году впервые появилось сообщение о появившихся на свет 365 «детях». При дальнейшем описании «детей», становится понятно, что все упомянутые беременности завершились пузырьным заносом. В 1840 году W. Wilton [148] представил доклад, в котором описал пациентку, страдающую *chorioadenoma destruens*, погибшую от массивного внутрибрюшного кровотечения, вызванного перфорацией опухолью стенки матки. В 1877 году H. Chiari [28] был описан первый случай хориокарциномы. Шестнадцать лет спустя, M. Sanger [121] предложил первую морфологическую классификацию данного вида неоплазий. Спустя два года F. Marchand [82]

предложил назвать данную группу заболеваний злокачественная хориоэпителиома и, в зависимости от прогноза, выделил среди них типичные и атипичные формы.

J. Ewing [40] подразделил заболевание на группы и назвал их синцитиальный эндометрит, *chorioadenoma destruens* (инвазивный пузырьный занос) и хориокарцинома. Классификация J. Ewing легла в основу основной гистологической классификации ЗТО и до сих пор используется многими центрами. С тех времен многие ученые, занимавшиеся проблемой ЗТО, публиковали свои результаты и обсуждали выводы. Наиболее яркие из них: E. Novak, N. Ishizuka, R. Hertz, W.W. Park и S.G. Driscoll. Прогноз и течение заболевания различных видов ЗТО изучались многими авторами, и данная проблема была предметом многих публикаций.

В 1973 г. С.В. Hammond [54] разделил больных ТБ на две группы: с хорошим и плохим прогнозом. Он же предложил применять для достижения ремиссии у пациенток с плохим прогнозом не моно-, а полихимиотерапию. Эта классификация до сих пор пользуется популярностью у онкогинекологов США как наиболее простая и клиническая [69]. В 1965 г. в Лондоне был организован центр ТБ, в котором начали исследовать факторы риска и прогноза ТБ. Первые результаты были опубликованы в 1976 г. [15]. А в 1982 г. эти результаты были модифицированы и адаптированы научной группой ВОЗ, и стали известны как классификация ВОЗ по системе факторов риска. Число, получающееся при суммировании факторов риска, обозначает степень риска: <5 – низкий риск, $5 - 7$ – средний риск, >7 – высокий риск. Пациенткам с высоким прогностическим риском >7 предлагалось проводить интенсивную комбинированную химиотерапию, которая часто дополнялась лучевым и хирургическим лечением. В 1981 г. Н.С. Song опубликовал анатомическую классификацию по стадиям заболевания [133]. Эта классификация была адаптирована FIGO и модифицирована в 1992 г. на конгрессе FIGO в Сингапуре, при этом к анатомической классификации были добавлены два наиболее важных прогностических фактора: уровень β -ХГ более 100 000 и длительность

предшествующей беременности более 6 мес. С учетом прогностических факторов каждая анатомическая стадия стала подразделяться на «А» (низкий риск), «В» (средний риск) и «С» (высокий риск). Добавление этих двух прогностических факторов к анатомической классификации по стадиям позволило более точно прогнозировать течение заболевания у больных с метастатической формой ТБ. Однако подсчет прогностического риска по системе ВОЗ осложняется тем, что многие признаки остаются невыясненными при сборе анамнеза [135]. Так, например, при сборе не всегда удается выяснить характер предшествовавшей беременности в случае искусственного аборта без последующего гистологического исследования. При этом если не известно, был ли ПЗ, то будет выбран признак аборт, т.е. признак 1 вместо 0. Корректная оценка признака «предшествующая беременность» скажется на окончательном результате подсчета фактора риска. То же касается и остальных прогностических факторов, корректная оценка которых должна способствовать адекватному планированию лечения. В 2000 г. обе классификации: FIGO и ВОЗ были объединены в одну с некоторыми модификациями. В 2001 г. комитет по стадированию рака при FIGO рекомендовал принять эту классификацию [69]. Стадию заболевания принято указывать римскими цифрами, а подсчитанный прогностический риск – арабскими, например, стадия II:4 или стадия IV:9 [97]. В разных странах используют различные классификации ТБ. Так, в Японии основной классификацией является гистологическая, которую сочетают с прогностическими факторами, и только при отсутствии данных гистологического исследования используют классификацию по стадиям [116]. В Китае используется анатомическая классификация FIGO 1982 г. с подсчетом размеров легочных метастазов [133]. В Нидерландах применяют клиническую классификацию с определением хорошего и плохого прогноза и подсчетом некоторых прогностических факторов по классификации ВОЗ [35]. В Великобритании используют старую модифицированную систему, предложенную еще К.Д. Wagshawe в 1976 г. [16, 94]. Исследования общества онкогинекологов США методом опроса врачей выяснило, что большинство

онкогинекологов до сих пор пользуются классификацией Хаммонда [54]. Их протест против последней классификации FIGO основан на том, что она не дает возможности различать пациенток с метастатическим поражением, которые в первой линии получают полихимиотерапию от пациенток с регрессом заболевания на фоне менее токсичной химиотерапии в монорежиме. Усилиями многих международных обществ, в том числе Международного общества по изучению трофобластической болезни, Международного общества гинекологического рака, FIGO и других была адаптирована в 2000 г. и опубликована в 2002 г. последняя классификация FIGO.

Гистологическая классификация ВОЗ, принятая в 1983 году и пересмотренная в 2000 году (с учетом новых данных, полученных благодаря широкому внедрению иммуногистохимических исследований, изучению экспрессии различных молекулярно-биологических маркеров), отражает патоморфологическую структуру трофобластической опухоли.

Таким образом, классификация ВОЗ 2000 г. выделяет гистологические варианты ТО, в том числе ПЗ, хориокарциному, трофобластическую опухоль плацентарного ложа (далее – ТОПЛ), эпителиоидную трофобластическую опухоль (далее – ЭТО), прочие трофобластические опухоли (недифференцированные) и неклассифицированных трофобластические поражения. Пузырный занос (полный, частичный, инвазивный) относят к аномалиям развития плаценты с генетически детерминированным аномалиям в ворсин трофобласта, тогда как хориокарциному, ЭТО и ТОПЛ считаются истинными новообразованиями [72].

Гистологическая классификация трофобластической болезни (ВОЗ, 2003 г.):

1. Пузырный занос:
 - А) полный пузырный занос;
 - Б) частичный пузырный занос.
2. Инвазивный пузырный занос.
3. Диссеминированный пузырный занос.

4. Хориокарцинома.
5. Трофобластическая опухоль плацентарного ложа.
6. Эпителиоидная трофобластическая опухоль.

Классификация FIGO 1992 включает не только морфологические, но и клинические данные о степени распространения опухолевого процесса. Все это не позволяло правильно обобщать результаты лечения больных разными клиниками. Длительное время клиницистами различных трофобластических центров мира велась продолжительная дискуссия о приоритетности той или иной классификации [59, 50, 20, 71, 126, 127].

Проведенный моно- и многофакторный анализ факторов прогноза позволил в 2000 г. совместно ВОЗ и FIGO составить и утвердить единую классификацию, включающую стадирование трофобластической опухоли и факторы риска возникновения резистентности и прогноза трофобластических опухолей, которая официально опубликована в 2000 г. [75]. В 2000 г. FIGO рекомендовала заменить термин «трофобластическая опухоль» (GTT) на термин «трофобластическая неоплазия» (GTN) [42].

Классификация трофобластических неоплазий (FIGO, ВОЗ, 2000)

Таблица 1 – Стадии ТО (FIGO, 2000)

Стадия	Описание
I	Опухоль ограничена маткой
II	Поражение придатков матки, влагалища, параметрия
III	Метастазы в легких (независимо от поражения половых органов)
IV	Отдаленные метастазы, кроме метастазов в легких

Таблица 2 – Факторы прогноза гестационной трофобластической неоплазии

Признаки	Баллы			
	0	1	2	4
Возраст, годы	<40	>40		
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	Аборт	Роды	
Интервал между окончанием предыдущей беременности и началом ХТ, мес.	<4	4 – 6	7 – 12	>12
Уровень ХГ сыворотки, МЕ/мл	<1000	1000 – 10000	10000 – 100000	>100000

Продолжение таблицы 2

Размер наибольшей опухоли, включая опухоль матки, см	<3	3 – 5	>5	
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почка	Желудочно-кишечный тракт	Печень, головной мозг
Число метастазов		1 – 4	5 – 8	>8
ХТ в анамнезе			Один препарат	Два препарата и более

– При сумме баллов 6 и менее говорят и низком риске резистентности опухоли к противоопухолевым препаратам

– при сумме баллов 7 и более – о высоком риске.

Достигнутый консенсус показал необходимость применения данной классификации всеми центрами по лечению трофобластической болезни. Классификация FIGO 2000 г. позволяет не только оценивать распространение опухолевого процесса, но и адекватно планировать лечение. Применение этой системы всеми трофобластическими центрами позволит правильно интерпретировать результаты и проводить дальнейшие совместные исследования [98]. Выбор режима лечения должен осуществляться на основании определения степени риска развития резистентности опухоли к химиотерапии по шкале факторов прогноза.

Гистологическая форма трофобластической опухоли имеет важное прогностическое значение.

Пузырный занос – термин, включающий в себя два различных вида патологии трофобласта: полный и частичный пузырный занос. Общими их чертами являются: отек части или всех плацентарных ворсин и гиперплазии трофобласта. Полный пузырный занос (далее – ППЗ) характеризуется отсутствием каких-либо доказательств наличия эмбриона или плода. Значительный отек ворсин ведет к формированию центральных цистерн и сопутствующей компрессии соединительной ткани, которая теряет васкуляризацию. При частичном пузырном заносе обязательно наличие эмбриона или плода, который погибает при прогрессирующем развитии пузырного заноса. При морфологическом исследовании определяется локальный

отек ворсин трофобласта, ведущий к формированию цистерн. При частичном пузырьном заносе (далее – ЧПЗ) фокальная гиперплазия трофобласта обычно вовлекает только синцитиотрофобласт, а при полном пузырьном заносе отмечается гиперплазия как синцитиотрофобласта, так и цитотрофобласта. В 96% полному пузырьному заносу соответствует кариотип 46XX, а в 4% – 46XY, без присутствия материнских хромосом. Таким образом, полный набор хромосом переходит от отца. Кариотип частичного пузырьного заноса чаще всего триплоидный, но встречаются также тетраплоидный, трисомия и нормальный кариотип [141, 140].

Инвазивный пузырьный занос (далее – ИПЗ) – опухоль или опухолеподобный процесс, характеризующийся гиперплазией трофобласта с инвазией в миометрий. Обычно инвазивный пузырьный занос развивается из полного пузырьного заноса. Переход инвазивного пузырьного заноса в хориокарциному встречается часто. При инвазивном пузырьном заносе возможно возникновение отдаленных метастазов (в 20-40% наблюдений), однако, клиническое течение данного новообразования нельзя сравнить с истинной злокачественной опухолью, что подчеркивается случаями спонтанной регрессии.

Трофобластическая хориокарцинома – злокачественная опухоль, возникающая из эпителия трофобласта, с элементами как синцитио-, так и цитотрофобласта. Она может возникать во время нормальной беременности, после родов (22,5%), аборт в любом сроке (25%), эктопической беременности, но чаще после пузырьного заноса (50%), в т. ч. после инвазивного пузырьного заноса. Характеризуется смешанной структурой, включающей элементы цито- и синцитиотрофобласта, а также клетки промежуточного звена, отсутствием ворсинок, инвазией в окружающие ткани и стенки сосудов. Быстрый рост опухоли часто сопровождается центральным некрозом и кровотечением, с сохранением по периферии жизнеспособных клеток. Характеризуется высокой злокачественностью, быстрым ростом и метастазированием, но также, и высокой чувствительностью к химиотерапии [80, 118, 36].

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа (далее – ТОПЛ) – редкая опухоль, возникающая на плацентарной части трофобласта и состоящая главным образом из клеток синцитиотрофобласта. Характеризуется отсутствием ворсин, инфильтрирующим ростом с внедрением в стенку сосудов, с замещением гладкомышечных элементов последних гиалиновыми структурами. Часто протекает с разрушением серозной оболочки матки, массивным кровотечением. Характерно незначительное повышение уровня ХГ даже при распространенном процессе. Наиболее информативным является определение плацентарного лактогена в сыворотке крови и иммуногистохимическое исследование удаленных тканей (с плацентарным лактогеном). Данная опухоль может обладать как низкой, так высокой степенью злокачественности. Опухоль мало чувствительна к стандартной химиотерапии, лучшие результаты показаны при хирургическом лечении. Отдаленное метастазирование у больных часто оказывается фатальным [55, 109, 41].

Эпителиоидная трофобластическая опухоль (далее – ЭТО) наиболее редко встречающийся вариант ЗТО. Схожа внешними проявлениями с хориокарциномой, но без центральных некрозов и кровотечений. Уровень человеческого хорионического гонадотропина (далее – ХГ), как правило, повышен незначительно. В контроле эффективности лечения может быть полезно определение уровня ингибина – альфа.

Эпителиоидная трофобластическая опухоль развивается из клеток промежуточного звена трофобласта, характеризуется отсутствием ворсин, скоплением атипичных моноклеарных трофобластических клеток и элементов синцитиотрофобласта, внешним видом схожих с эпителиальными клетками [131]. «Острова» трофобластических клеток окружены обширными некрозами и связаны между собой веществом, подобным гиалину, что создает микроскопическую картину, напоминающую «географической карту». Мономорфная структура роста напоминает опухоль плацентарного ложа, но имеет меньший размер клеток и меньший ядерный плеоморфизм, характеризуется узловым ростом. Средний митотический индекс – 2 митоза на 10

полей зрения. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составляет 10-25% [132]. При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли позитивны по цитокератину, альфа-ингибину, эпителиальному мембранному антигену, рецептору эпидермального фактора роста и только центрально расположенные клетки оказались позитивными для человеческого плацентарного лактогена и гонадотропина [131, 44, 53, 101]. Часто опухолевый узел локализуется в дне, нижнем маточном сегменте или слизистой цервикального канала. Последняя локализация может симулировать картину рака цервикального канала. По клиническому течению опухоль схожа с опухолью плацентарного ложа. Характеризуется быстрым метастазированием, невысокой чувствительностью к стандартной химиотерапии. Лучшие результаты показаны при хирургическом лечении [134].

Один из важных моментов, которые должен понимать каждый клиницист при установке диагноза – это необходимость определить природу опухоли, необходимо иметь представление о различиях между не гестационной опухолью с трофобластической дифференцировкой и ЗТО. Ответ на этот вопрос позволит дать ИГХ- и ДНК-исследование биопсийного материала [43].

Следует отметить, что наиболее часто развитие злокачественных форм наблюдается примерно через 6 месяцев после эвакуации пузырного заноса. С целью раннего выявления развивающегося трофобластического новообразования (далее – ТН) после эвакуации ПЗ в 2000 г. на съезде FIGO были предложены критерии диагностики развития злокачественной трофобластической опухоли (ЗТО) после пузырного заноса:

1. Диагноз ЗТО может быть установлен, когда уровень ХГ остается неизменным при четырех исследованиях за 3-х-недельный или более длительный период или на 1, 7, 14, 21 дни.
2. Диагноз ЗТО может быть установлен, когда уровень ХГ повышается при еженедельных измерениях в течение 3-х недель или дольше этого периода на 2 недели или дольше 1, 7, 14 дня.

3. Диагноз ЗТО может быть установлен, когда уровень ХГ остается повышенным в течение 6 и более месяцев.

4. Диагноз ЗТО может быть установлен, когда имеется гистологическая верификация хориокарциномы.

Гистологическое исследование биопсийного материала, полученного из видимых опухолевых узлов, позволяет морфологически верифицировать диагноз. Однако это не всегда удается, так как опухолевые узлы могут быть не доступны для биопсии (интрамуральные или субсерозные) или при отсутствии первичной опухоли обнаруживаются только метастазы.

Как только диагноз злокачественной формы трофобластической болезни установлен, немедленно следует проводить обследование на наличие метастазов. Гематогенное метастазирование происходит чаще всего в легкие и влагалище, поэтому рентгенография органов грудной клетки является обязательной. Однако при отрицательном рентгенологическом результате следует все же проводить компьютерную томографию легких, так как около 40% метастазов не обнаруживаются с помощью рутинного рентгеновского исследования [33]. Для правильной оценки прогностических факторов важно также оценить размеры опухоли и количество метастазов. Эти данные можно получить при выполнении УЗИ, рентгенологического исследования, компьютерного томографического сканирования, магнитно-резонансной томографии. Применение высокотехнологичных методов получения изображения позволяет выявить размеры опухоли менее 3 мм. С целью унификации оценки прогностических факторов FIGO рекомендует стандартные методы диагностики метастазов при обследовании больных ТБ. Дополнительно могут быть использованы такие методы, как артериография и ПЭТ сканирование [45, 49]. Далее, после сбора анамнеза и объективного обследования должны быть проведены следующие лабораторно-инструментальные исследования: полный клинический анализ крови, коагулограмма, определение функции почек и печени, определение группы крови и резус-фактора и определение базального уровня ХГ (перед началом лечения).

Различные факторы, в том числе вирусные агенты [102, 100], недостатки питания [93], нарушение процесса оплодотворения [147], а также предшествующая беременность, возраст женщины, и факторы окружающей среды можно было бы рассматривать как факторы риска развития ЗТО. Несмотря на их разнообразие, были предприняты попытки изучения факторов, потенциально влияющих на этиологию и патогенез ЗТО. Однако, роль каждого из этих факторов, по сей день остается не ясной.

Подробно следует остановиться на некоторых из них.

Так, среди женщин, перенесших ранее полный или частичный ПЗ, во время последующих беременностей в 10 раз чаще развивается ПЗ повторно.

Беременность в возрасте более 40 лет сопряжена с 7-ми кратным увеличением риска развития пузырного заноса, по сравнению с молодым возрастом. При наличии беременности в 35 лет этот риск возрастает в 2 раза. После 40 лет повышается также риск трансформации пузырного заноса в хориокарциному [56, 119, 150, 21, 99, 88, 143, 27, 138, 111]. Существуют данные о повышении частоты встречаемости пузырного заноса в начале репродуктивного возраста (16 – 18 лет) [17, 11, 124]. Существуют исследования в которых изучался возраст отца, как возможный фактор риска развития ЗТО, но они не получили широкой известности из-за своей малой достоверности [89, 91]. В японском исследовании высказано мнение, что возраст отца вовсе не оказывает влияния на развитие трофобластической болезни [122]. В подтверждение гипотезы зависимости риска развития ЗТО от возраста матери существуют работы об аналогичном распределении заболеваемости ЗТО в данных возрастных категориях вне зависимости от географической принадлежности и рас [56, 89, 65, 99, 133, 92, 86].

Принадлежность к монголоидной расе увеличивает риск развития трофобластической болезни в 3 – 10 раз, по сравнению с другими народами. Причина этого до конца не известна, однако, существуют предположения о влиянии нехватки животных жиров и β -каротина в пище представителей этой расы. При самопроизвольном прерывании предыдущих беременностей риск

развития гестационной трофобластической болезни существенно возрастает. Один самопроизвольный аборт в анамнезе повышает риск развития пузырного заноса в 2 – 3 раза, а два последовательных самопроизвольных аборта повышают этот риск в 10 раз. Снижается этот риск при наличии в анамнезе рождения живого ребенка при доношенной беременности [24].

Пузырный занос при предшествующей беременности в 10 раз увеличивает вероятность появления этой патологии в последующем: 0,6-1,5% женщин с полным ПЗ имеют риск повторения пузырного заноса при последующей беременности. У этих женщин риск повторного пузырного заноса в 20-40 раз превышает таковой в общей популяции [150, 88, 14]. Так же существует мнение, что у женщин, родивших двойню, так же повышается риск возникновения ПЗ при последующей беременности [31]. Известен также случай развития ПЗ после искусственного оплодотворения донором [103]. Для частичного пузырного заноса этот риск неизвестен.

Количество беременностей влияет на вероятность развития трофобластической болезни, у нерожавших она выше, по сравнению с рожавшими [77].

Связь увеличения риска развития ЗТО, в зависимости от диеты и особенностей питания, маловероятна и должна рассматриваться в контексте общих факторов, включающих социально-экономические особенности и географическое положение. Однако существуют работы, посвященные особенностям питания женщин, страдающих ЗТО. Так, например, в ранних работах исследователи из Филиппин [6], Мексики [85] и Тайваня [60], высказывают предположение, что у женщин, проживающих в низких социально-экономических условиях и при недостаточном разнообразии питания, риск развития ЗТО повышен.

Нехватка β -каротина, предшественника витамина А, в связи с особенностями национальной кухни, рассматривается в качестве причины увеличения случаев пузырного заноса в некоторых провинциях Италии [112].

Однако существуют также работы, в которых не найдена связь между особенностями питания и риском развития ЗТО. Так, например, исследование случай-контроль, проведенное в Китае, опровергает эту гипотезу [23].

На сегодняшний день не выявлено каких-либо конкретных экологических факторов, которые можно было бы связать с увеличением риска развития ЗТО. Возможно, это связано с тем, что этот фактор не является облигатным и легко устраним. Предварительные данные о роли агентов окружающей среды по сей день на стадии обсуждения.

Связь трофобластической болезни с группой крови, что не является общепризнанным фактором, существует только для ХК, но не для ПЗ, в качестве примера можно привести I (0) группу крови матери и II (A) группу крови отца, или I (0) группу крови отца и II (A) группу крови матери. Также не существует особенностей распределения по группам крови детей, рожденных при беременностях, осложнившихся ХК. Также не существует особенностей распределения по антигенам HLA у женщин с ХК и их половых партнеров [24].

Несмотря на многочисленные данные, касающиеся негативных последствий табакокурения, включая пассивное курение, на увеличение риска рождения больных и недоношенных детей, существует сравнительно мало работ, посвященных риску развития ЗТО вследствие наличия у женщины вредных привычек и в частности курения табака. F. Parazzini и коллеги [114] обнаружили, что курение сигарет повышает риск развития ПЗ. У женщин, которые курили более 15 сигарет в день, относительный риск развития ПЗ был равен 2.6, по сравнению с 2.2 таковым у женщин, куривших менее 15 сигарет в день. Однако R.S. Berkowitz не обнаружил подобной связи в своей работе [19]. С. La Vecchia высказал предположение о том, что продолжительность курения также может иметь влияние на развитие ЗТО [77]. Предполагая относительный риск у женщин, которые никогда не курили, равен 1.0, у женщин, куривших в течение 5 лет, риск развития ПЗ был равен уже 1.3, в сравнении с 2.3 у женщин, которые курили 5-9 лет и 4.2 у курящих в течение 10 или более лет. Однако, в ряде других

исследований, посвященных курению сигарет до, во время или после беременности, четкой связи не было найдено [150, 91, 23, 19].

Прием оральных контрацептивов так же может влиять на повышение риска развития ЗТО. Так, например, в Китае, было высказано предположение о том, что прием оральных контрацептивов в прошлом, может повлечь за собой повышение риска развития ПЗ. Относительный риск 4-хлетнего приема гормональных препаратов составил 2.6, с тенденцией к его увеличению с каждым последующим годом [23]. Эти результаты подтверждает в своем исследовании J.R. Palmer, который отметил 6-тикратное увеличение риска развития ХК у женщин, принимавших оральные контрацептивы в течение 5 лет и более [107, 108].

Трофобластическая болезнь – заболевание женщин молодого детородного возраста. По данным отечественной и зарубежной литературы сложилось единое мнение, что возраст пациенток с трофобластической болезнью определяется началом половой жизни, ее продолжительностью и существующей вероятностью зачатия. Так, с угасанием репродуктивной функции у женщин, имевших в прошлом беременности, риск развития хориокарциномы, хотя и резко снижается, полностью не исчезает даже во время менопаузы. Несмотря на то, что заболевание встречается на протяжении всей активной жизни женщины, от 15 до 75 лет, мнение большинства авторов едино: трофобластическая болезнь – удел молодого возраста. Однако ХК может развиваться и у пожилых женщин [113].

