

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

*На правах рукописи*

**ГАСАНБЕКОВА ЗАРЕМА АБДУЛМЕДЖИДОВНА**

**ОШИБКИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ**

14.01.12 – онкология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Мещерякова Людмила Александровна**

Москва — 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение .....	3
Глава I Современное представление о диагностике и лечении злокачественных трофобластических опухолей. Ошибки в диагностике и лечении это (обзор литературы).....	10
Глава II Клиническая характеристика больных и методы исследования .....	38
2.1 Клиническая характеристика больных с ЗТО группы РОД.....	38
2.2 Клиническая характеристика пациенток группы НМИЦ онкологии (II группа).....	41
Глава III Результаты исследования .....	52
3.1 Течение болезни и результаты лечения больных с ЗТО группы РОД .....	52
3.2 Течение болезни и результаты лечения больных с ЗТО группы НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (II группа).....	67
3.3 Тактика ведения, течение заболевания и результаты коррекции лечения больных II группы с ЗТО в НМИЦ онкологии .....	78
3.4 Сравнительный анализ методов и результатов лечения двух групп больных ЗТО в региональных клиниках .....	84
Глава IV Общая характеристика клинических и стратегических ошибок у больных это .....	91
4.1 Морфологические ошибки .....	92
4.2 Диагностические ошибки .....	96
4.3 Лечебно-тактические ошибки.....	110
Глава V Обсуждение методов диагностики и лечения это. Анализ ошибок. Опасности. Осложнения .....	117
Заключение .....	140
Выводы .....	147
Список сокращений и условных обозначений.....	149
Список литературы .....	150

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы и степень ее разработанности**

Среди злокачественных опухолей гениталий трофобластические опухоли встречаются в 1% наблюдений. Редкость заболевания побудила специалистов онкогинекологов всего мира к созданию специализированных трофобластических центров, где данная патология изучалась на протяжении многих десятилетий. За эти годы на базе центров разработаны и внедрены в практику стандартизированные алгоритмы диагностики и лечения ЗТО, что позволило достичь значительных успехов в данном разделе онкологии. В нашей стране единственным центром по оптимизации диагностики и лечения ТО является отделение комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где результаты лечения данной категории больных сопоставимы с результатами мировых центров.

Успехи, достигнутые в лечении больных с трофобластическими опухолями, являются примером будущего онкологии, так как уже сегодня принципиально решены актуальные проблемы диагностики и терапии этого заболевания [3].

Однако многие вопросы оказания помощи больным с ЗТО в регионах нашей страны остались нерешёнными, что приводит к высокой частоте инвалидизации молодых социально активных женщин и высокой частоте летальности от потенциально излечимой болезни. Картина, сложившейся ситуации, особенно наглядна в регионах с высокой фертильностью.

Прежде всего, это относится к своевременной диагностике заболевания, в виду того, что большинство больных начинают лечение при диссеминированном процессе. Ранняя диагностика трофобластических опухолей затруднена из-за совокупности факторов, лежащих в основе врачебных ошибок, возникающих в процессе диагностического поиска.

Только у половины больных при первом посещении врача диагноз устанавливается в первые 3 месяца болезни правильно, у 38% — в сроки до 6 месяцев и у 12% — от 6 месяцев до полутора лет [6]. В связи с этим назрела

острая необходимость в тщательном разборе структуры и причин диагностических ошибок с целью их профилактики. Немало проблем и ошибок в региональных медицинских центрах возникает лечебно-тактическом этапе, что неизбежно приводит к отсрочке начала стандартной химиотерапии, прогрессированию процесса и возникновению резистентности опухоли к адекватной химиотерапии.

К сожалению, по-прежнему распространена гистерэктомия в лечении пациенток с трофобластическими опухолями, но самое прогностически неблагоприятное — это неадекватная химиотерапия с применением устаревших режимов [17]. В нашей стране львиная доля больных с резистентной ТО формируется за счёт неправильного начала лечения. Именно эти пациентки имеют наиболее неблагоприятный прогноз заболевания [15].

Переоценка врачами собственных способностей и возможностей лечебного учреждения, как причина врачебных ошибок, встречается в стационарах лечебно-профилактических учреждений, где отсутствуют условия для лечения онкологических больных. Это приводит к заметному ухудшению отдалённых результатов [32]. Во многих регионах нашей страны в стационарах онкологического профиля опыт врачей в лечении ЗТО весьма скромный, что сопряжено с допущением ряда лечебно-тактических ошибок. Итогом подобного подхода является возникновение диссеминированной формы заболевания и необходимости лечения пациенток за пределами региона в специализированном центре. Вместе с тем, данные специализированного центра свидетельствуют о том, что до обращения в НМИЦ им. Н.Н. Блохина у каждой третьей больной первичный диагноз был ошибочным, каждой четвёртой пациентке ранее проводилась нестандартная химиотерапия в других лечебных учреждениях. Каждая пятая больная подверглась каким-либо хирургическим вмешательствам, в том числе и гистерэктомии в репродуктивном возрасте. Предварительный анализ показал, прогноз больных, подвергшихся нестандартному лечению до обращения в НМИЦ, оказался крайне неблагоприятным [17; 21].

Большинство работ, посвящённых трофобластическим опухолям, освещают современные успехи в диагностике и лечении, молекулярно-биологические аспекты заболевания, разработку терапевтических мишеней. Но чрезвычайно малое количество публикаций отражают врачебные ошибки, допущенные на различных этапах оказания медицинской помощи больным с ЗТО, а также, возникшие опасности и осложнения.

Все выше изложенное демонстрирует актуальность экспертного исследования, а именно изучения структуры и причин диагностических и лечебно-тактических ошибок, с целью разработки организационных мероприятий профилактики врачебных ошибок при ЗТО.

Мировой опыт и опыт гинекологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина свидетельствуют о единственно правильном пути решения возникшей критической ситуации — создание специализированных центров по диагностике и лечению трофобластических опухолей в различных регионах нашей страны, с внедрением в практику центров мирового опыта, адаптации стандартизированных подходов к возможностям регионов и налаживанию взаимной связи с ведущим в России центром по лечению трофобластических опухолей.

### **Цель исследования**

Оптимизировать диагностику и тактику лечения больных злокачественными трофобластическими опухолями в условиях медицинских центров регионов Российской Федерации на основании анализа клинических ошибок.

### **Задачи исследования**

1. Провести анализ организации медицинской помощи больным злокачественными трофобластическими опухолями в онкологическом диспансере Республики Дагестан.

2. Изучить частоту и структуру диагностических и лечебно-тактических ошибок у больных трофобластическими опухолями в онкологическом диспансере Республики Дагестан.

3. Провести анализ клинических ошибок у больных злокачественными трофобластическими опухолями, подвергшихся нестандартному лечению до обращения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

4. Оценить влияние диагностических и тактических ошибок на прогноз заболевания и определить наиболее значимые факторы негативного прогноза

5. Разработать научно-обоснованные рекомендации по оптимизации ранней диагностики и лечению больных злокачественными трофобластическими опухолями для региональных онкологических центров.

6. Разработать практические рекомендации по организации работы Регионального трофобластического центра в Республике Дагестан.

### **Научная новизна**

Впервые на большом клиническом материале будет проведён анализ диагностических и тактических ошибок, допущенных у больных злокачественными трофобластическими опухолями в учреждениях регионального здравоохранения. Впервые будет продемонстрировано влияние ошибок клиницистов на прогноз болезни. Впервые будут разработаны научно-обоснованные клинические рекомендации по оптимизации диагностики и лечения злокачественных трофобластических опухолей в условиях регионального онкологического диспансера. Впервые будут разработаны практические рекомендации по организации работы регионального трофобластического центра.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные данные позволят разработать и внедрить в клиническую практику региональных медицинских учреждений РФ рекомендации по оптимизации ранней диагностики и лечения злокачественных трофобластических опухолей, а также создать на базе медицинского учреждения онкологического профиля Республики Дагестан региональный трофобластический центр СКФО.

## **Методология и методы исследования**

Основой научного исследования послужили клинико-морфологические данные 115 пациенток со злокачественными трофобластическими опухолями. Для проведения анализа в соответствии с поставленными задачами все пациентки разделены на 2 группы:

I группа — 47 пациенток, зарегистрированных и прошедших лечение в гинекологическом отделении республиканского онкологического диспансера города Махачкалы (РОД) в период с 1993 по 2014 годы;

II группа — 68 больных, у которых обращению в НМИЦ онкологии предшествовали различного рода диагностические и тактические ошибки, допущенные в других региональных клиниках РФ. Эти больные составили 1/5 часть от 345 пациенток, пролеченных в отделении комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний НМИЦ онкологии в период с 1996 по 2014 годы.

Данное исследование носит ретроспективный характер и включает два этапа:

- анализ методов и оценка эффективности диагностики и лечения ЗТО в неспециализированных региональных медицинских стационарах. Анализ ошибок;
- отсчёт с «точки возврата»: изучение тактики ведения и результатов коррекции лечения пациенток с ЗТО в ведущем онкологическом центре по лечению ТО. «Цена» ошибок.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием современных технологий: компьютерной программы электронных таблиц Microsoft Excel, Statistica for Windows v.10 Ru, SPSS 13.0 for Windows. Достоверность различий значений средних показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Диагностические и тактические ошибки при трофобластических опухолях встречаются с высокой частотой, как в РОД РД, так и в других региональных клиниках РФ.

2. Существующий на сегодняшний день методический уровень региональных клиник РФ в разделе лечения и мониторинга ЗТО полностью противоречит современной концепции и имеет крайне негативные последствия (высокая частота летальности, потеря фертильности и социального статуса молодых женщин).

3. Как в РОД РД, так и в других региональных клиниках РФ, имеет место высокий уровень хирургической активности при ЗТО, что достоверно ухудшает течение заболевания и является одним из факторов негативного прогноза.

4. Отсутствие стандартного подхода в лечении ЗТО в регионах РФ, применение нестандартных или неадекватных режимов химиотерапии, приводит к высокой частоте резистентности опухоли и является важным фактором негативного прогноза.

5. Коррекция лечения ЗТО в специализированном центре у пациенток, ранее подвергнутых нестандартным методам лечения, не позволяет добиться высокой частоты излечения и сохранения фертильности.

6. Возникла необходимость срочной реорганизации медицинской помощи больным злокачественными трофобластическими опухолями в региональных клиниках РФ и создания специализированного трофобластического центра в регионе высокой фертильности, которым является Республика Дагестан.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Представленная когорта является репрезентативной, проведен детальный анализ частоты и структуры ошибок, их причин и последствий, выявлены основные факторы негативного прогноза.

Использованы математические методы статистической обработки данных. Указанная совокупность аспектов исследования свидетельствует о достоверности полученных результатов.

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, 4 из которых в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК, Scopus.

Материалы и результаты диссертации представлены на XXII Российском онкологическом конгрессе (13-15 ноября 2018 года), а также дважды на научно-практической конференции «Information Innovative Technologies» (апрель 2017, 2018 годы) в виде устного доклада.

**Глава I****СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ.  
ОШИБКИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗТО  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Трофобластическая болезнь (ТБ) обобщает спектр различных патологических состояний трофобласта: пузырьный занос (ПЗ) (полный и частичный), инвазивный пузырьный занос (ИПЗ), хориокарциному (ХК) и плацентарные трофобластические опухоли [102].

Злокачественные трофобластические опухоли (ЗТО) — термин, включающий четыре клинических состояния, каждое с различными степенями распространения и инвазии: инвазивный пузырьный занос, хориокарциному, трофобластическую опухоль плацентарного ложа (ТОПЛ), эпителиоидную трофобластическую опухоль (ЭТО) [104].

Это уникальные опухоли человека, характеризующиеся высокой злокачественностью, быстрым распространённым метастазированием и при этом — высокой частотой излечения с помощью противоопухолевой лекарственной терапии даже при наличии отдалённых метастазов [19]. Данные опухоли связаны с беременностью, поэтому поражают женщин детородного возраста [12].

Трофобластическая болезнь — сравнительно редкое заболевание. Судить об её истинной частоте трудно, главным образом потому, что в многочисленных сообщениях приводятся преимущественно госпитальные данные о числе зарегистрированных трофобластических опухолей по отношению к числу беременностей или родов [3; 83].

Частота возникновения различных форм трофобластической болезни по данным одного из самых крупных центров по лечению трофобластической болезни (Межрегиональный центр в Шеффилде, Великобритания): полного ПЗ

72,2%, частичного ПЗ — 5%, хориокарциномы — 17,5%, других форм ТБ — 5,3% [20].

Имеются различия в заболеваемости трофобластической болезни и среди этнических групп [66].

В соответствии с последней гистологической классификацией опухолей тела матки ВОЗ от 2003 года к гестационной (обусловленной беременностью) трофобластической болезни относятся следующие новообразования (таблица 1):

**Таблица 1** — Международная гистологическая классификация трофобластической болезни (ВОЗ, 2003)

Гистологический тип	Морфологический код
Пузырный занос:	
а) полный пузырный занос	<b>9100/0</b>
б) частичный пузырный занос	<b>9103/0</b>
Инвазивный пузырный занос	<b>9100/1</b>
Метастатический пузырный занос	<b>9100/1</b>
Хориокарцинома	<b>9100/3</b>
ТОПЛ	<b>9104/1</b>
ЭТО	<b>9105/3</b>

Морфологический код указан в соответствии с МКБ, биологическое поведение опухоли закодировано следующим образом: 0 — доброкачественные опухоли, 3 — злокачественные опухоли, и 1 — пограничные.

Связанные между собой общим плацентарным происхождением трофобластические опухоли обладают различным злокачественным потенциалом.

Доброкачественным вариантом трофобластической опухоли является пузырный занос (полный или частичный). Проявляется он аномальной беременностью с патологией эмбрионального развития, являясь результатом генетических нарушений. Процесс чаще возникает у юных (младше 16 лет) и пожилых (старше 45 лет) беременных, в низкой социально — экономической среде. Пузырный занос не обладает инвазивным ростом, не метастазирует.

Частота излечения — 100% [134; 158].

Полный пузырный занос является заболеванием с высоким риском развития трофобластической неоплазии. По данным разных авторов у пациенток с полным пузырным заносом существует риск в 10-30% вероятности злокачественного перерождения [71; 85; 158].

Частичный пузырный занос по данным В.В. Hancock (2006) также имеет злокачественный потенциал, но лишь в 2-3% случаев [81]. Важен тщательный отбор проб плаценты с частичным пузырным заносом в поисках мелких очагов хориокарциномы, так как он может представлять собой потенциальный источник метастатической трофобластической болезни [110].

В последнем руководстве Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) 2013 года по диагностике, лечению и наблюдению больных с ТБ полный и частичный ПЗ отнесены к предраковым состояниям и регистрируются как 0 стадия злокачественных трофобластических опухолей.

Этот факт указывает на то, что точная диагностика ПЗ, также дифференциальная диагностика между полным и частичным ПЗ имеет важное значение в клинической практике для определения риска возникновения злокачественных трофобластических опухолей, которая на основе рутинного морфологического исследования качественно страдает.

С целью улучшения диагностики были разработаны вспомогательные методы экспертизы элементов трофобласта: проточная цитометрия, цифровой анализ изображений, P57 иммуногистохимический анализ, метод флуоресцентной гибридизации (FISH). Иммуногистохимия p57 и молекулярное генотипирование являются идеальными методами правильной классификации ПЗ, а также дифференциальной диагностики ПЗ с другими видами аномальной беременности [54; 57; 91; 133; 143].

Почему одна часть пузырных заносов озлокачивается, а другая нет, неизвестно. Тем не менее, все больше свидетельств говорят о различных молекулярных профилях между доброкачественной и злокачественной формой трофобластической болезни [51; 85].

Опубликован ряд работ, доказывающих предположение того, что патогенез ТО может включать дезорганизацию деятельности стволовых клеток [140]

Рецидивирующая трофобластическая болезнь встречается довольно редко, но женщинам, перенёвшим это заболевание единожды, необходимо помнить, что они находятся в группе повышенного риска [53; 109; 159].

Современные генетики и патологоанатомы подвергли переоценке классический микроскопический анализ при помощи вспомогательных методов иммуногистохимии P57kip2 и молекулярного генотипирования в попытке установить надёжные морфологические критерии дифференциальной диагностики трофобластических опухолей (ТО), поскольку неправильная классификация недооценивает риск возникновения злокачественных трофобластических опухолей.

Агрессивные формы — злокачественные трофобластические опухоли — представлены: инвазивным ПЗ, хориокарциномой, ТОПЛ, ЭТО. Агрессивность поведения данных опухолей проявляется возможностью независимого роста и тенденцией к метастазированию. Различные виды ЗТО имеют и существенные различия в клиническом поведении, в склонности к местной инвазии и в путях метастазирования.

Морфологический субстрат опухоли — трофобласт состоит из цитотрофобласта, синцитиотрофобласта и промежуточного трофобласта. В различных формах ЗТО в разной степени выражена аномальная пролиферация компонентов трофобласта [154].

Инвазивный пузырьный занос — опухоль с инвазией миометрия. Чаще возникает при полном заносе и имеет характерные для него черты, но может возникнуть и при его частичном варианте [67].

Переход инвазивного пузырьного заноса в хориокарциному встречается не часто. При инвазивном пузырьном заносе в 20-40% наблюдений возможно появление отдалённых метастазов [64].

Хориокарцинома может осложнить течение пузырного заноса (50% случаев), аборта (25%), нормальной беременности (22,5%), эктопической беременности (2,5%) [76].

Микроскопически хориокарцинома состоит из элементов синцитиотрофобласта и цитотрофобласта, не имеет стромы или сосудов [24].

Это гормонально-активное новообразование, характеризующееся ранним инфицированием и некротизацией [13].

Опухоли плацентарного ложа впервые выделены в отдельную форму в 1976 году, с 1981 года стал использоваться термин «трофобластическая опухоль плацентарного ложа» (ТОПЛ), в дальнейшем принятый ВОЗ.

По данным J.A. Elvin (2006) ТОПЛ является монофазной и построена из цитотрофобласта, без значимого присутствия синцитиотрофобласта [67].

ТОПЛ является крайне редкой формой, отличающейся в биологическом отношении от остальных вариантов ТО. Как правило, данные опухоли продуцируют в небольшом количестве ХГ: в 79% случаев уровень ниже 1000 мМЕ/мл, а в 58% — ниже 500 мМЕ/мл [127].

Хорошо окрашиваются при иммуногистохимическом исследовании на плацентарный лактоген (ПЛ) [43; 97; 136].

Характеризуется медленным ростом, метастазирует спустя месяцы и даже годы после возникновения и резистентны к химиотерапии. В опубликованных исследованиях указывается, что стадия заболевания и временной интервал с момента завершения предшествующей беременности могут быть использованы как прогностические индикаторы. Также обнаружена взаимосвязь между неблагоприятными исходами и высокой скоростью митотической активности Ki-67 (индекс более 50%) [119; 136].

Эпителиоидная трофобластическая опухоль впервые описана морфологами в 1995 году. Это самая редкая из всех трофобластических опухолей, развивается из промежуточных клеток. При иммуногистохимическом исследовании экспрессирует ингибин — альфа, цитокератины, эпидермальный фактор роста, плацентарный лактоген и хорионический гонадотропин. Дифференциальная

диагностика включает исследование уровня ХГ сыворотки, гистологическое и иммуногистохимическое исследование удалённых тканей [20; 90].

Текущие вопросы, касающиеся клинических и гистологических особенностей ХК, ТОПЛ и ЭТО обсуждаются [63].

В диагностике злокачественных трофобластических опухолей важное значение придаётся правильному сбору анамнеза, учёту жалоб пациентки и гинекологическому осмотру, в результате чего формируется клиничко-анамнестический диагноз.

Неметастатический вариант ЗТО представлен опухолью, локализованной чаще в матке и реже — эктопически (в маточной трубе, перешейке, шейке матки, париетальном листке брюшины, брюшной полости). В большинстве случаев трофобластическая опухоль сопровождается ациклическими вагинальными кровотечениями разной степени интенсивности, неподдающимися медикаментозной коррекции. Перфорация матки может привести к внутрибрюшному кровотечению и картине «острого живота» [35; 108].

По данным Khoо S.K. более 50% пациентов с ЗТО не имеют никаких клинических симптомов и диагноз ставится только по плато или росту концентрации в сыворотке крови  $\beta$ -ХГ после эвакуации ПЗ [93].

Из всех вариантов ЗТО хориокарцинома обладает наиболее быстрым метастазированием. Метастазы регистрируются в 19% наблюдений [35]. Гематогенное метастазирование является основным путём распространения ХК, наиболее часто в лёгкие (80%), влагалище (30%), головной мозг (10%) и печень (10%). Реже ХК поражает почки, желудочно-кишечный тракт, кожу. Изолированные метастазы в других органах при отсутствии метастазов в лёгких и влагалище встречаются редко [111].

Первичный очаг при трофобластической опухоли плацентарного ложа почти всегда расположен в теле или дне матки, редко в шейке матки [157]. Но при этом симптоматика неспецифична и вариабельна. Это может быть аменорея, либо кровотечение, в том числе в менопаузальном периоде; разрыв матки, боли в

животе [43; 60; 82; 120], признаки вирилизации, нефротический синдром [87] или симптомы, связанные с метастатическим поражением органов [160].

Наиболее частые метастазы при ТОПЛ: в лёгких, печени, влагалище, желудочно-кишечном тракте, мозге, лимфатических узлах. Реже: в мочевом пузыре, яичниках, сальнике, диафрагме, поджелудочной железе, селезёнке, почках, костном мозге и коже головы [43; 82; 97].

Лимфогенное метастазирование является частым при ТОПЛ и в 5,9% случаев имеют место метастазы в лимфатические узлы при первичной диагностике или в момент рецидива. Чаще метастазы поражают парааортальные лимфоузлы (50%), лимфоузлы малого таза (35,7%) и забрюшинного пространства (14,3%) [97].

Эпителиоидная трофобластическая опухоль чаще локализуется в дне матки, перешейке или цервикальном канале. Клинические проявления могут развиваться спустя годы после последней беременности. Первым проявлением опухоли могут быть отдалённые метастазы при отсутствии признаков поражения матки [20]

Возможно возникновение смешанного варианта злокачественной ТО: хориокарциномы и эпителиоидной трофобластической опухоли. Это чрезвычайно редкая и агрессивная форма заболевания, но при раннем диагностировании излечима и имеет хороший прогноз [40; 41; 155].

Особенности клинического течения ЗТО напрямую связаны с метастазами экстрагенитальной локализации.

Метастазы в лёгких могут протекать бессимптомно, но в случае обширного поражения проявляются одышкой, кашлем, кровохарканием, болями в груди, или признаками лёгочной гипертензии [104].

Вагинальные метастазы чаще локализуются во влагалищных сводах и субуретральной области. Они проявляются гнойными белями или профузным вагинальным кровотечением, возникшим либо спонтанно, либо во время биопсии [46]. Метастазы в головном мозге могут сопровождаться головной болью, судорогами, двигательным или сенсорным дефицитом. Метастазы в печени, как правило, протекают бессимптомно [111].

В данном обзоре неслучайно уделяется большое внимание основным симптомам локализованного и метастатического варианта ЗТО. Ранняя диагностика злокачественных трофобластических опухолей является неоспоримым залогом успеха в лечении и сохранении молодым женщинам репродуктивной функции. Тщательный сбор жалоб и анамнеза является основой клинико-анамнестического диагноза, который служит отправной точкой правильной и своевременной диагностики. Ошибка, допущенная на этом этапе, влечёт за собой ошибочный алгоритм всего диагностического поиска.

Многие больные с ТО подвергаются длительному и часто многоэтапному обследованию в женских консультациях и гинекологических стационарах. Женщины в течение длительного периода ошибочно получают антибактериальную и гормональную терапию по поводу предполагаемых воспалительных процессов и нарушения функции яичников [17]. Даже тогда, когда больная обращается к врачу с жалобами на появление беспорядочных маточных кровотечений, врач, к сожалению, допускает диагностические ошибки, забывая о возможности возникновения у неё хориокарциномы [2].

Все ещё наблюдаются случаи, когда длительность латентного периода превышает 4 месяца, а продолжительность клинических симптомов — более 6 месяцев. В этих случаях временные показатели становятся уже факторами риска и начинают оказывать своё отрицательное влияние на результаты проводимого лечения [3].

По данным Мещеряковой Л.А. (2016) из 345 больных, подвергшихся лечению в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 1996 по 2013 год, в 86 (28%) наблюдениях обращению в Центр предшествовали различные диагностические ошибки, приведшие к серьёзным последствиям для больных. Наиболее часто устанавливался ошибочный диагноз дисфункциональное маточное кровотечение, проводилось длительное неэффективное лечение, в некоторых случаях приводившее к кровотечению и хирургическим вмешательствам (гистерэктомия у молодых женщин) [23].

Одним из сложных разделов в проблеме диагностики трофобластических опухолей является интерпретация морфологического варианта заболевания. Правильный гистологический диагноз важен, потому что каждое из этих поражений требует различных терапевтических подходов. В связи с этим необходимо учитывать морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-биологические особенности нормального трофобласта и различных форм ЗТО.

Все формы ТО получены из компонентов нормальной человеческой плаценты, представляющих аномальные аналоги трофобласта [132]. Особенностью, которая отличает нормальный трофобласт от опухолевых клеток является индекс клеточной пролиферации. Дифференциация и имплантация трофобласта сопровождается снижением клеточной пролиферации, в отличие от неконтролируемого распространения злокачественных новообразований [61]. Патологи определили митотическую активность в различных образцах трофобласта, и пришли к выводу: индекс Ki-67 близок к нулю при нормальной плаценте, при ПЗ —  $5,2\% \pm 4,0\%$ . В противоположность этому, индекс Ki-67 при ТОПЛ составил  $14\% \pm 6,9\%$ , а в ткани ХК —  $69\% \pm 20\%$ . Различия в индексе при данном исследовании были статистически значимы ( $p > 0,001$ ) [139].

Стоит отметить, что информативность классического морфологического исследования при трофобластических опухолях низка. В 30-40% случаев

ТО ошибочно интерпретируется морфологами как плацентарный полип, децидуальная ткань, гиперплазия эндометрия или некроз слизистой. Происходит это вследствие больших некротических изменений в опухоли, а также вследствие интрамурального расположения опухолевого узла без поражения слизистой эндометрия. Всё это затушёвывает истинную картину новообразовательного процесса [6]. Трудность диагностики по результатам соскобов сложна ещё и потому, что хориокарцинома может напоминать нормальный трофобласт, особенно на ранней стадии его развития [3].

По данным Мещеряковой Л.А. (2016) из 86 (28%) больных, с предшествующими обращению в НМИЦ онкологии диагностическими ошибками, морфологические ошибки установлены в 37 (43%) наблюдениях [23].

Наряду с недооценкой злокачественности процесса морфологами, нередки случаи и гипердиагностики. По результатам пересмотра на базе патолого-анатомического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина 16 гистологических препаратов тканей, удалённых по поводу «ЗТО» в одном из регионов нашей страны, морфологические ошибки обнаружены в 62,5% наблюдений [8].

Вместе с тем, у большей части больных диагноз ТО ставится на основании данных морфологического исследования. Роль данного исследования возрастает при изучении удалённых метастазов опухоли. Часто это является ключом к постановке диагноза у пациенток со стёртой картиной болезни, а также у пациенток в менопаузе [22].

Бесспорным остаётся суждение о том, что анатомо-патологическое исследование плаценты, должно быть выполнено в любом случае при беременности, осложнённой кровотечением во избежание диагностической ошибки [74]. В редких случаях внутриплацентарная хориокарцинома диагностируется немедленно после беременности при патолого-анатомическом исследовании плаценты [76].

Весьма веские доказательства о наличии или отсутствии опухоли указанного генеза достигаются с помощью определения в сыворотке крови  $\beta$ -хорионического гонадотропина ( $\beta$ -ХГ) [6].

В-ХГ является идеальным высокочувствительным маркером для выявления трофобластических опухолей. Его уровень при хориокарциноме может колебаться в больших пределах от  $< 10\ 000$  до  $> 1000000$  МЕ/мл [86].

Ведущую роль в дифференциальной диагностике опухолей, локализующихся в плаценте, играет определение свободной  $\beta$ -субъединицы ХГ. Если свободная  $\beta$ -субъединица ХГ составляет  $>35\%$  от общего ХГ, то в 100% случаев это позволяет утверждать, что речь идёт об опухоли, а не о

ложноположительном подъёме ХГ. Превосходство доли свободной  $\beta$ -субъединицы ХГ более 80%, свидетельствует о том, что опухоль имеет плацентарное происхождение и является злокачественной [56].

Критерием диагноза трофобластических новообразований после пузырного заноса, принятых FIGO в 2000 году [72] является увеличение уровня  $\beta$ -ХГ в сыворотке в трёх последовательных исследованиях в течение 2-х недель (1, 7, 14 дни) и через 6 и более месяцев после удаления пузырного заноса. В норме уровень ХГ нормализуется через 4-8 недель после операции. Наблюдение может быть продолжено до 16 недель только, если выявляется прогрессивное снижение уровня ХГ [92; 152].

В 2012 году Agarwal с соавт. сообщил о 76 больных из 13960 с ПЗ, у которых зафиксирован повышенный титр ХГ более 6 месяцев после эвакуации. В этом исследовании 66 (87%) пациентов находились под наблюдением и 65 (98%) имели спонтанное снижение ХГ. При этом нормализация ХГ у 44 (67%) женщин произошла в течение 8 месяцев после эвакуации, в течение года — у 15 (23%) и более года у 6 (9%). Оставшиеся 10 излечены с помощью химиотерапии. Авторы пришли к выводу, что наблюдение более чем 6 месяцев является безопасным для женщин с устойчиво высоким, но динамично снижающимся уровнем ХГ, так как тенденция к снижению представляет спонтанную, хотя и медленную, регрессию остаточной ТО [34].

Результаты исследования Agarwal с соавт. обнадеживают. Однако, как принять решение о наблюдении за пациенткой или переходе к активной тактике, то есть химиотерапии. Исследователи предложили использовать срез уровня ХГ 345 МЕ/мл после наблюдения в течение 6 месяцев, как показание к ХТ [34].

Наиболее сложной является диагностика ЗТО, развившейся во время беременности. Одним из критериев диагноза может быть отсутствие снижения уровня хорионического гонадотропина в сыворотке крови после 12 недель беременности и уровень другого гормона беременности — альфа-фетопротеина (АФП), который в норме увеличивается с 11 недели. При этом

концентрация ХГ в сыворотке крови в несколько раз выше соответствующей данному сроку нормы [20].

Велико значение расщеплённых форм и гликозилированного ХГ в диагностике злокачественных опухолей трофобласта. Расщеплённые формы не появляются при беременности, а гликозилированный ХГ присутствует только на очень ранних сроках беременности и через 6 недель исчезает. Определение этих молекул в более поздние сроки является показателем трофобластической опухоли [50].

Гликолизированный ХГ (гХГ) также информативен для дифференциальной диагностики пузырного заноса и хориокарциномы. При низком исходном уровне ХГ и отсутствии клинических симптомов заболевания основным критерием злокачественного процесса является доля гликозилированного ХГ в общем ХГ [44; 123; 161]

Клинически осложнённые формы пузырного заноса диагностируются на основании повышения уровня ХГ (более чем на 10%) или отсутствия снижения уровня (на 10%) в течение 3-4 недель [1].

Измерение уровня  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина в сыворотке крови имеет решающее значение и в оценке эффективности химиотерапии. Увеличение размеров опухолевых очагов, обнаружение новых метастазов без повышения уровня ХГ не должно расцениваться как прогрессирование болезни. Измерение ХГ остаётся на сегодняшний день маркером центрального контроля [15].

Таким образом  $\beta$ -субъединица хорионического гонадотропина, являясь биологическим маркером функциональной активности трофобласта, играет роль основного диагностического критерия в дифференциальной диагностике между нормально протекающей беременностью и различными формами трофобластической болезни, между доброкачественным и злокачественным течением трофобластических опухолей. ХГ является прогностическим фактором исхода пузырных заносов и имеет решающее значение в оценке эффективности химиотерапии и распознавании резистентных форм заболевания.

К сожалению, и сегодня нередки диагностические ошибки, связанные с игнорированием мониторинга ХГ, обладающего абсолютной специфичностью для ЗТО, на этапе диагностического поиска.

Среди клинических ошибок врачей можно выделить следующие:

- при длительных дисфункциональных маточных кровотечениях никогда не определяют уровень ХГ в крови у пациенток в репродуктивном возрасте;
- отсутствие контроля уровня ХГ ни после родов, ни после абортов и эктопической беременности у женщин с нарушением менструального цикла;
- выявление опухолевых образований в паренхиматозных органах, головном мозге у молодых женщин никогда не сопровождается исследованием уровня ХГ [23].

Проведённые исследования демонстрируют, что отсутствие мониторинга ХГ после эвакуации ПЗ в 12% наблюдений приводит к отсрочке постановки правильного диагноза ЗТО и начала лечения на 16,5 недель, в 6 раз чаще больные этой группы подвергаются гистерэктомии в связи с маточным кровотечением, 30% больных на момент постановки диагноза ЗТО имеют уже высокий риск резистентности опухоли и нуждаются в комбинированной химиотерапии (ЕМА-СО) [26].

В последние годы в связи с расширением возможностей, ультразвуковое исследование (УЗИ) считается важным дополнительным методом, применяемым вместе с динамическим определением уровня  $\beta$ -ХГ в плазме крови при ТО [4; 46; 101].

Информативность УЗИ в диагностике злокачественных трофобластических опухолей матки характеризуется следующими показателями: чувствительность — 90,7%, специфичность — 73,2%, точность — 85,1% [27].

В нашей стране весомый вклад в ультразвуковую диагностику ТО внесён М.А. Чекаловой. По данным автора, у большинства больных с ЗТО матка увеличена, но сохраняет правильную форму и ровные контуры, в миометрии

определяются единичные опухолевые узлы. Минимальный размер трофобластической неоплазии, выявленный при трансвагинальном исследовании, составил 4 мм [31].

По данным других авторов, инвазивный ПЗ, ХК, ТОПЛ при ультразвукографическом исследовании представлены неспецифическими бесструктурными массами с миометрием в эпицентре и сонографически не отличимы друг от друга [89; 163]. Подобная эхографическая картина должна быть дифференцирована с миомой матки или аденомиозом. Отличительным признаком для всех ЗТО является распространение опухолевого узла за пределы полости матки в сочетании с нечёткой границей между узлом и миометрием, интрамурально расположенный узел может не сообщаться с полостью [4].

У женщин с подозрением на внутрибрюшное кровотечение при перфорации матки опухолью, ультразвуковое сканирование предоставляет информацию о наличии крови в полости и о степени кровотечения [94].

Роль сонографии в диагностике трофобластических неоплазий возрастает в связи с участвовавшими в последние годы случаями атипических форм ТО без повышения или с незначительным повышением уровня  $\beta$ -ХГ. В литературе описаны случаи инвазивной ТО при относительно низких или нормальных уровнях  $\beta$ -ХГ после внематочной беременности или ТОПЛ [28; 55].

Образование новых кровеносных сосудов (неоангиогенез) является общей чертой злокачественных новообразований [80]. ЗТО — яркий пример богатого сосудами новообразования. С внедрением в клиническую практику цветового доплеровского картирования (ЦДК) стало возможным раннее выявление ТО, определение инвазии ткани трофобласта в миометрий, степени васкуляризации опухоли и, тем самым, своевременное определение злокачественной природы опухоли [33; 55; 69; 89].

В 2012 году коллектив авторов на примере 236 наблюдений показал, что определение при ЦДК индекса пульсации (ИП) маточных артерий также является независимым предиктором ответа ТО на химиотерапию (ХТ). Авторы считают доплерографию быстрым, экономически выгодным и доступным методом.

Однако рекомендуют использовать ультразвуковой сканер высокого класса с хорошей доплерометрической чувствительностью и привлекать к исследованию специалистов с опытом оценки трофобластической опухоли [34; 141].

В 2006 году канадские врачи в собственном исследовании выявили пять статистически значимых эхографических критериев ЗТО: интрамуральное расположение опухолевого узла, глубина инвазии в миометрий более чем на 1/3, наличие плацентарных венозных бассейнов, размер первичной опухоли более 3,45 см, толщина эндометрия не более 12 мм. Авторы предлагают использовать данные критерии с целью дифференциальной диагностики ЗТО с другими видами аномальных беременностей [47].

Использование ультразвукового исследования для диагностики ТО является достаточно информативным как на этапе выявления первичной опухоли, так и метастатического поражения органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства. При ведении диагностического поиска необходимо учитывать совокупность клинико-anamnestических данных, показателей  $\beta$ -ХГ, ПЛ, а также визуализацию сонографического исследования с обязательным применением цветовой доплерометрии. Несмотря на столь высокую информативность ультразвукового метода при ЗТО, ложные диагнозы нередки и в настоящее время. По мнению Чисова В.И. (2009), процент ошибочных заключений при редких заболеваниях невелик, по отношению к общему количеству УЗИ, но подобные случаи представляют особый интерес для клинициста [32].

По данным Мещеряковой Л.А. (2004), ошибочные диагнозы при ЗТО представлены шеечной беременностью (хориокарцинома), первичные опухоли брюшной полости (метастазы хориокарциномы в печени, лимфатических узлах брыжейки тонкой кишки), опухоли матки (хориокарцинома) [17]. Нередко, ТО принимают за миому матки, саркому матки, плацентарный полип, узловые формы аденомиоза, остатки плодного яйца. Связано это с недостаточностью опыта специалистов женских консультаций и гинекологических стационаров в визуализации данной патологии.

При постановке диагноза ЗТО вторым этапом осуществляется углублённый диагностический поиск для определения степени распространённости процесса с применением рентгенологического исследования органов грудной клетки, компьютерной томографии лёгких и органов брюшной полости (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [75; 137].

Рентген органов грудной клетки является методом визуализации, рекомендуемым FIGO для оценки метастазов в лёгких (FIGO). Тем не менее, до 41% пациентов с метастазами на КТ имеют рентгенограмму без патологии. КТ является более чувствительным методом, в сравнении с рентгенографией для диагностики метастазов в лёгких [35; 118].

Вместе с тем существует мнение, что КТ органов грудной клетки не является обязательным, если рентгенография лёгких представляет вариант нормы, так как обнаружение микрометастазов, имеющее место в 40% случаев, не влияет на исход заболевания [62].

Несмотря на высокую информативность метода, видимые на снимках изменения нередко интерпретируются ошибочно. При пересмотре рентгенограмм органов грудной полости в НМИЦ онкологии было отмечено, что метастазы трофобластической опухоли в лёгких расценивались в других лечебных учреждениях как тромбоэмболия мелких ветвей лёгочной артерии, пневмония, рак лёгкого, туберкулёз, хотя эти больные имели анамнестические указания на прерывание беременности с последующим нарушением менструального цикла [17].

Плохое знание клинической картины заболевания у конкретного больного является источником рентгенологических ошибок. Особенно важно знать клинику заболевания и данные, полученные с помощью других методов диагностики, а также иметь преемственность с лечащим врачом [32].

КТ является более чувствительным методом, в сравнении с рентгенографией для диагностики метастазов в лёгких. В процессе метастазирования большое количество трофобластической ткани эмболизирует

сосудистую сеть лёгких, что в свою очередь может привести к симптоматике острой артериальной гипертензии в системе лёгочной артерии. КТ может продемонстрировать наличие внутрисосудистого опухолевого тромба и, как результат, развившийся инфаркт лёгких. Плевральный выпот может быть результатом кровотечения из лёгких [35].

Все эти особенности визуализации метастазов ЗТО необходимо учитывать лучевым диагностам при прочтении КТ.

Метастазы в печени относятся к неблагоприятным прогностическим факторам и являются следствием запоздалой диагностики. Они не имеют существенных отличий от метастазов других опухолей с интенсивной васкуляризацией, поэтому дифференциальная диагностика затруднена [35].

Это объясняет большой процент ошибок на этапе диагностического поиска и неверный выбор хирургической тактики при обнаружении «метастазов из не выявленного первичного очага».

При наличии метастазов в лёгких или влагалище также высок риск поражения центральной нервной системы (ЦНС). Для визуализации метастазов в головном мозге — наиболее информативным методом является МРТ головного мозга с контрастированием [35; 89; 131].

Отмечено, что при ведении диагностического поиска без учёта акушерско-гинекологического анамнеза у женщин репродуктивного возраста с опухолевыми очагами в головном мозге, высока вероятность необоснованных трепанаций черепа, что значительно ухудшает прогноз [7; 8].

Использование МРТ органов малого таза обосновано при вагинальных метастазах и для оценки степени локальной инвазии, состояния параметральных областей и смежных к матке структур [89; 100; 134; 137].

В последние годы темой активного интереса в диагностике рецидивирующей и метастатической ТО является потенциальная роль ПЭТ и ПЭТ/КТ.

Предварительные исследования показывают, что ПЭТ является информативным методом исследования при диагностировании метастазов и

определении степени распространения опухоли, для контроля эффективности лечения и выявления рецидивирующей или остаточной опухоли после химиотерапии [89; 118].

Все выше изложенные методы диагностики являются в большей или меньшей степени информативными для постановки диагноза ЗТО. Однако для своевременного использования возможностей данных методов со стороны врача необходимы онкологическая настороженность, тщательное изучение акушерско-гинекологического анамнеза пациентки и ведение диагностического поиска в соответствии со стандартами.

Только у половины больных при первом посещении врача диагноз устанавливается в первые 3 месяца правильно, у 38% — в сроки до 6 месяцев и у 12% — от 6 месяцев до полутора лет. При этом ошибочно диагностируют: неполный аборт, маточное кровотечение, дисфункцию яичников, миому матки, плацентарный полип, эндометрит [6; 9].

Дифференциальная диагностика ЗТО должна проводиться с беременностью в ранние сроки, неполным абортom, плацентарным полипом, эндометритом, сепсисом, кистой яичника. ЗТО редко диагностируют при беременности и после родов, поэтому показатель смертности в рассматриваемой группе высок [6].

Раннее применялись различные системы классификации при постановке диагноза ЗТО и прогностические факторы отличались по всему миру, в связи с этим критерии выбора тактики лечения не являлись одинаковыми везде. Из-за необходимости универсального языка, общих критериев лечения в 2002 году опубликована новая комбинированная система, включающая анатомическую классификацию трофобластических неоплазий с модифицированной балльной системой прогностических факторов риска, определённых Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [76; 81].

Согласно этой системе опухоли классифицированы на две группы: ЗТО низкого риска, если оценка факторов  $\leq 6$  и высокого риска, если оценка  $\geq 7$  (FIGO Oncology Committee, 2002). Лечение планируется в соответствии с общим

подсчётом факторов риска, который определяет вероятность развития устойчивости к монокимиотерапии [76; 134; 135].

ТОПЛ и ЭТО, имея отличное от ХК биологическое поведение, не подлежат системе подсчёта очков факторов риска, но анатомическая классификация помогает адаптировать тактику лечения при данных формах ЗТО [134].

Многоцентровое исследование, включающее 12-летний опыт десяти трофобластических центров, показало, что в 21,8% из 5250 пациентов с ЗТО, развившейся на фоне ПЗ, опухоль имела низкий риск резистентности в 81,3%, высокий риск в 17,5% и ТОПЛ в 1,2% [52].

Полвека назад, до введения химиотерапии для лечения ТО смертность при локализованных формах достигала 15%, при наличии метастазов смертность составляла 100% [104]. В настоящее время излечение ЗТО составляет более 90% даже при наличии метастазов, при этом химиотерапия является основным методом лечения, особенно при раннем обнаружении и правильной классификации [52; 76; 95; 104].

Новое международное большое рандомизированное исследование проведено для сравнения режимов метотрексата, применяемых в европейских центрах и других центрах мира [106]. Режим метотрексат с фолиевой кислотой (MTX/FA), разработанный в Charing Cross Hospital, является эффективным, широко принят в настоящее время в качестве стандарта терапии первой линии для больных с низким риском развития резистентности и хорошо переносится пациентами [73].

Важно отметить, что больные, имеющие резистентность к метотрексату, как к препарату первой линии, могут быть излечены при помощи химиотерапии второй, а иногда и третьей линий, так что общая выживаемость составляет 100% [38; 39; 46; 105; 106; 135; 142; 212].

Адекватным мониторингом эффективности химиотерапии считается еженедельный контроль уровня ХГ и установление момента отсутствия необходимой скорости снижения ХГ (плато ХГ). Плато или снижение уровня ХГ менее 10%, зафиксированное при 3 последовательных исследованиях в течение

10-14 дней, или увеличение уровня ХГ на 20% и более во время или после химиотерапии (до 6 месяцев), зафиксированное при 3 последовательных исследованиях в течение 10-14 дней — принятые в настоящее время критерии резистентности ЗТО. Наличие одного из этих критериев указывают на необходимость изменения терапии [15].

В случаях развившейся устойчивости к режиму первой линии, препаратом выбора второй линии ХТ для низкого риска является дактиномицин, либо, при ХГ > 300 МЕ/л, применение полихимиотерапии для достижения 100% ремиссии [132; 142].

Химиотерапия должна быть продолжена до нормализации титров ХГ в крови, а затем необходимо проведение трёх консолидирующих курсов. Последнее преследует цель уничтожить остаточные опухолевые клетки и свести к минимуму шансы рецидива. Нерандомизированные исследования показывают, что ограничение консолидации одним циклом удваивает риск рецидива [59; 107].

До настоящего времени неоднозначны мнения учёных относительно выбора режима ХТ первой линии при низком риске резистентности. По данным Secki M.J. (2010) только 30% пациентов с прогностическим баллом 5-6 возможно излечить при помощи режима первой линии низкого риска (MTX/FA). У остальных 70% из этой группы развивается резистентность к данному режиму, следовательно, они изначально нуждаются в более интенсивном лечении [134].

В связи с этим возникла необходимость в дополнительных методах прогнозирования резистентности к метотрексату. В исследованиях Long M.G. и Agarwal R. предложено использовать индекс пульсации маточной артерии при ЦДК в качестве потенциального суррогатного маркера для прогнозирования реакции ТО на ХТ. Пациенты с низким ИП имели высокую вероятность развития химиорезистентности к монотерапии [33]. Недавно опубликованные Agarwal R. и Sita-Lumsden A. данные подтверждают необходимость применения ИП маточной артерии в качестве независимого неинвазивного предиктора сопротивления ТО метотрексату [34; 142].

Другими перспективными методами для выявления пациенток с лекарственной устойчивостью в раннем временном периоде во время начала лечения является ведение нормограммы регресса ХГ и мониторинг ХГ методом кинетического анализа [151].

Не все однозначно и в разделе подсчёта прогностической оценки ТО. Ряд авторов полагают, что несколько пунктов в шкале прогностических факторов риска развития резистентности следует уточнить, например, баллы, назначенные в соответствии с концентрацией ХГ до лечения [78]. Авторы предложили изменить верхнюю границу в шкале низкого риска с шести до пяти баллов или, для пациентов с ХГ выше 100 000 МЕ/л до лечения, увеличить оценочный балл по данному признаку с 4 до 6 [78; 147]. Кроме того, последние данные демонстрируют, что женщины, составляющие группу с прогностическим баллом 5-6 [121] и ХГ > 400 000 МЕ/мл [78] нуждаются в комбинированной химиотерапии с самого начала.

Исследование, проведённое с 2000 по 2009 годы в тробластическом центре Charing Cross с участием 618 женщин, свидетельствует о том, что эффективность режима МТХ/ФА снижается с ростом прогностической оценки. Полный ответ в группе пациентов с оценкой риска резистентности 0 и 1 составил 75%, но менее 50% в группе с оценкой от 3 до 5 и менее 31% при сумме баллов равной 6 [141].

Пациенты с прогностической оценкой  $\geq 7$  имеют высокий риск развития резистентности, и поэтому вряд ли возможен полный ответ на монокимиотерапию. В 1980 году было обнаружено, что этопозид является очень эффективным средством в лечении ЗТО. Схемы, включающие этот препарат в сочетании с высокими дозами метотрексата, дактиномицина (ЕМА), имеют более высокие темпы ремиссии и высокий процент выживания [76; 105]. В больнице Charing Cross, после многих лет передового опыта была разработана схема, состоящая из ЕМА в сочетании с циклофосфамидом и винкристином (СО). Комбинация ЕМА-СО была широко принята и внедрена в практику во всем мире

и является режимом первой линии в лечении ЗТО высокого риска в силу доказанной эффективности и низкой токсичности [42; 58; 64; 102; 128; 130].

Пятилетняя выживаемость при лечении режимом ЕМА-СО варьирует по одним источникам в диапазоне от 75 до 90% [153], по другим — от 54 до 91% [65]. Имея достаточно высокий процент выживания, ситуация значительно ухудшается при наличии метастазов в печени и головном мозге: 70% и 27% пятилетнего выживания соответственно, и только 10% при наличии метастазов обеих локализаций [134].

Подобно ЗТО низкого риска, при заболевании с высоким риском противоопухолевая терапия продолжается после нормализации ХГ. Последние данные показывают, что число консолидирующих курсов ХТ зависит от клинической ситуации, морфологической принадлежности опухоли, концентрации ХГ до начала терапии, распространённости опухолевого процесса и темпов развития резистентности [56; 107]. В стандартной ситуации консолидация проводится в течение 6 недель (3 курса) и 8 недель (4 курса) при наличии метастазов в печени или головном мозге [134].

Устойчивость к ХТ или рецидив заболевания встречаются чаще у пациенток с высоким риском ЗТО [46]. В 20-30% наблюдений при ЗТО высокого риска развивается резистентность к режиму первой линии, либо рецидив заболевания, но и у этой группы пациенток есть достаточно высокий шанс (75-80%) к выздоровлению [37].

Альтернативные режимы, содержащие цисплатин, приходят на помощь при отсутствии полного ответа на ЕМА-СО. В больнице Charing-Cross разработана комбинированная схема ХТ [37; 68] ЕМА-ЕР (ЕМА + этопозид, цистплатин) [113]. Впоследствии протокол ЕМА-ЕР утверждён FIGO для лечения трофобластических опухолей, резистентных к ЕМА-СО и при возникновении рецидива заболевания после предыдущей комбинированной химиотерапии [42; 58; 102; 115; 128; 129]. Частота ремиссий на фоне лечения по протоколу ЕМА-ЕР более 80%, но при этом значительна токсичность: миелосупрессия, тошнота,

рвота, гепатотоксичность [113]. Эффективность режима ЕМА-ЕР доказана и при лечении больных с церебральными метастазами [103; 144].

Несмотря на высокую эффективность ЕМА-ЕР, часть пациентов нуждается в смене режима в результате развития резистентности. Режим ТР/ТЕ (паклитаксел/цисплатин и паклитаксел/этопозид) был зарегистрирован в качестве третьей линии терапии [156]. Международное общество по изучению трофобластических болезней (ISSTD) предложило рандомизированное исследование для сравнения режимов ТР/ТЕ и ЕМА-ЕР, чтобы определить оптимальную терапию при рецидиве или резистентности опухоли после режима ЕМА-СО.

Применение новых противоопухолевых средств, таких как гемцитабин и капецитабин [49; 125] или высокодозной ХТ с включением аутологичной трансплантации костного мозга (ауто-ТКМ), либо поддержкой периферических стволовых клеток [48], могут быть рассмотрены в качестве персонализированного подхода для пациентов с резистентной ТО.

Одним из этапов диагностики и лечения ТО является эвакуация содержимого полости матки. Стандартом является вакуум-аспирация с последующим кюретажем стенок матки под контролем УЗИ для обеспечения адекватного опорожнения содержимого полости и профилактики перфорации матки [134; 148].

До настоящего времени вопрос повторных выскабливаний полости матки остаётся дискуссионным. Проведённые ретроспективные исследования показали, что повторные выскабливания снижали риск развития постпузырных трофобластических опухолей лишь у пациенток с уровнем ХГ  $< 5000$  МЕ/л по одним данным [148], по другим данным — с уровнем ХГ  $< 1500$  МЕ/л [150]. Тем не менее эти данные остаются спорными. Необходимы рандомизированные исследования, подтверждающие преимущества повторных эвакуаций при низких концентрациях ХГ [51]. Также спорным остаётся вопрос зависимости количества курсов ХТ от повторных выскабливаний. Повторные выскабливания могут теоретически уменьшить количество курсов ХТ, необходимых для достижения

ремиссии. Growdon и коллеги не обнаружили связи между повторным выскабливанием и числом курсов ХТ или необходимостью альтернативных схем ХТ [77].

Клиницистам следует помнить, что для ЗТО морфологическая верификация не является обязательной. Повторные выскабливания полости матки могут привести к перфорации органа, кровотечению и необходимости выполнения гистерэктомии молодой женщине [22]. Также могут привести к ложноотрицательному морфологическому заключению [3].

Многие годы вопрос роли хирургического лечения ТО обсуждался специалистами. Отдельные авторы сообщают, что использование гистерэктомии в качестве первого этапа лечения сокращает сроки госпитализации и количество курсов ХТ как у больных с неметастатической, так и с метастатической формой заболевания [146].

Анализируя собственные данные, отечественные исследователи полагают, что хирургическое вмешательство, выполненное до начала ХТ, ухудшает течение болезни. По данным Мещеряковой Л.А. у 10 из 11 больных, оперированных до начала химиотерапии, при обследовании в НМИЦ онкологии выявлены отдалённые метастазы и 3 пациентки впоследствии погибли от прогрессирования заболевания [16]. Помимо этого хирургическое вмешательство задерживает начало химиотерапии, что является отягощающим моментом, так как считается, что за 10 дней до и в течение 10 дней после операции следует избегать химиотерапии [3]. Прорыв противоопухолевой медикаментозной терапии, стандартизация лечения ЗТО, вытеснили калечащие хирургические вмешательства (гистерэктомии). Такой подход улучшил не только выживаемость, но и позволил сохранить большинству женщин репродуктивную функцию [19; 144].

Вместе с тем бесспорным остаётся факт необходимости хирургического удаления резистентных очагов опухоли, так как шансы на излечение больных после неэффективной химиотерапии 2 линии снижаются. Своевременное и адекватное удаление первичной или метастатической опухоли нередко приводит к

полной ремиссии у больных с крайне неблагоприятным прогнозом [16; 103; 146; 149].

В последние годы ведущие трофобластические центры мира внедрили в практику хирургического лечения ЗТО органосохраняющие операции [16; 103; 106; 149], оптимальным объёмом которых являются:

- гистеротомия с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей у женщин репродуктивного возраста;
- резекция поражённого органа с резистентным метастазом в пределах здоровых тканей.

Наиболее частой локализацией метастазов при ЗТО являются лёгкие. Использование хирургического метода при химиорезистентных метастазах в объёме резекции лёгкого позволяет излечить до 90% больных. Критерии отбора пациенток для резекции лёгких включают солитарный узел в лёгком без признаков других метастатических очагов или очагов в матке и уровень ХГ < 1000 МЕ/л [36].

Ранее одним из показаний к хирургическому лечению при ЗТО являлось кровотечение из половых путей. Внедрение малоинвазивных методов — катетеризации и эмболизации маточных артерий, позволяет контролировать кровотечение, что в свою очередь создаёт условия для проведения адекватной химиотерапии и обоснованного отказа от гистерэктомии [84; 96; 116]. В работе Lim A.K. et al. проанализированы результаты использования эмболизации маточных артерий у 14 больных с трофобластическими опухолями. Контролируемые кровянистые выделения в результате эмболизации достигнуты у 11 больных, в повторной эмболизации нуждались 6 женщин [101].

В сравнении с другими вариантами ТО ответ на химиотерапию при ТОПЛ в разы ниже, при этом на долю химиорезистентности или неполного ответа приходится 61% [136]. Предпочтительным методом лечения ТОПЛ является хирургический, при этом основной объём — гистерэктомия [60; 70; 82] с лимфодиссекцией [105; 136], которая наиболее оправдана при инвазии миометрия опухолью более чем на 50% [97].

Успех консервативного лечения ТОПЛ низок и этот вариант приемлем, только после получения детальной информации о пациентке и совместного коллегиального обсуждения [126; 138]. Необходимо применение комбинированной терапии (операция + ХТ). Наиболее адаптированными режимами при этом являются ЕМА-СО и ЕМА-ЕР, ТР/ТЕ (возможно, как вариант второй линии) [43; 70; 82; 105; 136].

В настоящее время считается, что поведение эпителиоидной ТО схоже с ТОПЛ, но, в действительности, ничтожно мало данных для того, чтобы убедиться в этом. ТОПЛ и ЭТО настолько редки, и маловероятно, что их лечение будет когда-либо полностью оптимизировано (ISSTD).

Внедрение эндоскопических методик, органосохраняющих операций, малоинвазивных методов для управления кровотечениями в сочетании со стандартизованным алгоритмом ХТ и лучевой терапией позволяет в ранние сроки достичь полного клинического ответа, в том числе и при метастатическом варианте ЗТО, сохранив женщинам репродуктивное здоровье, как основу репродуктивного потенциала нации.

Прогностически неблагоприятными являются ЗТО с метастазированием в органы центральной нервной системы. Современные подходы лечения метастазов в головном мозге, включающие комбинированную ХТ в сочетании с облучением головного мозга, нейрохирургическое вмешательство на ранних этапах или стереотаксическую радиохимию в комбинации с системной ХТ и интратекальным ведением метотрексата, имеют схожие показатели излечения, достигающие 75% [112; 114; 130]. Лечение больных с церебральными метастазами должно проводиться только в условиях специализированной онкологической клиники, располагающей не только всеми современными диагностическими возможностями (КТ, МРТ, ПЭТ), но и опытом успешного лечения таких больных [22]. Переоценка врачами собственных способностей и возможностей лечебного учреждения, как причина врачебных ошибок, встречается в стационарах лечебно-профилактических учреждений, где

отсутствуют условия для лечения онкологических больных. Это приводит к заметному ухудшению отдалённых результатов [32].

Особую группу составляют больные с резистентной трофобластической опухолью (РТО). При развитии резистентности ко второй, а впоследствии и к третьей линии ХТ, шансы на выздоровление становятся ничтожно малы у больных с диссеминированной формой заболевания. Подобные наблюдения требуют персонализированного подхода с применением поисковых режимов ХТ.

По данным Yang J. et al., наиболее частыми причинами возникновения резистентности считаются: неадекватное планирование химиотерапии I линии, нарушение режима стандартной химиотерапии (уменьшение дозы препаратов, увеличение интервалов между курсами, необоснованное сокращение продолжительности химиотерапии), необоснованная смена режимов химиотерапии, отказ от профилактических курсов химиотерапии и реже — биологические особенности опухоли [162].

В нашей стране львиная доля больных с РТО формируется за счёт неправильного начала лечения. Именно эти пациентки имеют наиболее неблагоприятный прогноз заболевания [18].

Оптимизация лечения состоит в том, чтобы избежать развития лекарственно устойчивых форм ЗТО. Редкие курсы химиотерапии способствуют возникновению резистентных форм ТО, а слишком частые сопровождаются нарастающими явлениями токсичности [3].

Запоздалая диагностика ЗТО, плачевные результаты лечения в прошлом, редкость трофобластической опухоли побудили специалистов к созданию единой базы данных больных с трофобластическими опухолями для возможности отслеживания клинического поведения, результатов лечения и мониторинга данного вида опухоли. Создание единой базы имело как практический, так и академический интерес.

В 1973-1975 годах в Великобритании открылись 3 трофобластических центра, где начата системная регистрация и лечение всех больных ТО. Позже такие специализированные организации появились и в других странах. На базе

центров проводилась разработка оптимальных режимов ХТ и стандартизация диагностики и лечения ТО. Результаты подобного подхода не заставили долго ждать. Мировой опыт показал, что стандартизованный подход обеспечивает достаточно высокий уровень выживаемости больных ЗТО при минимальной хирургической активности.

Успехи, достигнутые в лечении больных с трофобластическими опухолями, являются примером будущего онкологии, так как уже сегодня принципиально решены актуальные проблемы диагностики и терапии этого заболевания [3].

В нашей стране единственным центром по оптимизации диагностики и лечения ТО является отделение комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Благодаря более чем 60-летнему успешному опыту работы отделения, женщины многих регионов России с ТО получили высококвалифицированную помощь. Но это лишь малая часть пациенток, имевшая возможность лечиться в специализированном учреждении. Неутешительная статистика в регионах нашей страны свидетельствует о том, что назрела острая необходимость внедрения опыта мировых трофобластических центров в региональные онкологические службы, адаптации стандартизованных подходов к возможностям регионов и налаженной обратной связи с ведущим в России центром по лечению трофобластических опухолей.

## Глава II

# КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом данного исследования послужили клинико-морфологические данные 115 пациенток со злокачественными трофобластическими опухолями. В исследование включены истории болезни 47 пациенток зарегистрированных и прошедших лечение в гинекологическом отделении республиканского онкологического диспансера города Махачкала (РОД) в период с 1993 по 2014 год и 68 пациенток, подвергшихся нестандартному лечению в других лечебных учреждениях (в различных регионах России) и, впоследствии, пролеченных стационарно в отделении комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина в период с 1996 по 2014 годы.

Проведён тщательный анализ историй болезни и амбулаторных карт 2 групп больных:

I группа — 47 пациенток, подвергшихся лечению ЗТО в РОД;

II группа — 68 больных, у которых обращению в НМИЦ онкологии предшествовали различного рода диагностические и тактические ошибки. Эти больные составили 1/5 часть от 345 пациенток, пролеченных в отделении комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний НМИЦ онкологии в период с 1996 по 2014 годы.

### 2.1 Клиническая характеристика больных с ЗТО группы РОД

Средний возраст пациенток в группе РОД составил 33,8 года. Самым молодым было по 19 лет, самой старшей 55. При распределении пациенток по возрасту получены следующие результаты (таблица 2).

**Таблица 2** — Распределение пациенток группы РОД по возрасту

Возраст	Общее число пациенток абс. (%)	Возраст	Общее число пациенток абс. (%)
До 20	2 (4)	35-39	6 (13)
20-24	7 (15)	40-44	6 (13)
25-29	10 (21)	45-49	4 (9)
30-34	7 (15)	50 и старше	5 (11)

Из таблицы 2 видно, что ЗТО наиболее часто встречается в возрастной категории от 25 до 29 лет (21%), следующие по частоте развития заболевания являются рядом стоящие возрастные категории 20-24 и 30-34 года (по 15% в каждой категории). Обращает внимание, что заболеванием также охвачены возрастные категории перименопаузального и менопаузального периодов (20%), что свидетельствует о наличии длительного временного интервала от завершения последней беременности до развития болезни (таблица 3).

**Таблица 3** — Гинекологический анамнез и анализ реализации репродуктивной функции пациенток с ЗТО группы РОД

Признак	Частота абс.(%) (n=47)
Возраст наступления менархе, годы	10-16
Количество беременностей (исключая последнюю)	0-10
Роды (общее количество)	107 (47)
Артифициальный аборт	26 (55)
Самопроизвольный аборт	30 (64)
Эктопическая беременность	0
Полный ПЗ	18 (38)
Частичный ПЗ	0
Перименопауза	4 (9)
Менопауза	5 (11)

Изучение гинекологического анамнеза показало, что у 32 (68%) женщин в анамнезе были беременности, завершившиеся артифициальными и самопроизвольными абортами. У 18 (38%) в анамнезе зарегистрирован ПЗ. Роды были у 35 (75%) женщин. У одной пациентки 7 родов в анамнезе, у 3 пациенток

— 5 родов, у 5 — 4 родов, у 5 — 3 родов, у 10 — 2 родов, 7 имели 1 роды в анамнезе. 12 (25%) пациенток ни разу не реализовали репродуктивную функцию (таблица 4).

**Таблица 4** — Характеристика группы РОД (n=47)

	Признак	Частота абс. (%)
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	18 (38)
	Аборт	24(51)
	Роды	5 (11)
	Эктопическая беременность	0
Стадия FIGO	I	29(62)
	II	6 (12)
	III	12(26)
	IV	0
Локализация опухоли	Матка	44(94)
	Влагалище	5 (12)
	Параметрии	3 (6)
	Лёгкие	13 (28)
	Яичники	2 (4)
	Печень	0
	Лёгкие + параметрий	1 (2)
	Лёгкие + влагалище	3 (6)
	Головной мозг	0
Риск резистентности	Низкий	5 (11)
	Высокий	4 (9)
	Не определён	38(80)

Исходом предшествующей настоящему заболеванию беременности явились роды — в 5 (11%) наблюдениях, искусственный аборт — в 12 (26%) наблюдениях, самопроизвольный аборт — 12 (26%) наблюдений, полный ПЗ — 18 (38%) наблюдений. Из таблицы видно, что в данной группе пациенток количество абортов предшествовавших ЗТО, превышало количество ПЗ. Но нельзя исключить, что причиной патологической беременности, приведшей к

медицинскому аборту явился неverifiedированный ПЗ, так как не во всех наблюдениях удалённый материал был морфологически исследован.

**Таблица 5** — Интервал от окончания беременности до первых клинических симптомов

Интервал в мес.	Число пациенток абс.%
Менее 4	28 (60)
4-7	4 (8)
7-12	2 (4)
Более 12	13 (28)

Интервал от завершения последней беременности до манифестации заболевания варьировал от 1 месяца до 10 лет.

Из таблицы 5 видно, что у 28 (60%) пациенток клинические симптомы заболевания появились менее чем через 4 месяца после завершения беременности, из них у 22 (47%) — в течение первого месяца.

У 13 (28%) пациенток первые признаки ЗТО возникли более чем через год после завершившейся беременности. При этом у 1 пациентки через 5 лет, у 2 через 6 лет, у 2 — 8 лет и у одной пациентки через 10 лет.

## 2.2 Клиническая характеристика пациенток группы НМИЦ онкологии (II группа)

Средний возраст пациенток во II группе составил 34,7. Самой молодой пациентке было 16 лет, самой старшей 57. При распределении пациенток по возрасту получены следующие результаты (таблица 6).

**Таблица 6** — Распределение пациенток группы НМИЦ по возрасту (n=68)

Возраст	Общее число пациенток	%	Возраст	Общее число пациенток	%
До 20	2	2,9	35-39	7	10,3
20-24	9	13,2	40-44	6	8,8
25-29	<b>21</b>	30,9	45-49	7	10,3
30-34	11	16,2	50 и старше	5	7,4

Из таблицы 6 видно, что наиболее многочисленной является группа в возрастной категории от 25 до 29 лет.