Разноречивые мнения высказываются по вопросу о том, в каком возрасте возникновение пузырного заноса потенциально опаснее в отношении развития злокачественных форм опухолей трофобласта. Ряд авторов отмечают, что ХК после пузырного заноса у женщин старше 40 лет развивается почти в 3 раза чаще, чем у женщин моложе 30 лет. Из наблюдений, проведенных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России следует, что вероятность прогрессирования заболевания в значительной степени увеличивается, если пузырный занос возникает у женщин старше 40 лет – 51,4%, а у женщин моложе 40 лет – 37%. Неоднозначны также сведения о том, при

какой по счету беременности выше риск возникновения пузырного заноса и других форм трофобластической опухоли. Некоторые авторы отмечают, что среди больных пузырным заносом до 40% составляют первобеременные женщины. Однако, больше данных о возникновении этой патологии при повторных беременностях [1].

При изучении особенностей менструальной функции у больных с различными исходами заболевания после удаления пузырного заноса установлено, что прогрессирование ТБ происходило чаще у больных с поздним менархе (53,7%), по сравнению с больными, у которых оно наступало своевременно и рано. На основании этих данных можно сделать вывод о том, что возникновение пузырного заноса у женщин, у которых менструации появились поздно – в возрасте 16 лет и старше, является прогностически неблагоприятным признаком, так как у них чаще развиваются злокачественные формы трофобластической болезни [113].

При изучении влияния исхода предшествующей беременности на клиническое течение заболевания после удаления пузырного заноса установлено, что при завершении беременности родами злокачественные опухоли трофобласта развивались у 53,1% больных. В тех же случаях, когда пузырному заносу предшествовали аборты, прогрессирование заболевания наблюдалось у 35,4% больных. Таким образом, злокачественные формы трофобластической болезни чаще развивались у больных, у которых пузырному заносу предшествовали роды. При анализе результатов наблюдений различных зарубежных авторов отмечена существенная особенность данного заболевания, которая была подтверждена данными, полученными в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России: злокачественным формам опухолей трофобласта чаще всего предшествуют роды. Следовательно, наличие родов в анамнезе, предшествующих развитию трофобластических опухолей, следует считать неблагоприятным фактором [114, 3].

Особенностью всех трофобластических опухолей является выраженная тенденция к метастазированию, что подтверждает целесообразность

объединения их под общим названием «трофобластическая болезнь». Склонность к метастазированию наиболее выражена при ХК, но свойственна и пузырьному заносу, хотя и в значительно меньшей степени. Метастазирование обусловлено свойствами трофобластических клеток: способностью разрушать кровеносные сосуды (прежде всего матки), проникать в них, циркулировать с током крови и оседать в различных органах, в первую очередь в легких [83, 12, 29]. Факт циркуляции в крови трофобластических элементов сам по себе не является доказательством злокачественности, так как известно, что при нормальной беременности и после родов эмболы трофобласта в сосудах легких обнаруживают у 43% и даже 80% (по данным аутопсий).

Биологические свойства организма таковы, что после удаления пузырьного заноса метастазы исчезают иногда без лечения [61, 48]. Для трофобластических опухолей, особенно для ХК, характерно множественное поражение метастазами различных органов, но чаще всего поражаются легкие. Далее по частоте поражения следует головной мозг, метастазирование в головной мозг значительно ухудшает прогноз. Описаны также редкие локализации метастазов хориокарциномы: в печени, селезенке [47, 64, 25], почке [120, 30, 96, 34], лимфатических узлах, надпочечниках, большом сальнике, молочной железе, костном мозге, костях, коже [26, 7]. Метастазы в коже, по данным некоторых авторов, являются самым неблагоприятным признаком в отношении прогноза [4, 5]. Метастазы выявляются как первично, при обнаружении опухоли в матке, так и без первичного очага. Метастатическое поражение легких при хориокарциноме у 37,7% наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России больных было установлено при рентгенологическом исследовании и данных КТ в связи с выявлением первичной опухоли в матке.

Образование лютеиновых кист яичников при ТБ встречается почти у 50% больных. При сравнении частоты возникновения лютеиновых кист у больных с различными исходами заболевания было установлено, что из больных, имевших лютеиновые кисты яичников, прогрессирование заболевания наблюдалось у 49,4%, а из тех, у кого лютеиновых кист не было, только у 36,9%. Автор делает

вывод о том, что наличие лютеиновых кист у больных с пузырным заносом, является неблагоприятным прогностическим признаком [1].

В последние годы в литературе все чаще появляются данные, свидетельствующие о присутствии генетического фактора в развитии хориокарциномы.

Семейное предрасположение к возникновению трофобластической болезни является достаточно редким наблюдением. Первое в истории описание семейных пузырных заносов появилось в 1980 г., когда были описаны 3 индийских семьи, где у родственниц женского пола не возникало нормальных беременностей [10]. Также, описана ливийская семья, в которой две родные сестры имели пузырный занос [129, 145], а также немецкая семья, в которой три родных сестры страдали трофобластической болезнью [68, 67]. При этом большинство заболевших женщин имели несколько последовательных пузырных заносов и очень небольшое число нормальных беременностей.

M.N. Helwani с соавторами в 1999 г. опубликовали данные о том, что семейные пузырные заносы, морфологически полные, имели присутствие генетического материала от обоих родителей и являлись диплоидными [57]. Картина наследования в этих семьях позволяет предположить аутосомно-рецессивное состояние, предрасполагающее заболевших женщин к пузырным заносам. Так как пузырный занос с присутствием генетического материала от обоих родителей морфологически не отличим от пузырного заноса, обусловленного патологическим геномным импринтингом, то у этих женщин, вероятно, произошла мутация гена, вовлеченного в регуляцию импринтинга в яйцеклетке или зиготе.

Геномное сканирование двух семей дало возможность M.N. Helwani определить этот ген семейного пузырного заноса в карте генома человека до 15,2 сМ-интервала 19q13.3-q13.4, что было последовательно подтверждено A. Sensi [128]. Специфический ген, способствующий семейному пузырному заносу, еще должен быть идентифицирован. Кроме того, продемонстрировано, что рецидивные, полные пузырные заносы также могут иметь происхождение от

обоих родителей. Эти женщины, возможно, также могут иметь семейные пузырьные заносы.

В тех случаях, когда хориокарцинома развивается после нормальных срочных родов, многие считают, что трофобласт, из которого развивается злокачественная опухоль, является диплоидным и гетерозиготным генетическим вкладом от каждого из родителей. Беременности, после которых возникла хориокарцинома, заканчиваются рождением равного числа плодов женского и мужского пола. Следовательно, ХК может развиваться при полном пузырном заносе из-за андрогенного диплоидного продукта зачатия или из нормальной диплоидной беременности любого пола.

Уровень β -ХГЧ в сыворотке крови является не только важной частью правильной диагностики, но и значимым фактором прогноза.

В норме хорионический гонадотропин образуется в синцитотрофобластических клетках плаценты, что обуславливает высокий уровень гормона у беременных. При этом первый триместр – период формирования, развития и прикрепления плаценты – характеризуется прогрессивным ростом уровня ХГ, а концу первого триместра (11-12 недель) отмечается постепенное его снижение. Период полужизни гормона в сыворотке крови после родов составляет 18-24 часа, после аборта – в первые 2 дня – 0,63 суток, в последующие 14 дней – 3,86 суток. Известно, что любое повышение уровня ХГ, не связанное с развивающейся беременностью, свидетельствует о возникновении трофобластической опухоли. Исключения составляют наблюдения, связанные с развитием герминогенных опухолей яичников. Диагностическая чувствительность определения уровня β -ХГ в сыворотке крови при трофобластической болезни близка к 100% [74].

Особый интерес для клиницистов представляет наличие ХГ в спинномозговой жидкости у больных с церебральными метастазами. Несмотря на то, что уровень ХГ в сыворотке крови является признанным и универсальным показателем эффективности лечения, уровень его в ликворе у больных с поражением головного мозга, как правило, не оценивается. В современной

научной литературе данный вопрос освещен не достаточно полно, ограниченное количество публикаций на эту тему, свидетельствует об интересе у специалистов к этой теме, как к перспективному способу оценки эффективности лечения больных диссеминированными формами трофобластической болезни с поражением ЦНС. В норме уровень ХГ в ликворе должен быть в 100 раз ниже концентрации его в сыворотке крови за счет наличия гемато-энцефалического барьера. При поражении ЦНС эти границы меняются и ХГ свободно поступает в ликвор. Так, например, в исследовании японских ученых Токийского университета на 54 больных показано, что наличие низкого или даже нормального уровня ХГ в сыворотке крови больной с метастазами опухоли в головном мозге, не является абсолютным признаком излеченности. Из 54 пациенток, включенных в исследование, у 11 уровень ХГ в ликворе не был повышен. У 43 из них уровень ХГ в спинномозговой жидкости был либо равен его значению в сыворотке, либо был выше. В ходе лечения стандартными режимами ХГ уровни гормона равномерно снижались, но следует отметить, что уровень ХГ в ликворе не был значительно ниже его уровня в сыворотке крови. При этом отмечалось, что при снижении уровня ХГ в сыворотке крови до нормальных значений, его уровень оставался повышенным в спинномозговой жидкости в 27 из 43 случаев (63%) [130]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что повышение уровня ХГ в ликворе у больной с метастазами в головном мозге, получившей стандартное лечение и считающейся излеченной, при нормальных показателях ХГ в сыворотке, может говорить о развитии рецидива заболевания.

Плацентарный лактоген представляет собой полипептидный гормон. В литературе для ПЛ используются различные синонимы: хориомаммотропин, хорионический соматомаммотропин, хорионический лактосоматотропный гормон. В сыворотке мужчин и небеременных женщин ПЛ не определяется. В сыворотке беременных женщин ПЛ появляется на 5 неделе после оплодотворения, достигая максимума (6-10мкг/мл) в конце беременности.

Повышенный уровень гормона отмечается также при опухолях трофобласта. Период биологический полужизни составляет 10-30 минут.

Определение сывороточного ПЛ может иметь значение в диагностике трофобластических опухолей. Так, при пузырьном заносе наблюдается повышенный уровень ПЛ, который коррелирует со сроком гестации, но уступает соответствующим значениям гормона при нормальной беременности [78, 125]. В связи с этим, считается, что низкий уровень ПЛ при сроке беременности 8 недель характерен для пузырьного заноса.

В отношении хориокарциномы ПЛ оказался не информативным. В отличие от ХГ, уровни ПЛ у пациенток с пузырьным заносом, трансформированным в хориокарциному, не отличались от тех, у которых она не развилась. Более того, показано, что дифференцировка трофобластических клеток в сторону хориокарциномы сопровождается резким уменьшением количества клеток, экспрессирующих ПЛ. В результате, при хориокарциноме наблюдаются очень низкие уровни ПЛ в сыворотке крови, и, напротив, высокие уровни ХГ.

В настоящее время лечение трофобластических неоплазий стандартизовано. Более чем 40-летний мировой опыт планирования химиотерапии в зависимости от группы риска возникновения резистентности опухоли у больных ТН показал превосходные результаты: высокую эффективность терапии I линии, позволяющую достичь высокой выживаемости больных (100% – с низким риском и 90% и более больных с высоким риском). Высокая эффективность стандартных режимов химиотерапии I линии позволяет излечить большинство больных без дополнительных методов. К сожалению, часть больных не может быть излечена только при проведении химиотерапии I линии в связи с возникновением у них лекарственной резистентности опухоли. Существующие стандартные режимы химиотерапии II линии (для лечения больных с резистентной ТО) сегодня позволяют достичь полного излечения пациенток с низким риском резистентности. Но, несмотря на то, что большинство больных из группы высокого риска при возникновении резистентности опухоли излечиваются с помощью стандартной химиотерапии II

линии, у части из них не наступает ремиссия. Эти пациентки имеют наиболее неблагоприятный прогноз и высокую летальность. Поэтому основной проблемой клиницистов является разработка новых высокоэффективных и менее токсичных режимов химиотерапии резистентной опухоли, поиск путей снижения частоты резистентности ТН, основанных на изучении молекулярно-биологических особенностей ТО и стандартизации лечения ТО [95]. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России является ведущей клиникой России по лечению трофобластических опухолей. В 1996 году в отделении гинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России принципиально пересмотрена тактика обследования и лечения больных ТН в соответствии с мировыми стандартами. 25-летний опыт современного ведения больных ТБ показал возможность значительно улучшить результаты лечения прежних лет. Так, внедрение в клиническую практику современных режимов химиотерапии впервые позволило достичь 100% излечения больных с низким риском резистентности I-III стадией болезни только с помощью лекарственной терапии (в ретроспективной группе с 1982 г. по март 1996 г. выживаемость – 91%, частота резистентности 34%, гистерэктомии – 45%) и 92% выживаемости больных с высоким риском резистентности ТО (в группе сравнения выживаемость составила 55%, частота резистентности – 62%). В результате стандартизации лечения на 20,4% возросло число излеченных больных, сократилась частота развития резистентности опухоли в 3 раза (с 45,3 до 14,7%), летальность – в 8 раз, а частота гистерэктомии у молодых женщин – в 10 раз (с 32 до 3%). Средняя продолжительность лечения сократилась в 2-2,5 раза. Впервые в истории отечественной онкологии излечено 97% больных ЗТО с сохранением молодым женщинам репродуктивной функции [2].

К сожалению, до сих пор имеет место поздняя диагностика болезни; по-прежнему распространена гистерэктомия в лечении пациенток ЗТО, но, все же, самый прогностически неблагоприятный фактор – это неадекватная химиотерапия с применением устаревших режимов. Все это способствует

ухудшению течения болезни, развитию резистентности опухоли и гибели молодых, потенциально излечимых, женщин [5].

Так же следует обратить внимание на одну особенность, встречающуюся в отечественной практике – ошибки в диагностике ЗТО, нередко ведущие к постановке неверного диагноза и определяющие неправильную тактику лечения больных. Так, в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1996 г. по 2013 г. подверглись лечению 345 больных с диагнозом злокачественная трофобластическая опухоль. У 86 (28%) больных обращению в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России предшествовали различные диагностические ошибки. По результатам пересмотра гистологических препаратов морфологические ошибки установлены в 37 (12%) наблюдений. Так, в 2-х наблюдениях по поводу «рака легкого» пациенткам выполнены лобэктомии легкого и пульмонэктомия. Обе больные поступили в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с массивной диссеминацией опухоли и метастазами в головном мозге. Одну из них вылечить не удалось. В 28 наблюдениях трофобластическая опухоль матки расценивалась как неразвивающаяся беременность, в 4-х наблюдениях – как трубная беременность (выполнена тубэктомия), в 2-х наблюдениях – как шейная беременность (выполнена гистерэктомия), в одном наблюдении – как рак почки (нефрэктомия).

Огромное разнообразие клинических ошибок привело к серьезным последствиям для больных. Наиболее часто устанавливался ошибочный диагноз дисфункциональное маточное кровотечение (29 наблюдений), проводилось длительное неэффективное лечение, в некоторых случаях приводившее к кровотечению и хирургическим вмешательствам (гистерэктомия у молодых женщин).

Среди тактических ошибок врачей можно выделить следующие:

- 1) при длительных дисфункциональных маточных кровотечениях никогда не определяется уровень ХГ в крови у пациенток в репродуктивном возрасте;

2) не контролируется уровень ХГ ни после родов, ни после абортов, после эктопической беременности у женщин с нарушением менструального цикла;

3) выявление опухолевых образований в паренхиматозных органах (печень, почки, легкие, селезенка и др.), в головном мозге у молодых женщин никогда не сопровождается исследованием уровня ХГ;

4) нередко гистерэктомия рассматривается как основной метод остановки кровотечения у женщин репродуктивного возраста.

Однако наиболее грозным фактором является проведение нестандартной химиотерапии. В исследовании, проведенном в гинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, каждая пятая пациентка до обращения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России подверглась нестандартному лечению, которое оказалось неэффективным. В результате все эти пациентки вынуждены были получать комбинированную химиотерапию, сопровождающуюся значительной токсичностью и меньшей эффективностью в сравнении с первичными больными. Так, 63% больных с развившейся резистентностью опухоли ранее получали нестандартную химиотерапию, 58% из них потребовалось комбинированное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (более 2-х линий химиотерапии, хирургическое удаление резистентных очагов, лучевая терапия и радиохирurgia). В результате в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России излечены все первичные больные, независимо от стадии; 7 из 8 больных с летальным исходом ранее подвергались нестандартному противоопухолевому лечению.

Подводя итог, следует выделить наиболее важные последствия ошибок в диагностике и лечении ЗТО: неоправданная гибель молодых женщин от потенциально излечимой болезни, потеря репродуктивной возможности (физические и социальные проблемы), инвалидизация молодых пациенток в связи с резекцией, удалением паренхиматозных органов, увеличение потребности в комбинированной химиотерапии, увеличение частоты

резистентности опухоли, проведение высокодозной химиотерапии, сопровождающейся высокой гематологической, неврологической токсичностью, инфекционными осложнениями, осложнения при высокодозной химиотерапии требуют длительного применения Г-КСФ, сопутствующей антибактериальной терапии, трансфузии компонентов крови, длительное лечение этопозидом рискованно для возникновения лейкоза в будущем, при резистентности опухоли у больных с высоким риском чаще требуется комбинированное лечение с хирургическим этапом, радиотерапией или радиохирургией, столь сложное лечение сопровождается значительными физическими, экономическими и моральными затратами не только пациентки, но и большого коллектива высококлассных специалистов нашей клиники [2].

Таким образом, изучение различных факторов, определяющих прогноз трофобластической болезни, анализ как положительного, так и отрицательного опыта лечения больных ЗТО, поиск ранних критериев резистентности опухоли позволит оптимизировать в будущем лечение больных и улучшить его результаты.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе проведен анализ ретроспективного материала (стационарных и амбулаторных медицинских карт) 233 больных злокачественными трофобластическими опухолями (ЗТО), получавших лечение в стационаре ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также амбулаторно, в поликлинике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, в период с 1996 г. по 2011 г. 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, 2000 г.:

– плато или увеличение уровня β -ХГ в сыворотке крови после удаления 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.), (см. приложение 1).

Стадирование опухолевого процесса проводилось в соответствии с клинической классификацией FIGO, ВОЗ (2000 г.) и классификацией по факторам риска резистентности опухоли (см. приложение 2).

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 г.

Режимы стандартной химиотерапии I линии приведены в приложении 4.

В процессе лечения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 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 так же, определялась группа риска резистентности (пересчет баллов) и планировалась ХТ II линии.

Химиотерапия II линии (стандартные режимы) приведена в приложении 4.

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

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 следующие 63 признака (факторы прогноза): возраст больной (годы), возраст менархе (годы), беременности (количество), интервал от последней беременности, предшествующей ТО (месяцы), исход предшествующей настоящему заболеванию беременности, исходный уровень ХГ сыворотки (число), размер первичной опухоли матки, метастазы во влагалище, максимальный размер метастазов во влагалище (см), метастазы в яичниках (см), максимальный размер метастазов в яичниках (см), метастазы в параметриях, максимальный размер метастазов в параметриях (см), метастазы в печени, максимальный размер метастазов в печени, метастазы в легких, максимальный размер метастазов в легких, количество метастазов в легких (число), количество метастазов в печени, метастазы в ЖКТ, максимальный размер метастазов в ЖКТ, метастазы в селезенке, максимальный размер метастазов в селезенке, количество метастазов в селезенке, метастазы в почке, максимальный размер метастазов в почке, метастазы в забрюшинной клетчатке, количество метастазов в забрюшинной клетчатке, максимальный размер метастазов в забрюшинной клетчатке, метастазы в головном мозге, количество метастазов в головной мозге, максимальный размер метастазов в головном, спинном мозге (см), перифокальный отек (головной мозг), кровоизлияние (головной мозг), неврологический дефицит, соотношение уровней ХГ в ликворе и сыворотке крови, локализация метастазов в ЦНС, РКТ (МРТ) признаки смещения срединных структур мозга, метастазы в мягких тканях, коже, максимальный размер (см), маточное кровотечение из опухоли, внутреннее кровотечение из опухоли, общее количество метастазов, количество пораженных органов, риск

возникновения резистентности (количество баллов), стадия FIGO, хирургическое вмешательство до обращения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, объем хирургического вмешательства, интервал от хирургического вмешательства до начала химиотерапии в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (месяцы), нестандартная ХТ до обращения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, количество примененных нестандартных противоопухолевых препаратов (число), примененные препараты в нестандартной ХТ, продолжительность нестандартного лечения (месяцы), гистологическая форма опухоли, химиотерапия I линии в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, количество курсов до маркерной ремиссии, количество курсов до резистентности, динамика снижения уровня ХГ в процессе 1 линии (% за первые 4 недели), динамика снижения уровня ХГ в процессе 1 линии ХТ (% за первые 8 недель), динамика снижения уровня ХГ в процессе 1 линии ХТ (% за первые 12 недель), максимальное снижение уровня ХГ в процессе ХТ 1 линии (цифра, промилле), осложнения ХТ 1 линии, требующие отсрочки лечения более чем на 3 дня.

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

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере с использованием программы STATISTIKA7 (США).

Для обработки материала был составлен кодификатор, содержащий 63 приведенных выше признака, которые включали несколько градаций. Достоверность выявленных различий рассчитывалась по критерию Стьюдента. Достоверными считались различия с вероятностью не менее 95%, т. е. $p < 0,05$.

В определении прогноза использовались программы однофакторного и многофакторного анализа медико-биологической статистики «АСТА», разработанной в лаборатории медицинской кибернетики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. На первом этапе работы был

проведен однофакторный анализ влияния различных клинико-морфологических признаков на прогноз больных злокачественными трофобластическими опухолями. После выделения наиболее прогностически значимых признаков, были сформированы группы признаков с наиболее информативным прогностическим значением, что и послужило базой для проведения многофакторного анализа.

Для проверки достоверности различий признаков в группах использовались тесты χ -квадрат и точный критерий Фишера.

Чувствительность метода составила 78,2%, специфичность – 81,8%, точность – 78,7%.

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

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. 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.

Возрастные группы больных представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение больных ЗТО по возрасту, n = 268.

Возраст больных, годы	< 20	21 – 25	26 – 30	31 – 35	36 – 40	>40
Количество больных, n (%)	16 (5,9%)	58 (21,7%)	61 (22,6%)	54 (20,3%)	32 (11,9%)	47 (17,6%)

Как видно из таблицы ЗТО чаще всего выявлялась у пациенток в возрасте от 21 до 35 лет. Вторая по распространенности группа больных – это пациентки в возрасте 40 лет и старше. Реже всего диагноз ЗТО был установлен у больных моложе 20 лет.

Изучен гинекологический анамнез больных, вошедших в исследование.

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. Пациентки, перенесшие повторные частичные и полные пузырные заносы в настоящем исследовании не выявлены (таблица 4).

Таблица 4 – Исход предшествующей ЗТО беременности, n = 268.

Исход беременности	Частота встречаемости, абс., (%)
ППЗ	147 (54,8%)
ЧПЗ	16 (6%)
Роды	28 (10,4%)

Искусственный аборт	57 (21,3%)
Самопроизвольный аборт	15 (5,6%)
Эктопическая беременность	4 (1,5%)
ЭКО	1 (0,4%)

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 5:

Таблица 5 – 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 исследовался в последние годы у всех первичных пациенток. Всего за период с 2011 г. по 2013 г. 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. Однако у всех больных ПЛ определялся в сыворотке крови, в 33 из 35 наблюдений его уровень оказался в пределах 0,02 – 0,04 мкг/мл. В 2-х наблюдениях уровень ПЛ исходно был 0,2 – 0,4 мкг/мл, при этом уровень β -ХГЧ определялся в значении менее 35 мМЕ/мл. Кроме этого, уровень плацентарного лактогена мы определяли дополнительно у больных с нетипичным течением болезни: при резистентности ЗТО и рецидивах. Анализ результатов показал следующее.

Таблица 6 – Уровень плацентарного лактогена у больных с нетипичным течением ЗТО

Количество наблюдений	Исходный уровень		Резистентность опухоли		Рецидив ЗТО		Особенности ЗТО
	ПЛ	ХГ	ПЛ	ХГ	ПЛ	ХГ	
N = 33	0,02	>102	-	-	-	-	-
N = 2	0,2 – 0,4	<35	-	-	-	-	*2 пациентки с ТОПЛ
N = 4	-	-	-	-	0,01 – 0,04	>102	*3 пациентки с ЭТО
N = 2	-	-	-	-	0,2 – 0,4	1 >102 1 <105	*1 пациентка с ТОПЛ
N = 35	-	-	0,01 – 0,04	>102	-	-	
$\Sigma = 76$							

* – пациенткам выполнено хирургическое удаление опухоли в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Как видно из таблицы 6, в 3-х из 4-х наблюдений с повышенным уровнем ПЛ у больных диагностирована ТОПЛ после удаления опухоли. При резистентности опухоли дополнительной информативности от исследования уровня ПЛ получено не было. В большинстве наблюдений при ЗТО определяется повышенный уровень ХГ и лишь в 3-х наблюдениях уровень ХГ был невысоким и повышен уровень ПЛ. Таким образом, в 3-х наблюдениях с помощью определения уровня ПЛ удалось предположить ТОПЛ и, выполнив хирургическое удаление опухоли, излечить больных. 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 (таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика опухолевого поражения матки, n = 268.

	0 (опухоль в полости матки не определяется + состояние после гистерэктомии)	Размер опухоли в матке, см					
		0,5 – 3,0	3,1 – 5,0	5,1 – 7,0	7,1 – 9,0	9,1 – 11,0	>11
Количество наблюдений, абс., (%)	86 (32,1%)	96 (35,8%)	44 (16,4%)	31 (11,6%)	7 (2,5%)	2 (0,8%)	2 (0,8%)

Такими образом, из представленной таблицы видно, что в большинстве наблюдений размер первичной опухоли в матке определялся в размерах, не превышающих 3 см. В 86 (32,1%) наблюдениях опухоль в матке не определялась, либо больной была выполнена гистерэктомия в стационаре по месту жительства.

Локализация и количество метастазов злокачественной трофобластической опухоли представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Локализация метастазов трофобластической опухоли (метастатическое поражение нескольких органов, n = 44), n = 130.

Локализация метастазов	Частота встречаемости, абс., (%)
Влагалище	11 (8,5%)
Яичники	4 (3,0%)
Параметрии	1 (0,8%)
Печень	11 (8,5%)
Легкие	
– изолированные метастазы	70 (53,8%)
– в сочетании с метастазами других локализаций	44 (33,8%)
– всего поражение легких	114 (87,7%)
ЖКТ	1 (0,8%)
Селезенка	4 (3,0%)
Почки	5 (3,8%)
Забрюшинная клетчатка	7 (5,4%)
ЦНС	12 (9,2%)
Поджелудочная железа	2 (1,5%)
Кожа и мягкие ткани	2 (1,5%)

Размер метастазов во влагалище варьировал от 0,4 см – до 6 см. Средний размер составил 3,3 см.

Минимальный размер метастазов в яичниках составил 1,3 см, максимальный – 13 см.

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

Данные о метастатическом поражении легких представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Характеристика изолированного метастатического поражения легких, n = 70.

Число метастазов	1 – 2	2 – 5	>6
Количество наблюдений, абс., (%)	23 (32,9%)	45 (64,3%)	2 (2,9%)

Размеры метастазов в легких варьировали от 0,2 см до 12,0 см. Данные о размерах метастазов в легких, выявленных при первичном обследовании больных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Размеры метастазов в легких, n = 70.

Размер метастазов, см	<0,5	0,5 – 1,0	1,1 – 2,0	2,1 – 3,0	3,1 – 4,0	>4,0
Число наблюдений, n (%)	9 (12,9%)	17 (24,3%)	20 (28,6%)	12 (17,1%)	1 (1,4%)	11 (15,7%)

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 11 и 12.

Таблица 11 – 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 12 – 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.

В таблице 13 представлены данные о локализации метастазов в ЦНС.

Таблица 13 – Локализация метастазов ЗТО в ЦНС, n = 12.

Локализация метастазов в ЦНС	Число наблюдений, абс., (%)
оболочки мозга	5 (42%)
супратенториальные	2 (17%)
мозжечок, ствол	1 (8%)
желудочки мозга	3 (25%)
метастазы в спинном мозге	1 (8%)

Данные о размерах метастазов в ЦНС у больных ЗТО представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Размеры метастазов в головном мозге, n = 12.

Размер метастазов, см	0,2 – 0,5	0,6 – 1,0	1,1 – 2,0	>2,0
Число наблюдений, абс., (%)	2 (16,7%)	0	7 (58,3%)	3 (25%)

Как видно из приведенной таблицы, 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. В настоящем исследовании получены следующие данные: из 16 пациенток, включенных в исследование, у 2 было отмечено повышенные

значения соотношения уровня ХГ в ликворе и в сыворотке крови – 1:10, а у 14 оно оказалось нормальным – 1:100.

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 15).

Таблица 15 – 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. (см. приложение 2). Распределение больных по морфологическим формам было следующим (таблица 16).

Таблица 16 – 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. Показания к хирургическим вмешательствам, а так же объемы операций отражены в таблице 17.

Таблица 17 – Хирургические вмешательства у больных ЗТО, предшествовавшие началу стандартной ХТ в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, n = 49.

Показания к хирургическому вмешательству	Число наблюдений, абс., (%)	Объем операции
Кровотечение	28 (57,2%)	Экстирпация матки с/без придатков, НАМ с/без придатков
Перфорация полого органа (матка, кишечная трубка, включая свищи всех локализаций)	8 (16,3%)	Операции различного объема по восстановлению целостности полого органа
Ошибки в диагностике	13 (26,5%)	Спленэктомия, лобэктомия легкого, резекция печени, трепанация черепа, пульмонэктомия, нефрэктомия

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. Данные о примененной в процессе лечения больных ЗТО нестандартной ХТ, а так же, о применении препаратов платины представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Характеристика нестандартной ХТ, предшествующей лечению в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, у больных ЗТО, n = 46.

Количество препаратов	1 препарат	2 препарата	3 препарата	4 и более препаратов	Использование производных платины
Число наблюдений, абс., (%)	6 (13,0%)	14 (30,4%)	8 (17,4%)	13 (28,2%)	5 (11,0%)

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

Данные о времени от постановки диагноза до начала проведения стандартной ХТ в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России приведены в таблице 19.

Таблица 19 – Время (мес.) отсрочки стандартной ХТ в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России у больных, подвергшихся нестандартной ХТ в других лечебных учреждениях, n = 46.

Время до начала лечения в НМИЦ (мес.)	0,5 – 1	1 – 2	2 – 3	3 – 6	7 – 9	10 – 11
Число наблюдений, абс., (%)	4 (8,7%)	16 (34,8%)	12 (26,1%)	6 (13%)	2 (4,4%)	6 (13%)

Распределение больных в соответствии со стадией FIGO представлено в таблице 20.

Таблица 20 – 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%)

3.2. 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 в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 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 на прогноз заболевания, таблица 21.

Таблица 21 – Исход предшествующей развитию ЗТО беременности, n = 268.

Исход предшествующей настоящему заболеванию беременности	Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, абс., (%), n = 233	Больные с резистентностью, абс., (%), n = 35	Коэффициент достоверности
ППЗ, n = 147	134 (91,2%)	13 (8,8%)	p<0.02
ЧПЗ, n = 16	14 (87,5%)	2 (12,5%)	0,07
Самопроизвольный аборт, n = 15	14 (93,3%)	1 (6,7%)	0,97
Медицинский аборт, n = 57	50 (87,7%)	7 (12,3%)	0,20
Роды, n = 28	18 (64,3%)	10 (35,7%)	p<0.01
Эктопическая беременность, n = 4	2 (50%)	2 (50%)	1,23
ЭКО (включая попытку), n = 1	1 (100%)	0 (0,0%)	–

Как видно из таблицы 21, лучший прогноз имел место у больных с предшествующим ЗТО ППЗ (резистентность – 8,8%). Наиболее прогностически неблагоприятными оказались эктопическая беременность и роды, как исход предшествующей ЗТО беременности (резистентность составила 50% и 35,7%).

Также в нашей работе было оценено влияние гистологического варианта ЗТО на частоту развития резистентности. Данные представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Зависимость частоты резистентности ЗТО от гистологического варианта опухоли, n = 268.

Гистологическая форма опухоли, n = 268	Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, абс., (%), n= 233	Больные с резистентностью, абс., (%), n = 35	Коэффициент достоверности
ППЗ, n = 129	125 (96,9%)	4 (3,1%)	p<0.0001
ЧПЗ, n = 18	16 (88,9%)	2 (11,1%)	0,41
ИПЗ, n = 9	9 (100%)	0 (0%)	3,05

Продолжение таблицы 22

ХК, n = 58	50 (86,2%)	8 (13,8%)	1,33
ТОПЛ, n = 11	4 (36,4%)	7 (63,6%)	p<0.001
ЭТО, n = 9	3 (33,3%)	6 (66,7%)	p<0.01
Верификации нет, n = 34	24 (70,6%)	10 (29,4%)	p<0.02

Как видно из таблицы 22, выше всего частота резистентности была в группах с редкими гистологическими вариантами ЗТО. Так, при ТОПЛ частота резистентности составила 63,6%, при ЭТО – 66,7%. При более распространенных вариантах ЗТО (ИПЗ, хориокарцинома), частота ремиссии составляла более 85%.

Изучение длительности анамнеза болезни показало, что чем больше временной промежуток между последней беременностью и развитием трофобластической болезни, тем хуже ее течение и прогноз (таблица 23).

Таблица 23 – Зависимость прогноза ЗТО от длительности анамнеза болезни, n = 268.

Длительность анамнеза	Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, n = 233	Больные с резистентностью, n = 35	Коэффициент достоверности
– до 1 месяца, n = 100	81 (81%)	19 (19%)	p<0.02
1,1 – 2 месяца, n = 86	83 (96,5%)	3 (3,5%)	p<0.0001
2,1 – 6 месяцев, n = 57	51 (89,5%)	6 (10,5%)	0,69
– более 6 месяцев, n = 25	18 (72%)	7 (28%)	p<0.07

Анализ показал, что с увеличением интервала от последней беременности до диагностики ЗТО, возрастает и частота резистентности. Наиболее наглядно это видно в таблице 24.

Таблица 24 – Зависимость прогноза ЗТО от длительности анамнеза болезни, n = 268.

Длительность анамнеза	Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, n = 233	Больные с резистентностью, n = 35	Коэффициент достоверности
Менее 6 месяцев, n = 243	215 (88,5%)	28 (11,5%)	p<0.0001
6 месяцев и более, n = 25	18 (72%)	7 (28%)	p<0.01

Таким образом, можно считать интервал 6 месяцев – 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. В зависимости от размеров первичной опухоли в матке, получены следующие данные частоты резистентности (таблица 25).

Таблица 25 – Зависимость частоты резистентности ЗТО от размера первичного очага в матке, n = 138.

Размер первичной опухоли, n = 138	Больные, излеченные при помощи ХТ I линии, n = 127	Больные с резистентностью, n = 11	Коэффициент достоверности
Расширение маточных сосудов (опухоли нет), n = 62	61 (98,4%)	1 (1,6%)	p<0.001
0 – 2 см, n = 33	31 (93,9%)	2 (6,1%)	p<0.001
>2 см, n = 43	35 (81,4%)	8 (18,6 %)	p<0.001

Таким образом, очевидно, с увеличением размеров первичной опухоли более 2,0 см, частота резистентности возрастает 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. Данные представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Зависимость развития резистентности опухоли от распространенности болезни в пределах малого таза, n = 16.

Локализация метастазов, n = 16	Больные, излеченные при помощи ХТ I линии, n = 15	Больные с резистентностью, n = 1	Коэффициент достоверности
Влагалище, n = 11	11 (100%)	0 (0%)	–
Яичники, n = 4	4 (100%)	0 (0%)	–
Параметрии, n = 1	0 (0%)	1 (100%)	p<0.001

Из приведенной таблицы 26 видно, что 93,8% (15 больных) со II стадией были излечены при помощи ХТ I линии, и у одной больной с метастазом опухоли в параметрии зафиксирована резистентность.

В настоящем исследовании 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, данные достоверны (таблица 27).

Таблица 27 – Зависимость частоты резистентности опухоли от наличия метастатического поражения легких, n = 268

Метастазы в легких	Больные, излеченные при помощи ХТ I, n = 233		Больные с резистентностью, n = 35		Коэффициент достоверности
	Абс. значение,	Относ. значение	Абс. значение,	Относ. значение	
Метастазы только в легких (III стадия), n = 70	57	81,4%	13	18,6%	p<0.01
Сочетанное метастатическое поражение легких и др. органов (III-IV стадии), n = 44	34	77,3%	10	22,7%	p<0.01
Метастазов нет, n = 154 (I-II стадии)	142	92,2%	12	7,8%	p<0.001

Таким образом, 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. Данные представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Влияние количества изолированных метастазов в легких на прогноз ЗТО, n = 70.

Количество метастазов в легких	Больные, излеченные при помощи ХТ I линии, n = 57		Больные с резистентностью, n = 13		Коэффициент достоверности
	Абс. значение	Относ. значение	Абс. значение	Относ. значение	
Единичный очаг, n = 17	16	94,1%	1	5,9%	3,56
2 очага, n = 8	6	75%	2	25%	3,04
3 и более очагов, n = 45	35	77,8%	10	22,2%	0,79
Всего n = 70	57	81,4%	13	18,6%	

Из таблицы 28 видно, 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.

Изучено влияние размеров метастазов в легких на прогноз болезни. Данные представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Влияние размеров метастатических очагов в легких на прогноз ЗТО, n = 70.

Размер метастазов, n = 70	Больные, излеченные при помощи ХТ I линии n = 57	Больные с резистентностью, n = 13	Коэффициент достоверности
<0,5 см, n = 9	9 (100%)	0 (0%)	p<0.05
0,5 – 1,0 см, n = 17	14 (82,4%)	3 (17,6%)	p<0.001
1,1 – 2,0 см, n = 20	15 (75%)	5 (25%)	p<0.001
2,1 – 3,0 см, n = 12	9 (75%)	3 (25%)	p<0.001
3,1 – 4,0 см, n = 1	1 (100%)	0 (0%)	–
>4,0 см, n = 11	5 (45,5%)	6 (54,5%)	p<0.02

Как видно из таблицы, наиболее благоприятное течение болезни 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.

Так, в процессе проведенного исследования были получены следующие данные, представленные в таблице 30.

Таблица 30 – Сравнительные данные частоты резистентности в зависимости от локализации опухоли, n = 208.

Органы, пораженные опухолью	Больные, излеченные при помощи ХТ I линии, абс. значение, (относ. значение %)	Больные с резистентностью, абс. значение, (относ. значение %)	Коэффициент достоверности
Очаг в матке без поражения легких, n = 138 (I стадия)	127 (92%)	11 (8%)	p<0.001
Метастазы в легких без опухолевого поражения матки, n = 39 (III стадия)	34 (87,2%)	5 (12,8%)	p<0.01
Очаг в матке + метастазы в легких, n = 31 (III стадия)	23 (74,2%)	8 (25,8%)	p<0.01

Так, из таблицы 30 видно, 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. Данные представлены в сводной таблице 31.

Таблица 31 – Зависимость частоты резистентности ЗТО от наличия сочетанного метастатического поражения органов, n = 44.

Сочетание метастатически пораженных органов, n = 44	Больные, излеченные при помощи ХТ I линии, абс. значение, (относ. значение %)	Больные с резистентностью, абс. значение, (относ. значение %)
Легкие + печень, n = 11	6 (54,5%)	5 (45,5%)
Легкие + ЖКТ, n = 1	0 (0%)	1 (100%)
Легкие + селезенка, n = 4	1 (25%)	3 (75%)
Легкие + почка, n = 5	3 (60%)	2 (40%)
Легкие + забрюш. клетчатка, n = 7	5 (71,4%)	2 (28,6%)
Легкие + ЦНС, n = 12	6 (50%)	6 (50%)
Легкие + кожа и мягк. ткани, n = 2	1 (50%)	1 (50%)
Легкие + поджелудочная железа, n = 2	0 (0%)	2 (100%)
Всего, n = 44	34 (77,3%)	10 (22,7%)

Сравнение группы больных с изолированными метастазами в легких (таблица 30) и больных с сочетанным метастазированием (таблица 31) 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. Данные, представленные в сводной таблице 32, достоверны.

Таблица 32 – Прогноз резистентности ЗТО в зависимости от локализации метастазов, n = 130.

Локализация метастазов, n = 130	Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, абс. значение, (%), n = 82	Больные с резистентностью, абс. значение, (%), n = 35	Коэффициент достоверности
Метастазы в яичниках, n = 4	4 (100%)	0 (0%)	2,01
Метастазы во влагалище, n = 11	11 (100%)	0 (0%)	1,01
Метастазы в параметриях, n = 1	0 (0%)	1 (100%)	0,72
Метастазы в ЖКТ, n = 1	0%	1 (100%)	1,01
Метастазы в легких, n = 70 (без других отдаленных метастазов)	57 (81,4%)	13 (18,6%)	1,48
Метастазы в печени, n = 11	6 (54,5%)	5 (45,5%)	1,92
Метастазы в селезенке, n = 4	1 (25%)	3 (75%)	1,71
Метастазы в почке, n = 5	3 (60%)	2 (40%)	1,13
Метастазы в забрюшинной клетчатке, n = 7	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0,99
Метастазы в ЦНС, n = 12	6 (50%)	6 (50%)	1,96
Метастазы в мягких тканях, коже, n = 2	1 (50%)	1 (50%)	1,09
Метастазы в поджелудочной железе, n = 2	0 (0%)	2 (100%)	1,01

Из приведенной таблицы 32 видно, 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. Данные о частоте резистентности ЗТО в зависимости от расположения церебральных метастазов представлены в таблице 33, данные достоверны.

Таблица 33 – Зависимость риска резистентности ЗТО от локализации метастазов в ЦНС, n = 12.

Локализация метастазов в ЦНС, n = 12	Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, абс. значение, (%), n = 6	Больные с резистентностью, абс. значение, (%), n = 6	Коэффициент достоверности
Оболочки мозга, n = 5	3 (60%)	2 (40%)	1,58
Супратенториальные, n = 2	1 (50%)	1 (50%)	0,84
Мозжечок, ствол, n = 1	0%	1 (100%)	1
Желудочки, n = 3	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0,84
Метастазы в спинном мозге, n = 1	0%	1 (100%)	0,82

Как видно на таблице 33, 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%

Так же в настоящем исследовании мы изучили влияние различных неврологических осложнений, связанных с метастатическим поражением головного мозга на прогноз болезни. Данные, представленные в таблице 34, достоверны.

Таблица 34 – Влияние неврологических нарушений, связанных с метастатическим поражением ЦНС, на прогноз, n = 12.

Нарушение со стороны ЦНС, n = 12	Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, абс. значение, (%), n = 6	Больные с резистентностью, абс. значение, (%), n = 6	Коэффициент достоверности
Перифокальный отек, n = 3	2 (66,6%)	1 (33,4%)	1,67
Кровоизлияние в головной мозг, n = 1	0 (0%)	1 (100%)	1,69
КТ-признаки смещения центральных структур, n = 5	3 (60%)	2 (40%)	1,09
Неврологический дефицит, n = 3	1 (33,3%)	2 (66,7%)	1,92

Как видно из таблицы 34, 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. Полученные данные представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Зависимость прогноза ЗТО от исходного уровня β -ХГЧ, n = 268.

Уровень маркера, мМЕ/мл, n = 268	Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, абс. значение, (%), n = 233	Больные с резистентностью, абс. значение, (%), n = 35	Коэффициент достоверности
5.1 – 100, n = 32	30 (93,8%)	2 (6,2%)	1,57
101 – 500, n = 41	33 (80,5%)	8 (19,5%)	1,15
501 – 1000, n = 26	25 (96,2%)	1 (3,8%)	2,24
1001 – 10.000, n = 57	53 (93%)	4 (7%)	0,98
10.001 – 50.000, n = 32	25 (78,1%)	7 (21,9%)	2,25
50.001 – 100.000, n = 26	22 (84,6%)	4 (15,4%)	1,98
100.001 – 300.000, n = 30	23 (76,7%)	7 (23,3%)	2,25
300.001 – 500.000, n = 13	11 (84,6%)	2 (15,4%)	1,49

501.000 – 1000.000, n = 4	4 (100%)	0 (0%)	1,15
>1000.000, n = 7	6 (85,7%)	1 (14,3%)	2,15

Как видно из таблицы 35, 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 так же в группах с низким уровнем маркера. На таблице видно, что уровень ХГ 10.000 мМЕ/мл является пороговым, выше которого частота резистентности увеличивается в среднем с 9,6% до 18%.

Таблица 36 – Зависимость прогноза ЗТО от исходного уровня β -ХГЧ, n = 268.

Уровень маркера, мМЕ/мл, n = 268	Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, абс. значение, (%), n = 233	Больные с резистентностью, абс. значение, (%), n = 35	Коэффициент достоверности
< 10.000, n = 156	141 (90,4%)	15 (9,6%)	p<0.05
>10.000, n = 112	92 (82%)	20 (18%)	P<0.05

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. Полученные данные представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Влияние предшествующего нестандартного лечения больных ЗТО на прогноз резистентности опухоли, n = 268.

Изучаемый признак	Больные, оперированные до НМИЦ, n = 49	Стандартная ХТ в НМИЦ, n = 219	Коэффициент достоверности
Распространенность опухолевого процесса:			
– I стадия	18 (36,7%)	120 (53,6%)	p<0.01
– II стадия	16 (32,7%)	0 (0%)	
– III стадия	8 (16,3%)	62 (28,8%)	
– IV стадия	7 (14,3%)	37 (17,6%)	
Больные с низким риском резистентности, n – 217	39 (18,0%)	178 (82,0%)	p<0.0001

Больные с высоким риском резистентности, n = 51	10 (19,6%)	41 (80,4%)	p<0.0001
Больные, излеченные I линией ХТ	27 (55,1%)	206 (94%)	p<0.0001
Больные, излеченные II линией ХТ	36 (73,5%)	202 (92,2%)	p<0.001
Больные, которым потребовалось > II линий ХТ	10 (20,4%)	7 (3,0%)	p<0.001
Дополнительное лечение в НМИЦ, n = 29 – хирургическое, n = 22 – ЛТ, n = 7	13 (44,8%) 8 (36,4%) 5 (71,4%)	16 (55,2%) 14 (63,6%) 2 (28,6%)	p<0.01
Излеченные в НМИЦ больные (всего 97%)	43 (16,0%)	217 (81,0%)	p<0.001
Больные с рецидивом	2 (4,1%)	4 (1,8%)	p<0.01
Больные с летальным исходом (всего 3%)	6 (12,2%)	2 (0,9%)	p<0.01

Сравнение двух групп больных демонстрирует негативные последствия хирургического вмешательства у больных ЗТО до начала стандартной ХТ. Так, при первичном обследовании в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 63% наблюдаются 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 до ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 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. Сравнение 2-х групп больных, лечение которых начато стандартной ХТ в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и больных, ранее получивших нестандартные режимы ХТ, демонстрирует крайне негативное влияние на прогноз нестандартной ХТ ЗТО в анамнезе (таблица 38).

Таблица 38 – Роль нестандартной ХТ до лечения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России у больных ЗТО, n = 46.

Признак	Нестандартная ХТ до НМИЦ, n = 46	Стандартная ХТ в НМИЦ, n = 222	Коэффициент достоверности
Начаты с низким риском, n = 217	0 (0%)	217 (100%)	p<0.0001
Начаты с высоким риском, n = 51	46 (90,2%)	5 (9,8%)	p<0.0001
Больные, излеченные I линией ХТ	27 (58,7%)	206 (92,8%)	p<0.001
Резистентность к I линии ХТ	19 (41,3%)	16 (7,2%)	p<0.0001
Больные, излеченные II линией ХТ	36 (78,3%)	202 (91,0%)	p<0.001
Больные, которым потребовалось > 2 линий ХТ	10 (21,7%)	7 (3,2%)	p<0.001
Дополнительное лечение, n = 29 – хирургическое, n = 22 – ЛТ, n = 7	13 (44,8%) 8 (36,4%) 5 (71,4%)	16 (55,2%) 14 (63,6%) 2 (28,6%)	p<0.005
Рецидивы	2 (4,3%)	4 (1,8%)	
Исход: – излечение – летальный	40 (87%) 6 (13%)	220 (99,1%) 2 (0,9%)	p<0.0001

Как видно из таблицы 38, 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.