**Таблица 7** — Гинекологический анамнез и анализ реализации репродуктивной функции пациенток с ЗТО группы НМИЦ

Признак	Число пациенток абс.(%)
Возраст наступления менархе, годы	10-15
Количество беременностей (исключая последнюю)	0-17
Роды	84 (47)
Артифициальный аборт	71(55)
Самопроизвольный аборт	37 (64)
Эктопическая беременность	3(4)
ПЗ	29 (43)
Перименопауза	6 (9)
Менопауза	6 (9)

Изучение гинекологического анамнеза показало, что у 56 (82%) женщин в анамнезе были беременности, завершившиеся артифициальными и самопроизвольными абортами. У 29 (43%) в анамнезе зарегистрирован ПЗ. Роды были у 54 (79%) женщин. У одной пациентки 5 родов в анамнезе, у 1 пациентки — 4 родов, у 2 — 3 родов, у 18 — 2 родов, 33 пациентки имели 1 роды в анамнезе. 13 (19%) пациенток ни разу не реализовали репродуктивную функцию. Полученные данные сопоставимы с аналогичными I группы.

Исходом предшествующей настоящему заболеванию беременности явились роды — в 18 (26%) наблюдениях, артифициальный аборт — в 11 (16%) наблюдениях, самопроизвольный аборт — 8 (12%) наблюдений, ПЗ — 29 (43%) наблюдений, эктопическая беременность в 2 (3%) наблюдениях.

Наиболее часто ЗТО метастазировала в лёгкие — 34 (50%) наблюдения, влагалище — 6%, в головной мозг — 3 (4%) и печень — 5 (10%) наблюдений.

Таблица 8 — Характеристика больных группы НМИЦ (n=68)

	Признак	Частота абс. (%)
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	29 (43)
	Аборт	19 (28)
	Роды	18 (26)
	Эктопическая беременность	2 (3)
Стадия FIGO	I	30(44)
	II	1 (1)
	III	29(43)
	IV	8 (12)
Локализация опухоли	Матка	53(78)
	Влагалище	4 (6)
	Параметрии	1 (2)
	Лёгкие	<b>34 (50)</b>
	Яичники	2 (3)
	Печень	5 (10)
	Селезёнка	2 (3)
	Почки	2 (3)
	Головной мозг	3 (4)
Исходный риск резистентности	Низкий	31(46)
	Высокий	32 (47)
	Не определён	5 (7)

Из таблицы 8 видно, что у пациенток, обратившихся в НМИЦ онкологии, преобладали наиболее диссеминированные формы опухоли в сравнении с группой РОД. Худшим прогнозом характеризуется ЗТО с наличием метастазов в печени, в головном мозге, селезёнке, почках. Все перечисленные локализации метастазов опухоли представлены у пациенток анализируемой группы (таблица 9).

**Таблица 9** — Сочетания метастатических локализаций опухоли

Метастазы	Абс.%
Лёгкие + влагалище + печень	1(1,5)
Лёгкие + яичники	1(1,5)
Лёгкие + влагалище	2 (3)
Лёгкие + параметрии	1(1,5)
Лёгкие + почки + селезёнка + головной мозг + печень	1(1,5)
Влагалище + головной мозг	1(1,5)
Лёгкие + головной мозг + печень	1(1,5)
Лёгкие + почки + печень	1(1,5)
Лёгкие + печень + ЖКТ	1(1,5)

Из таблицы 9 видно, что при наличии метастазов в лёгких и/или в стенке влагалища одновременно зафиксированы метастазы в печени в 5 (7%) наблюдениях, в головном мозге в 3 (4%) наблюдениях, в почке в 2 (3%) наблюдениях.

Интервал от завершения последней беременности до манифестации заболевания варьировал от 1 месяца до 15 лет (таблица 10).

**Таблица 10** — Интервал от окончания беременности до первых клинических симптомов

Интервал в мес.	Число пациенток абс.%
Менее 4	43 (63)
4-7	4 (6)
7-12	3 (4)
Более 12	20 (29)

Из таблицы 10 видно, что у 43 (63%) пациенток клинические симптомы заболевания появились менее чем через 4 месяца после завершения беременности, из них у 27 (63%) — в течение первого месяца. В 1 наблюдении манифестация заболевания отмечена через 7 лет от завершения последней беременности, в 2 — через 8 лет, в 2 наблюдениях через 15 лет.

Данное исследование носит ретроспективный характер и включает два этапа:

- анализ методов и оценка эффективности диагностики и лечения ЗТО в неспециализированных медицинских стационарах. Анализ ошибок;
- отсчёт с «точки возврата»: изучение тактики ведения пациенток с ЗТО в ведущем гинекологическом стационаре по лечению ТО. «Цена» ошибок.

Распределение этапов исследования обусловлено, в первую очередь, целью и задачами работы, для оценки преимущества и тактики ведения пациенток с ЗТО.

Обследование также включало два этапа:

- постановка диагноза с проведением дифференциальной диагностики с другими нозологическими формами;
- мониторинг титра хорионического гонадотропина в процессе проводимого лечения, с целью контроля эффективности выбранной тактики.

Морфологическая верификация осуществлялась в соответствии с гистологической классификацией FIGO 2003 года (таблица 11):

**Таблица 11** — Гистологическая классификация FIGO 2003 года

Гистологический тип	Морфологический код
Пузырный занос:	<b>9100/0</b>
а) полный пузырный занос	<b>9103/0</b>
б) частичный пузырный занос	
Инвазивный пузырный занос	<b>9100/1</b>
Метастатический пузырный занос	<b>9100/1</b>
Хориокарцинома	<b>9100/3</b>
Трофобластическая опухоль плацентарного ложа	<b>9104/1</b>
Эпителиоидная трофобластическая опухоль	<b>9105/3</b>

Злокачественные трофобластические опухоли представлены в исследуемых группах следующими заболеваниями: инвазивный пузырный занос,

хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль.

Гистологические препараты, полученные в регионах после эвакуации содержимого полости матки и/или хирургического удаления опухоли, пересмотрены в патолого-анатомическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Стекла с неадекватным качеством материала заменены путём приготовления новых срезов из парафиновых блоков. В случаях отсутствия материала для морфологического исследования, постановка диагноза осуществлялась на основании клиничко-anamнестических данных и лабораторно-инструментальных методов исследований. В соответствии с рекомендациями ВОЗ (2002) диагноз трофобластической опухоли не требует обязательной морфологической верификации.

Критериями постановки диагноза ЗТО послужили:

- плато или повышение сывороточного уровня  $\beta$ -ХГ в трёх последовательных исследованиях (1, 7, 14 дни) после завершения беременности (патологической или физиологической);
- повышение сывороточного уровня  $\beta$ -ХГ через 4 и более месяцев после эвакуации ПЗ;
- гистологическая верификация ЗТО;
- повышение уровня плацентарного лактогена (в случае ТОПЛ).

Клиническое обследование пациенток обеих групп включало общепринятые методы: сбор анамнеза, анализ жалоб, осмотр. Проведён тщательный анализ клинических проявлений ЗТО. При традиционных методах обследования осуществлён общий осмотр (состояние кожи, оценка телосложения, оценка характера и степени оволосения, развитие жировой ткани, состояние молочных желёз, всех групп лимфоузлов).

При проведении гинекологического обследования выполняли осмотр наружных половых органов, осмотр стенок влагалища, влагалищных сводов и шейки матки в зеркалах на предмет их метастатического поражения, взятие мазков на влагалищную флору и соскобов с шейки матки и цервикального канала

на онкоцитологию, бимануальное исследование для оценки состояния тела матки, придатков, переднего свода влагалища и дугласова пространства, параметральных областей и смежных органов.

При сборе акушерско-гинекологического анамнеза и анамнеза жизни обращали внимание на следующие особенности:

- наследственный и семейный анамнез;
- количество и исход предыдущих беременностей (роды, аборт, эктопическая беременность, ПЗ);
- характер предыдущих родов (срочные, преждевременные, физиологические, патологические);
- особенности течения постабортных и послеродовых периодов;
- характеристика менструальной функции;
- гинекологические заболевания;
- перенесённые хирургические вмешательства;
- наличие экстрагенитальных заболеваний.

Всем пациенткам проводилось общее клинико-лабораторное обследование, включающее клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, развёрнутый анализ системы гомеостаза, определение группы крови и резус фактора.

Ультразвуковое исследование органов малого таза, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и лимфатических узлов проводилось пациенткам обеих групп обследования. Задействованные для УЗИ аппараты отнесены к системе контактного сканирования и работают в режиме реального времени, снабжены комплектом датчиков для трансвагинального и трансабдоминального подходов и компьютером для обработки данных, что позволяет проводить исследование с использованием гинекологической и абдоминальной программ. При визуализации опухолевого очага (матки и/или метастатического) в обязательном порядке определялись его размеры и отношение к близлежащим структурам, параметры необходимые для стадирования процесса и оценки риска резистентности опухоли. Немаловажный

эхографический критерий диагностики злокачественных новообразований — неоангиогенез, оценивался с применением ЦДК. При доплерометрическом исследовании обращали внимание на степень и симметричность васкуляризации стенок матки и дополнительных образований; визуализацию всех последовательных ветвей сосудистого дерева матки (маточные, аркуатные, радиальные, базальные, спиральные артерии); наличие систолической и диастолической составляющей кровотока в исследуемых сосудах; величину показателей скоростей кровотока: индексов пульсации (PI) и резистентности (RI).

Следует отметить, что внедрение ультразвуковых аппаратов с функцией доплерометрии в практику онкологического диспансера Махачкалы началось после 2007 года. Следовательно, у пациентов в группе РОД, прошедших лечение до 2007 года, ЦДК не применялось.

Гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала проводилось в гинекологических стационарах по месту жительства. В подавляющем большинстве наблюдений выбран метод гистологического исследования полного соскоба полости матки, позволяющий качественно определить характер морфоструктурных изменений. При этом забор материала производился методом кюретажа или аспирации содержимого полости матки с предварительной внутривенной анестезией.

Гистероцервикоскопия, как интервенционная хирургическая процедура также проводилась с применением анестезиологического пособия в условиях операционной. Использовались твёрдые либо гибкие варианты гистероскопов. Данная методика имела диагностическую цель. При помощи оптоволоконной системы оценивались состояние слизистой цервикального канала и эндометрия, производилась обзорная визуализация полости матки с целью выявления опухолевых очагов и выполнялась прицельная биопсия.

Также исследовались образцы тканей, полученных при хирургических вмешательствах.

В большинстве наблюдений гистологическое исследование проводилось в плановом порядке, то есть образцы тканей фиксировались и заливались

парафином с последующим формированием срезов размером 8 мкм микротомом и окрашиванием. Готовые препараты изучались методом микроскопии.

Основной маркер трофобластической опухоли  $\beta$ -субъединица хорионического гонадотропина определялся методом иммуноферментного анализа. Производился забор венозной крови в количестве 5 мл для последующего количественного измерения *in vitro* свободной бета субъединицы хорионического гонадотропина (свободный  $\beta$ -ХГ) в сыворотке. Исследования проводились в разных лабораториях, в связи с этим референсные значения маркера колебались от 5 до 15 мМЕ/мл.

Исходный уровень  $\beta$ -ХГ определялся на диагностическом этапе. Далее — перед первым циклом химиотерапии. Мониторинг маркера для оценки эффективности химиотерапии производилось раз в две недели накануне каждого курса для больных с низким риском и еженедельно для больных с высоким риском развития резистентности. Рост маркера, плато или снижение менее чем на 10% расценивалось как резистентность опухоли к данному режиму химиотерапии.

Для рентгенографического исследования органов грудной клетки использовался один из методов ионизирующего излучения — рентгеновское излучение. В техническом арсенале региональных клиник имелись как плёночные, так и цифровые рентген аппараты. Исследование проводилось пациенткам в двух проекциях — прямой (передней и задней) и боковой (левой или правой) (исследуемой стороной к кассете). При сомнительной рентгенологической картине выполнялось КТ органов грудной клетки. Путём получения продольных «срезов» производилась визуализация размеров, форм, топографо-анатомического положения лёгких, бронхов, плевральной полости, органов средостения, что позволяло максимально точно определить различные виды патологии органов и тканей, а также распространённость опухолевого процесса.

При обнаружении метастазов в лёгких и/или печени обследование пациенток дополнялось МРТ головного мозга для исключения его метастатического поражения.

Стадирование заболевания осуществлялось в соответствии с классификацией FIGO и ТМ (таблица 12).

**Таблица 12** — Классификация трофобластических неоплазий (FIGO, ВОЗ, 2000)

Стадия	Локализация опухоли
I	Опухоль ограничена маткой
II	Поражение придатков матки, яичников, параметрия
III	Метастазы в лёгких (независимо от поражения половых органов)
IV	Отдалённые метастазы, кроме метастазов в легких

Риск резистентности опухоли к химиотерапии определялся в соответствии со шкалой для оценки риска резистентности ЗТО к противоопухолевым препаратам (ВОЗ, FIGO, 2003 г.) (таблица 13).

**Таблица 13** — Факторы оценки риска резистентности

Количество баллов	0	1	2	4
Возраст, годы	Не больше 40 лет	Больше 40 лет		
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	Аборт	Роды	
Интервал*, мес	Менее 4	4-6	7-12	Более 12
Уровень ХГ, МЁд/мл	Менее 1000	1000-10 000	10 000-100 000	Более 100 000
Наибольшая опухоль, включая опухоль матки, см	Менее 3	3-5	Более 5	
Локализация метастазов	Лёгкие	Селезёнка, почка	ЖКТ	Печень, головной мозг
Количество метастазов		1-4	5-8	Более 8
Предыдущая химиотерапия	—	—	1 препарат	2 и более

Предметом математического анализа послужили выживаемость пациенток со злокачественными трофобластическими опухолями с ошибками в диагностике и тактике лечения, допущенных в региональных медицинских центрах и результаты стандартизированного лечения в НМИЦ онкологии, предпринятого после ошибочной тактики.

На каждую пациентку составлен кодификатор, в котором систематизированы все данные полученные из медицинской документации, объединённые по разделам. Кодификатор содержит 92 пункта, 10 разделов.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием современных технологий: компьютерной программы электронных таблиц Microsoft Excel, Statistica for Windows v.10 Ru, SPSS 13.0 for Windows.

Достоверность различий значений средних показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Глава III

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Течение болезни и результаты лечения больных с ЗТО группы РОД

Залогом успеха в лечении ЗТО является ранняя постановка диагноза. Однако в анализируемой группе поздняя диагностика отмечена в 17 (36%) наблюдениях, из них в 14 (30%) наблюдениях в сроке от 3 до 6 месяцев и в 1 наблюдении в сроке до 18 месяцев от начала манифестации заболевания: пациенткам проводилось безрезультативное лечение по поводу ошибочно выставленных диагнозов.

Ошибочным в ряде случаев оказался не только клинико-anamнестический диагноз.

Согласно анализу историй болезни РОД морфологическое подтверждение типа опухоли получено в 41 (87%) наблюдении. Образцы опухолей исследовались на базе патологоанатомического бюро города Махачкалы и только классическим микроскопическим анализом без применения вспомогательных методик (иммуногистохимии). В 6 (13%) наблюдениях морфологическая верификация отсутствует и диагноз выставлен на основании лабораторно-инструментальных методов (определения титра хорионического гонадотропина в сыворотке крови пациенток).

В патолого-анатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России пересмотрены гистологические препараты удалённых в РОД тканей, который показал, что объектом хирургического вмешательства (гистерэктомии) послужили: в 2 наблюдениях — нарушенная трубная беременность, в 3 — частичный и полный пузырный занос, в 1 — остатки плодного яйца, в 2 наблюдениях — наличие децидуальной ткани, в 1 наблюдении — синцитиальный эндометрит, в 1 — гладкомышечная ткань с некрозом. В остальных исследованиях хирургическое вмешательство было выполнено по поводу хориокарциномы (таблица 14).

**Таблица 14** — Морфологические диагнозы при первичном анализе группы РОД

Диагноз	Количество пациенток абс.% (n=47)
Инвазивный пузырный занос	1 (2)
Хориокарцинома	40 (85)
Трофобластическая опухоль плацентарного ложа	0
Эпителиоидная трофобластическая опухоль	0
Без верификации	6 (13)

**Таблица 15** — Морфологические заключения по результатам РОД и пересмотра препаратов в НМИЦ

Морфологическое заключение	РОД (n=41)	НМИЦ онкологии (n=41)
Хориокарцинома	40 (98%)	Хориокарцинома — 30 (73%) Пузырный занос — 3 (7%) Беременность — 6 (15%) Воспалительный процесс — 1 (2%)
Инвазивный пузырный занос	1(2%)	1 (2%)

Таблица 15 демонстрирует расхождение морфологических диагнозов в 24% наблюдений, определивших дальнейшую неверную тактику у больных в РОД. Женщинам необоснованно удалены репродуктивные органы при пузырном заносе, беременностях (маточной, эктопической), при воспалительном процессе в эндометрии (эндометрите).

Материал на гистологическое исследование направлен как после диагностических выскабливаний полости матки, так и после хирургического лечения. Диагностические выскабливания до постановки диагноза произведены 39 (83%) пациенткам, из них в 31(79%) наблюдениях материал направлен на гистологическое исследование и в 8 (21%) наблюдениях удалённый материал не исследован.

Показанием к выскабливанию в 25 (64%) наблюдениях явилось кровотечение из половых путей и в 14 (36%) наблюдениях данные инструментальных методов исследования (УЗИ). Повторные выскабливания произведены 9 (23%) пациенткам на фоне продолжающегося кровотечения и визуализации при УЗКТ органов малого таза патологических включений в полости матки.

При наличии или отсутствии морфологического исследования ключом к ранней постановке диагноза ЗТО является еженедельный контроль уровня ХГ после эвакуации ПЗ или аборта. В исследуемой группе ПЗ или аборт при патологической беременности предшествовали развитию ЗТО в 32 (68%) наблюдениях. Из них еженедельный контроль ХГ после эвакуации содержимого полости матки осуществлён только в 5 (16%) наблюдениях, эпизодически — в 4 (13%) и в 23 (72%) наблюдениях контроль титра ХГ отсутствовал (таблица 16).

Стоит отметить, что в 13 (28%) наблюдениях определение уровня ХГ до начала лечения ЗТО также не проводилось.

**Таблица 16** — Особенности исследования уровня ХГ у больных ЗТО в РОД

Определение сывороточного уровня ХГ	Параметры
Мониторинг после удаления ПЗ или патологической беременности (n=32)	Еженедельно — 5 (16%) Эпизодически — 4 (13%) Не выполнено — 23 (72%)
Определение исходного уровня до начала специализированного лечения (n=47)	Да — 12 (26%) Нет — 35 (74%)
Мониторинг уровня ХГ в период лечения (n=47)	Да — 25 (53%) Нет — 22 (47%) Стандартный мониторинг — 16 (34%)

Из проведённого анализа следует, что только в 12 (26%) наблюдениях зафиксирован исходный уровень основного маркера биологической активности трофобласта. В 22 (47%) наблюдениях ХГ не определён ни на одном этапе. В

25 (53%) наблюдениях мониторинг ХГ осуществлялся в ходе лечения и только в 16 (34%) наблюдениях соответствовал стандарту.

В углублении и расширении диагностического поиска с целью постановки диагноза и дальнейшего стадирования заболевания необходимо применение инструментальных методов исследования (таблица 17).

**Таблица 17** — Анализ применения инструментальных методов исследования в группе РОД

Метод исследования	Число пациентов абс. %
УЗИ органов м/таза	47 (100%)
Рентгенологическое исследование легких	46 (99%)
УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства	45 (96%)
КТ органов грудной клетки	0
КТ органов брюшной полости	3 (6%)
МРТ головного мозга	0

Полученные данные продемонстрировали, что из 16 (34%) пациенток с диссеминацией опухолевого процесса, которым показано проведение МРТ головного мозга, ни одной данное исследование не выполнено.

Согласно ретроспективному анализу документации исследуемой группы, стадирование ЗТО в 12 (26%) наблюдениях не соответствует критериям объединённой классификации трофобластических новообразований FIGO и ВОЗ (2003), вследствие этого ошибочно. В 2 (4%) наблюдениях изученная медицинская документация не содержала информации о стадии заболевания.

В результате пересмотра данных нами произведено рестадирование группы согласно современным критериям. В 2 наблюдениях, необоснованно выставленная III стадия заболевания рестадирована в I стадию, в 7 наблюдениях II стадия — в I и в 3 наблюдениях III стадия рестадирована во II стадию.

**Таблица 18** — Ошибки стадирования ЗТО в РОД

Стадии ЗТО	РОД	Рестадирование по FIGO
I	20 (43%)	29 (62%)
II	10 (21%)	6 (12%)
III	17 (36%)	12 (26%)
IV	0	0

Из таблицы 18 видно, что ошибочное стадирование у больных в РОД осуществлялось в пользу более запущенной стадии заболевания, и, как следствие, влекло за собой неадекватную агрессивную терапевтическую тактику.

Выбор правильной тактики лечения пациенток с ЗТО не возможен без оценки риска развития резистентности опухоли к химиотерапии. Данный раздел тактического этапа в группе РОД представлен следующим образом: в 38 (81%) наблюдениях риск развития резистентности до начала лечения не оценён и только в 9 (19%) наблюдениях произведена оценка риска.

Из имеющихся данных медицинской документации нами произведён подсчёт факторов и оценён риск развития резистентности в 43 (91%) наблюдениях данной группы. Из них в 30 (70%) наблюдениях сумма баллов анализируемых критериев соответствовала низкому и в 13 (30%) — высокому риску резистентности. В 4 (9%) наблюдениях, в виду неполноценности обследования, оценить риск резистентности не представлялось возможным (таблица 19).

**Таблица 19** — Оценка риска развития резистентности у больных ЗТО РОД

Риск резистентности FIGO	РОД (n=9)	Повторная оценка риска резистентности (n=37)
Низкий риск	5 (55%)	30 (70%)
Высокий риск	4 (44%)	13 (30%)
Риск неоценен	38 (81%)	4 (9%)*
<i>*нет необходимых обследований для оценки риска резистентности</i>		

Хирургическое вмешательство до начала химиотерапии произведено 25 (53%) пациенткам. Показанием к операции послужили в 22 (88%) наблюдениях кровотечение из первичного очага, в 1 (4%) наблюдении диагностируемая инструментальными методами исследований опухоль, в 2 (8%) наблюдениях угроза перфорации органа (таблица 20).

**Таблица 20** — Хирургические вмешательства у больных ЗТО до начала химиотерапии в РОД (n=25)

Показания	Объем операции
Кровотечение из первичной опухоли n=22 (88%)	Гистерэктомия — 17 (77%) Пангистерэктомия — 5 (23%)
Диагностируемая опухоль матки n=1 (4%)	Лапароскопия — 1 (4%)
Угроза перфорации матки опухолью n=2 (8%)	Пангистерэктомия — 2 (8%)

Только в 7 (15%) наблюдениях хирургическому лечению предшествовала химиотерапия. 3 (6%) пациенткам проведено по 2 курса нестандартной химиотерапии, рост ХГ у 2 пациенток и продолжающиеся кровянистые выделения из половых путей у 1 пациентки расценены как резистентность опухоли к химиотерапии и тактика изменена на хирургическую. 3 (6%) пациенткам лечение начато с химиотерапии препаратом стандартного ряда для низкого риска резистентности, но несоблюдение интервала между курсами в 2 наблюдениях и неадекватность дозы метотрексата в 1 наблюдении привели к усилению кровотечения из половых путей и пациентки подверглись гистерэктомии. Одной пациентке проведено 11 курсов нестандартной химиотерапии, на фоне растущего ХГ и, лишь, после 11 курса случай признан химиорезистентным, произведена экстирпация матки с билатеральной тубовариоэктомией.

Таким образом, хирургическая активность в анализируемой группе составила 31 (66%) наблюдение (таблица 21).

**Таблица 21** — Анализ хирургического лечения группы РОД (n=31)

Признак		Частота абс. (%)
Хирургическое лечение		31 (66)
Показания к операции	Кровотечение из первичного очага	25 (81)
	Диагностируемая опухоль	1 (3)
	Угроза перфорации	2 (6)
	Резистентность опухоли к ХТ 1 линии	3 (10)
Объём операции	Гистерэктомия с придатками	28 (90)
	Гистерэктомия без придатков	1 (3)
	Кесарево сечение	1 (3)
	Лапароскопия	1 (3)

Таким образом, 29 (62%) больным выполнена гистерэктомия, 16 (55%) из них находились в репродуктивном возрасте. Ни в одном наблюдении не выполнена органосохраняющая операция.

30 (97%) пациенткам из 31 прооперированных проведены послеоперационные курсы химиотерапии, из них в 26 (87%) наблюдениях нестандартными режимами и в 4 (13%) наблюдениях стандартным режимом первой линии для низкого риска резистентности.

Самостоятельная ХТ проведена 16 (34%) пациенткам. В 3 (19%) наблюдениях стандартным режимом первой линии для низкого риска резистентности и в 13 (81%) наблюдениях нестандартными режимами (таблица 22).

**Таблица 22** — Анализ режимов ХТ на различных этапах лечения группы РОД

Этапы лечения	Частота абс.,%	Стандартные режимы		Нестандартные режимы	
		абс.,%	кол-во курсов, ср	абс.,%	кол-во курсов, ср
Самостоятельная ХТ	16 (34)	3 (19)	5-8	13 (81)	4-9
Только послеоперационная ХТ	24 (51)	4 (17)	4-6	20 (83)	3-10
ХТ до операции	7 (15)	3 (43)	1-2	4 (57)	2-11
<b>Всего проведено ХТ</b>	<b>47 (100)</b>	<b>10 (21)</b>	<b>1-8</b>	<b>37 (79)</b>	<b>1-11</b>

Только 10 (21%) пациенткам с низким риском резистентности проведена стандартная химиотерапия 1 линии, представленная режимом метотрексат 50 мг СД 200 мг, лейковорин 6 мг СД 24 мг. Полная ремиссия достигнута в 7 (70%) наблюдениях, резистентность опухоли — в 3(30%). Остальные 37 (79%) пациенток подверглись нестандартной химиотерапии.

Нестандартные режимы представлены следующими схемами

- метотрексат + рубомицин 16 (43%);
- метотрексат + рубомицин + винбластин 18 (49%);
- циклофосфамид + доксорубин + метотрексат 1 (3%);
- винбластин + метотрексат + космеген 2 (5%);
- вепезид + метотрексат + космеген 2 (5%);
- метотрексат+этопозид 3 (8%);
- метотрексат+винкристин+доксорубин 1 (3%).

При этом смена нестандартных режимов в рамках одного наблюдения отмечена у 5(14%) пациенток.

Количество циклов проводимой химиотерапии соотносилось с титром ХГ только в 16 (34%) наблюдениях, в остальных 30 (64%) наблюдениях регламентировано спонтанно. Консолидирующие курсы с учётом титра ХГ проведены в 16 (34%) наблюдениях.

### ***Характеристика методов и результатов лечения пациенток с ЗТО группы***

#### ***РОД по стадиям***

У 29 (62%) пациенток данной группы опухоль была локализована в теле матки. Из них 4 наблюдения с высоким риском резистентности опухоли к ХТ, в 4 наблюдениях недостаточно данных для подсчёта факторов риска и в 21 наблюдении установлен низкий риск резистентности.

При I стадии заболевания 18 пациенткам из 29 выполнено хирургическое вмешательство, при этом в 15 наблюдениях не предпринято предварительной попытки проведения химиотерапии. Только в 3 наблюдениях лечение начато с химиотерапии, но не адекватность дозы стандартного режима для низкого риска

резистентности в 2 наблюдениях и проведение нестандартного режима в 1 способствовали усилению метроррагии, что явилось показанием к гистерэктомии, без попытки смены режима и контроля титра ХГ.

Результаты лечения пациенток в РОД представлены в таблице 23.

**Таблица 23** — Особенности лечения больных ЗТО I стадии в РОД (n=29)

Этапы лечения	Метод лечения	Результат
Начато с химиотерапии (n=14)	Нестандартная ХТ (n=14)	излечены в РОД n=10 летальность — 0 выехали в другие центры n=2 метроррагии, гистерэктомии n=3 исчезли из-под наблюдения n=2
Начато с хирургического вмешательства (n=15)	Гистерэктомия n=15 + Химиотерапия n=14 (стандартная ХТ n=3 нестандартная n=11)	излечены в РОД n=11 летальность n=1 исчезли из-под наблюдения n=2 ошибка диагноза ЗТО n=1
Результаты лечения		излечены в РОД n=21 летальность n=1 выехали в другие центры n=2 исчезли из-под наблюдения n=4* ошибка диагноза ЗТО n=1 потеря фертильности n=18
* расценивается, как летальный исход		

В послеоперационном периоде 17 пациенткам из 18 проведено от 5 до 6 циклов химиотерапии (в 3 наблюдениях — стандартный режим Мtx/FA для низкого риска резистентности). Остальные 11 пациенток в I стадии заболевания и низким риском резистентности подверглись самостоятельной химиотерапии (2 наблюдения — стандартный режим, пациентки излечены за пределами республики).

Одна пациентка из группы с I стадией заболевания низким риском резистентности после проведённого лечения (операция + 6 циклов нестандартного режима химиотерапии) умерла в течение первых 3 лет от прогрессирования заболевания.

Судьба 4 женщин неизвестна.

В 1 наблюдении, после клинически выставленного диагноза хориокарцинома и хирургического лечения (экстирпации матки с билатеральной тубовариоэктомией), получено гистологическое заключение — пузырьный занос.

Остальные 23 пациентки с ЗТО живы.

Таким образом, неадекватное планирование лечения больных с I стадией ЗТО в РОД у 62% больных привело к потере фертильности, в 17% наблюдений к летальному исходу. Излечено в РОД только 72% больных с I стадией ЗТО. Реальная и потенциальная летальность при первой стадии составила 28%.

### *Особенности лечения больных с диссеминированной ЗТО в РОД*

У 18 больных при первичном обследовании в РОД обнаружены метастатические изменения: в лёгких (n=8), в стенке влагалища (n=2), в яичниках (n=2), в параметрии (n=2), в 4 наблюдениях метастазы представлены двумя локализациями — лёгкие и параметрий (n=1), лёгкие и влагалище (n=3) (таблица 24).

**Таблица 24** — Сочетания нескольких локализаций ЗТО у больных при первичном обследовании в РОД

Сочетание нескольких локализаций опухоли	Частота абс. (%)
Матка + лёгкие	8 (18%)
Матка + влагалище + лёгкие	3 (8%)
Матка + влагалище	2 (5%)
Матка + параметрии	2 (8%)
Матка+лёгкие+параметрий	1 (3%)
Матка+яичники	2 (5%)

*Лечение больных II стадии ЗТО в РОД (n=6)*

Из 6 больных этой группы у 3 установлен низкий риск резистентности и у 3 — высокий риск резистентности к химиотерапии.

Всем пациенткам II стадии с низким риском резистентности выполнена гистерэктомия без попытки проведения химиотерапии. В послеоперационном периоде проведены курсы химиотерапии (2 наблюдения — устаревшие режимы, 1 — стандартный режим). У одной пациентки в ходе проводимой нестандартной химиотерапии констатирован ранний метастаз в параметрии, после чего она отказалась от лечения в РОД и излечена при помощи современных режимов ХТ в другом лечебном учреждении. Таким образом, 3 больным с низким риском резистентности выполнено комбинированное лечение, в то время как у этой категории пациенток в 100% излечение наступает с помощью монокимиотерапии.

3 пациентки с высоким риском резистентности подверглись следующему лечению в РОД:

У 1 пациентки лечение начато с химиотерапии устаревшим режимом (метотрексат+рубомидин) с развитием резистентности, в дальнейшем больной выполнена экстирпация матки с билатеральной тубовариоэктомией. Достигнута ремиссия.

У 1 пациентки репродуктивного возраста первоначальной тактикой выбрана гистерэктомия с последующим проведением 6 курсов химиотерапии в режиме метотрексат+рубомидин. Достигнута ремиссия.

У 1 пациентки данной группы проведены курсы устаревшего и неэффективного режима химиотерапии (метотрексат + винбластин + рубомидин), при этом динамический контроль титра ХГ не осуществлялся, в результате лечения заболевание прогрессировало и женщина умерла в течение 10 месяцев от начала лечения.

Особенности лечения больных ЗТО II стадии в РОД представлены в таблице 25.

**Таблица 25** — Особенности лечения больных ЗТО II стадии в РОД (n=6)

Группа риска резистентности FIGO	I этап	II этап	Исход заболевания
Низкий риск (n=3)	Гистерэктомия (n=3)	Нестандартная комбинированная ХТ (n=2)	1 пациентка излечена в РОД 1 — излечена в др. лечебных учреждениях
		Стандартная ХТ Mtx/FA (n=1)	Излечена в РОД
Высокий риск (n=3)	Нестандартная комбинированная ХТ (n=1) → резистентность	Гистерэктомия	Излечена в РОД
	Гистерэктомия (n=1)	Нестандартная комбинированная ХТ	Излечена в РОД
	Нестандартная комбинированная ХТ (n=1) → резистентность	—	Летальный исход
Результаты лечения			Излечено — 5
			Летальный исход — 1
			Гистерэктомия — 6

Таким образом, всем 6 пациенткам с ЗТО II стадии в РОД выполнено комбинированное лечение с включением гистерэктомий в различных модификациях и комбинированной химиотерапии, кроме 1 пациентки, получившей стандартную химиотерапию (Mtx/FA). В результате в РОД излечено лишь 67% больных, при этом все женщины лишились детородной функции.

### *Лечение больных ЗТО III стадии в РОД (n=12)*

У 12 пациенток в РОД установлена III стадия ЗТО. Распределение по группам в соответствии со шкалой риска резистентности следующее: 6 пациенток — низкий и 6 — высокий риск резистентности.

Из 6 больных с низким риском резистентности III стадии по FIGO у 1 пациентки лечение начато с химиотерапии в стандартном режиме (Mtx/FA), но вследствие удлинения интервалов между курсами развилась резистентность к данному режиму (рост ХГ) и без перехода ко 2 линии ХТ предпринята хирургическая тактика, от которой больная категорически отказалась и выехала на лечение за пределы республики. В другом лечебном центре после смены режима ХТ достигнута маркерная ремиссия после 2 цикла. Больная излечена. Через 4 месяца после завершения курса ХТ наступила спонтанная беременность, которая завершилась рождением здорового ребёнка.

У другой пациентки лечение начато с ХТ в режиме метотрексат в курсовой дозе 120 мг, на фоне которого отмечен рост ХГ, состояние расценено как резистентность к ХТ, избрана тактика гистерэктомии. После операции проведён курс ХТ по схеме метотрексат+винбластин+рубомидин. Пациентка излечена.

Четыре пациентки из группы низкого риска подверглись гистерэктомии до начала ХТ. 2-м этапом проведено от 5 до 6 циклов ХТ устаревших режимов. 3 пациентки данной группы живы, 1 пациентка исчезла из-под наблюдения.

Из 6 пациенток с высоким риском резистентности III стадии заболевания у одной на фоне химиотерапии в режиме вепезид+метотрексат+космеген развилась высокая гематологическая токсичность в виде лейкопении 4 степени, анемии 2 степени. Курс ХТ был приостановлен, в результате чего возник второй эпизод кровотечения из половых путей и тактика была пересмотрена в пользу гистерэктомии с двусторонней тубовариоэктомией. В послеоперационном периоде продолжена нестандартная химиотерапия (метотрексат+винбластин+рубомидин). Пациентка излечена.

У другой пациентки данной группы с метастазами в лёгких и параметральной области проводилась ХТ в режиме метотрексат+винбластин+рубомидин, на фоне которой отмечен маркерный рост. Больная от дальнейшего лечения в РОД отказалась. Лечение продолжено в лечебном учреждении за пределами республики. Ремиссия достигнута после смены режима ХТ.

В ходе проводимого анализа при сборе дополнительной информации в 2 наблюдениях констатирован низкий уровень обследования в РОД и, как следствие, неверное стадирование и планирование лечения. В 1 наблюдении больной с установленной III стадией заболевания высоким риском резистентности проводилась нестандартная ХТ в течение 2 лет, что привело к множественной лекарственной резистентности и диссеминации процесса. Пациентка в критическом состоянии доставлена в гинекологическое отделение НМИЦ онкологии им. Блохина, где после полноценного обследования, рестадирования и комплексного лечения, достигнута ремиссия заболевания. Для достижения ремиссии у этой пациентки потребовалось 3 линии комбинированной ХТ и сеансы стереотаксической лучевой терапии.

Вторая пациентка, после перенесённых в РОД 11 курсов комбинированной ХТ нестандартными режимами без маркерной и клинической ремиссии, подверглась гистерэктомии. С продолжающимся маркерным ростом также доставлена в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где после комплексного обследования и рестадирования проведена стандартная комбинированная ХТ. Больная излечена.

У 1 пациентки из группы высокого риска с метастатическими очагами в лёгких после короткой ремиссии на фоне проводимой химиотерапии (метотрексат+ рубомицин+винкристин) диагностирован метастаз в стенке влагалища. Лечение продолжено по той же схеме без клинического эффекта. Больная умерла через 4 месяца от начала терапии.

И только лишь одна пациентка из 6 с высоким риском резистентности излечена в условиях РОД с помощью 5 курсов нестандартной комбинированной химиотерапии. Спустя 5 лет у данной больной возник рецидив заболевания, который также купирован нестандартными режимами ХТ. В настоящее время пациентка находится под наблюдением.

Особенности лечения больных ЗТО III стадии представлены в таблице 26.

**Таблица 26** — Особенности лечения больных ЗТО III стадии низкого риска в РОД (n=6)

Группа риска резистентности	I этап лечения	II этап лечения	Результат
Низкий риск	1 пациентка — стандартная ХТ с нарушением режима → резистентность	2-ая линия ХТ в другой клинике	Излечена
	1 пациентка — нестандартная ХТ → резистентность	Гистерэктомия + нестандартная комбинированная ХТ	Излечена в РОД
	4 пациентки — гистерэктомия	Комбинированная нестандартная ХТ	3 излечены 1 исчезла из-под наблюдения*
Высокий риск	1 пациентка — нестандартная комбинированная ХТ → токсичность	Гистерэктомия + комбинированная ХТ	Излечена в РОД
	1 пациентка — нестандартная комбинированная ХТ → резистентность	2 линии ХТ в другой клинике	Излечена
	1 пациентка — нестандартная комбинированная ХТ → резистентность, прогрессирование	3 линии комбинированной ХТ в НМИЦ + стереотаксическая лучевая терапия	Излечена в НМИЦ. Роды через 2 года
	1 пациентка — нестандартная комбинированная ХТ → резистентность, прогрессирование	Гистерэктомия → прогрессирование → стандартная комбинированная ХТ в НМИЦ	Излечена в НМИЦ
	1 пациентка — нестандартная комбинированная ХТ → прогрессирование	—	Летальный
	1 пациентка — нестандартная комбинированная ХТ → рецидив через 5 лет	Нестандартная комбинированная ХТ	Излечена в РОД
<i>*расценено, как летальный исход</i>			

Таким образом, в группе больных III стадии заболевания низкого риска резистентности 67% пациенток репродуктивного возраста подверглись гистерэктомии, все 100% больных — комбинированной ХТ. Летальность при этом составила 17%. Всем 6 пациенткам с ЗТО высокого риска резистентности

III стадии на 1 этапе лечения в РОД проведена нестандартная комбинированная химиотерапия, которая оказалась неэффективной либо токсичной. Двум из 6 пациенток выполнена гистерэктомия (33%). 17% летальный исход. Только 2 пациентки из 6 излечены в РОД. Потенциальная летальность в анализируемой группе составила 50% (таблица 27).

**Таблица 27** — Результаты лечения больных ЗТО группы РОД (n=47)

Параметры	Число больных абс. (%)	Излечено в РОД абс (%)
I стадия	29 (62)	23 (79)
II стадия	6 (12)	4 (67)
III стадия	12 (26%)	6 (50)
IV стадия	–	
Низкий риск	30	28 (93)
Высокий риск	13	4 (31)
Частота резистентности	16 (34)	
Частота гистерэктомий	29 (62)	
Летальный исход	3 (8)	
Неизвестный исход	5 (11)*	
Прервали лечение в РОД, выехали в другие центры	7 (15)	
Всего излечено в РОД	32 (68)	
Излечены в других центрах	7 (100)	
Всего ремиссии	39 (83)	
<i>*соответствует летальному</i>		

### **3.2 Течение болезни и результаты лечения больных с ЗТО группы НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (II группа)**

В основе ранней диагностики при ЗТО лежит морфологическое исследование материала удалённых тканей и контроль титра хорионического гонадотропина.

На диагностическом этапе 48 (71%) пациенткам произведено выскабливание полости матки, где в 25(52%) наблюдениях показанием послужило

кровотечение из половых путей и в 23(48%) — данные инструментальных методов исследования (УЗИ).

В 18 (38%) наблюдениях материал не направлен на гистологическое исследование.

Повторные выскабливания (2 и более) выполнены 23(48%) пациенткам. В 1 наблюдении количество повторных выскабливаний достигло 9.

Контроль уровня хорионического гонадотропина после эвакуации содержимого полости матки в результате развившегося пузырного заноса, кровотечения из половых путей или аборта производился еженедельно только в 16 (24%) наблюдениях, в 9 (13%) наблюдениях эпизодически и в 30 (44%) наблюдениях контроль титра ХГ не выполнялся.

Стоит отметить, что в 28 (41%) наблюдениях определение уровня ХГ до начала лечения ЗТО также не проводилось (таблица 28).

**Таблица 28** — Особенности исследования уровня ХГ у больных II группы

Определение сывороточного уровня ХГ	Параметры
Мониторинг после удаления ПЗ или патологической беременности, при кровотечении (n= 68)	Еженедельно — 16 (24%) Эпизодически — 9 (13%) Не выполнено — 30 (44%)
Определение исходного уровня до начала специализированного лечения (n=68)	Да — 40 (59%) Нет — 28 (41%)
Мониторинг уровня ХГ в период лечения (n=68)	Да — 53 (78%) Нет — 15 (22%) Стандартный мониторинг — 40 (59%)

Из проведённого анализа следует, что только в 40 (59%) наблюдениях зафиксирован исходный уровень основного маркера биологической активности трофобласта. В 15 (22%) наблюдениях ХГ не определён ни на одном этапе до обращения в НМИЦ онкологии. В 53 (78%) наблюдениях мониторинг ХГ осуществлялся в ходе первичного лечения и только в 40 (59%) наблюдениях соответствовал стандарту.

**Таблица 29** — Анализ применения инструментальных методов обследования II группы до обращения в НМИЦ онкологии

Метод исследования	Число пациенток абс.% (n=68)
УЗКТ органов малого таза	67 (99)
Рентген легких	67 (99)
УЗКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства	63 (93)
КТ органов грудной клетки	6 (9)
КТ органов брюшной полости	9 (13)
МРТ головного мозга	3 (4)

Наличие неврологической симптоматики отмечено у 9 пациенток. При этом МРТ головного мозга выполнено лишь в 3 наблюдениях.

**Таблица 30** — Временной интервал от появления первых клинических симптомов до постановки диагноза ЗТО

Признак	Абс.%
До 2 месяцев	37 (54)
3-6 месяцев	22 (32)
7-12 месяцев	5 (7)
Более 12 месяцев	4 (6)

Из таблицы 30 видно, что только в 54% наблюдений диагноз ЗТО выставлен в первые 2 месяца от начала манифестации заболевания, из них в 18 (49%) наблюдениях установлен к концу второго месяца. В 22 (32%) наблюдениях в течение 3-6 месяцев, из них в 6 наблюдениях через 3 месяца, в 4 — через 4 месяца, в 9 наблюдениях — через 5 месяцев и в 3 наблюдениях через 6 месяцев от появления первых клинических симптомов. В 4 наблюдениях постановка диагноза произошла через 9 и 12 месяцев поровну. В 4 наблюдениях прошло более года до постановки диагноза: в 3 наблюдениях — 18 месяцев и в 1 наблюдении — 24 месяца.

Таким образом, диагностические ошибки при первичном обследовании выявлены в 49 (72%) наблюдениях, что отсрочило постановку диагноза ЗТО сроком от 2 месяцев до 2 лет (таблица 31).

**Таблица 31** — Диагностические ошибки у больных II группы (n=68)

Ошибочные диагнозы	Частота абс. %	Тактика регионов	Результат Исход лечения в НМИЦ онкологии
Дисфункциональные маточные кровотечения	20 (29)	Разнообразная тактика — 18 Гормонотерапия — 2	Диссеминация процесса. Излечены
Трубная беременность	4 (6)	Тубэктомия, нестандартная ХТ	Диссеминация процесса. Излечены
Миома матки	2 (3)	Гистерэктомия — 1 «Миомэктомия» — 1	Излечена. Летальный
Пневмония	1 (1,5)	Антибактериальная терапия	Комбинированная ХТ. Излечена
Рак лёгкого	2 (3)	Пульмонэктомия Лобэктомия	Излечена. Летальный
Рак почки	1 (1,5)	нефрэктомия	Летальный исход
Опухоль головного мозга	1 (1,5)	Трепанация черепа	Излечена
Рак молочной железы	1 (1,5)	Неадекватная ХТ	Летальный исход
Метастаз из невыявленного первичного очага	3 (4)	Хирургическое удаление опухолевых очагов	Излечены
Пузырный занос	8 (12)	кесарево сечение — 1 неадекватная ХТ — 5 наблюдение — 2	излечены — 6 летальный — 2
Неразвивающаяся беременность	3 (4)	Кюретаж полости матки, наблюдение	Прогрессирование заболевания. Излечены
Тромбоэмболия мелких ветвей лёгочной артерии	1 (1,5)	Терапия тромбоэмболии в специализированной клинике	Комбинированная химиотерапия. Излечена
Посттравматический разрыв селезёнки	1 (1,5)	Спленэктомия	Диссеминация процесса. Излечена
Прогрессирующая шеечная беременность	1 (1,5)	Гистерэктомия	Диссеминация процесса. Излечена

В 27 (40%) наблюдениях пациенток лечили от ошибочно установленных заболеваний до момента обращения в НМИЦ онкологии, из них в 21 наблюдении диагноз ЗТО при обследовании в регионах так и не установлен.

После постановки диагноза ЗТО и перехода к тактическому этапу для адекватности терапевтического подхода необходима оценка риска резистентности опухоли к химиотерапии. В анализируемой группе риск резистентности оценён лишь в 18 (26%) наблюдениях. В 50 (74%) наблюдениях оценка риска не производилась.

Хирургическое вмешательство до обращения в НМИЦ онкологии имело место в 41 (60%) наблюдениях: 8 после химиотерапии и 33 до начала химиотерапии.

Хирургическое вмешательство до начала ХТ произведено в 33 (49%) наблюдениях. Показанием к операции послужили в 14 (34%) наблюдениях кровотечение из первичного очага, в 12 (30%) наблюдениях диагностируемая инструментальными методами исследований опухоль, в 5 (12%) наблюдениях угроза перфорации органа, метастаз из не выявленного первичного очага — в 2 (5%) наблюдениях.

Только в 8 (20%) наблюдениях из 41 хирургическому лечению предшествовала химиотерапия. 7 (88%) пациенткам проведено от 2 до 11 курсов нестандартной ХТ. 1 пациентке проведено 7 курсов стандартного режима ХТ для низкого риска резистентности, но несоблюдение интервала между курсами привело к резистентности опухоли и больная подверглась гистерэктомии.

Таким образом, хирургическая активность в анализируемой группе составила 41 (60%) наблюдение. Почти в половине наблюдений (49%) хирургическое вмешательство произведено до начала химиотерапии.

**Таблица 32** — Хирургическое лечение у больных II группы до обращения в НМИЦ (n=41)

Показания к хирургическому лечению	Частота абс. %	Объем операции	Результат Исход
Кровотечение из первичного очага	14 (34)	Гистерэктомия — 13 Лапароскопия (диагностическая) — 1	Рост ХГ — 14 Новые Mts — 10 Летальный — 2
Диагностируемая опухоль	12 (30)	Гистерэктомия — 1 Гистерэктомия+тубэктомия — 1 Лобэктомия — 1 Пульмонэктомия — 1 Нефрэктомия — 1 Трепанация черепа — 1 Тубэктомия — 2 Аднексэктомия — 1 Кесарево сечение (эвакуация ПЗ) — 1 Консервативная «миомэктомия» — 2	Рост ХГ — 12 Новые Mts — 10 Летальный — 3
Угроза перфорации органа	5 (12)	Гистерэктомия — 4 Спленэктомия — 1	Рост ХГ — 5 Новые Mts — 2 Летальный — 0
Метастаз из невыявленного первичного очага	2 (5)	Трепанация черепа — 1 Резекция печени + лобэктомия лёгкого + нефрэктомия — 1	Рост ХГ — 2 Новые Mts — 1 Летальный — 0
Резистентность опухоли к ХТ	8 (20)	Гистерэктомия — 7 Аднексэктомия — 1	Рост ХГ — 8 Новые Mts — 7 Летальный — 2

Согласно таблице 32 наиболее частыми показаниями к хирургическому вмешательству явились маточные кровотечения (34%) и диагностируемая инструментальными методами исследований опухоль (30%). Наряду с гистерэктомией n=26 (38%) выполнялись хирургические вмешательства различных объёмов на поражённых метастазами органах генитальной и экстрагенитальной локализации n=15 (22%). В 2 наблюдениях имело место выполнение комбинированных операций с удалением и/или резекцией двух и

более органов. В одном наблюдении трепанация черепа выполнена дважды. Таблица наглядно демонстрирует, что результатом хирургической агрессии при ЗТО явились прогрессирование заболевания в 41 (100%) наблюдениях (рост титра ХГ), диссеминация процесса в 30 (73%) наблюдениях (появление новых отдалённых метастазов в органах). Итогом подобных диагностических и тактических ошибок явилась летальность в 7 (17%) наблюдениях.

Морфологическое исследование послеоперационного материала и материала, эвакуированного из полости матки, произведено в 59 (87%) наблюдениях. В 31(53%) наблюдении выставлен морфологический диагноз хориокарцинома, в 16 (27%) — пузырьный занос, в 4 (7%) — инвазивный пузырьный занос и в 8 (14%) наблюдениях диагноз трофобластической опухоли ошибочно не установлен.

На базе патолого-анатомического отделения НМИЦ онкологии произведён пересмотр 56 (95%) гистологических препаратов анализируемой группы. При этом ошибочными оказались 17 (30%) морфологических диагнозов (таблица 33).

**Таблица 33** — Морфологические ошибки в группе II (n=17)

Морфологический диагноз установленный в региональных лечебных учреждениях	Пересмотр препаратов в НМИЦ онкологии
Пузырный занос n=6	Хориокарцинома n=1 Эпителиоидная трофобластическая опухоль n=4 Инвазивный пузырьный занос n=1
Децидуальная ткань n=2	Хориокарцинома n=2
Эндометрит с инфильтрацией n=2	Пузырный занос n=1 Трофобластическая опухоль плацентарного ложа n=1
Неразвивающаяся беременность n=2	Хориокарцинома n=2
Трубная беременность n=2	Хориокарцинома n=2
Хориокарцинома n=3	Трофобластическая опухоль плацентарного ложа n=1 Эпителиоидная трофобластическая опухоль n=2

Таким образом, каждый третий морфологический диагноз, выставленный в лечебных учреждениях регионов, оказался ошибочным. В результате неадекватная тактика лечения привела к прогрессированию заболевания.

В результате пересмотра гистологического материала или исследования, дополнительно полученных при обследовании в НМИЦ онкологии образцов ткани пациенток, морфологическая картина в анализируемой группе сложилась следующим образом:

**Таблица 34** — Сравнительная характеристика гистологических форм ЗТО группы II (n=68) (результат пересмотра в НМИЦ онкологии)

Признак	Установленные в регионах абс. %	Установленные в НМИЦ онкологии абс. %
Без верификации	9 (13)	13 (19)
Хориокарцинома	<b>31 (46)</b>	<b>28 (41)</b>
Инвазивный пузырьный занос	4 (6)	5 (7)
Трофобластическая опухоль плацентарного ложа	–	4 (6)
Эпителиоидная трофобластическая опухоль	–	8 (12)
Пузырный занос	16 (24)	10 (15)
Другая морфология	8 (12)	0

Из таблицы 34 видно, что наиболее часто встречаемая форма опухоли хориокарцинома (41%). Такая редкая форма трофобластической опухоли, как эпителиоидная трофобластическая опухоль представлена в 2 раза чаще, чем трофобластическая опухоль плацентарного ложа и в 1,6 раза чаще инвазивный пузырьный занос. В 1 наблюдении установлено сочетание двух морфологических вариантов ЗТО, это ХК и ЭТО, что является очень редкой формой заболевания и достаточно грозной в отношении прогноза. Следует отметить, что редкие формы ЗТО в регионах не выявляют вообще.

В 39 (57%) наблюдениях при обследовании в НМИЦ диагностированы ранее не выявленные метастазы, в связи с чем в 28 (41%) наблюдениях

произведено рестадирирование. Нами проведён сравнительный анализ стадирования группы до и после обследования в НМИЦ (таблица 35).

**Таблица 35** — Сравнительный анализ стадирования ЗТО (n=68)

Стадия	До обследования в НМИЦ абс. %	После обследования в НМИЦ абс. %
I	<b>30 (44)</b>	<b>17 (25)</b>
II	1 (1)	2 (3)
III	29 (43)	31 (46)
IV	<b>8 (12)</b>	<b>18 (26)</b>

Представленная таблица 35 наглядно демонстрирует, что в результате дообследования и рестадирирования группы количество пациенток в I стадии заболевания уменьшилось в 1,8 раза, а количество пациенток в IV стадии увеличилось в 2,3 раза. При этом рестадирирование из I стадии в IV установлено в 3 (4%) наблюдениях. Данный факт свидетельствует как о неполноценном применении методов диагностики ЗТО при первичном обследовании пациенток, так и об ошибочной интерпретации данных проведённых исследований, так и о прогрессировании заболевания на фоне неадекватной терапии на тактическом этапе в региональных медицинских учреждениях.

Самостоятельная химиотерапия проведена 26 (38%) пациенткам. Из них нестандартными режимами в 14 (54%) наблюдениях и в 12 (46%) — стандартными режимами, то есть каждая вторая пациентка лечилась нестандартными режимами химиотерапии

Одной пациентке в течение года проводилось лечение от ошибочно выставленного диагноза тромбоэмболия мелких ветвей лёгочной артерии, что привело к прогрессированию ЗТО и, без предпринятой попытки специализированного лечения (ХТ), больная доставлена в НМИЦ.

Нестандартные режимы представлены 1 препаратом в 2 наблюдениях, 2 препаратами в 3 наблюдениях и в 9 наблюдениях 3 и более препаратами. В 12 наблюдениях нестандартные режимы включали препараты платины.

Стандартный режим (Mtx/FA) при низком риске резистентности проведён в 11 наблюдениях, при высоком риске в 1 наблюдении. При этом нарушения стандартных режимов такие как несоблюдение интервала между курсами отмечены в 6 наблюдениях, неадекватность доз в 1 наблюдении, несоответствие режиму стандартной ХТ — в 2 наблюдениях. В 1 наблюдении имели место все три вида нарушений, в 2 наблюдениях — 2 вида (несоблюдение интервала сочеталось с неадекватностью дозы химиотерапевтического препарата).

**Таблица 36** — Анализ режимов ХТ на различных этапах лечения группы НМИЦ онкологии

Этапы лечения	Частота абс.%	Стандартные режимы		Нестандартные режимы	
		абс.%	кол-во курсов	абс.%	кол-во курсов
<b>Всего проведено ХТ</b>	<b>52 (76)</b>	<b>22 (42)</b>	<b>1-8</b>	<b>30 (58)</b>	<b>1-19</b>
Самостоятельная ХТ	26 (50)	12 (55)	5-8	14 (47)	4-9
ХТ только до операции	2 (4)	1 (5)	7	1 (3)	2-11
ХТ до и после операции	6 (13)	1 (5)	—	5 (17)	—
ХТ только послеоперационная	18 (35)	8 (36)	4-6	10 (33)	3-10

Как видно из таблицы 36, большей половине больных (58%), подвергшихся химиотерапии до обращения в НМИЦ, проводились нестандартные режимы лекарственной терапии. Половине из этих больных — только лекарственная терапия, остальные 50% подверглись комбинированному лечению (операция + химиотерапия).

Адекватный мониторинг хорионического гонадотропина в ходе лечения отмечен в 40 (59%) наблюдениях. В остальных 28 (41%) наблюдениях определение титра ХГ осуществлялось без соблюдения стандартных норм, в 3 (4%) наблюдениях титр не зафиксирован ни на одном этапе.

Данные о токсичности химиотерапии отмечены в 11(21%) наблюдениях, где все режимы представлены нестандартными схемами.

Профилактические курсы ХТ проведены в 5 (10%) наблюдениях. В 1 наблюдении 1 цикл ХТ, в 1 — 2 цикла, в 3 наблюдениях по 3 цикла профилактической ХТ.

В 7 (10%) наблюдениях анализируемой группы после непродолжительной ремиссии возник рецидив заболевания. В 61 (90%) наблюдении не достигнуто клинической и/или маркерной ремиссии в ходе лечения. Согласно критериям резистентности трофобластической опухоли к химиотерапии во всех наблюдениях установлен факт прогрессирования ЗТО.

**Таблица 37** — Признаки прогрессирования ЗТО группы

Признак	Частота абс. %
Рост или плато ХГ	61 (100)
Появление новых метастазов	21 (31)
Увеличение размеров метастазов	8 (12)
Увеличение размеров первичного очага	5 (7)
Неизлеченность* (прогрессирование клинических проявлений ЗТО)	21 (31)
<i>*наблюдения, в которых до госпитализации в НМИЦ онкологии проводилось лечение ошибочно установленных заболеваний и прогрессирование процесса оценивалось по клиническим проявлениям без учёта титра ХГ.</i>	

При этом наблюдалось сочетание двух и более критериев прогрессирования заболевания (таблица 38).

**Таблица 38** — Сочетание признаков прогрессирования ЗТО

Признак	Число пациентов абс.%
Рост титра ХГ + появление новых метастазов	15 (22)
Рост титра ХГ + увеличение первичного очага опухоли	7 (10)
Рост титра ХГ + увеличение размеров метастазов + появление новых метастазов	2 (3)

**Таблица 39** — Анализ методов и результатов лечения II группы

Признак			Частота абс. %
Всего пациенток			68
Химиотерапия	Стандартный режим (неадекватный)	22 (42%)	52 (76)
	Нестандартный режим	30 (58%)	
Резистентность опухоли к проведённым режимам ХТ			45 (87)
Кратковременная ремиссия			7 (10)
Хирургическое лечение	Гистерэктомия	26 (38%)	41 (60)
	Другие локализации (включая комбинированные операции)	15 (22%)	
Прогрессирование заболевания			61 (90)
Рецидив заболевания			7 (10)

Из таблицы 39 видно, что каждая третья пациентка репродуктивного возраста вследствие неправильной диагностики и тактики лечения подверглась гистерэктомии. Ремиссия, возникшая в результате проведённых режимов химиотерапии, прервана рецидивом заболевания во всех 7 наблюдениях.

Неадекватное и нестандартное лечение привело к резистентности ЗТО к химиотерапии в 87% наблюдений. В 90% наблюдений на фоне проводимого лечения отмечено прогрессирование заболевания. А главное, проведённый анализ свидетельствует о том, что ни одну из 68 пациенток в региональных медицинских учреждениях излечить не удалось.

Тактика лечения ЗТО, выбранная в региональных медицинских учреждениях, в каждом наблюдении неизбежно привела к «точке катастрофы».

### **3.3 Тактика ведения, течение заболевания и результаты коррекции лечения больных II группы с ЗТО в НМИЦ онкологии**

Все пациентки анализируемой группы (n=68), поступившие в гинекологическое отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с подозрением на ЗТО, прошли тщательное обследование для постановки правильного диагноза, определения стадии заболевания и риска резистентности опухоли.

В комплекс обследований обязательно включён пересмотр гистологических препаратов (стёкол и/или парафиновых блоков), полученных при первичном обследовании пациентки в регионе.

После обследования пациенток в НМИЦ повторно оценён риск резистентности опухоли к ХТ. В 53 (78%) наблюдениях опухоль имела высокий риск и только в 15 (22%) низкий риск резистентности. Провести сравнительный анализ оценки риска резистентности на двух этапах обследования (до госпитализации в НМИЦ и после) в рамках анализируемой группы не представляется возможным в виду того, что на этапе региональных медицинских учреждений в 50 (74%) наблюдениях риск резистентности не оценивался.

В отделении НМИЦ онкологии 65 пациенткам II группы после полноценного обследования лечение начато со стандартных режимов химиотерапии в соответствии с группой риска резистентности опухоли.

В 1 наблюдении первым этапом произведено удаление метастатически поражённого яичника с последующим проведением ХТ в стандартном режиме. В 2 наблюдениях при госпитализации проведено только хирургическое лечение: в 1 наблюдении — торакоскопическая резекция долей лёгких с удалением резистентных метастазов, в 1 наблюдении — эмболизация маточных артерий. Оба наблюдения завершились выздоровлением.

Временной интервал от начала заболевания до начала стандартной химиотерапии варьировал от 1 месяца до 24 лет (таблица 40).

**Таблица 40** — Временной интервал до начала стандартной терапии

Признак	Абс.,% (n=68)	Летальность абс.% (n=9)
1–3 мес.	20 (30)	1 (5)
4–6 мес.	18 (26)	2 (11)
7–12 мес.	15 (22)	1 (7)
<b>Более 12 мес.</b>	<b>15 (22)</b>	<b>5 (33)</b>

15 (22%) пациенткам стандартная химиотерапия проведена спустя 1 год после начала заболевания. В результате 1/3 из этих наблюдений завершились

летальным исходом. Сравнивая отдалённые результаты лечения больных, длительность анамнеза которых была менее 12 месяцев с результатами лечения больных с анамнезом заболевания более 12 месяцев, оказалось, что летальность в последней группе в 4,4 раза выше.

В 13 наблюдениях стандартное лечение начато с ХТ 1 или 2 линии для низкого риска резистентности и в 53 наблюдениях с ХТ 1 или 2 линии для высокого риска резистентности опухоли.

**Таблица 41** — Анализ режимов и результатов лечения больных II группы в НМИЦ онкологии (n=66)

Режимы	Число пациенток абс. %	Ремиссия абс. %	Резистентность абс. %
МТХ/ФА	9 (14)	9 (100)	0
Дактиномицин	4 (6)	3 (75)	1 (25)
ЕМА-СО	48 (73)	33 (69)	15 (31)
ЕМА-ЕР	5 (8)	2 (40)	3 (60)
<b>Всего</b>	<b>66</b>	<b>47 (71)</b>	<b>19 (29)</b>

На первом этапе ремиссия заболевания достигнута в 47 (71%) наблюдениях.

Лечение в режиме МТХ/ФА проведено у 9 больных. Для достижения маркерной ремиссии им понадобилось от 2 до 15 курсов ХТ. Все пациентки излечены с помощью первой линии ХТ. Из 4 пациенток, подвергшихся лечению дактиномицином проведено от 3 до 5 циклов до маркерной ремиссии и 2 цикла до установления резистентности опухоли. Ремиссия достигнута у 3 из 4 больных. Одной пациентке потребовалось проведение комбинированной химиотерапии в режиме ЕМА-СО.

Лечение в режиме ЕМА-СО проведено 48 (73%) больным. 33 (69%) пациенткам понадобилось от 1 до 15 курсов до маркерной ремиссии и 15 (31%) пациенткам от 1 до 12 курсов до установления резистентности опухоли. От 1 до 2 курсов понадобилось для достижения ремиссии при режиме ЕМА-ЕР у 2 (40%) больных и 4 курса до установления резистентности опухоли к данному режиму химиотерапии у 3 (60%) больных.

**Таблица 42** — Осложнения ХТ I линии

Признак	ЕМА-СО n=48 абс. %	ЕМА-ЕР n=5 абс. %	Дактиномицин n=4 абс. %
Нейтропения III–IV степени	20 (42)	2 (40)	–
Тромбоцитопения III–IV степени	5 (10)	2 (40)	–
Осложнения со стороны ЖКТ	7 (15)	1 (20)	–
Инфекционные осложнения	10 (21)	–	–
Токсический гепатит	1 (2)	1(20)	1(25)
Редукция режима в результате токсичности	14 (29)	2 (40)	–

В 16 (24%) наблюдениях из 66 в результате токсичности произведена редукция режима. В 4 (6%) наблюдениях в результате токсичности химиотерапия отсрочена: в 2 наблюдениях на 3 дня, в 1 — на 5 дней, в 1 наблюдении на 15 дней. В двух наблюдениях лечение продолжено на фоне стимуляции гемопоэза колониестимулирующим фактором (КСФ) и нейпомаксом.

Резистентность опухоли к стандартной ХТ первой линии составила 19 (29%) наблюдений. Критериями резистентности явились в 19 (100%) наблюдениях рост или плато хорионического гонадотропина, в 8 (42%) наблюдениях рост ХГ сочетался с резистентностью метастазов, в 3 (16%) наблюдениях с резистентностью первичного очага.

В связи с резистентностью к режимам ХТ 1 линии, 19 больным проводилась химиотерапия в альтернативных режимах представленная в таблице 43.

**Таблица 43** — Режимы ХТ II линии

Режимы	Число пациенток абс.%	Ремиссия абс.%	Резистентность абс.%
ЕМА-ЕР	14 (74)	3 (21)	11 (79)
ТР/ТЕ	2 (11)	–	2 (100)
PV	3 (16)	1 (33)	2 (67)
<b>Всего</b>	<b>19</b>	<b>4 (21)</b>	<b>15 (79)</b>

Таким образом, ремиссия в результате проведения II линии ХТ достигнута в 4 (21%) наблюдениях. В 15 (79%) наблюдениях опухоль к проведённым режимам

оказалась резистентна. При режиме ЕМА-ЕР для достижения маркерной ремиссии понадобилось от 3 до 4 курсов ХТ, до установления резистентности от 2 до 7 курсов. В режиме РV проведён 1 курс до маркерной ремиссии и 1 — 3 курса до установления резистентности опухоли. Режим ТР/ТЕ проведён в 2 наблюдениях, и в обоих оказался не эффективным.

Поисковые (экспериментальные) режимы ХТ использованы в 5 наблюдениях.

Ни в одном наблюдении не достигнуто полной ремиссии.

В 7 наблюдениях с целью спасения жизни пациенток произведена смена от 3 до 8 режимов химиотерапии. Все предпринятые попытки сопровождались частичным эффектом, а затем прогрессированием.