Следует отметить, что для достижения ремиссии у больных, лечение которых начато с нестандартной ХТ, в 4 раза чаще возникает необходимость в комбинированном лечении; в 3 раза чаще выполняются хирургические вмешательства и в 10 раз чаще – дополнительная лучевая терапия.

Таблица 39 – Влияние нестандартной ХТ в анамнезе у больных ЗТО на частоту развития резистентности опухоли, n = 46.

Характеристика предшествующей нестандартной ХТ	Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, абс. значение, (%), n = 27 (58,7%)	Больные с резистентностью, абс. значение, (%), n = 19 (41,3%)	Коэффициент достоверности
Количество примененных препаратов: – 1 препарат, n = 7 – 2 препарата, n = 16 – 3 препарата, n = 9 – 4 и более препаратов, n = 14	7 (100%) 12 (75%) 4 (44,4%) 4 (28,6%)	0 (0%) 4 (25%) 5 (55,6%) 10 (71,4%)	p<0.005 p<0.005
Использование препаратов платины в схемах нестандартной ХТ, n = 6	2 (33,3%)	4 (66,7%)	
Время отсрочки стандартного лечения, n = 46 – 0,5 – 1 мес., n = 4 – 1 – 2 мес., n = 16 – 2 – 3 мес., n = 12 – 3 – 6 мес., n = 6 – 7 – 9 мес., n = 2 – 10 – 11 мес., n = 6	3 (75%) 14 (87,5%) 7 (58,3%) 1 (16,7%) 0 (0%) 1 (16,7%)	1 (25%) 2 (12,5) 5 (41,7%) 5 (83,3%) 2 (100%) 5 (83,3%)	p<0.005 p<0.005 p<0.005 p<0.005

Из таблицы 39 видно, 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 в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

3.3. 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).

Общая характеристика больных ЗТО низкого риска резистентности представлена в таблице 40.

Таблица 40 – Общая характеристика больных ЗТО низкого риска резистентности опухоли, n = 217.

Исследуемый признак	Частота встречаемости, абс., (%)
Средний возраст (годы)	31
Возраст менархе (годы)	13
Количество беременностей	3
Исход предшествующей настоящей беременности:	
ППЗ	133 (61,3%)
ЧПЗ	16 (7,4%)
Самопроизвольный аборт	9 (4,1%)
Медицинский аборт	41 (18,9%)
Роды	14 (6,4%)
Эктопическая беременность	3 (1,4%)
ЭКО	1 (0,5%)
Интервал от последней беременности, предшествующей ТО (месяцы)	
– менее 6 месяцев	201 (92,6%)
– более 6 месяцев	16 (7,4%)
Исходный уровень β -ХГЧ в сыворотке крови (мМЕ/мл)	
– 5.1 – 100, n = 32	32 (14,7%)
– 101 – 500, n = 36	36 (16,7%)
– 501 – 1000, n = 25	25 (11,5%)
– 1001 – 10.000, n = 57	57 (26,4%)
– 10.001 – 50.000, n = 9	9 (4,1%)
– 50.001 – 100.000, n = 25	25 (11,5%)
– 100.001 – 300.000, n = 24	24 (11,0%)
– 300.001 – 500.000, n = 9	9 (4,1%)

Метастазы в легких	
1. Да	63 (29%)
2. Нет	154 (71%)
Размеры опухолевого очага в матке, n = 168	
– 0,5 – 3,0 см	87 (51,8%)
– 3,1 – 5,0 см	44 (26,2%)
– 5,1 – 7,0 см	28 (16,7%)
– 7,1 – 9,0 см	7 (4,2%)
– 9,1 – 11,0 см	2 (1,1%)
Маточное кровотечение из опухоли	157 (72,4%)
Внутреннее кровотечение из опухоли	7 (3,2%)
Стадия FIGO	
1. I	138 (63,6%)
2. II	16 (7,4%)
3. III	63 (29%)
Хирургическое вмешательство до обращения в НМИЦ	
1. Да	34 (15,7%)
2. Нет	183 (84,3%)
Гистологическая форма опухоли, n = 205	
1. ППЗ	121 (59%)
2. ЧПЗ	17 (8,3%)
3. ИПЗ	8 (3,9%)
4. ХК	30 (14,6%)
5. ТОПЛ	1 (0,5%)
6. ЭТО	2 (1%)
7. Верификации нет	26 (12,7%)

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 изучено влияние предшествующей беременности на прогноз заболевания ЗТО, таблица 41.

Таблица 41 – Зависимость частоты резистентности ЗТО от исхода предшествующей беременности в группе больных с низким риском резистентности, n = 217.

Исход предшествующей настоящему заболеванию беременности	Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, абс., (%), n = 200	Больные с резистентностью, абс, (%), n = 17	Коэффициент достоверности
ППЗ, n = 133	122 (91,7%)	11 (8,3%)	2,99
ЧПЗ, n = 16	14 (87,5%)	2 (12,5%)	0,62

Самопроизвольный аборт, n = 9	9 (100%)	0 (0%)	0,57
Медицинский аборт, n = 41	40 (97,6%)	1 (2,4%)	0,15
Роды, n = 14	12 (85,7%)	2 (14,3%)	2,69
Эктопическая беременность, n = 3	2 (66,7%)	1 (33,3%)	1,22
ЭКО, n = 1	1 (100%)	0 (0%)	1,01

Как видно из таблицы 41, 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 мы оценили прогноз ЗТО в группе низкого риска резистентности в зависимости от длительности анамнеза болезни. Данные представлены в таблице 42. Данные достоверны ($p < 0,1$).

Таблица 42 – Частота ремиссии ЗТО в зависимости от длительности анамнеза болезни в группе больных с низким риском резистентности, n = 217.

Длительность анамнеза болезни	Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, абс., (%), n = 200	Больные с резистентностью, абс., (%), n = 17	Коэффициент достоверности
Менее 6 месяцев, n = 201	187 (93,5%)	14 (6,5%)	$p < 0.005$
Более 6 месяцев, n = 16	13 (81,25%)	3 (18,75%)	$p < 0.005$

Из приведенной таблицы 42 видно, 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. Все больные в этой подгруппе имели низкий риск резистентности опухоли. 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 (таблица 26). 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. У 63 больных низкого риска резистентности с метастатическим поражением легких, частота резистентности опухоли увеличивалась в зависимости от наличия метастатического поражения легких и матки в сочетании с легочными метастазами, данные достоверны (таблица 43). 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.

Таблица 43 – Сравнение частоты ремиссии при I и III стадиях ЗТО низкого риска резистентности, n = 201.

Органы, пораженные опухолью	Больные, излеченные при помощи ХТ I линии, абс. значение, (относ. значение %)	Больные с резистентностью, абс. значение, (относ. значение %)
Опухоль в матке без поражения легких, n = 138 (I стадия)	127 (92%)	11 (8%)
Метастазы в легких без опухолевого поражения матки, n = 33 (III стадия)	32 (96,9%)	1 (3,1%)
Очаг в матке + метастазы в легких, n = 30 (III стадия)	28 (93,3%)	2 (6,7%)

Интересным для нас было определить сравнительное влияние на прогноз болезни метастатического поражения различных локализаций в группе больных с низким риском. Как правило – это распространение опухоли в пределах малого

таза + 63 больные с метастатическим поражением легких. Данные, представленные в сводной таблице 44, достоверны.

Таблица 44 – Частота резистентности ЗТО в зависимости от локализации метастазов, n = 79.

Локализация метастазов	Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, абс. значение, (%), n = 64	Больные с резистентностью, абс. значение, (%), n = 4	Коэффициент достоверности
Метастазы в яичниках, n = 4	4 (100%)	0%	2,01
Метастазы в параметриях, n = 1	0 (0%)	1 (100%)	0,72
Метастазы в легких, n = 63	60 (95,2%)	3 (4,8%)	1,48
Метастазы во влагалище, n = 11	11 (100%)	0(0%)	1,01

Из приведенной таблицы 44 видно, что 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. Полученные данные представлены в таблице 45, достоверны.

Таблица 45 – Зависимость прогноза ЗТО от исходного уровня β -ХГЧ в группе больных с низким риском резистентности опухоли, n = 217.

Уровень маркера, мМЕ/мл, n = 217	Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, абс. значение, (%), n = 200	Больные с резистентностью, абс. значение, (%), n = 17	Коэффициент достоверности
5.1 – 100, n = 32	30 (93,8%)	2 (6,2%)	1,57
101 – 500, n = 36	33 (91,7%)	3 (8,3%)	1,15
501 – 1000, n = 26	25 (96,2%)	1 (3,8%)	2,24
1001 – 10.000, n = 57	53 (93%)	2 (7%)	0,98
10.001 – 50.000, n = 9	6 (66,7%)	3 (33,3%)	2,25
50.001 – 100.000, n = 26	22 (84,6%)	4 (15,4%)	1,98
100.001 – 300.000, n = 24	22 (91,7%)	2 (8,3%)	2,25
300.001 – 500.000, n = 9	9 (100%)	0 (0%)	1,49

Как видно из таблицы 45, 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. Нами изучено влияние проведенного ранее хирургического лечения в этой группе больных на прогноз. Полученные данные представлены в таблице 46.

Таблица 46 – Роль хирургических вмешательств у больных ЗТО низкого риска до начала стандартной ХТ, n = 217.

Исследуемый признак	Больные, оперированные до НМИЦ, n = 34	Больные без хирургических вмешательств, n = 183
Распространенность опухолевого процесса:		
– I стадия, n = 138	18 (53%)	120 (65,6%)
– II стадия, n = 16	16 (47%)	0 (0%)
– III стадия, n = 63	0 (0%)	63 (34,4%)
Больные, излеченные с помощью ХТ I линии	30 (88,2%)	170 (93%)
Больные с резистентностью	4 (11,8%)	13 (7%)

Отмечается высокая частота местно распространённых метастазов с операцией в анамнезе по сравнению с группой первичных больных. Как видно из таблицы 46, 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. Хотя, прогноз у всех больных низкого риска благоприятный, резистентность предполагает интенсификацию ХТ, ухудшая соматическое состояние больных.

В нашем исследовании у больных с низким риском резистентности опухоли нестандартная химиотерапия до ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России не проводилась.

Также в нашей работе проведен анализ влияния гистологического варианта ЗТО на частоту развития резистентности. Данные представлены в таблице 47.

Таблица 47 – Зависимость частоты резистентности ЗТО от гистологического типа опухоли у больных с низким риском резистентности, n = 217.

Гистологическая форма опухоли, n = 217	Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, (%), n= 200	Больные с резистентностью (%), n = 17
ППЗ, n = 121	114 (94,2%)	7 (5,8%)
ЧПЗ, n = 17	14 (82,4%)	3 (17,6%)
ИПЗ, n = 8	8 (100%)	0 (0%)
ХК, n = 30	30 (100%)	0 (0%)
ТОПЛ, n = 1	1 (100%)	0 (0%)
ЭТО, n = 2	0 (0%)	2 (100%)
Верификации нет, n = 26	33 (80,8%)	5 (19,2%)

Из представленной таблицы 47 видно, что у больных в группе низкого риска резистентности опухоли с ЭТО, отмечается наиболее худшее течение болезни и частота резистентности составляет 100%. Таким образом, при планировании лечения у больных с низким риском, всегда следует учитывать наличие редких форм ЗТО.

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 заболевания 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 стационарной ХТ.

3.4. 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).

Общая характеристика больных ЗТО высокого риска резистентности представлена в таблице 48.

Таблица 48 – Общая характеристика больных ЗТО высокого риска резистентности опухоли, n = 51.

Изучаемый признак	Частота встречаемости, абс., (%)
Средний возраст (годы)	32
Возраст менархе (годы)	12
Количество беременностей	2
Исход предшествующей настоящей беременности:	
ППЗ	14 (27,5%)
ЧПЗ	0 (0%)
Самопроизвольный аборт	6 (11,8%)
Медицинский аборт	16 (31,4%)
Роды	14 (27,5%)
Эктопическая беременность	1 (2%)
ЭКО (включая попытку)	0 (0%)
Интервал от последней беременности, предшествующей ТО (месяцы)	
– менее 6 месяцев	42 (82,4%)
– более 6 месяцев	9 (17,6%)
Интервал от окончания беременности до первых клинических симптомов (месяцы)	11
Исходный уровень ХГ сыворотки (число, мМЕ/мл)	
– 101 – 500	4 (7,8%)
– 1001 – 10.000	4 (7,8%)
– 10.001 – 50.000	12 (23,6%)
– 100.001 – 300.000	15 (29,5%)
– 300.001 – 500.000	5 (9,8%)
– 501.000 – 1000.000	4 (7,8%)
– более 1000.000	7 (13,7%)

Метастазы в печени	11 (21,5%)
Максимальный размер метастазов в печени, (см), n = 11	
– 0,5 – 1,0 см	2 (18,2%)
– 1,1 – 2,0 см	4 (36,4%)
– 2,1 – 3,0 см	4 (36,4%)
Более 6 см	1 (9%)
Метастазы в легких	51 (100%)
Максимальный размер метастазов в легких, (см), n = 51	
– 0,5 – 1,0 см	7 (13,7%)
– 1,1 – 2,0 см	20 (39,2%)
– 2,1 – 3,0 см	12 (23,5%)
– 3,1 – 4,0 см	1 (2%)
Более 6 см	11 (21,6%)
Количество метастазов в легких (число), n = 51	
– 1 – 2	4 (7,8%)
– 2 – 5	45 (88,2%)
– более 6	2 (4%)
Метастазы в ЖКТ	1 (2%)
Метастазы в селезенке	4 (7,8%)
Максимальный размер метастазов в селезенке	8,0 см
Метастазы в почке	5 (9,8%)
Максимальный размер метастазов в почке (см)	2,1 см
Метастазы в забрюшинной клетчатке	7 (13,7%)
Максимальный размер метастазов в забрюшинной клетчатке	2,1 см
Метастазы в ЦНС	12 (23,5%)
Количество метастазов в головной мозге	3
Максимальный размер метастазов в ЦНС (см)	6,0 см
Метастазы в мягких тканях, коже	2 (4%)
Маточное кровотечение из опухоли	23 (45,1)
Внутреннее кровотечение из опухоли	4 (7,8%)
Количество примененных нестандартных противоопухолевых препаратов (число), n = 46	
– 1	7 (15,2%)
– 2	16 (34,8%)
– 3	9 (19,6%)
– 4 и более	14 (30,4%)
Применение препаратов платины (из n = 46)	6 (13%)
Стадия FIGO	
1. III	7 (13,7%)
2. IV	44 (86,3%)
Нестандартная ХТ до обращения в НМИЦ	
1. Да	46 (90,2%)
2. Нет	5 (9,8%)
Хирургическое лечение до обращения в НМИЦ	15 (29,4%)

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, таблица 49.

Таблица 49 – Зависимость частоты резистентности ЗТО от срока после окончания последней беременности в группе больных с высоким риском резистентности, n = 51.

Длительность анамнеза болезни	Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, абс., (%), n = 33	Больные с резистентностью, абс, (%), n = 18
Менее 6 месяцев n = 42	28 (66,7%)	14 (33,3%)
Более 6 месяцев, n = 9	5 (55,6%)	4 (44,4%)

Так, из приведенной таблицы 49 видно, что у больных с длительным анамнезом болезни (6 месяцев и более) частота резистентности выше почти в 1,4 раза.

Данные о влиянии исхода предшествующей ЗТО беременности в группе больных с высоким риском представлены в таблице 50, достоверны ($p = 0,026$).

Таблица 50 – Зависимость частоты резистентности ЗТО от исхода предшествующей беременности в группе больных с высоким риском резистентности, n = 51.

Исход предшествующей настоящему заболеванию беременности	Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, абс., (%), n = 33	Больные с резистентностью, абс, (%), n = 18
ППЗ, n = 14	14 (100%)	0 (0%)
ЧПЗ, n = 0	0 (0%)	0 (0%)
Самопроизвольный аборт, n = 6	4 (66,7%)	2 (33,3%)
Медицинский аборт, n = 16	10 (62,5%)	6 (37,5%)
Роды, n = 14	4 (28,6%)	10 (71,4%)
Эктопическая беременность, n = 1	1 (100%)	0 (0%)
ЭКО (включая попытку), n = 0	0 (0%)	0 (0%)

Из таблицы 50 видно, что наиболее прогностически неблагоприятной, была группа больных с родами в анамнезе.

В данной работе изучено течение болезни и эффективность лечения в группе больных высокого риска в зависимости от распространенности опухолевого процесса, в частности влияние метастатического поражения легких на развитие резистентности опухоли.

Анамнез показал, частота резистентности опухоли увеличивалась в зависимости от наличия метастатического поражения легких и других органов в сочетании с легочными метастазами. Данные, представленные в таблице 51, достоверны.

Таблица 51 – Зависимость частоты резистентности опухоли от наличия метастатического поражения легких в группе больных с высоким риском, n = 51.

Метастазы в легких	Больные, излеченные при помощи ХТ I, n = 33		Больные с резистентностью, n = 18		Коэффициент достоверности
	Абс. значение	Относ. значение	Абс. значение	Относ. значение	
Сочетанное метастатическое поражение легких и др. органов (IV стадия), n = 44	26	59,1%	18	40,9%	1,15
Метастазы только в легких (III стадия), n = 7	7	100%	0	0%	1,48

Так же, изучено влияние количества метастатических опухолевых очагов в легких на прогноз болезни. Данные представлены в таблице 52, данные достоверны.

Таблица 52 – Влияние количества метастазов в легких на прогноз ЗТО в группе больных с высоким риском, n = 51.

Количество метастазов в легких	Больные, излеченные при помощи ХТ I линии, n = 33		Больные с резистентностью, n = 18		Коэффициент достоверности
	Абс. значение	Относ. значение	Абс. значение	Относ. значение	
Единичный очаг, n = 0	0	0%	0	0%	3,56
2 очага, n = 0	0	0%	0	0%	3,04
3 и более очагов, n = 51	33	64,7%	18	35,3%	0,79

Из таблицы 52 видно, что 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.

При дальнейшем анализе характера метастатического поражения органов, было выявлено, что метастатическое поражение других органов, как правило, с наличием метастазов в легких, значительно ухудшало прогноз ЗТО. Данные представлены в сводной таблице 53.

Таблица 53 – Зависимость частоты резистентности ЗТО от наличия сочетанного метастатического поражения органов в группе больных с высоким риском резистентности, n = 44.

Сочетание метастатически пораженных органов, n = 44	Больные, излеченные при помощи ХТ I линии, абс. значение, (относ. значение %), n = 33	Больные с резистентностью, абс. значение, (относ. значение %), n = 18
Легкие + печень, n = 9	4 (44,4%)	5 (55,6%)
Легкие + ЖКТ, n = 1	0 (0%)	1 (100%)
Легкие + селезенка, n = 4	1 (25%)	3 (75%)
Легкие + почка, n = 5	3 (60%)	2 (40%)
Легкие + забрюш. клетчатка, n = 6	4 (66,7%)	2 (33,3%)
Легкие + ЦНС, n = 12	6 (50%)	6 (50%)
Легкие + кожа и мягк. ткани, n = 2	1 (50%)	1 (50%)
Изолированные метастазы в легких, n = 7	7 (100%)	0 (0%)

Таким образом, из таблицы 53 видно, что 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. Проанализирована взаимосвязь между локализацией церебральных метастазов и прогнозом заболевания в этой группе

больных. Данные о частоте резистентности ЗТО в зависимости от расположения церебральных метастазов представлены в таблице 54, данные достоверны.

Таблица 54 – Влияние локализации церебральных метастазов на частоту резистентности ЗТО у больных с высоким риском, n = 12.

Локализация метастазов в ЦНС, n = 12	Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, абс. значение, (%), n = 6	Больные с резистентностью, абс. значение, (%), n = 6
Оболочки мозга, n = 5	3 (60%)	2 (40%)
Супратенториальные, n = 2	1 (50%)	1 (50%)
Мозжечок, ствол, n = 1	0 (0%)	1 (100%)
Желудочки, n = 3	2 (66,7%)	1 (33,3%)
Метастазы в спинном мозге, n = 1	0 (0%)	1 (100%)

Таким образом, из таблицы 54 видно, что 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%.

Так же мы оценили влияние наличия осложнений, связанных с метастатическим поражением ЦНС на частоту развития резистентности у больных с высоким риском. Данные представлены в таблице 55.

Таблица 55 – Влияние неврологических нарушений, связанных с метастатическим поражением ЦНС, на прогноз, n = 12.

Нарушение со стороны ЦНС	Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, абс. значение, (%), n = 6	Больные с резистентностью, абс. значение, (%), n = 6
Перифокальный отек, n = 3	2 (66,6%)	1 (33,4%)
Кровоизлияние в головной мозг, n = 1	0 (0%)	1 (100%)
КТ-признаки смещения центральных структур, n = 5	3 (60%)	2 (40%)
Неврологический дефицит, n = 3	1 (33,3%)	2 (66,7%)

Из таблицы 55 видно, 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. Полученные данные представлены в таблице 56.

Таблица 56 – Зависимость прогноза ЗТО от исходного уровня β -ХГЧ в группе больных с высоким риском резистентности опухоли, $n = 51$.

Уровень маркера, мМЕ/мл	Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, абс. значение, (%), $n = 33$	Больные с резистентностью, абс. значение, (%), $n = 18$	Коэффициент достоверности
101 – 500, $n = 4$	3 (75%)	1 (25%)	1,15
1001 – 10.000, $n = 4$	3 (75%)	1 (25%)	0,98
10.001 – 50.000, $n = 12$	7 (58,3%)	5 (41,7%)	2,25
100.001 – 300.000, $n = 15$	10 (66,7%)	5 (33,3%)	2,25
300.001 – 500.000, $n = 5$	3 (60%)	2 (40%)	1,49
501.000 – 1000.000, $n = 4$	4 (100%)	0 (0%)	1,15
>1000.000, $n = 7$	6 (85,7%)	1 (14,3%)	2,15

Как видно из таблицы 56, чаще 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 так же 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. Кроме того, из 3-х больных с резистентностью ЗТО, исходно имевших церебральные метастазы, при повторном обследовании также выполнялось исследование ликворного ХГ, которое подтвердило прогрессирование метастатических очагов в ЦНС. 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. Предварительные данные демонстрируют важность продолжения данного исследования и его несомненную эффективность.

Также в нашей работе было оценено влияние гистологического варианта ЗТО на частоту развития резистентности. Данные представлены в таблице 57.

Таблица 57 – Зависимость частоты резистентности ЗТО от ее гистологического варианта, n = 51.

Гистологическая форма опухоли, n = 51	Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, (%), n= 33	Больные с резистентностью, (%), n = 18	Коэффициент достоверности
ХК, n = 29	18 (62,1%)	11 (37,9%)	p<0.01
ТОПЛ, n = 10	3 (30%)	7 (70%)	p<0.05
ЭТО, n = 7	3 (43%)	4 (57%)	p<0.01

Из таблицы 57 видно, что 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. Данные представлены в таблице 58.

Таблица 58 – Характеристика предшествующего нестандартного лечения больных с высоким риском, n = 46.

Характеристика нестандартного лечения	Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, (%), n= 30	Больные с резистентностью, (%), n = 16
Время отсрочки стандартного лечения		
– 0,5 – 1 мес., n = 4	3 (75%)	1 (25%)
– 1 – 2 мес., n = 16	14 (87,5%)	2 (12,5%)
– 2 – 3 мес., n = 12	7 (58,3%)	5 (41,7%)
– 3 – 6 мес., n = 6	1 (16,7%)	5 (83,3%)
– 7 – 9 мес., n = 2	0 (0%)	2 (100%)
– 10 – 11 мес., n = 6	1 (16,7%)	5 (83,3%)
Количество использованных противоопухолевых препаратов		
– 1 препарат, n = 7	7 (100%)	0 (0%)
– 2 препарата, n = 16	12 (75%)	4 (25%)
– 3 препарата, n = 9	4 (44,4%)	5 (55,6%)
– 4 и более препаратов, n = 14	4 (28,6%)	10 (71,4%)
Применение препаратов платины	2 (33,3%)	4 (66,7%)

Как видно из таблицы 58, 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. Анализируя изученные данные, получены следующие результаты. 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. Таким образом, у 2/3 больных с резистентностью, прогноз ухудшается только в связи с ятрогенным воздействием: проведением нестандартной ХТ ранее. Известно, что ХТ II линии для высокого риска, всегда сопряжена с выраженной токсичностью. 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. Таким образом, нестандартная ХТ у больных ЗТО явилась самым неблагоприятным фактором ятрогенного характера.