Применение дополнительного хирургического удаления резистентных очагов имело место в 13 наблюдениях и в одном наблюдении выполнена эмболизация маточной артерии. Из них в 10 наблюдениях хирургическое вмешательство привело к достижению ремиссии, в 4 наблюдениях ремиссия не достигнута. Объёмы выполненных операций представлены в таблице 44.

**Таблица 44** — Дополнительные хирургические вмешательства у больных II группы в НМИЦ онкологии (n=14)

Объёмы операций	Частота абс. %	Исход
Гистерэктомия	4 (29)	Выздоровление — 4
Удаление резистентного очага в легком	5 (36)	Летальный — 2* Выздоровление — 3
Гистерэктомия + дистальная резекция поджелудочной железы + спленэктомия	1 (4)	Летальный*
Лапароскопическая резекция лёгкого + резекция печени	1 (4)	Выздоровление
Гистерэктомия + резекция легкого	1 (4)	Летальный
Удаление яичника с метастазом	1 (4)	Выздоровление
Эмболизация маточной артерии	1 (4)	Выздоровление
* гистологическая форма опухоли — ЭТО		

Согласно приведённой таблице 44 частота гистерэктомий в анализируемой группе (n=68) составила 32 (47%) наблюдения, из них 26 (81%) до обращения в НМИЦ онкологии и 6 (19%) в НМИЦ. В 8 (57%) наблюдениях из 14 хирургические вмешательства имели органосохраняющий характер.

Дополнительная лучевая терапия проведена 5 пациенткам. Краниоспинальное облучение в 1 наблюдении, парааортальное и парасакральное облучение в 1 наблюдении, облучение головного мозга в 2 наблюдениях и в 1 наблюдении стереотаксическое облучение. Лучевая терапия проведена с эффектом в 1 наблюдении, в 4 наблюдениях эффекта не достигнуто.

Рецидив заболевания установлен в 3 наблюдениях. Интервал от наступления ремиссии до появления рецидива варьировал от 1 до 4 месяцев. В 2 наблюдениях локализацией рецидива послужили лёгкие и в 1 наблюдении тело матки. Повторная ремиссия достигнута во всех 3 наблюдениях: в 1 с помощью хирургического удаления резистентного очага, в 1 при помощи лучевой терапии и в 1 наблюдении с помощью химиотерапии.

Данные результатов лечения ЗТО анализируемой группы представлена в таблице 45.

**Таблица 45** — Методы и результаты лечения II группы в НМИЦ онкологии (n=68)

Признак	Частота абс.%
Только химиотерапия (стандартные режимы)	50 (74)
Только хирургическое лечение	2 (3)
ХТ + операция	11 (16)
ХТ + лучевая терапия	4 (6)
ХТ + операция + лучевая терапия	1 (2)
Резистентность при низком риске	1 (2)
Резистентность при высоком риске	15 (22)
Излечено	59 (87)
Летальность	9 (13)

Проведённый анализ демонстрирует, что в группе излечено 59 (87%) пациенток. При этом хирургическая активность составила 14 (21%) наблюдений.

Частота гистерэктомий — 6 (9%) наблюдений, а с учётом предшествующих госпитализации в НМИЦ хирургических вмешательств, общая частота гистерэктомий в этой группе составила 32 (47%) наблюдений. Таким образом, 47% пациенток репродуктивного возраста лишились возможности деторождения. Резистентность опухоли к проведённым стандартным режимам ХТ составила 16 (24%) наблюдений.

В 9 (13%) наблюдениях, вопреки колоссальной борьбе за жизнь пациенток сотрудников гинекологического, химиотерапевтического, радиологического отделений НМИЦ онкологии, заболевание прогрессировало и в результате привело к смерти пациенток. Запоздалая диагностика, ошибочная тактика лечения пациенток с ЗТО, поздняя диагностика резистентности опухоли к проводимой терапии в региональных медицинских центрах способствовали неконтролируемому прогрессированию заболевания. Во всех 9 наблюдениях масштаб катастрофы неизбежно привёл к «точке невозврата».

### **3.4 Сравнительный анализ методов и результатов лечения двух групп больных ЗТО в региональных клиниках**

Проведённое исследование демонстрирует плачевность результатов лечения ЗТО в региональных медицинских центрах (таблица 46).

Согласно ретроспективному анализу документации исследуемой группы РОД стадирование ЗТО в 12 (26%) наблюдениях не соответствует критериям объединённой классификации трофобластических новообразований FIGO и ВОЗ (2000), вследствие этого ошибочно. В 2 (4%) наблюдениях изученная медицинская документация не содержала информации о стадии заболевания.

Частота излечений в РОД составила 68%, что значительно ниже результатов специализированных трофобластических центров — 98% (Мещерякова Л.А., 2008). Потенциальная и реальная летальность в группе РОД достигла 32%, что в 16 раз выше таковой в специализированном центре, где по данным Мещеряковой Л.А. не удаётся излечить только 2% больных.

**Таблица 46** — Сравнительный анализ результатов лечения I и II групп больных

Признак		I группа (n=47)	II группа (n=68)
Стадия	I	29 (62)	30 (44)
	II	6 (12)	1 (1)
	III	12 (26)	29 (43)
	IV	–	8 (12)
Всего излечено		32 (68)	–
Частота проведения химиотерапии		47 (100)	52 (76)
Частота резистентности		16 (34)	45 (87)
Хирургическая активность		31 (66)	41 (60)
Рецидив заболевания после кратковременной ремиссии			7 (10)
Летальность		3 (6)	9 (13)*
Прогрессирование заболевания (выезд в другие центры)		7 (15)	68 (100)
Неизвестный исход		5 (11)	–
Потенциальная летальность**		12 (26)	68 (100)
Фертильность утрачена		29 (62)	26 (38)
*уровень летальности после коррекции лечения в специализированном центре.			
**больные с прогрессированием заболевания, лечение которых скорректировано в других лечебных учреждениях, либо исчезнувшие из-под наблюдения.			

Кроме того, в результате пересмотра морфологического материала у 10 из 47 больных I группы диагноз ТО не подтверждён, тем не менее, каждая пятая пациентка этой группы подверглась комбинированному лечению с включением гистерэктомии и многократных курсов высокотоксичной химиотерапии, не имея при этом злокачественного заболевания.

С учётом этих фактов реальная летальность больных I группы от трофобластической опухоли составила 22% ( $p < 0,001$ ), что в 11 раз выше таковой при стандартных подходах в диагностике и лечении.

Далеко неоптимистичные показатели лечения группы РОД отмечены на фоне высокой хирургической активности (66%) и широкого применения нестандартных (устаревших) режимов ХТ (79%). Частота гистерэктомий

составила 62%, из них 10 (34%) пациенток ни разу не реализовали репродуктивную функцию. Ни в одном наблюдении не выполнена органосохраняющая операция.

Проведённый анализ показал, что лечение больных планировалось без учёта риска развития резистентности трофобластической опухоли.

Только 21% пациенток проведена стандартная химиотерапия 1 линии для больных с низким риском развития резистентности опухоли. Полная ремиссия достигнута в 68% наблюдений, резистентность опухоли составила 34%, что в 3,4 раза выше резистентности к химиотерапии при стандартизированном подходе. В 79% наблюдениях применялись нестандартные (устаревшие) режимы ХТ, количество циклов которых достигало 11.

Полученные результаты свидетельствуют о неадекватности методов лечения пациенток группы РОД, где приоритетной тактикой выбраны хирургическое лечение и проведение нестандартных режимов химиотерапии.

Согласно проведённому анализу II группы больных на этапе лечения в региональных медицинских центрах в 90% наблюдений заболевание на фоне проводимой терапии прогрессировало, ремиссия ЗТО достигнута только в 10% наблюдений, которая впоследствии прервана рецидивом заболевания.

Хирургическая активность в регионах составляет 60% (в группе РОД 66%). Их них 38% приходится на долю гистерэктоми, что сопровождается потерей фертильности.

Химиотерапия проведена в 76% наблюдений, где на долю стандартных режимов приходится 42%, но во всех наблюдениях отмечена неадекватность их выполнения (несоответствие курсу, редукция доз, удлинение интервалов между курсами). 58% составили нестандартные (устаревшие) режимы ХТ, количество циклов достигало в отдельных наблюдениях 11-19.

Подобный тактический подход привёл к возникновению катастрофических цифр резистентности опухоли к проводимой терапии — 87%, что в 7,3 раза выше развития резистентности к химиотерапии при стандартном подходе в НМИЦ онкологии (общая резистентность у первичных больных составляет 12%).

Таким образом, поздняя диагностика и нестандартная тактика лечения привели к возникновению существенного признака «точки катастрофы» — прогрессированию заболевания. Данный факт свидетельствует о том, что при выбранном подходе потенциальная летальность во II группе на этапе лечения в региональных клиниках достигает 100%. И лишь колоссальные усилия специалистов НМИЦ онкологии позволили вылечить 87% из них.

Интересным представляется сравнение двух групп больных, диагностика и лечение которых сопровождались клиническими ошибками (таблица 47).

**Таблица 47** — Сравнительные данные двух групп больных

Признак		I группа	II группа
Стадия	I	62%	44%
	II	12%	1%
	III	26%	43%
	IV	—	12%
Всего излечено		68%	—
Частота резистентности		34%	87%
Хирургическая активность		66%	60%
Летальность		6%	13%
Неизвестный исход*		11%	—
Прогрессирование заболевания (выезд в другие центры)		15%	100%
Фертильность утрачена		66%	38%
<i>*расценено, как летальность</i>			

Как видно из таблицы 47 среди больных РОД преобладают пациентки с локальным опухолевым процессом, ограниченным телом матки (62%), в то время как во II группе — более половины больных имеют распространённый опухолевый процесс с преимущественным поражением лёгких, а также других органов, в том числе головного мозга.

При сравнительно одинаковой хирургической активности в обеих группах (66% — I группа и 60% — II группа) обращает на себя внимание чрезвычайно

высокая частота гистерэктомий в РОД 62% против 38% во II группе. Это значит, что 2/3 женщин репродуктивного возраста утратили фертильность в результате ятрогенных действий. Кроме того, учитывая данные пересмотра гистологических препаратов, у большей части больных (10 из 17 пересмотров) диагноз ЗТО не подтвердился. Более того, этим больным проводилась «эффективная» химиотерапия, в результате чего, наступило «выздоровление». Эти факты требуют глубокого пересмотра существующей в регионе высокой рождаемости тактики постановки диагноза и планирования лечения ЗТО.

Частота резистентности опухоли в группе II в 2,6 раза выше таковой у больных РОД, что можно объяснить более значительным распространением опухолевого процесса у пациенток этой группы. Несмотря на это, летальность в группе РОД оказалась в 1,7 раза выше, чем во II группе больных, коррекция лечения которых осуществлялась в высокоспециализированном центре, которым является НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина.

**Таблица 48** — Сравнительный анализ результатов лечения I и II групп больных после коррекции лечения в НМИЦ онкологии

Признак		I группа (n=47)	II группа* (n=68)
Стадия	I	<b>29 (62%)</b>	30 (44%)
	II	6 (12%)	1 (1%)
	III	12 (26%)	<b>29 (43%)</b>
	IV	—	<b>8 (12%)</b>
Всего излечено		32 (68%)**	59 (87%)
Частота резистентности		16 (34%)	16 (24%)
Хирургическая активность		31 (66%)	14 (21%)
Летальность		<b>8 (22%)**</b>	<b>9 (13%)</b>
Фертильность утрачена		29 (62%)	32 (37%)
*представлены результаты после коррекции лечения больных группы в специализированном центре			
**у 10 (21%) больных диагноз ТО морфологически и клинически не подтверждён.			

Итогом проведённого тщательного анализа двух групп пациенток с ЗТО, обследованных и получивших лечение в региональных медицинских центрах и в специализированном гинекологическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, явилась наглядная картина полярности диагностических и тактических подходов.

С 1996 года на базе гинекологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина разработаны чёткие алгоритмы диагностики и лечения ЗТО, позволяющие достичь выздоровления у 100% больных с низким риском резистентности опухоли и у 95% больных с высоким риском резистентности. Внедрение стандартизованных режимов химиотерапии в практику отделения позволило минимизировать хирургическую активность до 6%, частоту гистерэктомий до 3% и снизить частоту резистентности опухоли к ХТ до 12%.

В таблице 49 приведены результаты основных показателей лечения ЗТО в региональных клиниках РФ и в специализированном центре НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина.

**Таблица 49** — Сравнительный анализ результатов лечения ЗТО региональных клиник и специализированного центра

Признак	Региональные центры (n=115)	Специализированный центр (n=345)	Достоверность
Летальность	22%	2%	p<0,001
Резистентность	62%	12%	p<0,0001
Хирургические вмешательства	63%	6%	p<0,00001
Утрата фертильности	48%	3%	p<0,00001
Рецидивы	10%	3%	p<0,05

Исследование ярко демонстрирует, что расхождение результатов диагностики и лечения ЗТО в региональных клиниках и специализированном центре достоверны. Результаты регионов катастрофичны и соответствуют показателям лечения ЗТО середины XX столетия.

В таблице 50 представлен сравнительный анализ результатов коррекции лечения II группы больных в специализированном центре НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, после предпринятой ошибочной тактики в регионах и результатов стандартного лечения первичных больных в том же центре.

**Таблица 50** — Сравнительный анализ результатов коррекции ошибочной тактики и результатов лечения первичных больных в специализированном центре

Признак	Коррекция ошибочной тактики (n=68)	Первично стандартная тактика (n=345)	Достоверность
Летальность	13%	2%	p<0,001
Резистентность	24%	12%	p<0,05
Хирургические вмешательства	21%	6%	p<0,01
Утрата фертильности	9%	3%	p<0,05

Согласно таблице 50, расхождения в результатах лечения достоверно значимы и указывают на то, что даже специализированные центры не в силах достичь высоких показателей лечения у больных, ранее подвергшихся нестандартному лечению.

Таким образом, очевидным является факт острой необходимости создания трофобластических центров на местах, особенно в регионах с высокой фертильностью.

## Глава IV

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ И СТРАТЕГИЧЕСКИХ ОШИБОК У БОЛЬНЫХ ЗТО

В настоящем исследовании изучены характеристики 47 больных ЗТО РОД РД и 68 больных из других онкологических клиник. Проведён анализ особенностей диагностики трофобластических опухолей и выбора тактики лечения больных в этих клиниках.

Продемонстрированные результаты явились итогом ошибок диагностического и лечебно-тактического этапов ведения пациенток с ЗТО в медицинских учреждениях онкологического профиля, в практику которых не внедрены стандартизированные алгоритмы диагностики и лечения трофобластических опухолей. Устаревшие подходы неизбежно привели к разного рода ошибкам, частота и структура которых представлены в таблице 51.

**Таблица 51** — Частота и структура ошибок I и II групп пациенток (n=115)

Этапы ошибок	Частота абс. %	Исход абс. (%)
Диагностические ошибки (изолированные)	5 (4)	Излечены в регионах — 2 (40) Излечены в другом центре — 3 (60) Летальность — 0
Тактические ошибки	49 (43)	Излечены в регионах — 25 (51) Излечены в другом центре — 18 (37) Исчезли <i>из-под</i> наблюдения — 2 (4) Летальность — 4 (8)
Ошибки на обоих этапах (диагностические + тактические)	61 (53)	Излечены в регионах — 5 (8) Излечены в другом центре — 45 (74) Исчезли из-под наблюдения — 3 (5) Летальность — 8 (13)

Из таблицы 51 следует, что наиболее часто встречаются комбинированные ошибки — 53%, включающие оба этапа оказания медицинской помощи больным.

Данный факт свидетельствует о том, что диагностические ошибки влекут за собой ошибки лечебно-тактические, что формирует порочный круг. Только 8% пациенток из этой группы удалось излечить в региональных центрах. 74% излечены в специализированном учреждении. Обращает внимание, что в этой группе самый высокий уровень летальности — 13%. Судьба 5% пациенток не известна и может быть расценена как потенциальная летальность.

Ошибки, допущенные только на лечебном этапе, составили 43% наблюдений, а частота излечений в регионах составила всего 51%. При этом первым этапом лечения была ошибочно предпринята гистерэктомия у пациенток в I стадии заболевания. Подобная тактика привела к необоснованному хирургическому удалению локального опухолевого очага, излечение которого на базе специализированных клиник в 98% наблюдений достигается применением стандартной химиотерапии. Вместе с тем, необоснованные гистерэктомии привели к потере фертильности социально активных женщин. 37% больных для спасения жизни потребовалось лечение в специализированном центре. Летальность составила 4%. Судьба неизвестна 4%.

#### **4.1 Морфологические ошибки**

Финальным этапом постановки диагноза в онкологии является гистологический диагноз. Правильно диагностированная опухоль, это и прицельная программа лечения данной опухоли, следовательно, и благоприятный прогноз. Если, вследствие ошибки морфолога, был применён неадекватный протокол лечения, то цена такой ошибки может быть очень высока.

Одним из правил, позволяющим избежать морфологической ошибки, является получение независимого второго мнения морфолога, специализирующегося на диагностике ЗТО. На базе центрального референтного учреждения, которым является патолого-анатомическое отделение НМИЦ онкологии, произведён пересмотр 72 (63%) гистологических препаратов, полученных в региональных лабораториях. В результате пересмотра выявлены грубые морфологические ошибки в 27 (38%) наблюдениях, классифицируемые

как гиподиагностика 17 (24%) наблюдений и гипердиагностика 10 (14%) наблюдений.

Частота и структура морфологической гиподиагностики представлена в таблице 52.

**Таблица 52** — Частота и структура морфологической гиподиагностики (n=17)

Морфологическая ошибка	Частота абс.%	Тактика регионов абс.
Пузырный занос	6 (35)	кесарево сечение — 1 неадекватная ХТ — 3 наблюдение — 2
Децидуальная ткань	4 (24)	наблюдение — 4
Эндометрит с воспалением и инфильтрацией	2 (12)	противовоспалительная терапия — 2
Неразвивающаяся беременность	3 (18)	кюретаж полости матки + наблюдение — 3
Трубная беременность	2 (12)	тубэктомия, наблюдение — 2

Из таблицы 52 видно, что самой частой морфологической ошибкой является пузырьный занос (35%) и остатки децидуальной ткани (24%). Во всех наблюдениях предпринята неадекватная тактика, включающая хирургическое лечение в 3 наблюдениях, противовоспалительная терапия в 2 наблюдениях, динамический контроль в 9 наблюдениях. Во всех 17 (100%) наблюдениях, в результате отсрочки постановки правильного диагноза, заболевание прогрессировало и пациентки направлены на лечение в НМИЦ онкологии. 16 из них удалось излечить, одно наблюдение завершилось летальным исходом.

В качестве примера влияния морфологической гиподиагностики на исход ЗТО можно привести следующий клинический случай.

### **Клинический случай**

Больная 47 лет поступила в гинекологическое отделение НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина с диагнозом: Трофобластическая опухоль III стадия. Метастаз в левом лёгком. Из анамнеза: три года назад пациентке произведено диагностическое выскабливание полости матки. Гистологическое исследование эвакуированного материала: деструктурирующий пузырьный занос. Лечение не назначено. Спустя два месяца — повторное диагностическое выскабливание. При гистологическом исследовании получено заключение: пузырьный занос с пролиферацией. В течение 6 месяцев проведено 4 курса монокимиотерапии устаревшим режимом (рубомицин). Спустя два года связи с ростом ХГ больная направлена на лечение в НМИЦ онкологии, где установлен диагноз: Трофобластическая опухоль, состояние после нестандартной химиотерапии. Прогрессирование заболевания (метастаз в левом лёгком) III B стадия. В связи с установленным высоким риском резистентности больной проведено 7 курсов химиотерапии стандартным режимом (ЕМА-СО) с редукцией доз в виду высокой гематологической токсичности. Выписана с улучшением. Через 6 месяцев отмечен рецидив заболевания (КТ — метастаз в лёгком) и лечение возобновлено режимом ЕМА-ЕР, который также редуцирован в связи с гематологической токсичностью. Сохраняющийся солитарный очаг в левом лёгком хирургически удалён (язычковое удаление верхнего сегмента левого лёгкого). Послеоперационное гистологическое исследование: в лёгочной ткани обширный очаг некроза. Но в течение месяца после операции отмечен рост ХГ в связи с чем назначена ХТ в режиме ЕМА-ЕР, при проведении которой также отмечен рост ХГ. Учитывая появление третьего рецидива, больная переведена на химиотерапию в режиме — ТР/ТЕ, без эффекта. Произведена гистерэктомия. Гистологическое заключение: опухолевого роста не обнаружено. Спустя 3 месяца у больной обнаружены множественные метастазы в головном мозге, в связи с чем начата лучевая терапия головного мозга, на фоне которой отмечено нарастание неврологической симптоматики. Впоследствии, больной проводились паллиативные курсы химиотерапии, которые также не дали эффекта и больная скончалась.

Данное наблюдение демонстрирует, как ошибочное морфологическое заключение отсрочило постановку правильного диагноза, а вместе с тем и проведение стандартной химиотерапии сроком на 2 года. В представленном наблюдении диагностическая ошибка сочеталась с лечебно-тактической, так как в региональном медицинском центре больной проведена нестандартная химиотерапия с необоснованно пролонгированными интервалами между курсами. Следствием допущенных ошибок явились: лекарственная резистентность, прогрессирование заболевания, появление отдалённых метастазов, резистентность опухоли к стандартной ХТ первой, второй, третьей линий и, главное, летальный исход заболевания.

Наряду с гиподиагностикой, пересмотр гистологических препаратов также выявил наличие грубых морфологических ошибок в 10 (24%) наблюдениях, классифицируемых как гипердиагностика.

Приведённая ниже таблица 53 наглядно демонстрирует частоту и структуру истинного диагноза, принятого за ЗТО, и объёмы тактической агрессии предпринятой в результате ошибки морфологов.

**Таблица 53** — Частота и структура морфологической гипердиагностики (n=10)

Истинный морфологический диагноз (пересмотр в НМИЦ)	Частота абс. %	Объем лечения, фертильность
Нарушенная трубная беременность	2 (20)	Операция + ХТ (5-6 циклов) Фертильность утрачена
Частичный и полный пузырный занос	3 (30)	Операция + ХТ (6 циклов) Фертильность утрачена
Остатки плодного яйца	1 (10)	Операция + ХТ (4 цикла) Фертильность утрачена
Наличие децидуальной ткани	2 (20)	Операция + ХТ (6 циклов) Фертильность утрачена
Синцитиальный эндометрит	1 (10)	Операция + ХТ (5 циклов) Фертильность утрачена
Гладкомышечная ткань с некрозом	1 (10)	Операция + ХТ (3 цикла) Фертильность утрачена

Наглядность представленной таблицы 53 очевидна. За злокачественную трофобластическую опухоль ошибочно приняты: варианты нарушенной и неправильно развивающейся беременности, а также — воспалительный процесс эндометрия.

В данном разделе ошибок выделить отдельный клинический случай нецелесообразно, так как все 10 пациенток репродуктивного возраста подверглись комбинированному лечению, утратив при этом фертильность, и необоснованному проведению высокотоксичной химиотерапии, не имея при этом злокачественного заболевания. Так от чего же их лечили?

Также в нашем исследовании выявлены ошибочные морфологические варианты злокачественных опухолей. К примеру, ЗТО интерпретировано как аденокарцинома тела матки — 1 наблюдение, низкодифференцированный рак почки — 1 наблюдение. Морфологические варианты ЗТО — трофобластическая опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль — ошибочно приняты за хориокарциному — 3 наблюдения. Как известно, все виды ЗТО имеют существенные различия в клиническом поведении, в склонности к местной инвазии, в путях метастазирования и, главное, в терапевтических подходах. Поэтому точный морфологический диагноз важен для определения адекватной тактики.

#### **4.2 Диагностические ошибки**

Диагностические ошибки в медицине могут встречаться на любом из этапов обследования больного — осмотре, сборе анамнеза, физикального обследования, лабораторной и инструментальной диагностики. Ошибочная информация на этапе обследования может приводить к неправильному лечению, и поэтому разбор и анализ диагностических ошибок является одним из ключевых моментов в их профилактике, в улучшении качества и исходов лечения.

В данном исследовании путём тщательного анализа выявлены наиболее значимые и распространённые ошибки в диагностике ЗТО, допущенные врачами региональных учреждений на этапах диагностического поиска. В 5 (4%)

наблюдениях диагностические ошибки имели изолированный характер и в 61 (53%) наблюдениях сочетались с лечебно-тактическими. Таким образом, ошибки диагностического этапа выявлены в 66 (57%) наблюдениях.

#### **4.2.1 Ошибки клинико-anamnestического диагноза**

Диагностическая информативность клинико-anamnestических данных при трофобластических опухолях очень высока. Внимательно выслушанные жалобы и детализация анамнеза с акцентом на акушерско-гинекологическую составляющую — путь к постановке верного диагноза у пациенток с нарушениями менструального цикла. Формирование клинико-anamnestического диагноза является первым этапом диагностического поиска при обращении пациентки и отправной точкой в дальнейшей тактике врача.

В нашем исследовании частота ошибочного клинико-anamnestического диагноза в обеих группах составила 81 (70%) наблюдение. Такой высокий процент свидетельствует о том, что предвзятость и односторонность клинического мышления, имеющие место при сборе анамнеза, зачастую сохраняются и при изучении объективных симптомов и неизбежно влекут за собой постановку ошибочного диагноза.

Структура и частота ошибок клинико-anamnestического диагноза при ЗТО в анализируемых группах представлена в таблице 54

**Таблица 54** — Структура и частота ошибок клинико-anamnestического диагноза (n=81)

Диагноз	Частота абс. %
Дисфункциональное маточное кровотечение (ДМК)	32 (40)
Пузырный занос	11 (14)
Трубная беременность	5 (6)
Миома матки	4 (5)
Нерзвивающаяся беременность	3 (4)
Эндометрит	2 (2)

## Окончание таблицы 54

Диагноз	Частота абс. %
Отслойка плаценты	1 (1)
Нарушенная маточная беременность	7 (9)
Прогрессирующая шейная беременность	1 (1)
Рак тела матки	1 (1)
Аменорея	3 (4)
Эпилепсия	1 (1)
Беременность	2 (2)
«Острый живот»	3 (4)
Образование брюшной полости	2 (2)
Образование головного мозга	3 (4)
Итого	81 (100)

Таким образом, самым частым ошибочным клинико-анамнестическим диагнозом являются дисфункциональные маточные кровотечения 40% , на втором месте доброкачественный вариант трофобластической опухоли — пузырный занос 14%, почти с равной частотой ЗТО ошибочно принимают за нарушенную маточную беременность 9%, трубную беременность 6% и миому матки 5%, неразвивающуюся беременность 4%. Причина этого — неполное, поверхностное обследование, недостаточность опыта врачей в наблюдении за данной категорией больных и, конечно, предположение о наличии неонкологического заболевания, а наиболее часто встречающегося.

Клинические проявления экстрагенитальных метастатических очагов (в головном мозге, органах брюшной полости) расценены как первичные локализованные опухолевые очаги, «острый живот», эпилепсия.

Второй этап диагностического поиска, осуществлённый с применением лабораторно-инструментальных методов и морфологического исследования, сократил количество диагностических ошибок только до 57%, что также является высоким показателем и свидетельствует о недостаточном опыте врачей морфологов и лучевых диагностов в визуализации ЗТО.

#### ***4.2.2 Ошибки инструментальных методов исследований***

Цель современных инструментальных методов исследований — выявление ранних форм опухолей на этапе, когда процесс ещё локализован в пределах одного органа, а также определение распространённости заболевания при диссеминированных её формах. Они представляют собой важный раздел комплексного обследования пациентов с ЗТО. При этом необходимо учитывать совокупность клинических, анамнестических, морфологических данных и результаты инструментальных методов исследований, используемых при ЗТО, которые включают: рентгенологическое, ультразвуковое исследование, компьютерную и магниторезонансную томографии, позитронно-эмиссионную томографию. Назначение нескольких инструментальных методов исследования в программе диагностики ЗТО у одной пациентки позволяет выявить характер функциональных и морфологических взаимоотношений с другими органами и тканями. Объем инструментального обследования определяется также возможностями, в частности оснащённостью медицинского учреждения, где проходит первичное обследование пациенток. Достоверность результатов инструментальных методов в немалой степени зависит от опыта врачей в визуализации такой редкой патологии как трофобластические опухоли.

В региональных медицинских центрах не существует отделений, специализирующихся в диагностике и лечении трофобластических опухолей, в связи с чем, опыт врачей в дифференцировке данной патологии весьма скромный.

В настоящем исследовании проведён анализ частоты и структуры ошибок, допущенных при интерпретации основных инструментальных методов исследований ЗТО.

Одним из основных методов диагностики метастатического поражения лёгких при ЗТО является рентгенологический. Наличие лёгочных метастазов свидетельствует о III стадии распространённости процесса, частота которой в анализируемых группах составила 41 (36%) наблюдение.

В анализируемых группах рентгенологическое исследование лёгких выполнено в 113 (98%) наблюдениях. Частота рентгенологических ошибок, составившая 11 (10%) наблюдений и их структура, представлены в таблице 55.

**Таблица 55** — Структура и частота рентгенологических ошибок (n=11)

Ошибочный диагноз	Частота абс. %	Тактика регионов, последствия
Пневмония	2 (18)	Антибактериальная терапия, отсрочка диагностики ЗТО от 3 до 5 месяцев, прогрессирование заболевания
Рак лёгкого	2 (18)	Лобэктомия, пульмонэктомия. Прогрессирование заболевания. 1 пациентка умерла
Тромбоэмболия мелких ветвей лёгочной артерии	1 (9)	Терапия тромбоэмболии. Анамнез заболевания 16 лет.
Метастазы ЗТО в лёгких не обнаружены (гиподиагностика)	5 (45)	Неверное стадирование, неверная оценка риска резистентности. Резистентность к неадекватному режиму ХТ, прогрессирование заболевания
Метастазы рака молочной железы	1 (9)	Комбинированная ХТ «РМЖ» Резистентность опухоли к неадекватному режиму ХТ. Исход летальный

Из таблицы 55 следует, что наиболее частым в структуре рентгенологических ошибок является заключение об отсутствии лёгочных метастазов (гиподиагностика) — 45%. В равной степени метастазы ЗТО в лёгких приняты за рак лёгкого и воспалительный процесс в лёгких — по 18%. Имело место казуистическое наблюдение ошибочного рентгенологического заключения — тромбоэмболия мелких ветвей лёгочной артерии. Также таблица демонстрирует, что последствиями подобных ошибок во всех наблюдениях явилось прогрессирование заболевания и в 2 (18%) наблюдениях летальный исход.

В качестве наглядного примера последствий рентгенологической ошибки можно привести следующее клиническое наблюдение.

### **Клиническое наблюдение**

*Больная 26 лет поступила в гинекологическое отделение НМИЦ онкологии с диагнозом: Трофобластическая опухоль, множественные метастазы в лёгких, головном мозге, состояние после левосторонней лобэктомии верхней доли левого лёгкого, 1 курса нестандартной химиотерапии. Резистентная форма. Жалобы при поступлении на слабость, повышение температуры тела, кашель. В анамнезе искусственный аборт, после которого через 6 месяцев появились нарушения менструального цикла. Предприняты попытки коррекции менструального цикла антибактериальной и гормонотерапией по рекомендации участкового гинеколога. Эффекта не достигнуто. Спустя 4 месяца появились кашель, лихорадка, общая слабость. Выполнено рентгенологическое исследование лёгких, при котором обнаружена солитарная опухоль левого лёгкого. В городском онкологическом диспансере, после пересмотра рентгенологических снимков, произведена операция в объёме лобэктомии по поводу предполагаемого рака лёгкого. При гистологическом исследовании послеоперационного материала диагностирована хориокарцинома. В этом же медицинском учреждении проведён 1 курс нестандартной химиотерапии, на фоне которой развилась тяжёлая гематологическая токсичность. С кровотечением, геморрагическим синдромом, анемией 4 степени пациентка доставлена в специализированное отделение НМИЦ, где произведён пересмотр гистологических препаратов, согласно которому картина соответствовала эпителиоидному варианту трофобластической опухоли. Рентгенологическое исследование лёгких выявило множественные метастазы. В соответствии со шкалой ВОЗ развития риска резистентности определён высокий риск и начат курс стандартной ХТ ЕМА-СО, на котором отмечена резистентность опухоли (рост ХГ, увеличение метастазов в лёгких, появление метастазов в головном мозге). В связи с этим больная переведена на альтернативный режим ХТ ЕМА-ЕР и облучение головного мозга, в ходе которого развилась гематологическая токсичность и лечение было прервано. Вместе с тем вновь отмечен рост ХГ, что свидетельствовало о резистентности опухоли. В последствии проведены курсы ХТ третьей,*

*четвёртой, пятой линий, все с отрицательной динамикой. В результате прогрессирования заболевания пациентка скончалась.*

Данный пример демонстрирует грубые врачебные ошибки. Больная имела типичный для трофобластической опухоли анамнез. Спустя полгода после аборта появились кровянистые выделения, не связанные с менструацией, толкование которым было дано абсолютно неправильное, благодаря чему упущено 4 месяца. Далее допущена ещё более грубая ошибка: у молодой женщины с нарушением менструального цикла и отсутствием эффекта от гормонотерапии солитарный очаг в лёгком расценён как рак лёгкого и произведено хирургическое вмешательство. Данная тактика незамедлительно привела к диссеминации опухолевого процесса — множественным метастазам в лёгких. В итоге было упущено 7 месяцев до постановки правильного диагноза. Проведённая нестандартная химиотерапия вызвала резистентность опухоли, тяжёлую гематологическую токсичность к последующим стандартным режимам ХТ, проводимым в НМИЦ онкологии. Все эти ошибки допущены врачами, работающими в лечебных учреждениях городского типа, в том числе в учреждениях онкологического профиля.

Частота ультразвукового исследования составила 108 (94%) наблюдений.

Проведённым анализом двух групп пациенток установлено, что в 27 (25%) наблюдениях, то есть у каждой четвёртой пациентки, ультразвуковой диагноз оказался ошибочным. Полученные ошибочные ультразвуковые заключения классифицируются как гиподиагностика в 25 наблюдениях, в одном наблюдении метастаз трофобластической опухоли интерпретирован как первичный рак печени и в одном наблюдении как рак почки.

Результаты анализа представлены в таблице 56.

**Таблица 56** — Структура и частота ошибочных ультразвуковых диагнозов (n=27)

Ошибочный диагноз	Частота абс. %	Тактика регионов. Последствия
Не обнаружены очаги ЗТО в матке	3 (11)	Наблюдение. Отсрочка постановки диагноза
Трубная беременность	4 (15)	Хирургическая тактика. Отсрочка постановки диагноза ЗТО. Обнаружение новых метастазов, диссеминация процесса.
Рак печени	1 (4)	Хирургическое лечение. Прогрессирование заболевания.
Неинвазивный ПЗ	4 (15)	Нет оценки риска резистентности. Неадекватные режимы ХТ. Прогрессирование заболевания.
Прогрессирующая шеечная беременность	1 (4)	Экстирпация матки. Появление метастазов в лёгких, параметриях
Гиперплазия эндометрия	2 (7)	Гормонотерапия. Отсрочка постановки диагноза ЗТО.
Не обнаружены метастазы в печени, почках	3 (11)	Неверное стадирование, неверная оценка риска резистентности. Применение неадекватных режимов ХТ
Не диагностировано ЗТО во время беременности	2 (7)	Пролонгирование беременности. Прогрессирование заболевания.
Плацентарный полип	2 (7)	Повторные выскабливания. Отсрочка постановки диагноза
Миома матки	4 (15)	Хирургическое лечение. Появление новых метастазов. 1 пациентка умерла.
Рак почки	1(4)	Хирургическое лечение. Диссеминация процесса. Пациентка умерла.

Из таблицы 56 видно, что наиболее часто при ультразвуковом исследовании трофобластическая опухоль принята за миому матки, трубную беременность, пузырный занос. Также при проведении данного исследования специалистами региональных клиник не диагностированы первичные очаги в матке, метастатические очаги в печени, в почках и не выявлена трофобластическая опухоль во время беременности в 8 (31%) наблюдениях.

Во всех наблюдениях ошибки диагностики привели к отсрочке постановки диагноза ЗТО, неадекватной тактике ведения пациенток (наблюдение,

хирургические вмешательства, пролонгирование беременности, гормонотерапия) и прогрессированию заболевания. В одном наблюдении ошибочная диагностика, а вместе с ней и ошибочная тактика привели к летальному исходу.

В качестве примера влияния ошибочного ультразвукового диагноза на исход заболевания можно привести следующее клиническое наблюдение.

### ***Клиническое наблюдение***

*Больная 31 года поступила в гинекологическое отделение НМИЦ онкологии с диагнозом: Хориокарцинома матки III стадия. Высокий риск резистентности. Множественные метастазы в лёгких, в лимфатических узлах средостения. Состояние после первой линии химиотерапии. Резистентность опухоли. Из анамнеза: спустя 7 лет после родов пациентка обратилась к участковому гинекологу с жалобами на нарушение менструального цикла по типу менометроррагий. При УЗИ гениталий в теле матки обнаружено опухолевое образование, интерпретированное как субмукозная миома матки, вследствие чего выполнена консервативная «миомэктомия». Гистология — хориокарцинома (пересмотр в НМИЦ). Впоследствии по месту жительства проведены 4 курса химиотерапии в режиме Mtx/Fa, на который развилась резистентность опухоли (рост ХГ). Пациентка самостоятельно обратилась в НМИЦ онкологии, где при обследовании на КТ органов грудной полости обнаружены множественные метастазы в лёгких и в лимфатических узлах средостения. Проведено 2 линии стандартной ХТ для высокого риска резистентности (ЕМА-СО, впоследствии — ЕМА-ЕР), к которым отмечена резистентность. Обнаружен рецидив опухоли в матке, метастаз в яичнике. Выполнена экстирпация матки с придатками и титр ХГ нормализовался. Спустя два месяца отмечен рецидив заболевания (рост ХГ). МРТ и ПЭТ-КТ — опухолевые очаги в хвосте поджелудочной железы, селезёнке, печени. Выполнены дистальная резекция поджелудочной железы, спленэктомия, биопсия печени. Операция условно радикальная. С целью уточнения диагноза послеоперационный материал исследован иммуногистохимическим методом. Заключение: иммунофенотип опухоли соответствует эпителиоидному варианту. Впоследствии заболевание прогрессировало и пациентка скончалась.*

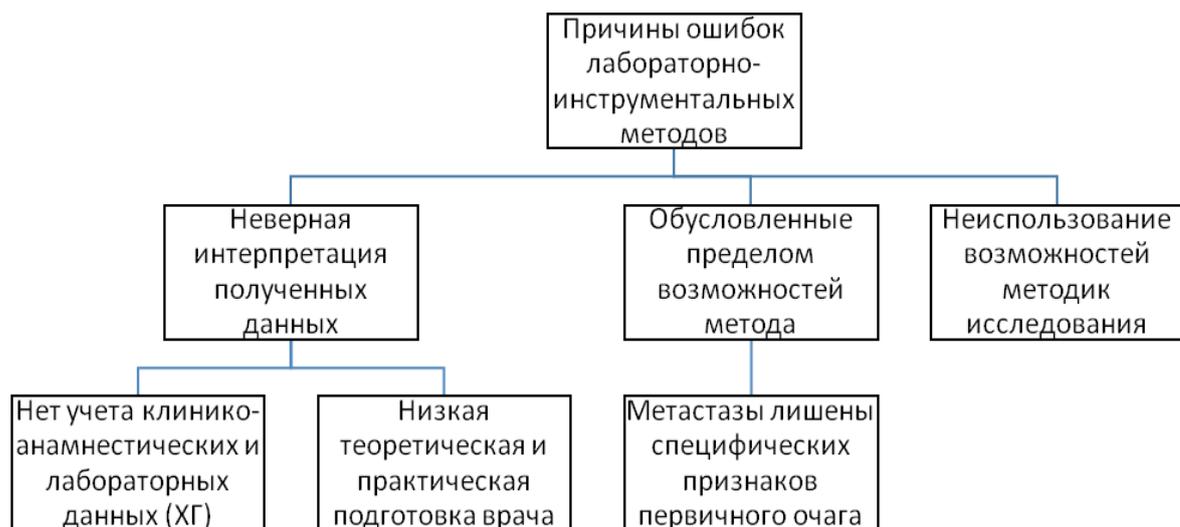
В этом наблюдении показано отсутствие у врачей онкологической настороженности по отношению к больной с нарушением менструального цикла, имевшей беременность и роды в анамнезе. Врач ультразвуковой диагностики ошибочно интерпретировал опухолевое образование в матке как субмукозную миому, ввиду недостаточного опыта в визуализации данной патологии. Ошибочный ультразвуковой диагноз привёл к неверной тактике и выполнению хирургического вмешательства первым этапом лечения у пациентки с локализованной формой заболевания, что способствовало депортации опухолевой ткани и диссеминации процесса. Данное наблюдение также демонстрирует необходимость в дополнительном иммуногистохимическом исследовании удалённых тканей при резистентности трофобластической опухоли для верификации редких её форм.

По анализу высокоточных методов исследований определено, что, проведённая в 3 наблюдениях МРТ головного мозга, имела ошибочные заключения. Обнаруженные очаги интерпретированы как гемангиома в 1 наблюдении и метастаз из не выявленного первичного очага в 2 наблюдениях. По поводу диагностических находок проведена трепанация черепа в 2 наблюдениях, что в результате привело к появлению новых метастазов и ухудшило клиническую ситуацию.

На наш взгляд, причины ошибок лабораторно-инструментальных методов исследований, допущенных в региональных клиниках при диагностике ЗТО можно представить в виде схемы (рисунок 1).

Результатом многоэтапного диагностического поиска является постановка клинического диагноза, который в нашем исследовании оказался ошибочным в 57% наблюдений.

Наиболее значимые ошибки клинического диагноза в анализируемых группах представлены в таблице 57.



**Рисунок 1** — Классификация причин ошибок лабораторно-инструментальных методов при ЗТО

**Таблица 57** — Ошибки клинического диагноза и их последствия

Ошибочный диагноз	Тактика регионов	Последствия для больной	Исход
Рак лёгкого	Лобэктомия	Метастазы ЭТО в лёгком, в головном мозге. Резистентность опухоли к химиотерапии	Летальный
	Пульмонэктомия	Метастазы в лёгком, в головном мозге	Излечение
Рак почки	Нефрэктомия	Диссеминация процесса. Резистентность опухоли к химиотерапии	Летальный
Метастаз из не выявленного первичного очага	Трепанация черепа	Появление новых метастазов	Излечение
	Нефрэктомия	Множественные метастазы в лёгких, в печени	Излечение
Трубная беременность	Тубэктомия	Появление метастазов в лёгких	Излечение
Миома матки	Гистерэктомия	Комбинированная химиотерапия	Излечение
	Консервативная «миомэктомия»	Диссеминация ЭТО. Резистентность опухоли	Летальный

## Окончание таблицы 57

Ошибочный диагноз	Тактика регионов	Последствия для больной	Исход
Пузырный занос	Нестандартная химиотерапия	Прогрессирование заболевания. Рецидивы	Излечены
	Нестандартная химиотерапия	Рецидив через 2 года. Резистентность опухоли	Летальный
	Гистерэктомия	Через 12 лет рецидив на культе. Резистентность опухоли	Летальный
«Опухоль матки»	Гистерэктомия + нестандартная химиотерапия	Метастазы в лёгких, резистентная опухоль. Комбинированное лечение 24 месяца	Летальный
Тромбоэмболия лёгочной артерии	Лечение в специализированной клинике	Анамнез составил 16 лет.	Излечена

В представленных наблюдениях неверными являлись заключения на различных этапах диагностического поиска (анамнестический, инструментальный, морфологический), что в результате и привело к ошибочному клиническому диагнозу. Следующее клиническое наблюдение является ярким и вместе с тем трагичным примером последствий подобных многоэтапных диагностических ошибок.

### ***Клиническое наблюдение***

*Больная 25 лет поступила в отделение гинекологии НМИЦ онкологии с жалобами на сильную головную боль, тошноту, рвоту, сухой кашель с прожилками крови. После комплексного исследования в РОНЦ больной выставлен клинический диагноз: Трофобластическая опухоль матки (хориокарцинома). Множественные метастазы в лёгких, печени, селезёнке, поджелудочной железе, левой почке, головном мозге. Состояние после нефрэктомии справа (в другом лечебном учреждении).*

*Из анамнеза: после последней (второй) беременности, завершившейся на 41 неделе родоразрешением путём кесарева сечения и гибелью ребёнка, больная отмечала ациклические кровянистые выделения из половых путей. Проводила лечение у гинеколога по поводу дисфункциональных маточных кровотечений. Позднее отмечено нарушение менструального цикла по типу аменореи. Получала гормонотерапию. Через месяц появились судороги в нижних конечностях и головные боли. Обследована по месту жительства, заподозрена эпилепсия. Также по поводу аменореи произведено диагностическое выскабливание полости матки, после которого появилась макрогематурия. УЗИ заключение регионального медицинского учреждения: опухоль правой почки, нарушение целостности почки. По месту жительства в экстренном порядке выполнена нефрэктомия справа. Гистологическое заключение: низкодифференцированный рак почки. Самостоятельно обратилась в НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина. Пересмотр гистологических препаратов — хориокарцинома. Состояние при поступлении тяжёлое, больная дезориентирована в пространстве и во времени, неадекватна. В течение часа после поступления у больной развилась мозговая кома. По витальным показаниям начата химиотерапия в режиме ЕМА-СО. За время лечения произведена смена 7 режимов высокодозной химиотерапии, включая интратекальное введение метотрексата. Произведено краниоспинальное облучение. Трижды в ходе лечения пациентка госпитализирована в реанимационное отделение в коматозном состоянии. Высокодозная химиотерапия привела к возникновению тяжёлых форм токсичности. К спасению жизни пациентки привлечены ведущие специалисты НМИЦ онкологии: гинекологи, химиотерапевты, радиологи, реаниматологи, нейрохирурги, эндоскописты, офтальмологи. Несмотря на титанические усилия сотрудников центра в течение 2 лет, пациентку спасти не удалось.*

Анализируя приведённое клиническое наблюдение, к сожалению, приходится отметить ряд грубых ошибок, допущенных на различных этапах диагностического поиска.

Количество посещений больной женской консультации при начальных проявлениях заболевания было достаточным. Анамнез заболевания и симптомы имели типичную для хориокарциномы картину. Менструальная функция была нарушена. Но, несмотря на это, не последовало активных действий со стороны акушера-гинеколога. Появившиеся неврологические симптомы врач никак не связал с гинекологическим анамнезом и метастаз в головном мозге принят за эпилепсию. Затем метастаз ХК в почке у женщины с нарушением менструальной функции и беременностью в анамнезе принят за рак почки и произведена нефрэктомия. Далее чередой диагностических и, как следствие, тактических ошибок, продолжена ошибочным морфологическим заключением. Данное наблюдение демонстрирует узость клинического мышления врача акушера-гинеколога, отсутствие преемственности между специалистами, обследующими одну пациентку, низкий уровень подготовки врача-морфолога.

Для наглядности представляем объединённую классификацию структуры и частоты диагностических ошибок при ЗТО в таблице 58.

**Таблица 58** — Классификация структуры и частоты диагностических ошибок при ЗТО

Структура	Частота	
	абс.	%
Клинико-анамнестические	81	70
Морфологические	32	44
Ошибки при инструментальных методах исследований	41	36
Несоблюдение алгоритма диагностики ЗТО: не определён титр ХГ	76	66
нет морфологического исследования биоптата после выскабливания полости матки	26	30
не выполнены все инструментальные методы исследований согласно показаниям	63	55
Неверное стадирование	52	45
Неверная оценка или нет оценки риска резистентности	88	77

Разработка тактики предупреждения подобных ошибок невозможна без оценки их причин. Резюмируя полученные данные, определены основные причины запоздалой диагностики при ЗТО (таблица 59).

**Таблица 59** — Причины запоздалой диагностики при ЗТО

Причины		
Объективные	Квалификация клинициста (недостаточная осведомлённость врача о характере течения и диагностике ЗТО)	
	Игнорирование диагностических возможностей существующих методов исследований (в том числе и высокочувствительных) в их определённой последовательности, согласно алгоритму диагностики (ХГ, КТ, МРТ)	
	Недостаточная оснащённость лечебного учреждения.	
	Низкая квалификация врача-морфолога (ошибочная трактовка морфологического диагноза, в том числе редких форм ЗТО: ТОПЛ, ЭТО)	
	Недостаточно качественное выполнение биопсии	
	Атипичность или малосимптомность клинических проявлений в конкретном случае	
Субъективные	Несвоевременное обращение пациентки	
	Отсутствие онконастороженности врачей	Игнорирование основных методов диагностики ЗТО
		Нигилистическое отношение к редким видам опухолей (предположение о наличии не онкологического заболевания, а наиболее часто встречающегося)

### 4.3 Лечебно-тактические ошибки

«Есть больные, которым нельзя помочь, но нет таких, которым нельзя навредить» (Lambert E.C., 1978). Это изречение в полной мере можно отнести к больным с трофобластической опухолью.

Лечебно-тактические ошибки при трофобластических опухолях отличаются широким диапазоном и исходят, прежде всего, из ошибочных клинических

диагнозов или неосведомлённости врачей о стандартизированных алгоритмах лечения ЗТО. Неправильный клинический диагноз, повлёкший за собой неоправданные или несвоевременные действия врача, оказывается решающим для прогноза заболевания и нередко для судьбы больного.

Во всех 66 (57%) наблюдениях с ошибочным клиническим диагнозом произошла не только отсрочка постановки правильного диагноза от 2 месяцев до 2 лет, но и предпринята неверная тактика лечения. При отсутствии у врача онкологической настороженности, выбранная тактика ограничивалась консервативной терапией, наблюдением или хирургическим вмешательством (таблица 60).

**Таблица 60** — Ошибки клинического диагноза и тактика

Диагноз	Частота абс. (%)	Тактика
Дисфункциональное маточное кровотечение (ДМК)	32 (40)	гормонотерапия — 5 различная лечебная тактика — 27
Пузырный занос	11 (14)	Кесарево сечение — 2. Кюретаж полости матки, наблюдение — 6 Кюретаж полости матки, нестандартная химиотерапия — 2 Гистерэктомия — 1
Трубная беременность	5 (6)	Хирургическое лечение
Миома матки	4 (5)	Хирургическое лечение
Неразвивающаяся беременность	3 (4)	Кюретаж полости матки.
Эндометрит	2 (2)	Противовоспалительная терапия.
Отслойка плаценты	1 (1)	Кюретаж полости матки
Нарушенная маточная беременность	7 (9)	Кюретаж полости матки, наблюдение — 5 Наблюдение — 2
Прогрессирующая шеечная беременность	1 (1)	Гистерэктомия
Аменорея	3 (4)	Гормонотерапия — 2 Наблюдение — 1
Беременность	2 (2)	Пролонгирование беременности.

Основу лечебно-тактических ошибок составляет неправильный подход при установленном диагнозе ЗТО, включающий хирургическое вмешательство первым этапом лечения и/или нестандартные режимы химиотерапии.

В нашем исследовании установлено, что хирургические вмешательства в обеих группах выполнены в 72 (63%) наблюдениях (таблица 61).

**Таблица 61** — Анализ частоты и исходов хирургической активности в I и II группах (n=115)

Показания	Частота абс. %	Объем операции	Исход
Кровотечение из первичного очага	39 (34)	Гистерэктомия — 36 Лапароскопия (диагностическая) — 2 Кесарево сечение — 1	Излечены в регионах — 12 Излечены в спец. центре — 21 Исчезли из-под наблюдения — 3 Летальный — 3
Диагностируемая опухоль	13 (11)	Гистерэктомия — 2 Гистерэктомия + тубэктомия — 1 Лобэктомия — 1 Пулмонэктомия — 1 Нефрэктомия — 1 Трепанация черепа — 1 Тубэктомия — 2 Аднексэктомия — 1 Кесарево сечение — 1 Консервативная «миомэктомия» — 2	Излечены в регионах — 1 Излечены в спец. центре — 9 Летальный — 3
Угроза перфорации органа	7 (6)	Гистерэктомия — 6 Спленэктомия — 1	Излечены в регионах — 2 Излечены в спец. центре — 5 Летальный — 0
Метастаз из невыявленного первичного очага	2(2)	Трепанация черепа — 1 Резекция печени + лобэктомия лёгкого + нефрэктомия — 1	Излечены в регионах — 0 Излечены в спец. центре — 2 Летальный — 0
Резистентность опухоли к химиотерапии	11 (10)	Гистерэктомия — 10 Аднексэктомия — 1	Излечены в регионах — 2 Излечены в спец. центре — 7 Летальный — 2

Из таблицы 61 следует, что гистерэктомии выполнены в 55 (48%) наблюдениях, диагностическая лапароскопия в (2%) наблюдениях, кесарево сечение с целью эвакуации содержимого полости матки выполнено в 2 (2%) наблюдениях. Хирургические вмешательства экстрагенитальных локализаций выполнены в 7 (6%) наблюдениях и включали следующие объёмы: лобэктомия лёгкого, пульмонэктомия, нефрэктомия, спленэктомия, трепанация черепа. В 2 (2%) наблюдениях объёмы хирургических вмешательств носили комбинированный характер (гистерэктомия + тубэктомия — 1 наблюдение, нефрэктомия+лобэктомия лёгкого+резекция печени — 1 наблюдение).

Таблица наглядно демонстрирует, что применение комбинированного лечения при ЗТО, включающее хирургическое вмешательство первым этапом, позволило излечить в региональных центрах только 17 (24%) пациенток, из которых 15 (88%) имели локализованный первичный очаг в матке, то есть первую стадию заболевания. 3 (4%) пациентки исчезли из-под наблюдения, что можно расценить как летальный исход. В остальных 52 (72%) наблюдениях результатом хирургического вмешательства явилось прогрессирование заболевания, появление новых очагов опухоли и диссеминация процесса. 44 (61%) пациентки с прогрессированием заболевания после хирургического вмешательства в региональных клиниках излечены в специализированном отделении НМИЦ онкологии. 7 пациенток не удалось вылечить даже с помощью современных высокоспециализированных методов. 1 пациентка умерла, не выезжая за пределы региона. Таким образом, более половины больных анализируемых групп подверглись хирургическому вмешательству на этапе лечения в региональных лечебных учреждениях,  $\frac{1}{2}$  часть лишилась фертильности. Высокая хирургическая активность при ЗТО привела к прогрессированию заболевания в 72% наблюдений (2/3 больных), летальность при этом составила 11%.

Другой частой лечебно-тактической ошибкой при злокачественных трофобластических опухолях является проведение нестандартной химиотерапии. В исследуемых группах химиотерапия проведена в 99 (86%) наблюдениях, из них

устаревшие режимы использованы в 67 (68%), стандартные режимы лишь в 32 (32%) наблюдениях.

Частота различных режимов химиотерапии, результаты их применения в региональных центрах и исходы заболевания представлены в таблице 62.

**Таблица 62** — Анализ результатов лечения в регионах и исходов заболевания в зависимости от режима химиотерапии (n=99)

Режим химиотерапии	Частота абс. (%)	Результат лечения. Исход заболевания
Стандартный	32 (32)	Излечены в регионах — 4 Резистентность опухоли (при нарушении режима) — 28 Излечены в специализированном центре (коррекция лечения) — 25 Исчезли из-под наблюдения — 0 Летальный — 3
Нестандартный	67 (68)	Излечены в регионах — 28 Рецидив заболевания после кратковременной ремиссии — 6 Резистентность опухоли — 33 Излечены в специализированном центре (коррекция лечения) — 26 Исчезли из-под наблюдения — 5 Летальный — 8

Из таблицы 62 видно, что нестандартная химиотерапия в региональных центрах проводилась в 2 раза чаще, чем стандартная. Резистентность опухоли к проводимым режимам химиотерапии составила 62%, рецидив заболевания после кратковременной ремиссии — 6%.

При проведении стандартной химиотерапии нарушение режима в виде неадекватности (редукции) доз, удлинения интервалов между курсами отмечено в 28 (88%) наблюдениях, в связи с чем излечить в регионах удалось только 4 (13%) пациентки. В результате коррекции лечения в специализированном центре излечено 25 (78%) пациенток этой группы. Неадекватность стандартного режима

ХТ, повлёкшая за собой резистентность к альтернативным стандартным схемам, в 3 (9%) наблюдениях привела к летальному исходу.

При проведении нестандартных (устаревших) режимов химиотерапии в регионах излечены 28 (42%) пациенток. Объяснить этот факт можно высоким процентом гистерэктомий на первом этапе лечения (до проведения ХТ) при локализованной форме ЗТО. В остальных 39 (58%) наблюдениях установлена резистентность опухоли к устаревшим режимам химиотерапии, либо возник рецидив после кратковременной ремиссии. При коррекции лечения в специализированном центре излечено 26 (39%) пациенток. Летальность в данной группе составила 8 (12%) наблюдений. 5 (7%) пациенток исчезли из-под наблюдения, что можно рассматривать как летальный исход при этом летальность достигает 13 (19%) наблюдений.

Таким образом, ошибки химиотерапии в лечении злокачественных трофобластических опухолей в региональных центрах составили 95 (96%) наблюдений из 99. Подобный подход позволил излечить только 32% пациенток в условиях регионов. В 68% наблюдений в результате резистентности опухоли к устаревшим или неадекватным «стандартным» режимам химиотерапии заболевание прогрессировало, либо появился рецидив и возникла необходимость лечения в специализированном учреждении. Итогом грубых ошибок химиотерапии в региональных центрах явилась гибель 11 (11%) пациенток.

Но не всегда специализированный подход после допущенных грубых ошибок в лечении позволяет гарантированно излечить пациентку.

Приводим клиническое наблюдение, отражающее комбинированные лечебно-тактические ошибки.

### ***Клиническое наблюдение***

*Больная 40 лет поступила в НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина с жалобами на общую слабость. После обследования выставлен диагноз: Хориокарцинома матки IV стадия. Риск высокий. Множественные метастазы в лёгких, клетчатке малого таза, забрюшинных лимфоузлах. Состояние после*

хирургического лечения и нестандартной химиотерапии по месту жительства.  
*Резистентность.*

*Из анамнеза: два года назад прекратились менструации. Через 9 месяцев почувствовала признаки беременности (нагрубание молочных желёз, тошноту, боли внизу живота). С кровотечением доставлена в гинекологический стационар, где произведена гистерэктомия. Гистологическое заключение: хориокарцинома. ХГЧ — 4902 мМЕ/мл. Стадия I. Риск резистентности низкий. Начата химиотерапия нестандартным режимом (6 курсов), на фоне которой отмечена резистентность опухоли. Далее дважды произведена смена нестандартных режимов. Заболевание прогрессировало. Больная доставлена в гинекологическое отделение НМИЦ, где после комплексного обследования, рестадирования из I стадии в IV и переоценки риска резистентности, начата стандартная ХТ. Пациентке проведено две линии ХТ (6 циклов и 2 цикла), на которые опухоль ответила резистентностью, появились новые метастазы. Принято решение облучить метастатические очаги (парааортально, парасакрально). Эффекта не достигнуто. Пациентка скончалась.*

Данное наблюдение демонстрирует как хирургическое лечение и проведение нестандартной химиотерапии приводит не только к диссеминации опухолевого процесса (рестадирование из I стадии в IV), но и резистентности ЗТО к стандартным режимам химиотерапии, в последствии к гибели больной.

Каждое из приведённых клинических наблюдений является ярким наглядным примером грубых ошибок разных этапов оказания медицинской помощи больным с ЗТО, поэтому поучительны и требуют разбора в широком кругу врачей. Большинство наблюдений имеют летальный исход даже после колоссальных усилий специалистов НМИЦ онкологии исправить, допущенные в других клиниках ошибки. Они выбраны нами не случайно, так как именно такие последствия демонстрируют степень опасности ошибок врачей: «Mortui vivos dociunt» («Мёртвые учат живых» Джованни Морганьи XVIII век).

## ОБСУЖДЕНИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗТО. АНАЛИЗ ОШИБОК. ОПАСНОСТИ. ОСЛОЖНЕНИЯ

«Хорошо лечит тот, кто хорошо диагностирует» — изречение целителей древности не потеряло своей актуальности и в настоящее время.

Существенным в раннем выявлении ЗТО является правильное клиническое мышление медицинского персонала первого звена, которыми являются врачи общей лечебной сети, участковые акушеры-гинекологи. Практика показывает не всегда достаточную осведомлённость врачей первого звена в способах выявления редкой злокачественной трофобластической опухоли, недостаточный практический опыт врача, отсутствие онкологической настороженности. Кроме того, хирургическое лечение у немалою числа больных проводится вне специализированного онкологического отделения и поэтому возникают трудности с диагностикой и правильной оценкой интраоперационной ситуации.

По данным Вишневской Е. (2008), только у половины больных при первом посещении врача диагноз устанавливается в первые 3 месяца правильно, у 38% — в сроки до 6 месяцев и у 12% — от 6 месяцев до полутора лет [6].

В нашем исследовании (n=115) выявлено, что поздняя диагностика имела место у 42% пациенток, у 32% — в сроке от 3 до 6 месяцев и у 10% в сроке от 6 месяцев до двух лет.

Помимо субъективных причин на пути улучшения результатов диагностики стоит ряд объективных трудностей. Наиболее важными из них являются отсутствие специфической, патогномоничной только для ЗТО, симптоматики. Клиническая картина ЗТО вариабельна и зависит от исхода беременности, в результате которой развилась болезнь, от временного интервала, прошедшего от беременности до болезни, также от гистологической принадлежности опухоли и наличия метастазов.

Сложности возникают в дифференциальной диагностике с дисфункциональными маточными кровотечениями (ДМК), с нарушением

менструального цикла при сбоях в регуляции гипоталамо–гипофизарно-яичниковой системы, в диагностике ЗТО, развившейся во время беременности.

Согласно данным Бохмана Я.В., кровянистые выделения различного характера при развитии ЗТО встречаются в 80% наблюдений. Указанный симптом более чем у  $\frac{1}{4}$  больных возникает непосредственно или в ближайшее время после родов, аборта (в том числе самопроизвольного), ПЗ; почти у  $\frac{1}{2}$  больных после длительной задержки менструаций, у  $\frac{1}{4}$  больных в межменструальном периоде и в отдельных случаях кровотечение продолжается после менструаций. Как исключение, симптом может возникнуть у женщин в менопаузе [3].

В проведённом нами исследовании выявлено, что кровянистые выделения различного характера и интенсивности при клинической манифестации заболевания наблюдались у 85% пациенток. Также установлено, что у  $\frac{1}{2}$  больных данный симптом возник непосредственно или сразу после завершения последней беременности, у  $\frac{1}{4}$  после длительной задержки менструаций, у  $\frac{1}{4}$  в межменструальном периоде либо в менопаузе. Максимальный срок от завершения беременности до появления данного симптома составил 15 лет. Такой внушительный интервал и частота симптома свидетельствует о необходимости проявления настороженности в отношении ЗТО у женщин с кровянистыми выделениями из половых путей в любом возрасте, имеющих беременность в анамнезе. Но данная клиническая симптоматика при трофобластической опухоли наблюдается только в том случае, если первичный опухолевый узел располагается в матке и сообщается с её полостью.

Наиболее частой отправной точкой для появления диагностической ошибки является погрешность сбора и/или неверная интерпретация анамнеза, а также недооценка его роли в диагностическом поиске. По мнению С.П. Боткина, «собираание фактов или исследование больного должно проводиться с известной руководящей идеей, без которой легко впасть в ошибки, недосмотры и, потеряв массу времени, прийти к ложным заключениям».

Вместе с тем, диагноз, основанный только на анамнестических данных, может быть лишь предположительным и постановка окончательного диагноза по

выраженным симптомам и анамнезу является наиболее частой причиной диагностических ошибок.

Согласно литературным источникам, при трофобластической опухоли, сопровождающейся таким симптомом, как кровянистые выделения из половых путей, ошибочно диагностируют: неполный аборт, маточное кровотечение, дисфункцию яичников, миому матки, плацентарный полип, эндометрит [6; 9].

Проведённое нами исследование выявило, что самым частым ошибочным клиничко-анамнестическим диагнозом при ЗТО являются дисфункциональные маточные кровотечения 40%, на втором месте доброкачественный вариант трофобластической опухоли — пузырьный занос 14%, почти с равной частотой ЗТО ошибочно принимают за нарушенную маточную беременность 9%, трубную беременность 6% и миому матки 5%, неразвивающуюся беременность 4%. Причина этого — неполное, поверхностное обследование, недостаточность опыта врачей в наблюдении за данной категорией больных и, конечно, предположение о наличии не онкологического заболевания, а наиболее часто встречающегося.

Выше изложенное демонстрирует, что такой симптом как кровотечение из половых путей может являться одной «маской» множества болезней. Однако, выявление редких опухолей остаётся важной задачей врача, и необходимо знать, когда и с помощью каких методов их искать.

Полученные в настоящем исследовании данные указывают на то, что у 68% пациенток, после выполненного диагностического выскабливания полости матки по поводу кровотечения, в короткие сроки возникла необходимость в нежелательных повторных выскабливаниях, либо гистерэктомии в результате непрекращающихся кровотечений. Следовательно, рецидивирующие кровотечения из половых путей являются характерным симптомом анамнеза больных с трофобластической опухолью. Проводя дифференциальную диагностику заболеваний у больной с кровотечением из половых путей, врач должен включить в перечень предполагаемых диагнозов ЗТО.

В данном исследовании неслучайно уделяется большое внимание клиничко-анамнестическому диагнозу, так как ошибка, допущенная на этом этапе (в

анализируемых группах она составила 70%), влечёт за собой ошибочный алгоритм всего диагностического поиска, а значит, и отсрочку постановки правильного диагноза.

Даже небольшое промедление с началом лечения способствует метастазированию [3]. По данным Allen S.D. et al., (2006) метастазы при ЗТО регистрируются в 19% наблюдений [35]. По результатам нашего анализа двух групп больных, постановке диагноза ЗТО которых предшествовали разного рода диагностические ошибки, частота метастазирования составила 49%, что в 2,6 раза выше, чем в наблюдениях с ранней диагностикой.

Истоки ошибок диагностики ЗТО находятся в основном на первых этапах обращения больных при незнании врачом редких форм злокачественных опухолей и при отсутствии онкологической настороженности, что влечёт за собой игнорирование простых, доступных, но обязательных методов исследования.