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.

3.5. Факторы прогноза у больных ЗТО с летальным исходом

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. Все пациентки в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России получали стандартное лечение, однако, часть больных вылечить не удалось.

Общая характеристика группы больных с летальным исходом представлена в таблице 59.

Таблица 59 – Характеристика группы больных с летальным исходом, n = 8.

Исследуемый признак	Частота встречаемости, абс., (%)
Возраст (годы)	35
менархе	13
Количество беременностей	2
Исход предшествующей настоящему заболеванию беременности	
ППЗ	4 (50%)
Медицинский аборт	2 (25%)
Роды	2 (25%)

Интервал от последней беременности, предшествующей ТО (месяцы)	
– менее 6 месяцев	2 (25%)
– более 6 месяцев	6 (75%)
Средний интервал времени от окончания последней беременности до первых клинических симптомов (месяцы)	28
Исходный уровень ХГ сыворотки (число, мМЕ/мл)	
– 101 – 500	1 (12,5%)
– 1001 – 10.000	1 (12,5%)
– 10.001 – 50.000	0 (25%)
– 50.000 – 100.000	1 (12,5%)
– 100.001 – 300.000	2 (25%)
– 300.001 – 500.000	2 (25%)
– 501.000 – 1000.000	0 (0%)
– более 1000.000	1 (12,5%)
Метастазы в печени	4 (50%)
Максимальный размер метастазов в печени, (см), n = 4	
– 1,1 – 2,0 см	2 (50%)
– 2,1 – 3,0 см	1 (25%)
Более 6 см	1 (25%)
Метастазы в легких	8 (100%)
Максимальный размер метастазов в легких	
– 0,5 – 1,0 см	0 (0%)
– 1,1 – 2,0 см	0 (0%)
– 2,1 – 3,0 см	3 (37,5%)
– 3,1 – 4,0 см	2 (25%)
Количество метастазов в легких (число)	
– 1 – 2	0 (0%)
– 2 – 5	2 (25%)
– более 6	6 (75%)
Метастазы в ЖКТ	0 (0%)
Метастазы в селезенке	3 (37,5%)
Максимальный размер метастазов в селезенке	8,0 см
Метастазы в почке	0 (0%)
Метастазы в забрюшинной клетчатке	0 (0%)
Метастазы в головном мозге	5 (62,5%)
Количество метастазов в головной мозге	3
Максимальный размер метастазов в ЦНС (см)	6,0 см
Метастазы в мягких тканях, коже	1 (12,5%)
Метастаз в стенку мочевого пузыря	1 (12,5%)
Внутреннее кровотечение из опухоли	1 (12,5%)
Количество примененных нестандартных противоопухолевых препаратов (число), n = 46	
– 1	0 (0%)
– 2	0(0%)
– 3	0 (0%)
– 4 и более	5 (62,5%)
Применение препаратов платины	3 (37,5%)

Стадия FIGO – IV	8 (100%)
Нестандартная ХТ до обращения в НМИЦ	6 (75%)
Операции до обращения в НМИЦ, n = 7 (87,5%)	
– гистерэктомия	5 (72,5%)
– нефрэктомия	1 (12,5%)
– лобэктомия	1 (12,5%)

Средний возраст больных составил 35 лет, средний возраст менархе – 13 лет.

Как видно из таблицы чаще всего исходом предшествующей беременности был ППЗ (50%), одинаково часто встречались роды и самопроизвольный аборт.

Длительность анамнеза заболевания варьировала от 4 месяцев до 7 лет месяцев и оставила в среднем 28 месяцев.

Исходный уровень β -ХГЧ в сыворотке крови больных до начала лечения в этой группе варьировал от 120 мМЕ/мл до более 2000.000 мМЕ/мл.

Из особенностей стоит отметить, что все пациентки исходно имели распространенный опухолевый процесс. В 100% наблюдений имели место множественные метастазы в легких, которые в 50% сочетались с метастазами в печени, диаметром от 2,0 см до 6,0 см. У каждой третьей пациентки определялись метастазы в селезенке до 8,0 см в диаметре. В 2/3 наблюдений имели место церебральные метастазы, максимально достигавшие размеров до 6,0 см в диаметре. У одной пациентки с церебральными метастазами дополнительно определялось метастатическое поражение оболочек головного мозга и кожный метастаз в области шеи. Все пациентки исходно имели IV стадию болезни и крайне высокий риск резистентности (>12 баллов). Кроме этого одна пациентка поступила в гинекологическое отделение в состоянии, предшествующем мозговой коме. В анамнезе у 7 (87,5%) больных были выполнены различные хирургические вмешательства до постановки диагноза: в 5 наблюдениях – гистерэктомия, в 1 – нефрэктомия, в 1 – лобэктомия легкого. В 6 (75%) наблюдениях ранее проводилась нестандартная ХТ, а в 3-х из них с применением производных платины. Данные представлены на таблицах 60 – 65.

Таблица 60 – Локализация метастазов трофобластической опухоли (сочетанное поражение) у больных ЗТО с летальным исходом, n = 8

Локализация метастазов	Частота встречаемости, абс., (%)
Печень	4 (50%)
Легкие	8 (100%)
Селезенка	3 (37,5%)
Центральная нервная система	5 (62,5%)
ЖКТ	0 (0%)
Почка	0 (0%)
Кожа и мягкие ткани	1 (12,5%)

Во всех 8 (100%) наблюдениях при первичном обследовании больных с летальным исходом было выявлено метастатическое поражение легких в сочетании с отдаленными метастазами других локализаций.

Данные о метастатическом поражении легких представлены в таблице 61.

Таблица 61 – Характеристика метастатического поражения легких, n = 8.

Число метастазов	1 – 2	2 – 5	>6
Количество наблюдений, абс., (%)	0 (0%)	2 (25%)	6 (75%)

Как видно из таблицы, во всех наблюдениях отмечены множественные метастазы в легких, а в 3/4 наблюдений имели место более 6 очагов.

Размеры метастазов в легких варьировали от 2,5 см до – 12,0 см. Данные о размерах метастазов в легких, выявленных при первичном обследовании больных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, представлены в таблице 62.

Таблица 62 – Размеры метастазов в легких, n = 8.

Размер метастазов, см	<0,5	0,5 – 1,0	1,1 – 2,0	2,1 – 3,0	3,1 – 4,0	>4,0
Число наблюдений, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (37,5%)	3 (37,5%)	2 (25%)

Размеры метастазов в селезенке варьировали от 0,1 см до 8,0 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 63 и 64.

Таблица 63 – Количество метастазов в печени, n = 4.

Число метастазов	1	2 – 3	4 – 5
Число наблюдений, абс., (%)	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)

Таблица 64 – Размеры метастазов ЗТО в печени, n = 4.

Размер метастазов, см	0,5 – 1,0	1,1 – 2,0	2,1 – 3,0	>6
Число наблюдений, абс., (%)	0 (0%)	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)

Метастазы в головном мозге были выявлены у 5 (62,5%) больных.

Максимальный размер метастазов в головном мозге достигал 6,0 см. При этом, поражение оболочек головного мозга было выявлено у 2 (40% при n = 5) больных, у 1 (20%) больной был обнаружен метастаз в мозжечке, у одной – в стволе головного мозга, у одной – в желудочках и у одной больной метастазы были обнаружены в спинном мозге. В таблице 65 представлены данные о локализации метастазов в ЦНС.

Таблица 65 – Локализация метастазов ЗТО в ЦНС в группе больных с летальным исходом, n = 5.

Локализация метастазов в ЦНС	Число наблюдений, абс., (%)
оболочки мозга	2 (40%)
супратенториальные	0 (0%)
мозжечок, ствол	1 (20%)
желудочки мозга	1 (20%)
метастазы в спинном мозге	1 (20%)

В зависимости от гистологического строения опухоли разделение по морфологическим формам было следующим (таблица 66).

Таблица 66 – Гистологическая характеристика ЗТО, n = 8.

Морфологическая форма опухоли	Число наблюдений, абс., (%)
ППЗ	0 (0%)
ЧПЗ	0 (0%)
ИПЗ	0 (0%)
ХК	4 (50%)
ЭТО	2 (25%)
ТОПЛ	0 (0%)
Без верификации	2 (25%)

Обращению в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России у 7 (87,5%) были выполнены операции различного объема до начала

стандартного лечения. Показания к хирургическим вмешательствам, а так же объемы операций отражены в таблице 67.

Таблица 67 – Хирургические вмешательства у больных ЗТО с летальным исходом, предшествовавшие началу стандартной ХТ в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, n = 7.

Показания к хирургическому вмешательству	Число наблюдений, абс., (%)	Объем операции
Кровотечение из первичной опухоли	2 (28,6%)	Экстирпация матки с/без придатков, НАМ с/без придатков
Ошибки в диагностике	5 (71,4%)	лобэктомия легкого, нефрэктомия

В данной группе больных 6 (75%) проводилось нестандартное лечение до ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Данные о примененной в процессе лечения больных ЗТО нестандартной ХТ, а так же о применении препаратов платины, представлены в таблице 68.

Таблица 68 – Характеристика нестандартной ХТ, предшествующей лечению в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, у больных ЗТО, n = 7.

Количество препаратов	1 препарат	2 препарата	3 препарата	4 и более препаратов	Их них применение производных платины
Число наблюдений, абс., (%)	0	0	0	7 (62,5%)	3 (37,5%)

3.5.1. Факторы, определившие летальный исход у больных ЗТО

Сравнительная характеристика факторов прогноза у больных ЗТО в группе высокого риска и в группе больных с летальным исходом представлена в таблице 69.

Таблица 69 – Зависимость частоты резистентности ЗТО от срока после окончания последней беременности в группе больных с высоким риском резистентности и в группе с летальным исходом болезни, n = 51.

Длительность анамнеза болезни	Больные, излеченные в НМИЦ, абс., (%), n = 43, абс., %	Больные с летальным исходом, n = 8, абс., %
Менее 6 месяцев n = 42	36 (85,7%)	6 (14,3)
Более 6 месяцев, n = 9	7 (77,8%)	2 (22,2%)

Так, из приведенной таблицы 69 видно, что у больных с длительным анамнезом болезни (6 месяцев и более) частота резистентности в группе больных с летальным исходом была выше в 1,6 раз.

Далее мы сравнили характер метастатического поражения легких в 2-х группах больных (излеченных и с летальным исходом), данные, представленные в таблице 70, достоверны.

Таблица 70 – Сравнение данных о метастатическом поражении легких в 2-х группах больных ЗТО высокого риска, n = 51.

Метастазы в легких	Больные, излеченные в НМИЦ, n = 43		Больные с летальным исходом, абс., (%) n = 8		Коэффициент достоверности
	Абс. значение	Относ. значение	Абс. значение	Относ. значение	
Сочетанное метастатическое поражение легких и др. органов (III-IV стадии)	31	72,1%	8	100%	p<0.001
Метастазы только в легких (III стадия)	12	27,9%	0	0%	p<0.001

Как видно, у больных с летальным исходом во всех наблюдениях имело место метастатическое поражение легких и других органов, в то время как в группе излеченных больных таких наблюдений было на 28% меньше.

Данные о влиянии сочетанного метастатического поражения органов в группе высокого риска и в группе с летальным исходом представлены в сводной таблице 71.

Таблица 71 – Сравнение сочетанного метастатического поражения легких и других органов в 2-х группах больных ЗТО.

Сочетание метастатически пораженных органов	Больные, излеченные в НМИЦ, абс. значение, (относ. значение %)	Больные с летальным исходом, абс., (%)
Легкие + печень, n = 11	7 (22,6%)	4 (50%)
Легкие + ЖКТ, n = 1	1 (3,2%)	0 (0%)
Легкие + селезенка, n = 4	1 (3,2%)	3 (75%)
Легкие + почка, n = 5	5 (16,1%)	0 (0%)
Легкие + забрюш. клетчатка, n = 7	7 (22,6%)	0 (0%)
Легкие + ЦНС, n = 12	1 (22,6%)	5 (41,7%)
Легкие + кожа и мягк. ткани, n = 2	2 (3,2%)	1 (12,5%)
Легкие + мочевого пузырь, n = 1	0	1 (12,5%)

Таким образом, из таблицы 71 видно, что наиболее прогностически неблагоприятным признаком в группе больных с летальным исходом стало наличие метастазов в селезенке, печени и ЦНС.

В настоящем исследовании у 12 больных с высоким риском резистентности опухоли было выявлено метастатическое поражение центральной нервной системы. Нами была проанализирована взаимосвязь между локализацией церебральных метастазов и прогнозом заболевания в этой группе больных. Данные о частоте резистентности ЗТО в зависимости от расположения церебральных метастазов представлены в таблице 72, данные достоверны.

Таблица 72 – Влияние локализации церебральных метастазов на прогноз ЗТО у больных с высоким риском и с летальным исходом, n = 12.

Локализация метастазов в ЦНС, n = 12	Больные, излеченные в НМИЦ, n = 7	Больные с летальным исходом, n = 5
Оболочки мозга, n = 5	3 (43%)	2 (40%)
Супратенториальные, n = 2	2 (28,5%)	0 (0%)
Мозжечок, ствол, n = 1	0 (0%)	1 (20%)
Желудочки, n = 3	2 (28,5%)	1 (20%)
Метастазы в спинном мозге, n = 1	0 (0%)	1 (20%)
Неврологические симптомы	1 (15%)	2 (40%)

Таким образом, из таблицы 72 видно, что хуже всего прогноз (летальность составила 40%) был в группе больных, у которых церебральные метастазы локализовались в оболочках головного и спинного мозга, мозжечке и стволе головного мозга. Наиболее благоприятный прогноз был отмечен у больных с супратенториальными метастазами, излечено в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 100% больных. Кроме того, у больных с летальным исходом в 3 раза чаще имели место неврологические симптомы.

Так же мы оценили влияние наличия осложнений, связанных с метастатическим поражением ЦНС на частоту развития резистентности у больных с летальным исходом. Данные представлены в таблице 73.

Таблица 73 – Влияние неврологических нарушений, связанных с метастатическим поражением ЦНС, на прогноз у больных с высоким риском и летальным исходом, n = 12.

Нарушение со стороны ЦНС	Больные, излеченные в НМИЦ, абс. значение, (%), n = 7	Больные с летальным исходом, n = 5
Перифокальный отек	2 (28,6%)	1 (20%)
Кровоизлияние в головной мозг	0 (0%)	1 (20%)
КТ-признаки незначительного смещения центральных структур	4 (57,1%)	1 (20%)
Неврологический дефицит	1 (14,3%)	2 (40%)

Из таблицы 73 видно, что при метастатическом поражении ЦНС у больных ЗТО с состоявшимся кровоизлиянием в головной мозг частота летальности составила 20%. Наиболее благоприятный прогноз болезни был отмечен в самой многочисленной группе (n = 5) с признаками незначительного смещения центральных структур.

В настоящей работе в группе больных с летальным исходом изучено влияние исходного уровня β -ХГЧ. Полученные данные представлены в таблице 74.

Таблица 74 – Сравнительные данные исходного уровня β -ХГЧ в группе больных с высоким риском резистентности опухоли и в группе с летальным исходом, n = 51.

Уровень маркера, мМЕ/мл	Больные, излеченные в НМИЦ, абс. значение, (%), n = 43	Больные с летальным исходом, n = 8
101 – 500, n = 4	3 (87,5%)	1 (12,5%)
1001 – 10.000, n = 4	3 (75%)	1 (25%)
10.001 – 50.000, n = 10	10 (100%)	0 (0%)
50.001 – 100.000, n = 2	1 (50%)	1 (50%)
100.001 – 300.000, n = 13	11 (75%)	2 (25%)
300.001 – 500.000, n = 6	4 (66,7%)	2 (33,3%)
501.000 – 1000.000, n = 4	4 (100%)	0 (0%)
>1000.000, n = 8	7 (87,5%)	1 (12,5%)

Как видно из таблицы 74, уровень ХГ выше 50.001 мМЕ/мл является пороговым. После – частота летальности увеличивается в 2 раза.

Так же в нашей работе было оценено влияние гистологического варианта ЗТО на частоту развития резистентности в группе больных с летальным исходом. Данные представлены в таблице 75.

Таблица 75 – Сравнительные данные частоты резистентности ЗТО в зависимости от ее гистологического варианта в группе больных с летальным исходом и излеченных больных с высоким риском.

Гистологическая форма опухоли	Больные, излеченные в НМИЦ, n = 43	Больные с летальным исходом, n = 8
ХК, n = 29	25 (58,1%)	4 (50%)
ТОПЛ, n = 10	10 (23,2%)	0 (0%)
ЭТО, n = 7	5 (11,6%)	2 (25%)
Верификации нет, n = 5	3 (7%)	2 (25%)

У половины больных с летальным исходом гистологическая форма ЗТО была ХК, у 1/4 больных – ЭТО. В остальных 2-х наблюдениях верификации не было.

В настоящем исследовании в группе больных с летальным исходом ЗТО изучено влияние отсрочки стандартного лечения и характеристик предшествующей нестандартной ХТ. Данные представлены в таблице 76.

Таблица 76 – Влияние предшествующего нестандартного лечения на частоту резистентности в группе больных с высоким риском и с летальным исходом, n = 51.

Характеристика нестандартного лечения	Больные, излеченные в НМИЦ, (%), n= 43	Больные с летальным исходом, n = 8
Время отсрочки стандартного лечения		
– 0,5 – 1 мес.	4 (9,3%)	0 (0%)
– 1 – 2 мес.	16 (37,2%)	0 (0%)
– 2 – 3 мес.	12 (27,9%)	0 (0%)
– 3 – 6 мес.	3 (7%)	3 (37,5%)
– 7 – 9 мес.	3 (7%)	1 (12,5%)
– 10 – 11 мес.	5 (11,6%)	4 (50%)
Количество использованных химиопрепаратов		
– 1 препарат	7 (16,3%)	0 (0%)
– 2 препарата	16 (37,2%)	0 (0%)
– 3 препарата	8 (18,6%)	2 (25%)
– 4 и более препаратов	12 (27,9%)	4 (50%)
Применение препаратов платины	3 (7%)	3 (37,5%)

Таким образом, у больных с летальным исходом отмечается в 6 раз чаще отсрочка начала стандартного лечения на 6 и более месяцев по сравнению с группой больных с благоприятным исходом, в 1,6 раз чаще у больных с неблагоприятным исходом применяется нестандартная ХТ с включением 3-4 и более препаратов и в 1,5 раз чаще имеет место применение производных платины до начала стандартной ХТ.

Для определения прогностически важных параметров у больных с различным исходом, мы составили таблицу (таблица 77).

Таблица 77 – Сравнительная характеристика двух групп больных с высоким риском ЗТО (излеченные и с летальным исходом).

Изучаемый признак	Летальный исход, абс., %, n = 8	Излеченные, абс.,% n = 43
Ср. возраст	35	32
Исход беременности:		
– иск. аборт	2(25%)	14(32,6%)
– ППЗ	4(50%)	14(32,6%)
– самопр. аборт	0(0%)	3(7%)
– роды	2(25%)	9(21%)
– эктопическая беременность	0	1(2,3%)
– ЭКО	0	2(4,5%)
Ср. длительность анамнеза от последней беременности до начала лечения	28 мес.	11 мес.
Ср. исходный уровень ХГ	350.000	150.000
Гистологическая форма:		
– ЖК	4(50%)	24(55,8%)
– ЭТО	2(25%)	5(11,6%)
– ТОПЛ	0(0%)	10(23,3%)
– без верификации	2(25%)	4(9,3%)
Первичная опухоль матки		
– да	1(12,5%)	14 (32,6%)
– нет	7(87,5%)	29 (67,4%)
Распределение по стадиям FIGO:		
– III	0	7 (16,3%)
– IV	8 (100%)	36 (83,7%)

Локализация метастазов:		
– изолир. в легких	0 (0%)	7 (16,3%)
В сочетании с легкими:		
– печень	4(50%)	7(16,3%)
– почки	0	5(11,6%)
– ЖКТ	0	1(2,3%)
– ПЖ	1 (12,5%)	1(2,3%)
– селезенка	3(37,5%)	1(2,3%)
– забрюш. л/у		7(16,3%)
– мочевого пузыря	1(12,5%)	0
– кожа	1(12,5%)	0
– ЦНС	5(62,5%)	7(16,3%)
– неврол. симптомы:		
1) Да	2(40%)	1(14,3%)
2) Нет	3(60%)	6(85,7%)
Среднее количество пораженных органов	3	2
Ср. максимальный размер метастазов	6 см	2 см
Нестандартная ХТ в анамнезе	6(75%)	40(93%)
– 3 препарата	2(25%)	8(18,6%)
– 4 препарата	4(50%)	12(27,9%)
– препараты платины	3(37,5%)	4(9,3%)
Хирургическое лечение в анамнезе	7(87,5%)	8(18,6%)

При анализе данных оказалось, что в группе больных с летальным исходом средний возраст был выше в сравнении с излеченными больными. Средняя длительность анамнеза болезни оказалась в 2,5 раза больше, чем в группе излеченных больных. Средний уровень ХГ – выше в 2,3 раза по сравнению с излеченной группой. Интересно, что в группе с летальным исходом в 2 раза чаще гистологическим вариантом ЗТО была эпителиоидная опухоль.

Все пациентки с летальным исходом имели IV стадию болезни (FIGO), следовательно, имели сочетанные метастазы в легких и в других органах. Анализ распространенности опухолевого процесса показал: метастазы в печени в 2,2 раза чаще диагностируются в группе с неблагоприятным прогнозом, в 4 раза чаще там выявляются метастазы в поджелудочной железе, в 12 раз чаще определяются метастазы в селезенке, в 2,6 раз чаще – в ЦНС. При этом неврологический дефицит выявлен у 40% больных с неблагоприятным исходом и только в 14% – у излеченных больных. Кроме того, только в группе больных с летальным исходом диагностированы метастазы в мочевом пузыре и коже.

Количество пораженных метастазами органов у больных с летальным исходом оказалось в 1,5 раза больше, чем в группе с благоприятным исходом. Средний размер опухоли – в 3 раза больше такового в группе с благоприятным исходом.

При анализе проводимого до ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России нестандартного лечения у больных с высоким риском ЗТО оказалось, что частота предшествующей ХТ оказалась даже несколько ниже в группе с летальным исходом, однако, в 100% наблюдений у них применялось ранее 3, 4 и более противоопухолевых препаратов по сравнению с группой с благоприятным исходом (53,5%). Кроме того, у 37,5% больных с летальным исходом схемы лечения включали производные платины (группа сравнения – только 7%). Частота хирургических вмешательств до начала стандартной ХТ оказалась в 4,7 раза выше в группе с летальным исходом. Таким образом, можно выделить наиболее неблагоприятные факторы летальности у больных в нашем исследовании. К ним относятся:

- длительный анамнез болезни;
- исходный уровень β -ХГЧ >10.000 мМЕ/мл;
- редкий гистологический вариант ЗТО – ЭТО;
- сочетанные метастазы в различных органах, прежде всего: печень, ПЖ, селезенка, ЦНС, мочевого пузыря и кожа.

Следует отметить, что при метастатическом поражении ЦНС наиболее прогностически неблагоприятным оказалось наличие неврологических симптомов, поражение оболочек мозга.

Подводя итог анализа летальных случаев, следует отметить, что 7 (87,5%) из 8 больных с летальным исходом до обращения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России подверглись комбинированному нестандартному лечению (хирургическое + ХТ). Мы сравнили результаты лечения 2-х групп больных: первичных, стандартное лечение которых начато в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и больных, ранее подвергшихся нестандартному ХТ или комбинированному лечению (таблица 78).