В настоящее время практически отсутствуют клинико-лабораторные тесты, которые с полным основанием можно отнести к доказательным. В значительной степени этим требованиям удовлетворяет  $\beta$ -хорионический гонадотропин для постановки диагноза ЗТО. Столь высокая специфичность и информативность связана с активностью пролиферации, так называемого клеточного оборота ТО. Следовательно, метод постановки диагноза ЗТО лежит на поверхности, он результативен, экономичен и общедоступен. Но, в какой клинической ситуации врач первого звена обязан включить в протокол обследований титр ХГ? Здесь на помощь приходит качественный сбор анамнестических сведений с акцентом на состояние, предшествовавшее развитию заболевания.

По данным Goldstein D.P. (2012) развитию ЗТО предшествуют: пузырный занос в 50% случаев, аборт в 25%, нормальная беременность и роды — 22,5%, эктопическая беременность в 2,5% [76].

В проведённом нами исследовании ЗТО развилось после ПЗ в 41% наблюдений, явилось исходом абортов (артифициальных и самопроизвольных) в 37% наблюдений, родов — 20% и эктопической беременности в 2% наблюдений.

Из приведённых данных следует, что вероятность возникновения ЗТО существует при любых патологических либо физиологических беременностях или родах.

По данным Бохмана (2002) роды, если они предшествовали ХК, утяжеляют течение заболевания. Так, среди умерших больных фактор риска «роды» был почти в 3 раза чаще, чем у излеченных (27,6% и 9,3%) [3]. В нашем исследовании среди умерших роды предшествовали развитию заболевания в 50% и в 17% — среди излеченных, что также в 3 раза чаще.

Из выше изложенного сделан вывод, что клинико-anamnestическая картина, характеризующаяся наличием ациклических кровянистых выделений из половых путей у женщин с беременностью в анамнезе вне зависимости от исхода беременности, интервала после её завершения и репродуктивной активности женщины, должна являться абсолютным показанием к определению титра ХГ в сыворотке крови на первых этапах диагностического поиска.

Проведённый ретроспективный анализ выявил низкий уровень контроля титра ХГ в региональных медицинских учреждениях после эвакуации содержимого полости матки в результате развившегося ПЗ, кровотечений после родов, аборта или эктопической беременности. Установлено, что определение титра хорионического гонадотропина осуществлялось еженедельно только в 18% наблюдений, в 11% наблюдений — эпизодически и в 55% наблюдений контроль титра ХГ не производился. Данный факт указывает на неполноту сбора анамнестических сведений у пациенток, игнорирование титра высокоспецифичного онкомаркера в результате недостаточной подготовки врачей акушеров-гинекологов в разделе диагностики заболевания, находящегося на стыке двух дисциплин — акушерства и онкологии. Отсутствие динамического контроля титра ХГ несомненно привело к отсрочке постановки диагноза ЗТО и начала адекватного лечения у 76 (66%) пациенток, у 46 (40%) сроком от 3 месяцев до двух лет.

Примером подобных ошибок может служить следующее клиническое наблюдение.

### ***Клиническое наблюдение***

*Больная 22 лет, поступила в гинекологическое отделение НМИЦ онкологии с диагнозом: злокачественное новообразование плаценты. Трофобластическая опухоль матки. Множественные метастазы в лёгких. Стадия IIIВ. Из анамнеза: с декабря 2017 года отметила задержку менструации. Тест на беременность — положительный. По данным УЗИ органов малого таза — пузырьный занос, на основании чего произведена вакуум-аспирация содержимого полости матки. Гистологическое заключение: пузырьный занос. Далее ни динамического контроля за больной, ни мониторинга титра ХГЧ не проводилось. Спустя 5 месяцев возобновились кровянистые выделения из половых путей. По данным УЗИ — образование в матке (трофобластическая болезнь). ХГ — 69399 мМЕ/мл. Направлена в ГКБ №71 г. Москва на дообследование, где выставлен диагноз: трофобластическая болезнь I стадия. Частичный пузырьный занос. ХГ — 122303 мМЕ/мл (титр определён с трёхдневным интервалом). Рекомендована консультация онколога в НМИЦ. На момент обращения в НМИЦ онкологии у больной обнаружены множественные метастазы в лёгких, установлен высокий риск резистентности опухоли к химиотерапии в связи с чем, пациентка нуждалась в комбинированной химиотерапии.*

Из приведённого примера видно, что отсутствие динамического контроля за больной с пузырьным заносом, в основе которого лежит мониторинг титра ХГ, привёл к запоздалой диагностике персистенции пузырьного заноса и его перехода в хориокарциному. Отсрочка постановки грозного диагноза способствовала диссеминации опухолевого процесса и росту факторов риска резистентности опухоли к химиотерапии. Если бы врач — гинеколог отслеживал динамику титра хорионического гонадотропина после эвакуации пузырьного заноса, то персистенция опухоли, а значит и необходимость в проведении химиотерапии были бы установлены своевременно и излечение больной достигнуто не высокодозной комбинированной химиотерапией, а монокимиотерапией.

Заканчивая рассмотрение подобных ошибок при ведении пациенток с пузырным заносом, либо нарушением менструального цикла следует сформулировать следующее принципиальное положение, при соблюдении которого можно избежать диагностических и тактических ошибок:

**Определение динамических параметров сывороточного уровня ХГ у женщин с нарушением менструального цикла и беременностью в анамнезе должно стать ключевым исследованием в диагностическом поиске.**

Внедрение в медицинскую практику лабораторно-инструментальных методов исследований открыло большие возможности для диагностики ранней стадии ЗТО и распространённых её форм. Их высокая эффективность и лёгкая переносимость больными получили должную оценку в большом количестве работ как у нас в стране, так и за рубежом. В настоящее время вопрос о тактике лечения в специализированных онкологических учреждениях решается, как правило, после полноценного морфологического и инструментального обследования.

Как уже отмечено, в понятие онкологической настороженности входит использование обязательных методов исследования. Это кажется естественным, но на практике осуществляется далеко не всегда.

Морфологическое исследование, как и титр ХГ, представляет собой достоверную возможность постановки правильного диагноза ЗТО.

Прежде, чем остановиться на погрешностях и опасностях при выполнении биопсии, рассмотрим частоту направления материала, удалённого при соскобах полости матки, на гистологическое исследование. В анализируемых группах эвакуация содержимого полости матки осуществлена в 87 (76%) наблюдениях. Выявлено, что материал не направлен на гистологическое исследование в 26 (30%) наблюдениях. Клиницисты избрали тактику ведения пациенток согласно ошибочно установленному диагнозу. В 17 (15%) наблюдениях пренебрежение морфологическим исследованием привело к отсрочке постановки правильного диагноза сроком от 3 до 18 месяцев. Ошибки, возникшие во время морфологического исследования, можно разделить на две категории: технические и связанные с квалификацией врача — морфолога.

Высока вероятность технических погрешностей во время забора материала при трофобластической опухоли: взят край опухоли, некротическая ткань, кровяные сгустки. Осторожность врача из-за боязни кровотечения приводит к скудности биоптата, исключаяющей его техническую обработку. В результате возникает необходимость в повторном выскабливании полости матки, целесообразность которого до настоящего времени остаётся дискуссионной. Григорова Т.М. (1985) отмечает прямую зависимость между частотой повторных выскабливаний матки и частотой метастазирования [10]. В нашем исследовании повторные выскабливания полости матки выполнены в 32 (28%) наблюдениях, из них в 17 (53%) наблюдениях впоследствии отмечено появление новых отдалённых множественных метастазов.

Также спорным остаётся вопрос зависимости количества курсов ХТ от повторных выскабливаний. В исследовании, проведённом Trommel N.E. et al, группе пациентов, без повторного выскабливания, требовалось шесть курсов ХТ, в отличие от больных, получавших вторую процедуру и пять курсов ХТ для достижения ремиссии [150]. Согласно полученным нами данным у 23 (72%) пациенток, подвергшихся повторным выскабливаниям, риск развития резистентности опухоли к химиотерапии соответствовал высокой оценке, и для достижения стойкой ремиссии в этих наблюдениях понадобилось от 6 до 12 циклов высокодозной химиотерапии (ЕМА-СО). Два наблюдения завершились летальным исходом. При низком риске резистентности понадобилось от 6 до 18 курсов химиотерапии для достижения стойкой ремиссии. В 25% наблюдений возникла необходимость в альтернативных режимах ХТ.

По данным Мещеряковой Л.А. (2014), повторные выскабливания полости матки могут привести к перфорации органа, кровотечению и необходимости выполнения гистерэктомии молодой женщине [22].

Проведённое нами исследование выявило возрастание необходимости хирургического лечения (гистерэктомии) в результате повторных интервенций в полость матки: в 47% наблюдений манипуляция осложнилась профузным

кровотечением и/или угрозой перфорации матки, что явилось абсолютным показанием к операции.

Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что у  $\frac{1}{2}$  больных результатом повторных выскабливаний полости матки явилось появление новых отдалённых метастазов. Количество курсов химиотерапии, необходимых для достижения стойкой маркерной ремиссии, возросло в среднем в 2 раза. В  $\frac{1}{4}$  наблюдений в результате резистентности опухоли возникла необходимость в альтернативных режимах ХТ. Почти в половине наблюдений повторные интервенции в полость матки привели к гистерэктомии. Все выше изложенное свидетельствует о том, что выполнение повторных выскабливаний полости матки с целью морфологической верификации трофобластической опухоли является ошибочной тактикой.

Согласно литературным источникам, информативность классического морфологического исследования при ЗТО низка. В 30-40% случаев ТО неправильно интерпретируется морфологами как плацентарный полип, децидуальная ткань, гиперплазия эндометрия или некроз слизистой [6].

Морфологическая гиподиагностика неизбежно приводит к запоздалой постановке диагноза ЗТО.

Пересмотр гистологических препаратов в нашем исследовании, полученных в региональных патолого-анатомических лабораториях, обозначил частоту морфологических ошибок, классифицируемых, как гиподиагностика в 23% наблюдениях. Во всех наблюдениях морфологическая гиподиагностика привела к отсрочке постановки диагноза ЗТО, прогрессированию заболевания, усилению кровотечения из половых путей, необходимости повторных выскабливаний или гистерэктомий, появлению новых метастазов.

Также проведённое исследование выявило, что морфологические варианты ЗТО — ТОПЛ и ЭТО — ошибочно расценены как хориокарцинома. Известно, все виды ЗТО имеют существенные различия в клиническом поведении, в склонности к местной инвазии, в путях метастазирования и, главное, в терапевтических

подходах. Поэтому точный морфологический диагноз важен для определения адекватного тактического этапа.

Наряду с гиподиагностикой, пересмотр гистологических препаратов также выявил наличие грубых морфологических ошибок, классифицируемых как гипердиагностика. В 24% наблюдений различные виды патологической беременности, остатки эмбриональной ткани, воспалительные процессы ошибочно интерпретированы как ЗТО. В этих наблюдениях также допущены тактические ошибки.

Общепринято, что в онкологической практике гипердиагностика не является ошибкой, но проведённое исследование подвергает сомнению данную установку. Морфологическая гипердиагностика и, как результат, ошибочный клинический диагноз, повлекли не только необоснованные хирургические вмешательства с выполнением гистерэктомии молодым пациенткам, но и необоснованное проведение комбинированной химиотерапии потенциально здоровым женщинам. Если посмотреть на проблему только с точки зрения гипердиагностики и «перелечивания» ошибочно установленной трофобластической опухоли, то пострадавшие женщины и не подозревают, что стали жертвами. На самом же деле, побочные эффекты, как физические, так и психологические, значительно ухудшили качество и уменьшили продолжительность их жизни.

Таким образом, в проведённом исследовании установлено 44% ошибочных гистологических заключений, допущенных морфологами в региональных лабораториях. Данный факт свидетельствует о низкой квалификации и недостаточности опыта специалистов-морфологов регионов в верификации данной патологии. Гистологический анализ — финальный этап постановки диагноза в онкологии, однако заключение одного специалиста не может являться неоспоримой истиной, особенно, когда речь идёт о редких видах опухолей. Необходима коллегиальная экспертная оценка гистологических препаратов с применением современных методов (иммуногистохимия), межрегиональное консультирование, позволяющее получить независимое экспертное мнение

морфолога, специализирующегося в диагностике ЗТО. Только возможность получения компетентного «второго мнения» (second opinion) сводит риск ошибки в гистологическом исследовании к минимуму.

В современной онкологической практике при углублённом диагностическом поиске рентгенологическое исследование занимает одно из ведущих мест в комплексе проводимых мероприятий.

Значение рентгенологического метода исследования в онкологии велико, но не менее важна ответственность рентгенолога за точность диагностики. Грицман Ю.А. (1981), анализируя диагностические ошибки в онкологии, считает, что почти  $\frac{1}{4}$  часть может быть отнесена за счёт рентгенологов [11].

При пересмотре рентгенограмм органов грудной полости в НМИЦ онкологии было отмечено, что метастазы трофобластической опухоли в лёгких расценивались в других лечебных учреждениях как тромбоэмболия мелких ветвей лёгочной артерии, рак лёгкого, туберкулёз, хотя эти больные имели анамнестические указания на прерывание беременности с последующим нарушением менструального цикла [17]. В анализируемом нами клиническом материале также выявлены рентгенологические ошибки, составившие 11 (10%) наблюдений. Наиболее частым в структуре рентгенологических ошибок при ЗТО является заключение об отсутствии лёгочных метастазов (гиподиагностика) — 45% из всех рентгенологических ошибок. Метастазы ЗТО в лёгких приняты за рак лёгкого и воспалительный процесс в лёгких. Последствиями подобных ошибок во всех наблюдениях явилось прогрессирование заболевания и в 2 (18%) наблюдениях летальный исход.

Применение ультразвукового исследования для диагностики ТО является достаточно информативным как на этапе выявления первичной опухоли, так и метастатического поражения органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства. По данным Agarwal R. et al., 2002; Kani K.K. et al., 2012, большую ценность представляет применение ЦДК для оценки неоангиогенеза опухоли, как основного диагностического критерия ЗТО [33; 89].

Следует отметить, что внедрение ультразвуковых аппаратов с функцией доплерометрии в практику онкологического диспансера Махачкалы началось после 2007 года. Следовательно, у пациентов в группе РОД, прошедших лечение до 2007 года, ЦДК при ультразвуковом исследовании не применялось.

По данным Мещеряковой Л.А. (2005), на основании УЗИ были сделаны ошибочные заключения представленные: шеечной беременностью (хориокарцинома), опухолями брюшной полости различных локализаций (метастазы хориокарциномы в печени, в лимфатических узлах брыжейки тонкой кишки), опухолью матки (хориокарцинома) [18].

По результатам нашего исследования установлено, что в 25% наблюдений ультразвуковой диагноз оказался ошибочным (что достигает  $\frac{1}{4}$  наблюдений). Наиболее часто ошибочный ультразвуковой диагноз представлен: трубной беременностью, миомой матки, неинвазивной формой пузырного заноса, все нозологии с равной частотой по 15%. В 22% наблюдений специалистами региональных клиник не диагностированы очаги ЗТО в матке и метастазы в брюшной полости. В 7% наблюдений сложности возникли при диагностировании ЗТО в период беременности; опухоль неверно интерпретирована как плацентарный полип в 7%, гиперплазия эндометрия в 7% наблюдений. Такое разнообразие ошибочных заключений свидетельствует о недостаточном опыте специалистов ультразвукового исследования регионов в диагностике ЗТО. Во всех наблюдениях ошибки диагностики привели к отсрочке постановки диагноза, неадекватной тактике ведения пациенток (наблюдение, хирургические вмешательства, пролонгирование беременности, гормонотерапия) и прогрессированию заболевания. В одном наблюдении ошибочная диагностика, а вместе с ней и ошибочная тактика привели к летальному исходу.

По анализу высокоточных методов исследований определено, что, проведенная в 3 наблюдениях МР-томография головного мозга, имела ошибочные заключения. Обнаруженные очаги интерпретированы как гемангиома в 1 наблюдении и метастаз из не выявленного первичного очага в 2 наблюдениях. По поводу диагностических находок проведена трепанация черепа в

2 наблюдениях, что в результате привело к появлению новых метастазов и ухудшило клиническую ситуацию.

Ретроспективный анализ выявил, что источником диагностических ошибок также является нарушение общепринятых правил обследования больных и последовательности использования различных инструментальных методов исследования. В 44 (38%) наблюдениях, с показаниями к проведению КТ брюшной полости и МРТ головного мозга, пациенткам не выполнены необходимые обследования. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости не выполнено в 7 наблюдениях, рентгенография лёгких в 2 наблюдениях. По рекомендации FIGO рентген органов грудной клетки является методом визуализации для оценки метастазов в лёгких. Тем не менее, ряд авторов установили, что до 41% пациентов с метастазами на КТ имеют рентгенограмму без патологии. КТ является более чувствительным методом, в сравнении с рентгенографией для диагностики метастазов в лёгких [35; 124]. Имея высокий процент пациенток в III и IV стадии заболевания — 62 (54%) наблюдения (по результатам рестадирования), КТ лёгких в региональных клиниках выполнено только в 6 (5%) наблюдениях.

Таким образом, 63 (55%) пациенткам не проведено полноценного инструментального обследования, что повлекло за собой неверное стадирование заболевания и заниженную оценку риска резистентности опухоли к ХТ, следовательно, ошибочную тактику лечения.

Вовлечение в патологический процесс структур головного мозга и/или печени происходит исключительно в наблюдениях, когда болезнь развилась после предшествующих аборта, родов, эктопической беременности и имела место значительная задержка в диагностике ЗТО [114].

По данным Мещеряковой Л.А. (2016) из 345 больных, подвергшихся лечению НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 1996 по 2013 год, в 28% наблюдений до госпитализации предшествовали различные диагностические ошибки [23]. Проведённый нами анализ клинического материала выявил частоту диагностических ошибок, допущенных врачами региональных клиник, а значит и

задержку постановки диагноза ЗТО равную 57% наблюдений. Вместе с тем, в рамках одного наблюдения на различных этапах постановки диагноза отмечено сочетание двух и более диагностических ошибок. При этом задержка в диагностике охватывает временной интервал от 2 месяцев до 2 лет. В этих наблюдениях отдалённые метастазы (не включая метастазы в лёгкие) имели место в 27%. Таким образом, задержка в диагностике ЗТО приводит к появлению отдалённых метастазов и ухудшению прогноза заболевания в 1/3 наблюдений.

Завершая обсуждение диагностических ошибок, хочется привести следующее клиническое наблюдение, наглядно демонстрирующее их последствия.

### ***Клиническое наблюдение***

*Больная 31 года, поступила в гинекологическое отделение НМИЦ онкологии с жалобами на слабость, одышку в покое, тахикардию. Постоянная потребность в кислороде, возмещалась путём ингаляций с применением кислородного баллона.*

*Из анамнеза: больна с апреля 2014 года, когда в послеродовом периоде появились кровянистые выделения из половых путей. Обратилась к гинекологу по месту жительства, назначена симптоматическая терапия. В августе 2014 года — задержка менструации. Тест на беременность положительный. По данным УЗИ органов малого таза: без патологии. ХГЧ — 176000 Ед/мл. В марте 2015 года отметила повышение температуры тела до 37,5°C, одышку, боли в грудной клетке. Назначена симптоматическая терапия. Отмечен рост ХГЧ — 176648 Ед/мл. В октябре 2015г. в ГКБ выполнено диагностическое выскабливание полости матки без гистологического исследования. В декабре 2015 года — слабость, одышка, непродуктивный кашель, повышение температуры тела до 39°C. Амбулаторно по поводу двусторонней пневмонии получала антибактериальную терапию. В феврале 2016 года — ухудшение состояния и с диагнозом двусторонняя деструктивная внебольничная пневмония, выставленным на основании данных КТ органов грудной полости.*

*Госпитализирована в Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом, где получала антибактериальную, противотуберкулёзную, антимикотическую, гормональную терапию. Спустя 2 недели отметила повышение температуры тела, нарастание одышки, эпизоды кровохаркания. Была направлена в ГКБ №47, где выставлен диагноз: рецидивирующая ТЭЛА. Двусторонняя полисегментарная инфарктная пневмония с полостями распада. Острая дыхательная недостаточность. Перикардит, трикуспидальная регургитация 3-4 степени. По жизненным показаниям была назначена кислородотерапия, гормонотерапия. Отмечалась отрицательная динамика: нарастание одышки, тахикардия, отеки нижних конечностей, кровохаркание, тошнота. В декабре 2016 года была госпитализирована в ГКБ №51 для назначения ЛАГ — специфическая терапия лёгочной гипертензии. По данным МСКТ грудной клетки — картина двусторонней ТЭЛА. Был проведён онкопоиск с консультацией онкогинеколога. С подозрением на хориокарциному в январе 2017 года направлена в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где после комплексного обследования выставлен диагноз: Трофобластическая опухоль матки. Множественные метастазы в лёгких. III B стадия. Состояние после перенесённой ТЭЛА. Двусторонняя инфарктная пневмония. Лёгочная гипертензия. Хроническая лёгочная недостаточность, компенсируемая ингаляцией кислорода. Хроническая правожелудочковая сердечная недостаточность. По витальным показаниям в отделении реанимации НМИЦ начата и в течение 2-х месяцев проводилась стандартная химиотерапия. Несмотря на успехи проводимого специализированного лечения, больная скончалась от нарастающей дыхательной и сердечной недостаточности, явившимися осложнениями длительного течения ЗТО.*

Наверное, данное наблюдение не требует дополнительных комментариев. Указать следует лишь на то, что у больной была типичная для трофобластической опухоли клиника, более того высокий титр ХГЧ, установленный спустя 4 месяца после начала заболевания, проигнорирован гинекологом в виду отсутствия

осведомлённости об основном маркере опухоли трофобласта. Совершенно непонятно мышление врача в момент интерпретации высокого титра ХГЧ при отсутствии беременности у больной.

Следует также считать тактической ошибкой игнорирование гистологического исследования биоптата соскоба полости матки и проведение симптоматической терапии кровотечения, без установленного клинического диагноза. Неужели отклонения в менструальном цикле могут служить основанием для постановки анатомо-морфологического диагноза, как это было в приведённом примере. Далее при появлении симптомов со стороны органов грудной полости, вновь усматриваются ошибки, но уже в клиническом мышлении терапевта, рентгенолога, фтизиатра. Если бы врачи, наблюдавшие эту женщину в течение двух с половиной лет, хотя бы раз предположили о возможной связи развившейся клинической картины, результатов инструментальных методов исследований с имевшейся беременностью, то, наверное, они более критично оценили бы всю совокупность фактов. Можно ли было спасти эту молодую женщину? Да, можно, если бы ни анамнез не установленного злокачественного заболевания длиною в два с половиной года.

На этапе лечения в региональных центрах хирургическая активность в обеих группах составила 72 (63%) ( $p < 0,00001$ ) наблюдения, гистерэктомии выполнены в 55 (48%) ( $p < 0,00001$ ) наблюдений. Хирургические вмешательства, выполненные по поводу опухолевых очагов экстрагенитальных локализаций, а также аднексэктомии и тубэктомии, кесарево сечение составили 17 (15%) наблюдений, все они явились последствием ошибочного клинического диагноза. Данный факт свидетельствует о некачественном ведении диагностического поиска без учёта клинико-анамнестических данных и применения всех доступных методов обследований. В 55 (76%) наблюдениях из 72 хирургические вмешательства выполнены первым этапом лечения. В остальных 17 (24%) наблюдениях первым этапом проведена химиотерапия, не имевшая клинического эффекта.

По данным Мещеряковой Л.А. (2012) к моменту обращения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина у 71% ранее оперированных больных диагностирована диссеминация опухоли (II, III, IV стадия). В группе больных, не подвергавшихся ранее хирургическим вмешательствам, диссеминированный процесс выявлен в 27% наблюдений [21].

С помощью одной только операции редко наблюдается излечение больных. При метастазах это удаётся лишь в 2% случаев, а при локализации опухоли только в матке число подобных больных увеличивается до 40% [3].

В проведённом нами исследовании применение комбинированного лечения при ЗТО, включающего хирургическое вмешательство (гистерэктомию) первым этапом, позволило излечить в региональных центрах только 24% пациенток, из которых 88% имели локализованный первичный очаг в матке, то есть первую стадию заболевания. 3 (4%) пациентки исчезли из-под наблюдения, что можно расценить как летальный исход. В остальных 72% наблюдений результатом хирургического вмешательства (как гистерэктомий, так и на органах других локализаций) до начала адекватной стандартной терапии явилось прогрессирование заболевания, появление новых отдалённых метастазов и диссеминация процесса. 61% пациенток с прогрессированием ЗТО излечены в специализированном отделении НМИЦ онкологии. Семь пациенток не удалось излечить даже с помощью современных высокоспециализированных методов. Одна пациентка умерла, не выезжая за пределы региона. Таким образом, более половины больных анализируемых групп на этапе лечения в региональных лечебных учреждениях, подверглись хирургическому вмешательству, 2/3 из них до начала стандартной химиотерапии, 1/2 часть лишилась фертильности.

Частота гистерэктомий составила 48%, что в 16 раз превышает частоту гистерэктомий в специализированной клинике (3% по данным Мещеряковой Л.А. 2005). Высокая хирургическая активность при ЗТО привела к прогрессированию заболевания в 72% наблюдений (2/3 больных), летальность при этом составила 11%.

Многие годы вопрос роли хирургического лечения ТО обсуждался специалистами. Отдельные авторы сообщают, что применение гистерэктомии в качестве первого этапа лечения сокращает сроки госпитализации и количество курсов ХТ как у больных с неметастатической, так и с метастатической формой заболевания [146]. По данным Hammond с соавт пациентки с ЗТО низкого риска, перенёвшие гистерэктомию первым этапом, имели меньшую продолжительность и более низкую суммарную дозу ХТ, чем пациентки, получавшие только ХТ. Разница оказалась эквивалентна одному циклу ХТ. Однако выполнение гистерэктомии первым или вторым этапом лечения не снизило требований к ХТ и не улучшило показатели эффективности лечения для женщин с метастатическим вариантом ЗТО высокого риска [79]. Необходимость проведения химиотерапии в последующем увеличивается в 2,5 раза у больных, подвергшихся на первом этапе лечения гистерэктомии [3].

В нашем исследовании больным, подвергшимся хирургическому вмешательству до начала стандартной терапии, потребовалось от 2 до 5 курсов химиотерапии для достижения ремиссии при первой стадии заболевания, а при метастатическом варианте ЗТО — от 3 до 15 курсов, из них в 2/3 наблюдений потребовалось 4 и более курсов ХТ для достижения ремиссии. Данный факт свидетельствует о том, что выполнение хирургического вмешательства до начала стандартной ХТ увеличивает курсовую продолжительность химиотерапии, как при локализованной форме ЗТО, так и при метастатическом её варианте.

Резистентность к стандартным режимам ХТ 1 линии у пациенток после хирургического вмешательства отмечена в 9(69%) наблюдениях из 13.

Следовательно, хирургическое лечение не только отодвигает сроки начала стандартной ХТ, но и приводит к резистентности опухоли к данной терапии.

В последние годы ведущие тробластические центры мира внедрили в практику хирургического лечения ЗТО органосохраняющие операции [16; 103; 106]. Консервативная миометриальная резекция в сочетании с реконструкцией матки показана в группе тщательно отобранных пациенток с неметастатическим вариантом ЗТО, желающих сохранить репродуктивную функцию. Отмечено, что

репродуктивные характеристики этих пациенток аналогичны таковой у пациенток, получавших только ХТ. Важным условием при гистеротомии является обязательная гистологическая оценка хирургического края [98].

В нашем исследовании на этапе лечения в региональных центрах выполнены органосохраняющие операции в объёме консервативной туморэктомии лишь в 2 наблюдениях.

Выполнение калечащих органоуносящих операций влечёт за собой не только социальные (потеря репродуктивного потенциала), но и физические проблемы для женщин. Развитие синдрома постовариоэктомии различной степени выраженности отмечено по данным разных авторов у 60-80% женщин, тяжёлое течение заболевания отмечено у 60% пациенток. Стойкое нарушение трудоспособности как следствие операции возникает у 25% женщин. Клинический синдром характеризуется развитием нейропсиховегетативных и обменно-эндокринных нарушений, состоятельности мышц тазового дна, недержанием мочи, пролапсом стенок влагалища [25].

Мировой опыт лечения ЗТО показал эффективность хирургического органосохраняющего лечения не только первичного очага ЗТО, но и химиорезистентных метастазов. В последние десятилетия стремительно развиваются и внедряются в хирургическую практику эндоскопические методики. Торакоскопические резекции лёгких, лапароскопические тубэктомии, гистерэктомии, лапароскопические резекции печени, кишечника и др. активно используются в лечении больных с ТО. Данный раздел хирургии создал возможность для одномоментного удаления двух и более метастазов ТО различных локализаций. В анализируемых наблюдениях данный класс операций проведён только на этапе лечения в гинекологическом отделении НМИЦ онкологии. 7 (10%) пациенткам выполнены органосохраняющие операции (удаление резистентных очагов опухоли в лёгких и в печени пределах здоровых тканей, эмболизация ветвей маточных артерий). Все пациентки излечены.

Проведённый анализ наглядно продемонстрировал ошибочную тактику в разделе хирургического лечения ЗТО в региональных медицинских центрах с

проявлением хирургической активности и хирургической агрессии в отношении пациенток репродуктивного возраста. В практику региональных центров не внедрены высококвалифицированные органосохраняющие операции, позволяющие не только излечить химиорезистентные формы ЗТО, но и сохранить женщинам репродуктивное здоровье.

Лечебно-методические ошибки при лекарственной терапии, используемой в качестве самостоятельного метода, связаны с применением малоэффективных противоопухолевых препаратов, а также с нарушением методики и режима их введения [32].

По данным Yang J. et al., наиболее частыми причинами возникновения резистентности при ЗТО считаются: неадекватное планирование химиотерапии I линии, нарушение режима стандартной химиотерапии (уменьшение дозы препаратов, увеличение интервалов между курсами, необоснованное сокращение продолжительности химиотерапии), необоснованная смена режимов химиотерапии, отказ от профилактических курсов химиотерапии и реже — биологические особенности опухоли [162]. Главной причиной резистентности по-прежнему остаётся нестандартная химиотерапия 1 линии [15].

По данным Мещеряковой Л.А. (2005) в ретроспективной группе больных, пролеченных в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 1982 года по март 1996 года, (до внедрения стандартного лечения в практику) выживаемость при низком риске резистентности составила 91%, частота резистентности 34%, частота гистерэктомий — 45%; при высоком риске — выживаемость составила 55%, частота резистентности — 62%. Внедрение в клиническую практику НМИЦ онкологии современных режимов химиотерапии впервые позволило достичь 100% излечения больных с низким риском резистентности I-III стадией болезни только с помощью лекарственной терапии и излечения 92% больных с высоким риском резистентности ТО[18].

По результатам нашего исследования ошибки химиотерапии в лечении злокачественных трофобластических опухолей в региональных центрах составили 96% наблюдений. Нестандартная химиотерапия в региональных центрах

проводилась в 2 раза чаще, чем стандартная (68% и 32% соответственно). Вместе с тем проведение стандартной химиотерапии сопровождалось нарушением режима в виде неадекватности (редукции) доз, нарушения режима, удлинения интервалов между курсами в 88% наблюдений. Подобный подход позволил излечить только 32% пациенток в условиях регионов. В 62% ( $p < 0,0001$ ) наблюдений в результате резистентности опухоли к устаревшим или неадекватным «стандартным» режимам химиотерапии заболевание прогрессировало, в 10% ( $p < 0,05$ ) установлен рецидив заболевания. В этих наблюдениях возникла необходимость лечения в специализированном учреждении. Итогом грубых ошибок химиотерапии в региональных центрах явилась гибель 11% пациенток.

Согласно литературным источникам, опыт применения стандартных режимов химиотерапии в специализированных трофобластических центрах продемонстрировал частоту резистентности опухоли не более 15%, даже при наличии отдалённых метастазов [19; 42; 58; 102; 113; 115]. Частота резистентности опухоли к нестандартным (устаревшим) режимам и неадекватным «стандартным» режимам химиотерапии, используемым для лечения ЗТО в региональных центрах, составила 62% ( $p < 0,0001$ ), что в 4 раза выше резистентности при стандартном подходе.

Таким образом, можно заключить, что независимо от стадии заболевания и риска резистентности опухоли, исход ЗТО зависит от выбора метода лечения.

Следующее клиническое наблюдение демонстрирует не только необходимость в адекватном стандартном режиме химиотерапии, но и важность проведения профилактических курсов.

### ***Клиническое наблюдение***

*Больная 29 лет поступила в гинекологическое отделение НМИЦ онкологии с диагнозом: злокачественное новообразование плаценты. Трофобластическая опухоль матки. Состояние после химиотерапии (в другом лечебном учреждении). Рецидив опухоли. Из анамнеза заболевания: по поводу пузырьного заноса*

*выполнена вакуум-аспирация полости матки. Наблюдалась. Спустя 4 месяца отмечен рост титра хорионического гонадотропина. Выполнено выскабливание полости матки и диагностирована хориокарцинома. В онкодиспансере по месту жительства проведено 6 курсов химиотерапии в режиме ЕМА-СО с полным эффектом до нормализации титра ХГ, профилактические курсы не проведены. Больная выписана под наблюдение участкового онколога. Спустя полтора года у больной отмечен рост титра ХГ, наличие опухолевого образования в полости матки, на основании чего установлен рецидив заболевания и пациентка направлена на лечение в специализированное отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.*

В обсуждении данного наблюдения следует указать на грубое пренебрежение одним из стандартов терапии ЗТО, а именно консолидирующими курсами химиотерапии. Подобная ошибка неизбежно привела к возврату злокачественного заболевания и необходимости повторного проведения высокодозной токсической комбинированной химиотерапии, что с каждым разом снижает шансы на выздоровление.