Таблица 78 – Сравнение результатов лечения больных (первичных и с нестандартным лечением в анамнезе).

	Первичные больные, n = 201	Пациентки с нестандартным лечением в анамнезе, n = 67	Коэффициент достоверности
Излеченные больные	200 (99,5%)	60 (89,5%)	p<0.001
Летальный исход	1 (0,5%)	7 (10,5%)	p<0.001

Как видно из таблицы, нестандартное лечение у больных ЗТО увеличивает летальность в 21 раз, являясь наиболее неблагоприятным фактором прогноза ЗТО.

В заключении мы сравнили некоторые параметры в 2-х группах больных: с выздоровлением и с летальным исходом. Данные представлены в таблице 79.

Таблица 79 – Сравнительная характеристика больных с выздоровлением и с летальным исходом.

Исследуемый признак	Излеченные больные, n = 260	Летальный исход, n = 8	Коэффициент достоверности
Средний возраст	31	35	
Исход беременности:			
– ППЗ	143(55%)	4(50%)	p<0.001
– ЧПЗ	16(6,1%)	0	
– Иск. аборт	55(21,1%)	2(25%)	p<0.001
– Самопр. аборт	15(5,8%)	0	
– Роды	26(10%)	2(25%)	p<0.001
– Эктопическая беременность	3(1,2%)	0	
– ЭКО	2(0,8%)	0	
Средняя длительность анамнеза	5 мес.	28 мес.	
Средний исходный уровень ХГ	10.000	350.000	
Гистологическая форма ЗТО:			
– ХК	54(20,8%)	4(50%)	p<0.001
– ИПЗ	9(3,5%)	0	
– ППЗ	129(49,6%)	0	
– ЧПЗ	18(6,9%)	0	
– ЭТО	7(2,7%)	2(25%)	p<0.001
– ТОПЛ	11(4,2%)	0	
– Без верификации	32(12,3%)	2(25%)	p<0.001
Стадия FIGO:			
- I	138(53,1%)	0	
- II	16(6,2%)	0	
- III	70(26,8%)	0	
- IV	36(13,9%)	8(100%)	p<0.001
Изолированные метастазы в легких	70(26,9%)	0	

Локализации метастазов:			
Сочетанные метастазы	36(13,8%)	8(100%)	p<0.001
– печень	7(2,7%)	4(50%)	p<0.001
– почки	5(1,9%)	0	
– ЖКТ	1(0,4%)	0	
– поджелудочная железа	1(0,4%)	1(12,5%)	p<0.001
– селезенка	1(0,4%)	3(37,5%)	p<0.001
– забрюшинные л/у	7(2,7%)	-	
– мочевого пузыря	0	1(12,5%)	
– кожа	0	1(12,5%)	
– мягкие ткани	1(0,4%)	0	
– ЦНС	7(2,7%)	5(62,5%)	p<0.001
Нестандартная ХТ в анамнезе	70(15,4%)	6(75%)	p<0.001
Хирургические вмешательства до начала стандартного лечения в НМИЦ	42(16,2%)	7(87,5%)	p<0.001

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. Полученные данные достоверны. 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: хорикарцинома, 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.

Проведенный анализ показал высокую эффективность планируемой ХТ ЗТО в соответствии с классификацией FIGO. Сравнение 2-х групп больных, лечение которых начато стандартными режимами в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России после предшествующей нестандартной ХТ и/или хирургического вмешательства в других лечебных учреждениях, демонстрирует высокие результаты. Излечено 99,5% больных в результате планируемого лечения в соответствии с классификацией FIGO. Лечение больных с ятрогенными факторами в анамнезе оказалось всего на 10% менее эффективным, но потребовало огромных усилий многопрофильной высокоспециализированной клиники и большого числа врачей-специалистов высокого класса, а так же применения сложного лечения для больных. Результаты анализа демонстрируют большие перспективы в достижении высокой выживаемости больных ЗТО, только устранив ятрогенный фактор: нестандартную ХТ и хирургические вмешательства до начала стандартного лечения. С другой стороны, значительная распространенность опухоли в группе больных с летальным исходом, свидетельствует о поздней неадекватной

диагностике, наряду с неадекватным и часто ятрогенным лечением. Это и предопределило исход ЗТО.

ГЛАВА IV. 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:

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

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).

В результате проведенного анализа получены следующие данные (таблица 80).

Таблица 80 – Динамика снижения сывороточного ХГ в группе больных низкого риска резистентности, n = 217.

Динамика снижения β -ХГЧ (%)	<50%, n = 2	51 – 60%, n = 3	61 – 70%, n = 2	71 – 80%, n = 7	81 – 90%, n = 19	>90%, n = 184
Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, абс., %	2 (100%)	1 (33,3%)	2 (100%)	4 (57,1%)	14 (73,7%)	<u>177</u> (96,2%)

Больные с резистентностью, абс., %	0 (0%)	2 (66,7%)	0 (0%)	3 (42,9%)	5 (26,3%)	7 (3,8%)
------------------------------------	--------	-----------	--------	-----------	-----------	----------

Таким образом, из таблицы видно, 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. Результаты представлены в таблице 81.

Таблица 81 – Характеристика больных с низким риском резистентности, динамика снижения маркера, n = 217.

Динамика снижения маркера	<50%, N = 2	51 – 60%, N = 3	61 – 70%, N = 2	71 – 80%, N = 7	81 – 90%, N = 19	>90%, N = 184
Характеристики больных						
Гистологический вариант опухоли						
– ППЗ	2 (100%)	2 (66,7%)	2 (100%)	4 (57,1%)	18 (94,7%)	107 (58,2%)
– ЧПЗ	0	0	0	3 (42,9%)	1 (5,3%)	10 (5,4%)
– ИПЗ	0	0	0	0	0	8 (4,4%)
– ХК	0	0	0	0	0	30 (16,3%)
– ЭТО	0	0	0	0	0	2 (1,1%)
– ТОПЛ	0	0	0	0	0	1 (0,5%)
– без верификации	0	1 (33,3%)	0	0	0	26 (14,1%)
Количество курсов до маркерной ремиссии	5	6	5	5	4	4
Количество курсов до резистентности	0	2	0	3	3	3
Хирургическое лечение в анамнезе	0	0	0	2	2	30
Осложнения ХТ, требующие отсрочки лечения	0	0	1 (50%)	0	0	2 (1,2%)

Как видно из таблицы 81, 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. Результаты представлены в таблице 82.

Таблица 82 – Динамика снижения сывороточного ХГ в группе больных высокого риска резистентности, n = 51.

Динамика снижения β -ХГЧ (%)	60 – 70%, n = 2	71 – 80%, n = 5	81 – 90%, n = 11	>90%, n = 33
Больные, излеченные с помощью ХТ I линии, абс., %	2 (100%)	2 (40%)	7 (63,6%)	<u>22 (66,7%)</u>

Больные с резистентностью, абс., %	0 (0%)	3 (60%)	4 (36,4%)	11 (33,3%)
------------------------------------	--------	---------	-----------	------------

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.

Особенности течения заболевания и характеристики больных представлены в таблице 83.

Таблица 83 – Характеристика больных с высоким риском резистентности, динамика снижения маркера, n = 51.

Динамика снижения маркера	60 – 70%, n = 2	71 – 80%, n = 5	81 – 90%, n = 11	>90%, n = 33
Характеристики больной				
Гистологический вариант опухоли				
– ППЗ	1 (50%)	1 (20%)	2 (18,2%)	2 (6,1%)
– ЧПЗ	0	0	1 (9,1%)	0
– ИПЗ	1 (50%)	0	0	0
– ХК	0	4 (80%)	6 (54,5%)	13 (39,4%)
– ЭТО	0	0	0	7 (21,2%)
– ТОПЛ	0	0	1 (9,1%)	9 (27,2%)
– без верификации	0	0	1 (9,1%)	2 (6,1%)
Среднее количество курсов до маркерной ремиссии	6	6	5	5
Количество курсов до резистентности	0	5	8	4
Нестандартная ХТ в анамнезе	2 (100%)	5 (100%)	9 (81,8%)	30 (90,1%)
Хирургическое лечение в анамнезе	1 (50%)	2 (40%)	4 (36,4%)	8 (24,2%)
Осложнения ХТ, требующие отсрочки лечения	0	1 (33,3%)	4 (36,4%)	9 (27,3%)

На представленной таблице наглядно видно, 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. Данные представлены в таблицах 84, 85.

Таблица 84 – Динамика снижения сывороточного ХГ в группе больных с летальным исходом, n = 8.

Динамика снижения β -ХГЧ (%)	60 – 70%, N = 2	71 – 80%, N = 1	81 – 90%, N = 1	>90%, N = 4
%	25%	12,5%	12,5%	50%

Как видно из таблицы 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.

Таблица 85 – Характеристика больных с летальным исходом, динамика снижения маркера, n = 8.

Динамика снижения маркера Характеристики больной	71 – 80%, n = 1	81 – 90%, n = 2	>90%, n = 5
Гистологический вариант опухоли			
– ХК	0	0	4 (80%)
– ЭТО	0	2 (100%)	0
– ТОПЛ	0	0	0
– без верификации	1 (100%)	0	1 (20%)
Среднее количество курсов до маркерной ремиссии	6	5	5
Количество курсов до резистентности	5	8	5
Нестандартная ХТ в анамнезе	1 (100%)	1 (50%)	4 (80%)
Хирургическое лечение в анамнезе	1 (100%)	1 (50%)	4 (80%)
Осложнения ХТ, требующие отсрочки лечения	1 (100%)	0	4 (80%)

На таблице 85 наглядно отражено негативное влияние предшествующего нестандартного лечения в самой прогностически неблагоприятной группе больных. Как уже говорилось выше, 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.

ГЛАВА V. ОБСУЖДЕНИЕ

Трофобластическая болезнь – редкое заболевание и встречается, как правило, у молодых женщин репродуктивного возраста. Средний возраст больных, включенных в наше исследование, составил 31 год. По данным нашего исследования в группе больных с низким риском резистентности опухоли в возрасте старше 40 лет, ремиссия наступала почти в 4 раза реже, чем в группе пациенток младше 40 лет. Полученные нами данные не противоречат данным мировой литературы, где высказываются разноречивые мнения о влиянии возраста больной на развитие у нее ЗТО. В самой прогностически неблагоприятной группе больных с летальным исходом, возраст больных был в среднем на 4 года больше по сравнению с основной группой больных.

Своевременно и правильно установленный диагноз, а также своевременно начатое стандартное лечение, позволяет излечить, по данным нашего исследования, до 99,5% больных на различных стадиях болезни.

Для того чтобы верно установить диагноз трофобластической болезни, пациентка должна быть подвергнута всестороннему обследованию, полученные данные должны быть оценены по шкале риска развития у нее резистентности опухоли. И только после того, как оценены все риски и учтены все прогностические факторы, врач может приступать к планированию лечения больной ЗТО.

В проведенном нами исследовании были выявлены признаки, распределение значений которых достоверно различаются в группе, где была достигнута ремиссия заболевания при помощи стандартной ХТ I линии и в группе с развитием резистентных форм ЗТО. Информативность различных факторов прогноза развития резистентности ЗТО представлена в таблице 86.

Таблица 86 – Информативность факторов прогноза развития резистентности ЗТО.

Признак	Информативность
Возраст больной	P = 0,075
Срок от окончания последней беременности до манифестации ЗТО	P = 0,004
Исход предшествующей развитию ЗТО беременности	P = 0,07

Исходный уровень ХГЧ сыворотки	$P > 0,1$
Наличие метастазов во влагалище	$P > 0,1$
Наличие метастазов в печени	$P > 0,1$
Наличие метастазов в селезенке	$P = 0,048$
Наличие метастазов в ЦНС	$P > 0,1$
Общее число пораженных метастазами органов	$P = 0,06$
Стадия заболевания по FIGO	$P = 0,043$
Гистологическая форма опухоли	$P = 0,036$

В результате математической обработки полученных данных наиболее значимыми факторами прогноза были подсчитаны коэффициенты Байесовского решающего правила, сумма которых позволяет прогнозировать вероятность резистентности опухоли к ХТ I линии.

Таблица 87 – Коэффициенты Байесовского решающего правила для прогноза эффективности химиотерапии I линии.

	Признак	Коэффициент
1	Срок от завершения последней беременности:	
	– менее 6 месяцев	69
	– более месяцев	102
2	Исход предшествующей развитию ЗТО беременности:	
	– ППЗ + ЧПЗ	77
	– самопроизвольный аборт	12
	– медицинский аборт	16
	– роды	121
3	Метастазы во влагалище:	
	1) да	28
	2) нет	1
	Отдаленные метастазы:	
	– в печени	
	1) да	98
	2) нет	3
	– в селезенке	
	1) да	236
	2) нет	5
– в головном мозге		
1) да	236	
2) нет	5	
4	Гистологическая форма опухоли:	
	– ППЗ	51
	– ЧПЗ	83
	– ИПЗ	4
	– ХК	128
	– ЭТО	147
	– ТОПЛ	49
	– без верификации	86

С учетом полученных нами данных об информативности проанализированных признаков, были выделены факторы, определяющие прогноз дальнейшего лечения каждой больной.

При анализе особенностей менструальной функции у пациенток, включенных в наше исследование, достоверных различий получено не было, так средний возраст менархе составил 13 лет в группе больных, излеченных с помощью ХТ I линии и 12 лет в группе с резистентностью.

Нами было подробно изучено влияние предшествующей развитию заболевания беременности у больных ЗТО. Так, в литературе до сих пор широко обсуждается вопрос относительно частоты возникновения полного и частичного пузырных заносов, а так же частоты развития резистентности ЗТО после их эвакуации. В нашем исследовании было 148 больных с полным и 16 больных с частичным пузырным заносом в качестве предшествующей развитию ЗТО беременности. При этом резистентность опухоли к стандартной ХТ I линии развилась у 13 (8,8%) больных ППЗ и у 2 (12,5%) больных ЧПЗ. В ходе анализа полученных данных было установлено, что наиболее неблагоприятным фактором в структуре резистентности ЗТО среди вариантов исхода последней беременности стала эктопическая беременность, частота резистентности при которой составила 50%, что почти в 1,5 раза превышает частоту резистентности в группе больных, у которых ЗТО развилась после родов (частота резистентности составила 35,7%). При самопроизвольном и медицинском абортах и ЧПЗ, частота резистентности практически не отличалась и составила в среднем 13%. Полученные нами данные не противоречат данным зарубежных источников [13, 106]. Подобные результаты можно объяснить, отсутствием наблюдения пациенток, перенесших эктопическую беременность, акушерами-гинекологами по месту жительства. Как правило, выявление эктопической беременности завершается для больной хирургическим вмешательством, которое не нивелирует риск развития у нее ЗТО в будущем. И, при отсутствии необходимого наблюдения и настороженности со стороны медицинских работников, заболевание выявляется на более поздних стадиях, либо вовсе не

распознается как ЗТО. В таких ситуациях больным может быть проведено нестандартное лечение по месту жительства, что значительно ухудшает прогноз течения болезни. В нашем исследовании 1 пациентка, перенесшая ЭКО, была излечена при помощи ХТ I линии, частота резистентности составила 0%. Это обусловлено, прежде всего, ранним выявлением заболевания в связи с активным мониторингом таких больных. При сравнительном анализе двух групп пациенток в нашем исследовании (группа низкого и высокого риска резистентности опухоли), эктопическая беременность в анамнезе в обоих случаях была наиболее неблагоприятным фактором, влияющим на течение и прогноз заболевания. Частота резистентности в обеих группах составила 50%, что подтверждается данными мировой литературы [106].

Проведенный нами анализ показал, что с увеличением интервала времени от предшествующей беременности до установления диагноза ЗТО, частота резистентности возрастает. Так, установлено, что интервал в 6 месяцев можно считать критическим в постановке диагноза ЗТО. После этого срока частота резистентности возрастает в 2,4 раза.

Как известно, уровень β -ХГЧ в сыворотке крови является не только важной частью правильной диагностики, но и значимым фактором прогноза ЗТО. В проведенном исследовании мы подробно изучили влияние исходного уровня маркера на прогноз болезни и рассмотрели его в качестве самостоятельного фактора прогноза ЗТО. Так, в группе больных, у которых исходный уровень маркера был в пределах 10.000 – 50.000 мМЕ/мл ремиссия развивалась в 53,1% наблюдений, что значительно превышает частоту резистентности в группах с более низким и более высоким уровнями β -ХГЧ. Однако, в группе больных с уровнем маркера в пределах 101 – 500 мМЕ/мл также была отмечена высокая частота резистентности опухоли (19,5%), по сравнению с группами, где уровень β -ХГЧ был значительно выше и измерялся миллионами единиц. Возможно предположить, что подобные различия в развитии резистентности опухоли к I линии обусловлены не изолированным повышением уровня маркера, как фактора прогноза, а совокупностью факторов, влияющих в данном случае на

процесс лечения. Так, из 41 больной, у которых был относительно невысокий уровень маркера, 9 были ранее выполнены хирургические вмешательства различного объема, и 7 проведены несколько курсов нестандартной ХТ. Большинство клиницистов считают исходный уровень ХГ решающим фактором прогноза [22, 66, 62, 52, 15].

Так же, в мировой литературе обсуждается взаимосвязь гистологического варианта ЗТО и прогноза ее лечения. Известно, что «редкие» гистологические типы ЗТО, такие как ЭТО и ТОПЛ, как правило, не сопровождаются повышением уровня β -ХГЧ до высоких цифр [15, 37, 109]. В нашем исследовании изучено влияние гистологического варианта ТО на частоту ее резистентности. Согласно полученным данным, наиболее высокой частота резистентности оказалась в группах больных с гистологически верифицированными ЭТО и ТОПЛ (66,7%, 63,4% соответственно). Прогноз в этих группах больных оказался почти в 5 раз хуже, чем в группе больных, с верифицированной хориокарциномой (13,7%). Таким образом, врач при оценке факторов риска и планировании лечения не должен руководствоваться только величиной уровня маркера и количеством баллов по шкале ВОЗ, FIGO, но в случае его небольшого значения, не характерного для стандартного течения, заподозрить у больной редкий гистологический тип ЗТО и планировать лечение с учетом совокупности всех полученных признаков. По мнению различных авторов, для ТОПЛ и ЭТО методами выбора лечения является гистерэктомия при I стадии и ХТ по схеме ЕМА-ЕР при распространенной болезни.

В нашем исследовании все пациентки с верифицированной ТОПЛ излечены. Две пациентки – с помощью гистерэктомии, остальные – с помощью комбинированной ХТ ЕМА-СО. Из 9 больных с ЭТО 7 излечены с помощью монокимиотерапии (1 пациентка) и комбинированной ХТ ЕМА-СО, ЕМА-ЕР + удаление резистентной опухоли. Данные наблюдения являются уникальными, представляя собой наш опыт лечения редких опухолей. В мировой литературе описаны единичные наблюдения по проблеме лечения ЭТО [131]. Уникальным является и опыт лечения ТОПЛ с помощью ХТ [132, 44].

В нашей работе мы изучили влияние характеристик первичной опухоли как самостоятельного прогностического фактора. При анализе полученных данных, было отмечено, что частота резистентности постепенно увеличивается при увеличении размеров первичного опухолевого узла в полости матки (от 1,6% при его отсутствии до 21,1% при наличии опухоли более 5 см в диаметре), что не противоречит литературным данным [22, 63, 70, 15, 149].

Одним из обсуждаемых вопросов, как в российской, так и в зарубежной научной литературе, остается целесообразность определения уровня β -ХГЧ в спинномозговой жидкости у больных с церебральными метастазами.

Так, из-за наличия гемато-энцефалического барьера, у больных ЗТО без поражения головного мозга, соотношение ХГЧ в спинномозговой жидкости и в сыворотке крови должен составлять 1:100. Однако при метастазировании ЗТО в головной мозг это соотношение нарушается, β -ХГЧ определяется в ликворе в значительно большей концентрации. В нашем исследовании 16 больным с диссеминированной ЗТО (все больные входят в группу высокого риска резистентности опухоли к химиотерапии) были выполнены пункции спинномозгового пространства с последующим одномоментным определением соотношения уровня маркера в ликворе и в сыворотке крови. У 14 (81,1%) из них данное соотношение не было нарушено (1:100) и у двоих (18,2%) оно составило 1:10. У обеих пациенток было выявлено поражение головного мозга: у одной метастазы локализовались в оболочках, у второй в опухолевый процесс был вовлечен мозжечок. Так же, из 6 больных с наступившей резистентностью, у четверых соотношение уровня ХГЧ было 1:100 и у 2 – 1:10. 5 больных с развившейся резистентностью опухоли к химиотерапии были излечены при помощи ХТ второй линии, и одна больная умерла вне клиники ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России от прогрессирования заболевания. Наши данные подтверждаются данными, полученными японскими учеными в 2003 г. [130].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что у больных с метастатическим поражением головного мозга, получившим стандартное

лечение и считающихся излеченными, при нормальных показателях ХГ в сыворотке крови, повышение уровня ХГ в спинномозговой жидкости может свидетельствовать о развитии рецидива заболевания или неизлеченности церебральных метастазов.

В нашем исследовании подробно изучено влияние метастатического поражения органов при ЗТО на прогноз. Так, резистентность опухоли была наиболее высокой при метастатическом поражении ЦНС (50%), мягких тканях и коже (50%), селезенке (75%), ЖКТ. Наименьшей – при поражении яичников (0%), почки (20%) и легких (42,8%). При анализе полученных данных было выявлено, что отдаленное метастазирование ЗТО никогда не происходит изолированно, процесс диссеминации проходит ступенчато. Так при наличии метастатического поражения ЦНС у 100% (12 из 12) больных в нашем исследовании было выявлено поражение легких. Так же, как и у всех больных с метастатическими очагами в селезенке, были отдаленные метастазы в легких. Таким образом полученные нами достоверные данные, о возрастании частоты резистентности опухоли при наличии метастазов в селезенке, метастатических очагов в печени и ЦНС, говорят о распространенности опухолевого процесса и необходимости тщательного обследования больных на предмет выявления дополнительных опухолевых очагов с целью верной оценки риска резистентности, что подтверждается данным мировой литературы [25, 96, 26].

Так, в проведенном исследовании показано, что изолированное поражение ЦНС невозможно без метастатического поражения легких. При детальном рассмотрении характера метастатического поражения легких, как неблагоприятного фактора прогноза ЗТО, было отмечено, что чаще всего (93,8%) ремиссия после I линии ХТ наступала у больных с метастазами в легких, размеры которых не превышали 0,5 см. При увеличении размеров метастатических очагов в легких до 1,0 см, в 3 раза (17,6%) увеличивалась частота резистентности. При увеличении размеров метастазов до 2,0 см, частота резистентности возрастала в 4 раза (26,3%). Хуже всего прогноз болезни отмечен в группе пациенток (n = 5), у которых размеры опухолевых очагов в легких

превышали 4,0 см. Частота резистентности в этой группе возрастает в 10 раз по сравнению с группой больных с мелкими, до 0,5 см очагами в легких. При этом наличие в легких 2 опухолевых очагов увеличивало частоту резистентности в 3 раза по сравнению с единичным очагом.

Так же нами было подробно изучено влияние сочетанного поражения легких и других органов при ЗТО. Хуже всего прогноз и выше резистентность была в группе больных с сочетанным поражением легких и ЖКТ (100%), 75% составила резистентность у больных с поражением легких и селезенки. Так же, высокие показатели резистентности были выявлены при сочетанном поражении легких и печени (55,6%), а также легких и головного мозга (50%). Таким образом, при проведении анализа полученных данных об особенностях метастазирования ЗТО, было выявлено, что поражение таких органов как печень, селезенка, головной мозг, ЖКТ, как правило, не бывают изолированным. Все это не противоречит мнению большинства специалистов, занимающихся лечением больных ЗТО [12].

Наличие отдельных опухолевых очагов в органах и тканях больной нередко расцениваются врачами как проявление самостоятельного заболевания, не связанного с ЗТО. Эти ошибки нередко сопровождаются ятрогенными действиями. В нашем исследовании изучена проблема влияния выполнения хирургических вмешательств различных объемов на первом этапе у больных ЗТО с неуточненным диагнозом. Так, по нашим данным, у 3 больных с отдаленными метастазами в селезенке и у 3 больных с метастазами в печени, которым были выполнены операции различных объемов с резекцией или удалением этих органов, в 100% случаев была отмечена резистентность опухоли к стандартной ХТ I линии в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. С учетом полученных данных можно сделать вывод о том, что при наличии у молодой пациентки отдаленных метастазов в паренхиматозных органах из не выявленного очага, прежде всего надо исключить ЗТО путем определения уровня β -ХГЧ. С учетом полученных нами данных, хирургическое лечение на первом этапе (пусть даже и радикальное

удаление пораженной ткани), значительно (до 24% при III стадии болезни) ухудшает прогноз, способствуя диссеминации опухоли и увеличивая частоту резистентности к ХТ.

В зарубежной литературе высказываются мнения различных авторов о том, что у больных старше 40 лет гистерэктомия нужно рассматривать как способ лечения ПЗ [8, 119, 87, 106, 9]. В нашем исследовании продемонстрировано, что после гистерэктомии также возможно отдаленное метастазирование, как иллюстрация – клинический пример попытки лечения одной из больных: пациентка с летальным исходом после гистерэктомии и отдаленными метастазами ЭТО через 7 лет. Таким образом, гистерэктомия не является профилактикой дальнейшего прогрессирования болезни, органосохраняющие операции при резистентности опухоли, напротив, позволяют достичь ремиссии в прогностически неблагоприятной группе больных, что подтверждается данными зарубежной литературы [109, 41, 33].

Известно, что нестандартная ХТ в анамнезе ухудшает течение болезни и формирует лекарственную устойчивость. В настоящем исследовании нам было интересно оценить влияние количества примененных препаратов в схемах нестандартной ХТ. Так проведенный анализ показал, что частота резистентности поэтапно увеличивалась при добавлении в нестандартную схему ХТ по 1 препарату от 0% при использовании 1 препарата, до 71,4% при использовании 4 и более лекарственных препаратов. При использовании в схеме ХТ производных платины, частота резистентности возрастала до 66,7% (вне зависимости от количества препаратов других групп).

Следует особенно подчеркнуть, что назначение больным ЗТО нестандартной и неадекватной ХТ является исключительно «отечественным» стилем, т.к. в мировой практике лечения больных ЗТО осуществляется в специализированных тробластических центрах, оно стандартизовано, и его результаты от такого фактора не зависят. В нашем исследовании продемонстрировано, что лечение больных ЗТО в клиниках, обладающих минимальным опытом, с помощью нестандартной ХТ, является самым

неблагоприятным фактором прогноза. Частота резистентности возрастает в 5 раз (до 34,8% с 7,2%) по сравнению с первичными больными. При этом летальность возрастает в 13 раз по сравнению с больными, лечение которых начато в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В процессе ХТ, по мнению различных авторов, наиболее точным в ранней диагностике резистентности опухоли и оценке эффекта лечения является динамическое снижение уровня ХГ. Существует формула расчета процента снижения ХГ от исходного уровня, позволяющая предсказать вероятность развития резистентности опухоли к ХТ I линии [30, 74, 130]. В настоящем исследовании изучена динамика снижения уровня ХГ у больных ЗТО в процессе ХТ. Полученные данные свидетельствуют о возрастании частоты резистентности у больных с низким риском при снижении уровня ХГ менее 90% в 7 раз, а у больных с высоким риском – почти в 18 раз. Этот фактор дополнительно может позволить оптимизировать процесс лечения больных ЗТО. Это подтверждено данными мировой литературы, дополняя их новыми, ранее не изучаемыми факторами прогноза. 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.

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 ПО ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗТО

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 к 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 кровотечением, 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 СОКРАЩЕНИЙ

ЕМА-ЕР – высокодозный режим ХТ (этопозид, метотрексат, дактиномицин, лейковорин, цисплатин)

ЕМА-СО – режим ХТ (этопозид, метотрексат, дактиномицин, циклофосфан, винкристин, лейковорин)

ЗТО – злокачественная трофобластическая опухоль

ИПЗ – инвазивный пузырьный занос

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЗ – пузырьный занос

ППЗ – полный пузырьный занос

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РКТ – рентгеновская компьютерная томография

ТБ – трофобластическая болезнь

ТО – трофобластическая опухоль

ТОПЛ – трофобластическая опухоль плацентарного ложа

ТР-ТЕ – режим ХТ (таксол, цисплатин, этопозид)

ХК – хорикарцинома

ХТ – химиотерапия

ЧПЗ – частичный пузырьный занос

ЭТО – эпителиоидная трофобластическая опухоль

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Калинин, А.В. Факторы риска при трофобластической болезни / А.В. Калинин, К.И. Жордания, В.И. Пескова // Материалы Российского симпозиума «Скрининг и новые подходы к лечению начального гинекологического рака». – 1994. – С. 10-11.
2. Мещерякова, Л.А. Доклад на II конференции ОСОРС, Москва, 2012.
3. Мещерякова, Л.А. Злокачественные трофобластические опухоли: современная диагностика, лечение и прогноз: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – М., 2005. – 321 с.
4. Мещерякова, Л.А. Современные возможности лечения диссеминированной трофобластической опухоли / Л.А. Мещерякова, В.П. Козаченко, В.В. Кузнецов // Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ. – Астана, 2012. – 766 с.
5. Мещерякова, Л.А. Трофобластическая болезнь / Л.А. Мещерякова, В.П. Козаченко, В.В. Кузнецов // Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей, под ред. В.П. Козаченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Издательство Бином, 2016. С. 324-367.
6. Acosta-Sison, H. Observation which may indicate the etiology of hydatidiform mole and explain its high incidence in the Philippines and Asiatic countries / H. Acosta-Sison // Philippine journal of surgery and surgical specialties. – 1959. – Vol. 14. – P. 290-293.
7. Afshar, A. A rare metastasis in the hand: a case of cutaneous metastasis of choriocarcinoma to the small finger / A. Afshar, H. Ayatollahy, S. Lotfinejad // The Journal of hand surgery. – 2007. – Vol. 32(3). – P. 393-396.
8. Agüero, O. Hydatidiform mole in Concepcion Palacios Maternity Hospital / O. Agüero, S. Kizer, G. Pinedo // American journal of obstetrics and gynecology. – 1973. – Vol. 116(8). – P. 1117-1120.

9. Altieri, A. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases / A. Altieri, S. Franceschi, J. Ferlay, J. Smith, C. La Vecchia // *The Lancet. Oncology*. – 2003. – Vol. 4(11). – P. 670-678.
10. Ambani, L.M. Familial occurrence of trophoblastic disease – report of recurrent molar pregnancies in sisters in three families / L.M. Ambani, R.A. Vaidya, C.S. Rao, S.D. Daftary, N.D. Motashaw // *Clinical genetics*. – 1980. – Vol. 18(1). – P. 27-29.
11. Atrash, H.K. Epidemiology of hydatidiform mole during early gestation / H.K. Atrash, C.J. Hogue, D.A. Grimes // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1986. – Vol. 154(4). – P. 906-909.
12. Attwood, H.D. Embolism to the lungs by trophoblast / H.D. Attwood, W.W. Park // *The Journal of obstetrics and gynaecology of the British Commonwealth*. – 1961. – Vol. 68. – P. 611-617.
13. Aziz, M.F. Epidemiology of gestational trophoblastic neoplasm at the Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia / M.F. Aziz, N. Kampono, E.M. Moegni, S. Sjamsuddin, B. Barnas, R.S. Samil // *Advances in experimental medicine and biology*. – 1984. – Vol. 176. – P. 165-175.
14. Bagshawe, K.D. Choriocarcinoma / K.D. Bagshawe. – London: Edward Arnold Ltd., 1969. – p. 70.
15. Bagshawe, K.D. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia / K.D. Bagshawe // *Cancer*. – 1976. – Vol. 38(3). – P. 1373-1385.
16. Bagshawe, K.D. ABO blood-groups in trophoblastic neoplasia / K.D. Bagshawe, G. Rawlins, M.C. Pike, S.D. Lawler // *Lancet (London, England)*. – 1971. – Vol. 1(7699). – P. 553-556.
17. Bandy, L.C. Malignant potential of gestational trophoblastic disease at the extreme ages of reproductive life / L.C. Bandy, D.L. Clarke-Pearson, C.B. Hammond // *Obstetrics and gynecology*. – 1984. – Vol. 64(3). – P. 395-399.
18. Benedet, J.L. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology / J.L. Benedet, H. Bender, H. Jones 3rd, H.Y. Ngan, S. Pecorelli //

International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. – 2001. – Vol. 70(2). – P. 209-262.

19. Berkowitz, R.S. Risk factors for complete molar pregnancy from a case control study / R.S. Berkowitz, D.W. Cramer, M.R. Bernstein, S. Cassells, S.G. Driscoll, D.P. Goldstein // American journal of obstetrics and gynecology. – 1985. – Vol. 152(8). – P. 1016-1020.

20. Berkowitz, R.S. Gestational trophoblastic disease. Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy / R.S. Berkowitz, S.S. Im, M.R. Bernstein, D.P. Goldstein // The Journal of reproductive medicine. – 1998. – Vol. 43(1). – P. 81-86.

21. Bracken, M.B. Incidence and aetiology of hydatidiform mole: An epidemiological review / M.B. Bracken // British journal of obstetrics and gynaecology. – 1987. – Vol. 94(12). – P. 1123-1135.

22. Bracken, M.B. Epidemiology of hydatidiform mole and choriocarcinoma / M.B. Bracken, L.A. Brinton, K. Hayashi // Epidemiologic reviews. – 1984. – Vol. 6. – P. 52-75.

23. Brinton, L.A. Gestational trophoblastic disease: A case-control study from the People's Republic of China / L.A. Brinton, B.Z. Wu, W. Wang, A.G. Ershow, H.Z. Song, J.Y. Li, M.B. Bracken, W.J. Blot // American journal of obstetrics and gynecology. – 1989. – Vol. 161(1). – P. 121-127.

24. Buckley, J. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases / A.E. Szulman, H.J. Buchsbaum (Eds.) Gestational Trophoblastic Disease. – New York: Springer-Verlag, 1987. – P. 8-26.

25. Challis, D.E. Choriocarcinoma complicated by splenic rupture: an unusual presentation / D.E. Challis, K.J. Rew, S.J. Steigrad // The journal of obstetrics and gynaecology research. – 1996. – Vol. 22(4). – P. 395-400.

26. Chama, C.M. Cutaneous metastasis of gestational choriocarcinoma / C.M. Chama, H.A. Nggada, A. Nuhu // International journal of gynaecology and obstetrics:

the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. – 2002. – Vol. 77(3). – P. 249-250.

27. Chattopadhyay, S.K. Epidemiologic study of gestational trophoblastic diseases in Saudi Arabia / S.K. Chattopadhyay, B.S. Sengupta, M. al-Ghreimil, Y.B. Edrees, A. Lambourne // *Surgery, gynecology & obstetrics*. – 1988. – Vol. 167(5). – P. 393-398.

28. Chiari, H. Über drei Fälle von primärem Karzinom in Fundus und Corpus des Uterus / H. Chiari // *Med Jahrb*. – 1877. – Vol. 7. – P. 364-368.

29. Covone, A.E. Trophoblast cells in peripheral blood from pregnant women / A.E. Covone, D. Mutton, P.M. Johnson, M. Adinolfi // *Lancet (London, England)*. – 1984. – Vol. 2(8407). – P. 841-843.

30. Daiter, E. Gonadotropin-releasing hormone-dependent chorionic gonadotropin secretion in a menopausal woman / E. Daiter, G.D. Braunstein, P.J. Snyder, C. Coutifaris, L. Mastroianni Jr., S.N. Pavlou, J.F. Strauss 3rd. // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 1994. – Vol. 78(6). – P. 1293-1297.

31. De George, F.V. Hydatidiform moles in other pregnancies of mothers of twins / F.V. De George // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1981. – Vol. 108(3). – P. 369-371.

32. De Nola, R. Management of placental site trophoblastic tumor: Two case reports / R. De Nola, L.M. Schönauer, M.G. Fiore, M. Loverro, C. Carriero, E. Di Naro // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97(48). – E. 13439.

33. Deligdisch, L. Metastatic gestational trophoblastic neoplasm. A study of two cases in unusual clinical settings and review of the literature / L. Deligdisch, J. Waxman // *Gynecologic oncology*. – 1984. – Vol. 19(3). – P. 323-328.

34. Devasia, A. Hematuria, renal mass and amenorrhea: indicators of a rare diagnosis / A. Devasia, V. Nath, B. Abraham, G. Gopalkrishnan, S. Nair // *The Journal of urology*. – 1994. – Vol. 151(2). – P. 409-410.

35. Dijkema, H.E. Risk factors in gestational trophoblastic disease, and consequences for primary treatment / H.E. Dijkema, J.G. Aalders, H.W. de Bruiju,

R.N. Laurini, P.H. Willemse // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. – 1986. – Vol. 22. – P. 145-152.

36. Dobson, L.S. The presentation and management of post-partum choriocarcinoma / L.S. Dobson, A.M. Gillespie, R.E. Coleman, B.W. Hancock // *British journal of cancer*. – 1999. – Vol. 79(9-10). – P. 1531-1533.

37. Dubuc-Lissoir, J. Metastatic gestational trophoblastic disease: a comparison of prognostic classification systems / J. Dubuc-Lissoir, S. Zweizig, J.B. Schlaerth, C.P. Morrow // *Gynecologic oncology*. – 1992. – Vol. 45(1). – P. 40-45.

38. Elias, K.M. State-of-the-Art Workup and Initial Management of Newly Diagnosed Molar Pregnancy and Postmolar Gestational Trophoblastic Neoplasia / K.M. Elias, R.S. Berkowitz, N.S. Horowitz // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. – 2019. – Vol. 17(11). – P. 1396-1401.

39. Eoh, K.J. Role of surgical therapy in the management of gestational trophoblastic neoplasia / K.J. Eoh, Y.S. Chung, G.W. Yim, E.J. Nam, S. Kim, S.W. Kim, Y.T. Kim // *Obstetrics & gynecology science*. – 2015. – Vol. 58(4). – P. 277-283.

40. Ewing, J. Chorioma: a clinical and pathological study / J. Ewing // *Surgery, gynecology & obstetrics*. – 1910. – Vol. 10. – P. 366-392.

41. Feltmate, C.M. Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Center / C.M. Feltmate, D.R. Genest, L. Wise, M.R. Bernstein, D.P. Goldstein, R.S. Berkowitz // *Gynecologic oncology*. – 2001. – Vol. 82(3). – P. 415-419.

42. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia – 2000. FIGO Oncology Committee // *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. – 2002. – Vol. 77(3). – P. 285-287.

43. Fisher, R.A. Gestational and nongestational trophoblastic tumors distinguished by DNA analysis / R.A. Fisher, E.S. Newlands, A.J. Jeffreys, G.M. Boxer, R.H. Begent, G.J. Rustin, K.D. Bagshawe // *Cancer*. – 1992. – Vol. 69(3). – P. 839-845.

44. Fisher, R.A. Genetic evidence that placental site trophoblastic tumours can originate from a hydatidiform mole or a normal conceptus / R.A. Fisher, F.J. Paradinas, E.S. Newlands, G.M. Boxer // *British journal of cancer*. – 1992. – Vol. 65(3). – P. 355-358.
45. Fowler, D.J. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center / D.J. Fowler, I. Lindsay, M.J. Seckl, N.J. Sebire // *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2006. – Vol. 27(1). – P. 56-60.
46. Gestational Trophoblastic Tumor (GTT) (1997). In *SGO Handbook, Staging of Gynecologic Malignancies*, 2nd Edition.
47. Giannakopoulos, C. Implications for the pathogenesis of aneurysm formation: metastatic choriocarcinoma with spontaneous splenic rupture. Case report and a review / C. Giannakopoulos, S. Nair, C. Snider, P.S. Amenta // *Surgical neurology*. – 1992. – Vol. 38(2). – P. 236-240.
48. Gillespie, A.M. Treatment of persistent trophoblastic disease later than 6 months after diagnosis of molar pregnancy / A.M. Gillespie, S. Kumar, B.W. Hancock // *British journal of cancer*. – 2000. – Vol. 82(8). – P. 1393-1395.
49. Goldstein, D.P., Berkovitz, R.S. Gestational trophoblastic neoplasms. *Clinical principles of Diagnosis and Management* / D.P. Goldstein, R.S. Berkovitz. – Philadelphia: WB Saunders, – 1982. – p. 301.
50. Goldstein, D.P. Revised FIGO staging system for gestational trophoblastic tumors. Recommendations regarding therapy / D.P. Goldstein, I.V. Zanten-Przybysz, M.R. Bernstein, R.S. Berkowitz // *The Journal of reproductive medicine*. – 1998. – Vol. 43(1). – P. 37-43.
51. Gueye, M. Gestational trophoblastic neoplasia after achieving a nondetectable serum human chorionic gonadotrophin level / M. Gueye, S.M. Kane-Gueye, M.D. Ndiaye-Gueye, M. Mbaye, A.A. Diouf, M.M. Niang, M. Diallo, J.C. Moreau // *BJOG; an international journal of obstetrics and gynaecology*. – 2014. – Vol. 121(11). – P. 1415-1419.

52. Gül, T. A review of trophoblastic diseases at the medical school of Dicle University / T. Gül, A. Yilmaztürk, A.C. Erden // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. – 1997. – Vol. 74(1). – P. 37-40.
53. Hamazaki, S. Epithelioid trophoblastic tumour: morphological and immunohistochemical study of three lung lesions / S. Hamazaki, S. Nakamoto, T. Okino, C. Tsukayama, M. Mori, K. Taguchi, S. Okada // *Human pathology*. – 1999. – Vol. 30(11). – P. 1321-1327.
54. Hammond, C.B. Treatment of metastatic trophoblastic disease: good and poor prognosis / C.B. Hammond, L.G. Borchert, L. Tyrey, W.T. Creasman, R.T. Parker // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1973. – Vol. 115(4). – P. 451-457.
55. Hassadia, A. Placental site trophoblastic tumour: clinical features and management / A. Hassadia, A. Gillespie, J. Tidy, R.G.N.J. Everard, M. Wells, R. Coleman, B. Hancock // *Placental site trophoblastic tumour: clinical features and management*. – 2005. – Vol. 99(3). – P. 603-607.
56. Hayashi, K. Hydatidiform mole in the United States (1970-1977): a statistical and theoretical analysis / K. Hayashi, M.B. Bracken, D.H. Freeman Jr., K. Hellenbrand // *American journal of epidemiology*. – 1982. – Vol. 115(1). – P. 67-77.
57. Helwani, M.N. A familial case of recurrent hydatidiform molar pregnancies with biparental genomic contribution / M.N. Helwani, M. Seoud, L. Zahed, G. Zaatari, A. Khalil, R. Slim // *Human genetics*. – 1999. – Vol. 105(1-2). – P. 112-115.
58. Hertz, R. Five year's experience with chemotherapy of metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic tumors in women / R. Hertz // *Cancer chemotherapy reports*. – 1962. – Vol. 16. – P. 341.
59. Horn, L.C. Histologic classification and staging of gestational trophoblastic disease / L.C. Horn, K. Bilek // *General & diagnostic pathology*. – 1997. – Vol. 143(2-3). – P. 87-101.
60. Hsu, C.T. Some aspects of trophoblastic disease peculiar to Taiwan / C.T. Hsu, T.Y. Chen, W.H. Chiu, C.C. Yang, C.H. Lai, C.H. Chancheng, P.H. Tung, C.C.

Chen // American journal of obstetrics and gynecology. – 1964. – Vol. 92. – P. 308-316.

61. Khan, F. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease treated with low-dose methotrexate: efficacy, acute and long-term effects / F. Khan, J. Everard, S. Ahmed, R.E. Coleman, M. Aitken, B.W. Hancock // British journal of cancer. – 2003. – Vol. 89(12). – P. 2197-2201.

62. Khashoggi, T.Y. Prevalence of gestational trophoblastic disease. A single institution experience / T.Y. Khashoggi // Saudi medical journal. – 2003. – Vol. 24(12). – P. 1329-1333.

63. Khaskheli, M. Gestational trophoblastic disease: experience at a tertiary care hospital of Sindh / M. Khaskheli, I.A. Khushk, S. Baloch, H. Shah // Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan: JCPSP. – 2007. – Vol. 17(2). P.81-83.

64. Kim, S.J. Difficult cases of trophoblastic disease and its classification and management / S.J. Kim // Seminars in oncology. – 1982. – Vol. 9(2). – P. 234-238.

65. Kim, S.J. Epidemiology and time trends of gestational trophoblastic disease in Korea / S.J. Kim, S.N. Bae, J.H. Kim, C.J. Kim, K.T. Han, J.K. Chung, J.M. Lee // International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. – 1998. – Vol. 60. – S. 33-38.

66. Kim, S.J. Studying changes in the incidence, diagnosis and management of GTD: the South Korean model / S.J. Kim, C. Lee, S.Y. Kwon, Y.J. Na, Y.K. Oh, C.J. Kim // The Journal of reproductive medicine. – 2004. – Vol. 49(8). – P. 643-654.

67. Kircheisen, R. Hydatidiform moles / R. Kircheisen, T. Ried // Human reproduction (Oxford, England). – 1994. – Vol. 9(9). – P. 1783-1785.

68. Kircheisen, R. Familiäres Blasenmolen-Syndrom und genetische Aspekte dieser Trophoblastentwicklung / R. Kircheisen, T. Schröder-Kurth // Geburtsh Frauenheilkd. – 1991. – Vol. 51. – P. 569-571.

69. Kohorn, E.I. Gestational trophoblastic neoplasia and evidence based medicine / E.I. Kohorn // *The Journal of reproductive medicine*. – 2002. – Vol. 47(6). – P. 427-432.

70. Kohorn, E.I. Negotiating a staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia. A progress report / E.I. Kohorn // *The Journal of reproductive medicine*. – 2002. – Vol. 47(6) – P. 445-450.

71. Kohorn, E.I. Staging and assessing trophoblastic tumors. A possible solution to an intractable problem / E.I. Kohorn // *The Journal of reproductive medicine*. – 1998. – Vol. 43(1). – P. 33-36.

72. Kohorn, E.I. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment / E.I. Kohorn // *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. – 2001. – Vol. 11(1). – P. 73-77.

73. Kohorn, E.I. Worldwide survey of the results of treating gestational trophoblastic disease / E.I. Kohorn // *The Journal of reproductive medicine*. – 2014. – Vol. 59(3-4). – P. 145-153.

74. Kohorn, E.I. Nicked human chorionic gonadotropin in trophoblastic disease / E.I. Kohorn, L. Cole // *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. – 2000. – Vol. 10(4). – P. 330-335.

75. Kohorn, E.I. Workshop Report: Combining the staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring system of the World Health Organization for Trophoblastic Neoplasia. Report of the Working Committee of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease and the International Gynecologic Cancer Society / E.I. Kohorn, D.P. Goldstein, B.W. Hancock, S.J. Kim, J.R. Lurain, E. Newlands, J.T. Soper, L.C. Wong // *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. – 2000. – Vol. 10(1). – P. 84-88.

76. Kong, Y. Diagnosis and Management of Mixed Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Study of 16 Cases and a Review of the Literature / Y. Kong, G. Tao, L.

Zong, J. Yang, X. Wan, W. Wang, Y. Xiang // *Frontiers in oncology*. – 2019. – Vol. 9. – P. 1262.

77. La Vecchia, C. Risk factors for gestational trophoblastic disease in Italy / C. La Vecchia, S. Francheschi, F. Parazzini, M. Fasoli, A. Decarli, G. Gallus, G. Tognoni // *American journal of epidemiology*. – 1985. – Vol. 121(3). – P. 457-464.

78. Lage, J.M. Hydatidiform moles. Application of flow cytometry in diagnosis / J.M. Lage, S.G. Driscoll, D.L. Yavner, A.P. Olivier, S.D. Mark, D.S. Weinberg // *American journal of clinical pathology*. – 1988. – Vol. 89(5). – P. 596-600.

79. Liu, W. Curative effects and influenced factors of EMA-CO as an initial regimen for the treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia / W. Liu, W. Zhao, Y.Q. Zhang, X.F. Huang // *Zhonghua yi xue za zhi*. – 2018. – Vol. 98(47). – P. 3896-3899.

80. Lok, C.A. Treatment and prognosis of post term choriocarcinoma in The Netherlands / C.A. Lok, A.C. Ansink, D. Grootfaam, J. van der Velden, R.H. Verheijen, M.J. ten Kate-Booij // *Gynecologic oncology*. – 2006. – Vol. 103(2). – P. 698-702.

81. MacGregor, C. Hydatidiform mole. Analysis of 145 patients / C. MacGregor, E. Ontiveros, E. Vargas, S. Valenzuela // *Obstetrics and gynecology*. – 1969. – Vol. 33(3). – P. 343-351.

82. Marchand, F. Über die sogenannten «decidualen» Geschwülste im Anschluss an normale Geburt, Abort, Blasenmole und Extrauterinschwangerschaft / F. Marchand // *Monatschr. Geburtshilfe Gynaekol*. – 1895. – Vol. 1. – P. 419-438; 513-560.

83. Marcuse, P.M. Pulmonary syncytial giant cell embolism; report of maternal death / P.M. Marcuse // *Obstetrics and gynecology*. – 1954. – Vol. 3(2). – P. 210-213.

84. Márquez-Monter, H. Gestational choriocarcinoma in the general hospital of Mexico: Analysis of forty cases / H. Márquez-Monter, G.A. De la Vega, C. Ridaura, M. Robles // *Cancer*. – 1968. – Vol. 22. – P. 91-98.

85. Marquez-Monter, H. Epidemiology and pathology of hydatidiform mole in the General Hospital of Mexico: Study of 104 cases / H. Marquez-Monter, G.A. De La Vega, M. Robles, A. Bolio-Cicero // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1963. – Vol. 85(7). – P. 856-864.
86. Martin, B.H. Changes in gestational trophoblastic tumors over four decades. A Korean experience / B.H. Martin, J.H. Kim // *The Journal of reproductive medicine*. – 1998. – Vol. 43(1). – P. 60-68.
87. Martin, P.M. High frequency of hydatidiform mole in native Alaskans / P.M. Martin // *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. – 1978. – Vol. 15(5). – P. 395-396.
88. Matalon, M. Epidemiologic aspects of hydatidiform mole in Israel / M. Matalon, B. Modan // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1972. – Vol. 112(1). – P. 107-112.
89. Matsuura, J. Complete hydatidiform mole in Hawaii: an epidemiological study / J. Matsuura, D. Chiu, P.A. Jacobs, A.E. Szulman // *Genetic epidemiology*. – 1984. – Vol. 1(3). – P. 271-284.
90. McGregor, S.M. Epithelioid Trophoblastic Tumor: Expanding the Clinicopathologic Spectrum of a Rare Malignancy / S.M. McGregor, L.V. Furtado, A.G. Montag, R. Brooks, R.R. Lastra // *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. – 2020. – Vol. 39(1). – P. 8-18.
91. Messerli, M.L. Risk factors for gestational trophoblastic neoplasia / M.L. Messerli, A.M. Lilienfeld, T. Parmley, J.D. Woodruff, N.B. Rosenshein // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1985. – Vol. 153(3). – P. 294-300.
92. Nakano, R. Trophoblastic disease: analysis of 342 patients / R. Nakano, K. Sasaki, M. Yamoto, H. Hata // *Gynecologic and obstetric investigation*. – 1980. – Vol. 11(4). – P. 237-242.

93. National Coordination Research Group of Chorioma. Incidence of hydatidiform mole (a retrograde study of 2, 023, 621 women in 23 provinces) // *Zhongua Yizne Zazhi*. – 1980. – Vol. 60. – P. 641-644.
94. Newlands, E.S. Investigation and treatment of persistent trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumours in the UK. / B.W. Hancock, E.S. Newlands, R.S. Berkowitz (Eds.) *Gestational Trophoblastic Disease*. – London: Chapman & Hall, 1997. – P. 173–190.
95. Newlands, E.S. Management of resistant gestational trophoblastic tumors / E.S. Newlands, M. Bower, L. Holden, D. Short, M.J. Seckl, G.J. Rustin, R.H. Begent, K.D. Bagshawe // *The Journal of reproductive medicine*. – 1998. – Vol. 43(2). – P. 111-118.
96. Newman, L.B. Choriocarcinoma and bilateral renal metastases / L.B. Newman, T.E. Morgan, J.G. Bucy // *Urology*. – 1975. – Vol. 5(5). – P. 658-661.
97. Ngan, H.Y. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia / H.Y. Ngan // *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. – 2004. – Vol. 14(2). – P. 202-205.
98. Ngan, H.Y. Gestational trophoblastic neoplasia. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer / H.Y. Ngan, F. Odicino, P. Maisonneuve, W.T. Creasman, U. Beller, M.A. Quinn, A.P. Heintz, S. Pecorelli, J.L. Benedet // *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. – 2006. – Vol. 95. – P. 93-203.
99. Nielsen, N.H. Trophoblastic tumors in Greenland / N.H. Nielsen, J.P. Hansen // *Journal of cancer research and clinical oncology*. – 1979. – Vol. 95(2). – P. 177-186.
100. Notake, Y. *Atlas of Tissue Culture in Obstetrics and Gynaecology*. Japan Obstetrics and Gynaecology Society, Tokyo, 1963.
101. Ohira, S. Epithelioid trophoblastic tumour metastatic to the vagina: an immunohistochemical and ultrastructural study / S. Ohira, T. Yamazaki, H. Hatano, O.

Harada, T. Toki, I. Konishi // International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. – 2000. – Vol. 19(4). – P. 381-386.

102. Okudaira, Y. Ultrastructure of molar trophoblast. Observations on hydatidiform mole and chorioadenoma destruens / Y. Okudaira, L. Strauss // Obstetrics and gynecology. – 1967. – Vol. 30(2). – P. 172-187.

103. Olesnicky, G. Molar pregnancy after artificial insemination (donor) / G. Olesnicky, M. Quinn // Lancet (London, England). – 1984. – Vol. 1(8389). – P. 1296.

104. O'Neill, D. The diagnostic conundrum of chronic ectopic pregnancy: A case report / D. O'Neill, R. Pounds, J. Vella, K. Singh, J. Yap // Case reports in women's health. – 2018. – Vol. 20. – E. 00086.

105. Osamor, J.O. A clinic-pathological study of complete and partial hydatidiform moles in a Nigerian population / J.O. Osamor, A.O. Oluwasola, I.F. Adewole // Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology. – 2002. – Vol. 22(4). – P. 423-425.

106. Palmer, J.R. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease / J.R. Palmer // The Journal of reproductive medicine. – 1994. – Vol. 39(3). – P. 155-162.

107. Palmer, J.R. Oral contraceptive use and gestational choriocarcinoma / J.R. Palmer // Cancer detection and prevention. – 1991. – Vol. 15(1). – P. 45-48.

108. Palmer, J.R. Oral contraceptive use and risk of gestational trophoblastic tumors / J.R. Palmer, S.G. Driscoll, L. Rosenberg, R.S. Berkowitz, J.R. Lurain, J. Soper, L.B. Twiggs, D.M. Gershenson, E.I. Kohorn, M. Berman, S. Shapiro, R.S. Rao // Journal of the National Cancer Institute. – 1999. – Vol. 91(7). – P. 635-640.

109. Papadopoulos, A.J. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors / A.J. Papadopoulos, M. Foskett, M.J. Seckl, I. McNeish, F.J. Paradinas, H. Rees, E.S. Newlands // The Journal of reproductive medicine. – 2002. – Vol. 47(6). – P. 460-464.

110. Paradinas, F.J. The diagnosis and prognosis of molar pregnancy: the experience of the National Referral Centre in London / F.J. Paradinas // International

journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. – 1998. – Vol. 60. – S. 57-64.

111. Paradinas, F.J. A clinical, histopathological and flow cytometric study of 149 complete moles, 146 partial moles and 107 non-molar hydropic abortions / F.J. Paradinas, P. Browne, R.A. Fisher, M. Foskett, K.D. Bagshawe, E. Newlands // *Histopathology*. – 1996. – Vol. 28(2). – P. 101-110.

112. Parazzini, F. Dietary factors and the risk of trophoblastic disease / F. Parazzini, C. La Vecchia, G. Mangili, C. Caminiti, E. Negri, G. Cecchetti, M. Fasoli // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1988. – Vol. 158(1). – P. 93-100.

113. Parazzini, F. Parental age and risk of complete and partial hydatidiform mole / F. Parazzini, C. La Vecchia, S. Pampallona // *British journal of obstetrics and gynaecology*. – 1986. – Vol. 93(6). – P. 582-585.

114. Parazzini, F. Reproductive patterns and the risk of gestational trophoblastic disease / F. Parazzini, C. La Vecchia, S. Pampallona, S. Franceschi // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1985. – Vol. 152(7 Pt. 1). – P. 866-870.

115. Parrington, J.M. The origin of ovarian teratomas / J.M. Parrington, L.F. West, S. Povey // *Journal of medical genetics*. – 1984. – Vol. 21(1). – P. 4-12.

116. Registration Committee for Trophoblastic Disease of the Japan Society of Obstetrics and Gynaecology. Report of the registration committee for trophoblastic disease // *Acta Obstetrica et Gynaecologica Japonica*. – 1982. – Vol. 34. – P. 1805-1812.

117. Rey Valzacchi, G.M. Placental site trophoblastic disease / G.M. Rey Valzacchi, D. Odetto, C.B. Chacon, A. Wernicke, Y. Xiang // *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. – 2019. – PII: IJGC-2019-000952.

118. Rodabaugh, K.J. Natural history of postterm choriocarcinoma / K.J. Rodabaugh, M.R. Bernstein, D.P. Goldstein, R.S. Berkowitz // *The Journal of reproductive medicine*. – 1998. – Vol. 43(1). – P. 75-80.

119. Rolón, P.A. Epidemiological aspects of hydatidiform mole in the Republic of Paraguay (South America) / P.A. Rolón, B.H. de Lopez // *British journal of obstetrics and gynaecology* – 1977. – Vol. 84(11). – P. 862-864.

120. Rotmensch, S. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations / S. Rotmensch, L.A. Cole // *Lancet (London, England)*. – 2000. – Vol. 355(9205). – P. 712-715.

121. Sängér, M. Ueber Sarcoma uteri deciduo-cellulare und andere deciduale Geschwülste / M. Sängér // *Arch. Gynhäk.* – 1893. – Vol. 44. – P. 89-148.

122. Sasaki, K. The relationship between maternal aging and the incidence of hydatidiform mole and malignant changes / K. Sasaki, M. Yamoto, H. Hata, R. Nakano // *Acta Obstetrica et Gynaecologica Japonica*. – 1979. – Vol. 31. – P. 292-296.

123. Sebire, N.J. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy / N.J. Sebire, R.A. Fisher, M. Foskett, H. Rees, M.J. Seckl, E.S. Newlands // *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. – 2003. – Vol. 110(1). – P. 22-26.

124. Sebire, N.J. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age / N.J. Sebire, M. Foskett, R.A. Fisher, H. Rees, M. Seckl, E. Newlands // *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. – 2002. – Vol. 109(1). – P. 99-102.

125. Sebire, N.J. Overdiagnosis of complete and partial hydatidiform mole in tubal ectopic pregnancies / N.J. Sebire, I. Lindsay, R.A. Fisher, P. Savage, M.J. Seckl // *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. – 2005. – Vol. 24(3). – P. 260-264.

126. Sehnal, B. Current classification of malignant tumours in gynecological oncology – part I / B. Sehnal, D. Driák, E. Kmonícková, M. Dvorská, M. Hosová, K. Citterbart, M. Halaska, D. Kolarík // *Ceska gynekologie*. – 2011. – Vol. 76(4). – P. 279-284.

127. Sehnal, B. Current classification of malignant tumours in gynecological oncology – part II / B. Sehnal, D. Driák, E. Kmonícková, M. Dvorská, M. Hosová, K.

Citterbart, M. Halaska, D. Kolarík // *Ceska gynekologie*. – 2011. – Vol. 76(5). – P. 360-366.

128. Sensi, A. Mole maker phenotype: possible narrowing of the candidate region / A. Sensi, F. Gualandi, M.C. Pittalis, O. Calabrese, F. Falciano, I. Maestri, L. Bovicelli, E. Calzolari // *European journal of human genetics: EJHG*. – 2000. – Vol. 8(8). – P. 641-644.

129. Seoud, M. Recurrent molar pregnancies in a family with extensive intermarriage: report of a family and review of the literature / M. Seoud, A. Khalil, A. Frangieh, L. Zahed, G. Azar, N. Nuwayri-Salti // *Obstetrics and gynecology*. – 1995. – Vol. 86(4 Pt. 2). – P. 692-695.

130. Shi, H.H. Significance of serum/cerebrospinal fluid human chorionic gonadotropin ratio and prophylactic intrathecal therapy in patients with brain metastases of gestational trophoblast tumor / H.H. Shi, X.Y. Yang, Y. Xiang, X.R. Wan, L.B. Luo, L. Li, M.R. Liu // *Zhonghua fu chan ke za zhi*. – 2003. – Vol. 38(12). – P. 756-758.

131. Shih, I.M. Epithelioid trophoblastic tumour: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumour simulating carcinoma / I.M. Shih, R.J. Kurman // *The American journal of surgical pathology*. – 1998. – Vol. 22(11). – P. 1393-1403.

132. Shih, I.M. Placental site nodule and characterization of distinct types of intermediate trophoblast / I.M. Shih, J.D. Seidman, R.J. Kurman // *Human pathology*. – 1999. – Vol. 30(6). – P. 687-694.

133. Song, H.C. Trophoblastic Tumours Diagnosis and Treatment People's Health / H.C. Song, P.C. Wu, M.Y. Tong, Y.O. Wang // *Clinical staging*. – 1981. – P. 128-129.

134. Soper, J.T. Role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease / J.T. Soper // *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. – 2003. – Vol. 17(6). – P. 943-957.

135. Soper, J.T. Evaluation of prognostic factors and staging in gestational trophoblastic tumor / J.T. Soper, A.C. Evans, M.R. Conaway, D.L. Clarke-Pearson, A.

Berchuck, C.B. Hammond // *Obstetrics and gynecology*. – 1994. – Vol. 84(6). – P. 969-973.

136. Stănculescu, R.V. Epithelioid trophoblastic tumor: a case report and literature review / R.V. Stănculescu, V. Bausic, T.C. Vlădescu, F. Vasilescu, E. Brătilă // *Romanian journal of morphology and embryology*. – 2016. – Vol. 57(4). – P. 1365-1370.

137. Staples, J.N. The role of pulmonary resection in the management of metastatic gestational trophoblastic neoplasia: Two cases of durable remission following surgery for chemo-resistant disease / J.N. Staples, S. Podwika, L. Duska // *Gynecologic oncology reports*. – 2019. – Vol. 30. – P. 100496.

138. Stone, M. Relationship of oral contraception to development of trophoblastic tumor after evacuation of a hydatidiform mole / M. Stone, J. Dent, A. Kardana, K.D. Bagshawe // *British journal of obstetrics and gynaecology*. – 1976. – Vol. 83(12). – P. 913-916.

139. Suprasert, P. Outcomes of Non-Metastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia: Twelve Year Experience from a Northern Thailand Tertiary Care Center / P. Suprasert, M. Manopunya // *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. – 2015. – Vol. 16(14). – P. 5913-5916.

140. Szulman, A.B. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphological correlations / A.B. Szulman, U. Surti // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1978. – Vol. 131(6). – P. 665-671.

141. Szulman, A.E. Human triploidy: association with partial hydatidiform moles and nonmolar conceptuses / A.E. Szulman, E. Phillippe, G.J. Boué, A. Boué // *Human triploidy: association with partial hydatidiform moles and nonmolar conceptuses*. – 1981. – Vol. 12(11). – P. 1016-1021.

142. Takeuchi, S. Incidence of gestational trophoblastic disease by regional registration in Japan / S. Takeuchi // *Human reproduction (Oxford, England)*. – 1984. – Vol. 2. – P. 729-734.

143. Teoh, E.S. Epidemiology of hydatidiform mole in Singapore / E.S. Teoh, M.Y. Dawood, S.S. Ratnam // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1971. – Vol. 110(3). – P. 415-420.
144. Uberti, E.M. Treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia comparing biweekly eight-day Methotrexate with folinic acid versus bolus-dose Actinomycin-D, among Brazilian women / E.M. Uberti, Mdo C. Fajardo, A.G. da Cunha, S.S. Frota, A. Braga, A.C. Ayub // *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia; revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. – 2015. – Vol. 37(6). – P. 258-265.
145. Vejerslev, L.O. Hydatidiform mole and fetus with normal karyotype: support of a separate entity / L.O. Vejerslev, L. Sunde, B.F. Hansen, J.K. Larsen, I.J. Christensen, G. Larsen // *Obstetrics and gynecology*. – 1991. – Vol. 77(6). – P. 868-874.
146. Wake N. Malignant potential of homozygous and heterozygous complete moles / N. Wake, T. Seki, H. Fujita, H. Okubo, K. Sakai, K. Okuyama, H. Hayashi, Y. Shiina, H. Sato, M. Kuroda, K. Ichinoe // *Cancer research*. – 1984. – Vol. 44(3). – P. 1226-1230.
147. Wake, N. Androgenesis as a cause of hydatidiform mole / N. Wake, N. Takagi, M. Sasaki // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1978. – Vol. 60(1). – P. 51-57.
148. Wilton, W. Hydatids, terminating fatally, by haemorrhage / W. Wilton // *The Lancet*. – 1840. – Vol. 1. – P. 691-693.
149. World Health Organization: Gestational Trophoblastic Disease. Geneva, WHO, 1983.
150. Yen, S. Epidemiologic features of trophoblastic disease / S. Yen, B. MacMahon // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1968. – Vol. 101(1). – P. 126-132.
151. Zhang, X. Coexisting epithelioid trophoblastic tumor and placental site trophoblastic tumor of the uterus following a term pregnancy: report of a case and

review of literature / X. Zhang, C. Zhou, M. Yu, X. Chen // International journal of clinical and experimental pathology. – 2015. – Vol. 8(6). – P. 7254-7259.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Алгоритм обследования больных ЗТО.

Методы исследования /период	До начала лечения	До нормализации показателей (период эффективного лечения)	При нормальном уровне ХГ (ремиссия)	Плато или рост ХГ
Менограмма	+	+	+	+
Гинекологический осмотр	+	По показаниям	По показаниям	+
Исследование уровня ХГ сыворотки крови	+	Еженедельно до нормализации уровня, далее – 1 раз в 2 недели	1 раз в 2 недели – первые 3 месяца, затем – ежемесячно до 6 месяцев, 1 раз в 2 месяца – до 1 года	Последовательно 3 исследования в течение 10 дней
УЗИ органов малого таза	+	По окончании ХТ	До нормализации УЗ-картины 1 раз в 2 месяца, затем – по показаниям	+
Рентгенологическое исследование легких	+	По окончании ХТ у больных с метастазами в легких	1 раз в год	+
РКТ головного мозга	При III и IV стадиях болезни	По показаниям	–	У больных с III и IV стадиями болезни
УЗИ печени, почек, селезенки, забрюшинных лимфатических узлов	У больных с метастазами в легких	По показаниям	По показаниям	+
РКТ легких	Высокий уровень ХГ без визуализируемой опухоли	–	–	У больных с метастазами в легких
МРТ головного мозга	При появлении метастазов в мозге	В момент нормализации маркера	Каждые 6 месяцев в течение 2 лет	+

Приложение 2. Классификация трофобластических неоплазий (FIGO, ВОЗ, 2000).
Стадии ТО (FIGO, 2000)

Стадия	Описание
I	Опухоль ограничена маткой
II	Поражение придатков матки, влагалища, параметрия
III	Метастазы в легких (независимо от поражения половых органов)
IV	Отдаленные метастазы, кроме метастазов в легких

Признаки	Баллы			
	0	1	2	4
Возраст, годы	<40	>40		
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	Аборт	Роды	
Интервал между окончанием предыдущей беременности и началом ХТ, мес.	<4	4 – 6	7 – 12	>12
Уровень ХГ сыворотки, МЕ/мл	<1000	1000 – 10000	10000 – 100000	>100000
Размер наибольшей опухоли, включая опухоль матки, см	<3	3 – 5	>5	
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почка	Желудочно-кишечный тракт	Печень, головной мозг
Число метастазов		1 – 4	5 – 8	>8
ХТ в анамнезе			Один препарат	Два препарата и более

- при сумме баллов 6 и менее говорят и низком риске резистентности опухоли к противоопухолевым препаратам;
- при сумме баллов 7 и более – о высоком риске.

Приложение 3. Стандартная химиотерапия I линии.

Низкий риск	Высокий риск
<p>Метотрексат 50 мг в/м в 1, 3, 5, 7 д. Лейковорин 6 мг в/м в 2, 4, 6, 8 дни, через 30 часов от введения метотрексата. Повторение курсов с 15 дня ХТ*</p>	<p>ЕМА-СО** Этопозид 100 мг/м² в/в кап. в 1, 2 дни. Дактиномицин 500 мкг в/в в 1, 2 дни. Метотрексат 100 мг/м² в/в струйно, с последующей 12-тичасовой инфузией в дозе 200 мг/м², в 1 день. Лейковорин 15 мг в/м через 24 часа от введения метотрексата, затем – каждые 12 часов – 3 дозы. Циклофосфан 600 мг/м² в/в кап. в 8 день. Винкристин 1,0 мг/м² в/в струйно в 8 день. Повторение курсов с 15 дня химиотерапии.</p>

* лечение проводится до нормализации уровня ХГ, затем дополнительно 3 профилактических курса в аналогичном режиме;

** лечение в 1-2 дни проводится с обязательной гидратацией до 2-х литров, трансфузией раствора гидрокарбоната натрия и противорвотной терапией.

Приложение 4. Стандартная ХТ II линии.

Низкий риск	Высокий риск
<p>Дактиномицин 500 мкг в/в струйно 1-5 дни (с противорвотной терапией). Повторение курсов с 15 дня х/т.*</p>	<p>ЕМА-СЕ** Этопозид 100 мг/м² в/в кап. 1, 2, 8 дни. Дактиномицин 500 мкг в/в 1, 2 дни. Метотрексат 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 1000 мг/м² 1 день. Лейковорин 30 мг в/м через 24 ч после введения метотрексата, затем – каждые 12 ч – 7 доз. Цисплатин 60–100 мг/м² 8 день** Повторение курсов с 15 дня химиотерапии*</p>
<p>ЕМА-СО*</p>	<p>ЕР** Цисплатин 100 мг/м² 1 день. Этопозид 100 мг/м² в/в кап. 1–5 дни. Повторение курсов с 21 дня.*</p>
	<p>ТР/ТЕ 1 день: дексаметазон 20 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до паклитаксела; димедрол 50 мг в/в струйно медленно за 30 минут до паклитаксела; циметидин 50 мг в/в струйно медленно за 30 минут до паклитаксела; паклитаксел 135 мг/м² в/в капельно в 400 мл физ. р-ра в течение 3 часов; маннитол 10% 500 мл (50 г) в/в в течение часа; цисплатин 60 мг/м² в/в капельно в 800 мл физ. р-ра в течение 3 часов; постгидратация – 1200 мл физ. рра, 20 ммоль КСl, 1 г MgSO₄ в течение 2 часов; 15 день: дексаметазон 20 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до паклитаксела; димедрол 50 мг в/в струйно медленно за 30 минут до паклитаксела; циметидин 50 мг в/в струйно медленно за 30 минут до паклитаксела; паклитаксел 135 мг/м² в/в капельно в 400 мл физ. р-ра в течение 3 часов; этопозид 150 мг/м² в 800 мл физ. рра. Повторение курсов с 29 дня химиотерапии.</p>

* лечение проводится до нормализации уровня ХГ, затем дополнительно 3 профилактических курса в аналогичном режиме;

** лечение в 1-2 дни проводится с обязательной гидратацией до 2-х литров, трансфузией раствора гидрокарбоната натрия и противорвотной терапией.