63% пациенток с прогрессированием заболевания выехали на лечение за пределы регионов, 59% госпитализированы в специализированное отделение РОНЦ. 78% больных на момент поступления в НМИЦ онкологии имели высокий риск резистентности опухоли и нуждались в комбинированной высокодозной химиотерапии в результате диагностических и лечебно-тактических ошибок, допущенных в региональных клиниках. Согласно анализу методов и результатов коррекции лечения II группы больных в гинекологическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина излечить удалось 100% больных с ЗТО низкого риска резистентности и 83% высокого риска. При этом резистентность опухоли составила 24% ( $p < 0,05$ ), что в 2 раза выше резистентности при своевременной диагностике и стандартизированном лечении. Необходимость в проведении альтернативных режимов ХТ возникла в 29% наблюдений, поисковых

(экспериментальных) режимов в 8%. В 11% наблюдений проведена смена от 3 до 8 режимов ХТ.

В 22% наблюдений госпитализация в НМИЦ онкологии, а значит и адекватная стандартная химиотерапия проведены спустя 1 год после манифестации заболевания. В результате 1/3 из этих наблюдений завершились летальным исходом. Сравнивая отдалённые результаты лечения больных, длительность анамнеза которых была менее 12 месяцев с результатами лечения больных с анамнезом заболевания более 12 месяцев, оказалось, что летальность в последней группе в 4,4 раза выше.

Хирургическое лечение при резистентности опухолевых очагов к стандартным и альтернативным режимам химиотерапии выполнено в 21% наблюдений. Необходимость в гистерэктомии возникла в 9% ( $p < 0,05$ ), что в 3 раза выше, чем в группе с изначально верной тактикой.

Летальный исход после коррекции лечения в группе НМИЦ составил 13% ( $p < 0,001$ ), что в 4,3 раза выше летальности при ранней диагностике и стандартном лечении.

Таким образом, несмотря на успехи современной онкологии в лечении ЗТО, даже специализированные трофобластические центры не в силах достичь высоких результатов излечения и сохранения фертильности у пациенток с прогрессированием заболевания, возникшем на фоне поздней диагностики и лечения устаревшими методами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трофобластические опухоли составляют 1% от онкогинекологических опухолей и поражают женщин преимущественно репродуктивного возраста. Это уникальные в биологическом поведении и клинических проявлениях опухоли, характеризующиеся высокой злокачественностью, быстрым распространённым метастазированием и при этом — высокой частотой излечения с помощью химиотерапии даже при наличии отдалённых метастазов. После излечения сохраняется репродуктивная функция у абсолютного большинства женщин [19].

На современном этапе диагностика и лечение трофобластических опухолей стандартизованы. Многолетний мировой опыт планирования лечения с учётом риска возникновения резистентности опухоли по шкале ВОЗ показал превосходные результаты химиотерапии 1 линии, позволяющей достичь высокой выживаемости больных (100% с низким риском и 90% и более больных с высоким риском) [19]. Но вместе с тем, значительные успехи противоопухолевой медикаментозной терапии ТО не снижают важности хирургического удаления резистентных первичных очагов опухоли и солитарных метастазов, что нередко приводит к полной ремиссии у больных с крайне неблагоприятным прогнозом и позволяет сохранить им репродуктивную функцию [16; 45; 103; 122; 149].

Успехи, достигнутые в лечении больных с трофобластическими опухолями, являются примером будущего онкологии, так как уже сегодня принципиально решены актуальные проблемы диагностики и терапии этого заболевания [3].

Но, к сожалению, до сих пор имеет место поздняя диагностика болезни; по-прежнему распространена гистерэктомия в лечении пациенток с ТО, но самое прогностически неблагоприятное — это неадекватная химиотерапия с применением устаревших режимов [17].

Очевидный прогресс химиотерапии у данной категории больных выдвигает проблему оптимизации данного вида лечения и внедрение такого стандарта в клиническую практику всех специализированных онкологических центров. ТО достаточно редкое заболевание среди всех злокачественных опухолей у женщин,

что является одной из причин низкого методического уровня обследования больных, как на уровне врачей акушеров-гинекологов, так и онкологов. Запоздалая диагностика трофобластической опухоли, проведённая неадекватная химиотерапия, несоблюдение современных алгоритмов диагностики и мониторинга в процессе лечения, способствуют возникновению резистентных форм опухоли и гибели потенциально излечимых больных [29; 30; 88]. Учитывая, что данным заболеванием страдают преимущественно молодые женщины в период репродуктивной активности, приоритетность проблемы становится очевидной [14; 113].

В нашей стране единственным центром по оптимизации диагностики и лечения ТО является гинекологическое отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Благодаря более чем 60- летнему успешному опыту работы отделения, женщины многих регионов России с трофобластической болезнью получили высококвалифицированную помощь. Но это лишь малая часть пациенток, имевшая возможность лечиться в специализированном учреждении.

В настоящее время в клинике накоплен достаточный опыт лечения, в том числе и диссеминированных форм ЗТО, как первичных больных, так и ранее неадекватно леченых в региональных медицинских центрах.

До обращения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина у каждой третьей больной первичный диагноз был ошибочным, каждой четвёртой пациентке ранее проводилась нестандартная химиотерапия в других лечебных учреждениях. Каждая пятая больная подверглась каким-либо хирургическим вмешательствам, в том числе и гистерэктомии в репродуктивном возрасте. Предварительный анализ показал, прогноз больных, подвергшихся нестандартному лечению до обращения в НМИЦ онкологии, оказался крайне неблагоприятным [17; 21].

Статистика результатов лечения ЗТО в регионах нашей страны свидетельствует о колоссальном количестве диагностических и лечебно-тактических ошибок при данной патологии. Поэтому одной из частных задач нашего исследования явился анализ частоты и структуры диагностических и

тактических ошибок, допущенных в региональных медицинских учреждениях, а также оценка их влияния на результаты лечения и прогноз заболевания.

Мировой опыт трофобластических центров показал, что специализированный подход обеспечивает достаточно высокий уровень выживаемости больных ЗТО при минимальной хирургической активности.

Мы решили продемонстрировать ситуацию в регионах нашей страны свидетельствующую о том, что назрела острая необходимость внедрения опыта ведущего трофобластического центра РФ в региональные онкологические службы, адаптации стандартизованных подходов к возможностям регионов и налаженной взаимной связи с ведущим в России центром по лечению трофобластических опухолей.

Поэтому в задачи нашего исследования входила разработка научно-обоснованных рекомендаций по оптимизации ранней диагностики и лечению больных злокачественными трофобластическими опухолями для региональных учреждений онкологического профиля на примере онкологического диспансера Республики Дагестан. А также разработка практических рекомендаций по организации работы Регионального Северо-Кавказского трофобластического центра на территории республики Дагестан, как региона с самой высокой фертильностью.

Неудовлетворительные результаты лечения, увеличение числа больных с диссеминированными формами и, как следствие, ухудшение прогноза заболевания послужили основанием для выполнения настоящей работы с целью улучшения результатов диагностики и лечения ЗТО в условиях регионов.

### **Организация регионального трофобластического центра**

Онкология — гигантская многопрофильная дисциплина, которая имеет особый алгоритм организации, мониторинга и лечения.

В основе кризиса онкологической службы республики Дагестан (РД) лежит слабый социально-экономический статус, дефицит врачей клинических и

диагностических специальностей, отсутствие системного мультидисциплинарного онкологического подхода.

Разрозненные лечебно-профилактические учреждения, выполняющие роль онкологической службы в республике, осуществляют лишь программу — минимум и не отвечают современным требованиям лечения онкологических больных. Показатели пятилетней выживаемости в РД значительно ниже, чем в Российской Федерации, потому что хирургическое лечение не дополняется комплексной химиолучевой терапией, нет стандартных протоколов диагностики и лечения, адаптированных к возможностям региональных медицинских учреждений.

Во многих регионах весьма сложно получить высокоспециализированную помощь. Наши проблемы глубже, чем банальная нехватка денег.

Наиболее ярко ситуацию в здравоохранении регионов демонстрируют основные показатели результатов лечения трофобластических опухолей в онкологическом диспансере РД: излечено — 68%, что значительно ниже результата специализированных центров; летальность — 34%, что в 12 раз выше летальности в специализированном центре; резистентность опухоли к проводимой химиотерапии 34%, что в 2,8 раза выше резистентности при ранней диагностике и стандартном лечении; частота гистерэктомий — 62%, что в 21 раз выше частоты гистерэктомий при специализированном подходе.

Полученные результаты свидетельствуют о плачевном состоянии вопроса.

В основе лежит недостаточная компетентность врачей, неумение правильно обследовать и выявлять трофобластические опухоли на ранних сроках и адекватно реагировать на самые первые жалобы пациента, отсутствие стандартизированного лечения в практике онкологических учреждений.

Чтобы добиться прорыва в результатах лечения ЗТО в республике необходимо:

- совершенствовать работу онкологической и неонкологической служб региона;

- наладить преемственность между онкологами и гинекологами, с разбором ошибок, допущенных в диагностике и тактике ведения больных с ТО;
- повышать осведомлённость акушеров-гинекологов (персонала первого звена диагностического этапа) в течении локальных и метастатических форм трофобластических опухолей. Дополнить программу повышения квалификации врачей акушеров-гинекологов расширенным теоретическим материалом по трофобластическим опухолям с включением методических рекомендаций по ранней диагностике и разбора наглядных ошибок клинических диагнозов;
- создать на территории республики Дагестан специализированный трофобластический центр, как региональное подразделение единого трофобластического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

По завершению исследования нами была начата работа по формированию собственной концепции специализированного трофобластического центра, согласованной с общими направлениями развития здравоохранения. Стандартизация, в частности, подразумевает определение уровней диагностики и лечения. Многоуровневая система оказания медицинской помощи призвана обеспечить качество лечения и экономическую целесообразность стратегии обслуживания пациента. Первый уровень начинается с врача акушера-гинеколога, определяющего начальный этап диагностического поиска. Наличие ЗТО превышает полномочия врача первого уровня, дообследование и лечение данной категории больных в компетенции онколога, специализирующегося на лечении ЗТО. В сферу ответственности онколога входят сложные методы обследования и специализированное лечение (химиотерапия), соответствующее мировым стандартам.

В настоящее время в нашей стране доступность высокоспециализированной медицинской помощи осуществляется через систему маршрутизации населения. По нашему мнению, учитывая редкость трофобластических опухолей, целесообразно создание единого специализированного трофобластического

центра Северо-Кавказского федерального округа (СКФО), в составе которого 7 субъектов Российской Федерации. На сегодняшний день СКФО занимает 1-е место в стране по показателям рождаемости и одним из лидирующих регионов является Республика Дагестан. Данным фактом продиктовано создание единого тробластического центра на территории Дагестана.

С целью совершенствования медицинской помощи женщинам с ЗТО необходимо максимально приблизить работу центра к федеральным нормативам с учётом территориальных особенностей и разработать схемы маршрутизации.

Помимо организации центра как структурной единицы, важным вопросом является подготовка медицинских кадров, основой практической деятельности которых будет внедрение стандартизированных алгоритмов диагностики и лечения ЗТО на территории СКФО. В настоящее время подобную профессиональную подготовку возможно получить только в условиях специализированного по лечению ЗТО отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

В последнее время в России активно развивается региональная сеть телемедицины. По нашему мнению телемедицина является уникальным комплексным решением для регионального тробластического центра, позволяющая расширить спектр и повысить качество медицинской помощи женщинам, проживающим в удалении от федерального центра. Здесь также в качестве референтного учреждения выступает отделение комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, обладающее более чем 60-летним опытом успешного лечения ЗТО. Посредством телемедицины, региональный тробластический центр получит возможность консультации пациентов в РОНЦ, ведения единой электронной истории болезни, автоматизированную обработку результатов лабораторно-инструментальных исследований, включая экспертную морфологическую оценку, то есть получения компетентного «второго мнения» (second opinion) путём удалённого межрегионального консультирования.

Основной целью данного проекта является интеграция в единое целое разрозненной информации о больных с трофобластическими опухолями на территории СКФО, получение пациентками высококвалифицированной медицинской помощи, что позволит приблизить результаты лечения ЗТО в Республике Дагестан к результатам специализированных трофобластических центров.

## ВЫВОДЫ

1. Частота диагностических ошибок в РОД составила 36% наблюдений. В структуре преобладали ошибки клинико-anamnestического диагноза (36%), морфологические ошибки (24%). Установлена неоспоримая связь диагностических ошибок с тактическими, в структуре которых: отсутствие мониторинга ХГ после удаления пузырного заноса или патологической беременности (72%), отсутствие морфологического исследования удалённых тканей (21%), неполное инструментальное обследование (34%).

2. Чрезвычайно высокий уровень (62%) гистерэктомий у молодых женщин в РОД РД, как способа лечения ЗТО, применение нестандартных режимов химиотерапии (79%), отсутствие оценки риска резистентности опухоли до начала химиотерапии (81%) полностью противоречат современной концепции лечения ЗТО.

3. Установлена высокая частота диагностических и тактических ошибок в других регионах РФ: каждый третий морфологический диагноз — ошибочный, отсутствие мониторинга титра хорионического гонадотропина на диагностическом этапе в 44%, хирургические вмешательства до начала стандартной химиотерапии выполнены в 49% наблюдений (общая частота хирургических вмешательств в группе — 60%).

4. Низкий методический уровень в разделе лечения и мониторинга ЗТО (68% нестандартных режимов химиотерапии, в 90% отсутствие консолидирующих курсов химиотерапии, отсутствие мониторинга хорионического гонадотропина во время лечения — 22%) в региональных клиниках способствовал в 90% наблюдений прогрессированию заболевания и в 10% — рецидивированию ( $p < 0,05$ ).

5. Установлен высокий уровень хирургической активности в региональных клиниках РФ 63% ( $p < 0,00001$ ), что достоверно привело к прогрессированию заболевания у 2/3 больных. Резистентность опухоли к

стандартной химиотерапии 1 линии после хирургического вмешательства установлена в 69%. Летальность составила 11%.

6. Комбинированное лечение больных с ЗТО в региональных клиниках РФ с включением нестандартных или неадекватных режимов химиотерапии привело к резистентности опухоли в 62% наблюдений ( $p < 0,0001$ ), рецидивам в 10% наблюдений ( $p < 0,05$ ).

7. Лечебно-тактические ошибки, допущенные в региональных клиниках, привели к высокой частоте резистентности опухоли к стандартным режимам химиотерапии при коррекции лечения в НМИЦ онкологии (24%) ( $p < 0,05$ ), необходимости выполнения хирургических вмешательств (21%) ( $p < 0,01$ ), гистерэктомий (9%) ( $p < 0,05$ ).

8. Высокий уровень летальности (22%) ( $p < 0,001$ ) свидетельствует о критическом состоянии здравоохранения республики Дагестан в разделе трофобластических опухолей и требует срочной реорганизации медицинской помощи в регионе высокой рождаемости, предполагающей создание специализированного регионального центра по диагностике и лечению трофобластической болезни.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АФП	— альфафетопротеин
ВОЗ	— всемирная организация здравоохранения
ДМК	— дисфункциональное маточное кровотечение
ЗТО	— злокачественные трофобластические опухоли
ИПЗ	— инвазивный пузырный занос
ИП	— индекс пульсации
КТ	— компьютерная томография
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НМИЦ	— национальный медицинский исследовательский центр
ПЗ	— пузырный занос
ПЛ	— плацентарный лактоген
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
РОД	— республиканский онкологический диспансер
РД	— Республика Дагестан
СД	— суммарная доза
СКФО	— северо-кавказский федеральный округ
ТБ	— трофобластическая болезнь
ТОПЛ	— трофобластическая опухоль плацентарного ложа
ТО	— трофобластическая опухоль
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ХК	— хориокарцинома
ХГ	— хорионический гонадотропин
ХТ	— химиотерапия
ЦДК	— цветное доплеровское картирование
ЦНС	— центральная нервная система
ЭТО	— эпителиоидная трофобластическая опухоль

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бахидзе, Е.В. Эпидемиология трофобластической болезни. Классификация и прогностические факторы. Принципы диагностики / Е.В. Бахидзе // Практическая онкология. — 2008. — Т.9, № 3. — С. 137-144.
2. Бенедиктов, И.И. Опухоли матки. Ошибки в гинекологической практике / И.И. Бенедиктов. — Свердловск, 1973. — С. 257-258.
3. Бохман, Я.В. Трофобластические опухоли: Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. — М.: «МЕДпресс информ», 2009. — 425 с.
4. Буланов, М.Н. Трофобластическая болезнь / М.Н. Буланов // Ультразвуковая гинекология. — 2011. — Т. 3. — С. 205-218.
5. Вишневская Е.Е. Трофобластические опухоли / Е.Е. Вишневская, Я.В. Бохман // Ошибки в онкогинекологической практике. — 2002. — С. 76-102.
6. Вишневская, Е.Е. Трофобластические опухоли [Электронный ресурс] / Е.Е. Вишневская // МедВестник. — 2008. — Режим доступа: [http://www.medvestnik.by/ru/sovremennii\\_podход/view/trofoblasticheskie-opuholi-5353-2008/](http://www.medvestnik.by/ru/sovremennii_podход/view/trofoblasticheskie-opuholi-5353-2008/).
7. Гасанбекова, З.А. Опыт республиканского онкологического диспансера в лечении злокачественных трофобластических опухолей: пути совершенствования / З.А. Гасанбекова, С.А. Алиев, Л.А. Мещерякова, В.В. Кузнецов // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2014. — № 2. — С. 73-78.
8. Гасанбекова, З.А. Диагностика и лечение злокачественной трофобластической опухоли: ошибки, опасности, осложнения (обзор литературы) / З.А. Гасанбекова, С.А. Алиев, Л.А. Мещерякова, В.В. Кузнецов // Современная онкология. — 2017. — Т. 19, №3. — С. 35-41.
9. Гилязудинова, Э.Ш. Диагностические ошибки при опухолях матки и придатков / Э.Ш. Гилязудинова, Л.Д. Парник // Ошибки при распознавании и осложнения при лечении опухолей груди и живота / под ред. Ю.А. Ратнера. — Казань: Книжное изд-во, 1975. — 392 с.

10. Григорова, Т.М. Трофобластическая болезнь / Т.М. Григорова. — М.: Медицина, 1985. — 156 с.
11. Грицман, Ю.А. Диагностические и тактические ошибки в онкологии / Ю.А. Грицман. — М.: Медицина, 1981. — 176 с.
12. Давыдов, М.И. Онкология: Национальное руководство / М.И. Давыдов., В.И. Чиссов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 256 с.
13. Косенко, И.А. Трофобластические опухоли беременности / И.А. Косенко. // Практическая онкогинекология. — Минск: Новое знание, 2003. — С. 130-137.
14. Козаченко, В.П. Диагностика и лечение трофобластических опухолей матки / В.П. Козаченко, Б.О. Толокнов, В.Ф. Савинова, Т.М. Григорова // Вопросы онкологии. — 1982. — № 5. — С. 97-103.
15. Мещеряков, А.А. Лечение резистентных трофобластических опухолей / А.А. Мещеряков // Практическая онкология. — 2008. — Т.9, № 3. — С.171-178.
16. Мещерякова, Л.А. Трофобластические опухоли: возможности хирургического лечения / Л.А. Мещерякова, В.П. Козаченко // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. — 2003. — № 4. — С. 36-42.
17. Мещерякова, Л.А. Трофобластическая болезнь: ошибки в диагностике и прогноз / Л.А. Мещерякова, В.П. Козаченко, М.А. Чекалова и др. // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 4. — С. 50-55.
18. Мещерякова, Л.А. Злокачественные трофобластические опухоли: современная диагностика, лечение и прогноз: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / Мещерякова Людмила Александровна. — М., 2005. — 313 с.
19. Мещерякова, Л.А. Стандартное лечение трофобластической болезни / Л.А. Мещерякова // Практическая онкология. — 2008. — Т. 9, № 3. — С. 160-170.
20. Мещерякова Л.А. Трофобластические опухоли. Лекции по онкогинекологии / Л.А. Мещерякова; под ред. М.И. Давыдова, В.В. Кузнецова. — М.: Медпресс-информ, 2009. — С. 330-347.

21. Мещерякова, Л.А. Хирургические вмешательства у больных злокачественными трофобластическими опухолями до начала стандартной терапии / Л.А. Мещерякова, В.В. Кузнецов, В.П. Козаченко и др. // Тезисы II Конференции Общества специалистов онкологов по опухолям органов репродуктивной системы. — М., 2012. — С. 46.

22. Мещерякова, Л.А. Трофобластическая болезнь / Л.А. Мещерякова // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2014. — № 4. — С. 75-82.

23. Мещерякова, Л.А. Трофобластическая болезнь / Л.А. Мещерякова, В.П. Козаченко, В.В. Кузнецов // Клиническая онкогинекология. — 2016. — С. 324-367.

24. Ожиганова, И.Н. Неопухолевая патология эндометрия. Эндометрий при беременности, воспалении и контрацепции / И.Н. Ожиганова // Библиотека патологоанатома. — Вып. 83. — СПб.: ВВМ, 2007. — 51 с.

25. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — 632 с.

26. Тихоновская, М.Н. Персистирующие трофобластические опухоли (диагностика и лечение): дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Тихоновская Мария Николаевна. — М., 2015. — 166 с.

27. Толокнов, Б.О. Современная комплексная диагностика и лечение больных хориокарциномой матки / Б.О. Толокнов // Современная онкология. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 49-50.

28. Тохунц, К.А. Диагностика инвазивной трофобластической неоплазии с помощью трехмерной сонографии. Клинический случай / К.А. Тохунц // SonoAce Ultrason. — 2013. — № 25. — С. 46-48.

29. Шалекенов, К.К. Факторы прогноза у больных хориокарциномой матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Шалекенов Куандык Калмырзаевич. — М., 1990. — 111 с.

30. Чекалова, М.А. Ультразвуковая диагностика злокачественных заболеваний тела матки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14, 14.00.19 / Чекалова Марина Альбертовна. — М., 1999. — 232 с.
31. Чекалова, М.А. Ультразвуковая диагностика в онкогинекологии / М.А. Чекалова, В.М. Зуев. — М.: Русский врач, 2004. — 91 с.
32. Чиссов, В.И. Ошибки в клинической онкологии / В.И. Чиссов, А.Х. Трахтенберг. — М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. — С. 10-27.
33. Agarwal, R. Doppler Ultrasonography of the Uterine Artery and the Response to Chemotherapy in Patients with gestational trophoblastic tumors / R. Agarwal, S. Strickland, A. McNeish et al. // *Clinical. Cancer Res.* — 2002. — N 8. — P. 1142.
34. Agarwal, R. Uterine arteria pulsatility index improves predictor of methotrexate resistance in gestational trophoblastic neoplasia / R. Agarwal, V. Harding, D. Short et al. // *British. J. Cancer.* — 2012. — Vol. 106, N 6. — P. 1089-1094.
35. Alen, C.D. Radiology of gestational trophoblastic neoplasia / C.D. Alen, A.K. Lim, M.J. Seckl et al. // *Clinical Radiology.* — 2006. — Vol. 61, N 4. — P. 301-313.
36. Alifrangis, C. Role of thoracotomy and metastatectomy in gestational trophoblastic neoplasia: a single center experience / C. Alifrangis, M.J. Wikinson, D.C. Stefanou et al. // *J. Reprod. Med.* — 2012. — Vol. 57, N 7-8. — P. 350-358.
37. Alifrangis, C. EMA/CO for of high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis / C. Alifrangis, R. Agarwal, D. Short et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 31, N 2. — P. 280-286.
38. Alazzam, M. First line chemotherapy in low risk gestational trophoblastic neoplasia / M. Alazzam, J. Tidy, B.W. Hancock et al. // *Cochrane Database System Rev.* — 2009. — Vol. 21, N 1. — P. 7102.
39. Alazzam, M. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia / M. Alazzam, J. Tidy, R. Osborne et al. // *Cochrane Database*

Syst. Rev. — 2012. — Vol. 12. — P. CD008891. doi: 10.1002/14651858.CD008891.pub2.

40. Altieri, A. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic disease / A. Altieri, S. Franceschi, J. Ferlay et al. // *Lancet Oncol.* — 2003. — Vol. 4, N 11. — P. 670-678.

41. Altman, A.D. Maternal age-related rates of gestational trophoblastic disease / A.D. Altman, B. Bentley, S. Murray et al. // *Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 112, N 2. (P.1). — P. 244-250.

42. Ayas, S. Placental site trophoblastic tumour with multiple metastases and complete response to salvage BEP regimen: a case report and review of the literature / S. Ayas, A. Gurbuz, A. Karateke et al. // *Med. Oncol.* — 2009. — Vol. 26. — P. 96-100. doi:10.1007/s12032-008-9076-9.

43. Baergen, R.N. Placental site trophoblastic tumour: a study of 55 cases review of the literature emphasizing factors of prognostic significance / R.N. Baergen, J.L. Rutgers, R.H. Young et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 100. — P. 511-520. doi:10.10/j.ygyno.2005.08.058.

44. Baycin Hizal, D. Glycoproteomic and glycomic databases / D. Baycin Hizal, D. Wolozny, J. Colao et al. // *Clin. Proteomics.* — 2014. — Vol. 11, N 1. — P. 15. doi: 10.1186/1559-0275-11-15.

45. Behtash, N. Successful pregnancy after localized resection of perforated uterus in choriocarcinoma and a literature review / N. Behtash, S. Ansari, F. Sarvi // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2006. — Vol. 16, Supp. 1. — P. 445-448.

46. Berkowitz, R.S. Current management of gestational trophoblastic disease / R.S. Berkowitz, D.P. Goldstein // *Gynecol. Oncol.* — 2009. — Vol. 112, N 3. — P. 654-662.

47. Betel, C. Sonographic diagnosis of gestational trophoblastic disease and comparison with retained products of conception / C. Betel, M. Atri, M. Khanifa et al. // *J. Ultrasound Med.* — 2006. — Vol. 25, N 8. — P. 985-993.

48. Benigno, B.B. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support as salvage therapy in gestational trophoblastic disease / B.B. Benigno //

Int. J. Gynecol. Cancer. — 2013. — Vol. 23, N 7. — P. 1331-1333. doi:10.1097/IGC.0b013e3182a017fc.

49. Bianconi, M. Successful salvage of a relapsed high-risk gestational trophoblastic neoplasia patient using capecitabine / M. Bianconi, G. Jankilevich, S. Otero et al. // *Ginecol. Oncol.* — 2007. — Vol. 106, N 1. — P. 268-271.

50. Birken, S. Immunochemical measurement of early pregnancy isoforms of HCG: potential applications to fertility research, prenatal diagnosis, and cancer / S. Birken, G. Kovalevskaya, J. O'Connor // *Arch. Med. Res.* — 2002. — Vol. 32, N 6. — P. 635-643.

51. Biscaro, A. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia / A. Biscaro, A. Braga, R.S. Berkowitz // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* — 2015. — Vol. 37, N 1. — P. 42-51.

52. Braga, A. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers. Results after 12 years since International FIGO 2000 consensus / A. Braga, E.M. Uberti, M.C. Fajardo et al. // *J. Reprod. Med.* — 2014. — Vol. 59, N 5-6. — P. 241-247.

53. Boufettal, H. Complete hydatidiform mole in Morocco: epidemiological and clinical study / H. Boufettal, P. Coullin, S. Mahdaoui et al. // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* — 2011. — Vol. 40, N 5. — P. 419-429. doi:10.1016/j.jgyn.2011.02.008.

54. Buza, N. Immunohistochemistry and other ancillary techniques in the diagnosis of gestational trophoblastic disease / N. Buza, P. Hui // *Semin. Diagn. Pathol.* — 2014. — Vol. 31, N 3. — P. 223-232. doi: 10.1053/j.semdp.2014.03.004. Epub 2014 Apr 10.

55. Cavoretto, P. Transvaginal ultrasound predict delayed response to chemotherapy and drug resistance in Stage 1 lowrisk trophoblastic neoplasia / P. Cavoretto, C. Gentile, G. Mangili et al. // *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* — 2012. — Vol. 40, N 1. — P. 99-105.

56. Cole, L.A. Gestational trophoblastic disease: 3. Human chorionic gonadotropin-free beta-subunit, a reliable marker of placental site trophoblastic

tumors / L.A. Cole, S.A. Kbanlian, C.Y. Muller et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 102, N 2. — P. 160-164.

57. McConnell, T.G. Complete hydatidiform mole with retained maternal chromosomes 6 and 11 / T.G. McConnell, A. Norris-Kirby, J.M. Hagenkord et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2009. — Vol. 33, N 9. — P. 1409-1415.

58. Chauhan, A. High-risk gestational trophoblastic neoplasia at Gujarat Cancer and Research institute: thirteen years of experience / A. Chauhan, K. Dave, A. Desai et al. // *J. Reprod. Med.* — 2010. — Vol. 55. — P. 333-340.

59. Chapman-Davis, E. Treatment of nonmetastatic and metastatic low-risk gestational trophoblastic neoplasia / E. Chapman-Davis, A.V. Hoekstra, J.C. Schink, J.R. Lurain // *Gynecol. Oncol.* — 2012. — Vol. 125, N 3. — P. 572-575. doi:10.1016/j.ygyno.2012.03.039.

60. Chen, Y. Clinical features of 17 cases of placental site trophoblastic tumor / Y. Chen, X. Zhang, X. Xie // *Int. J. Gynecol. Obstet.* — 2011. — Vol. 115, N 2. — P. 204-205. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.06.008. Epub 2011 Sep 8.

61. Cheung, A.N. Pathology of gestational trophoblastic disease / A.N. Cheung // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 17. — P. 849-868.

62. Darby, S. Does chest CT matter in the staging of GTN? / S. Darby, I. Jolley, S. Pennington et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2009. — Vol. 112. — P. 155-160.

63. Davis, M.R. Epithelioid trophoblastic tumor: A single institution case series at the New England Trophoblastic Disease Center / M.R. Davis, B.E. Howitt, B.J. Quade et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2015. — Vol. 137, N 3. — P. 456-61.

64. Deng, L. Combination chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic tumour / L. Deng, X. Yan, J. Zhang et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — Vol. 15, N 2. — CD005196. doi: 10.1002/14651858.CD005196.pub3.

65. Deng, L. Combination chemotherapy for primary treatment of high-risk gestational trophoblastic tumour / L. Deng, X. Yan, J. Zhang et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — Vol. 1, N 2. — CD005196.

66. Drake, R.D. Gestational trophoblastic disease among Hispanic women: a 21-year hospital-based study / R.D. Drake, G.G. Rao, D.D. McIntire et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 103, N. 1. — P. 81-86.
67. Elvin, J.A. Complication of early pregnancy, including trophoblastic neoplasia: *Diagnostic Gynaecologic and Obstetric Pathology* / J.A. Elvin, Ch.P. Crum, D.R. Genest; Eds. Ch. P. Crum, R.L. — Kennet. Elsevier, 2006. — P. 995-1039.
68. El-Helw, L.M. Treatment of metastatic gestational trophoblastic neoplasia / L.M. El-Helw, B.W. Hancock // *Lancet Oncol.* — 2007. — Vol. 8, N 8. — P. 715-724.
69. Emoto, M. Clinical usefulness of contrast-enhanced colour Doppler ultrasonography in invasive and noninvasive gestational trophoblastic disease: a preliminary study / M. Emoto, R. Sadamori, T. Hachisuga et al. // *Reprod. Med.* — 2011. — Vol. 56, N 5-6. — P. 224-234.
70. Felmate, C.M. Placental site trophoblastic tumor: a 17 year experience at the New England Trophoblastic Disease Center / C.M. Felmate, D.R. Genest, L. Wise et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2001. — Vol. 82. — P. 415-419. doi:10.1006/gyno.20016265.
71. Felmate, C.M. Clinical characteristics of persistent gestational trophoblastic neoplasia after partial hydatid form molar pregnancy / C.M. Felmate, W.B. Growdon, A.J. Wonfberg et al. // *J. Report Med.* — 2006. — Vol. 51. — P. 902-906
72. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000 // *Int. J. Gynecol. Obstet.* — 2002. — Vol. 77, N 3. — P. 285-7.
73. Froeling, F.E. Gestational trophoblastic tumors / F.E. Froeling, J. Seckl // *Curr. Oncol. Rep.* — 2014. — Vol. 16. — P. 408.
74. Fowler, D.J. Histomorphometric features of hydatidiform moles in early pregnancy: relationship to detectability by ultrasound examination / D.J. Fowler, I. Lindsay, M.J. Seckl, N.J. Sebire // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 29. — P.76-80.
75. Garner, E.I. Significance of chest computed tomography findings in the evaluation and treatment of persistent gestational trophoblastic neoplasia / E.I. Garner, A. Garret, D.P. Goldstein et al. // *J. Reprod. Med.* — 2004. — Vol. 49. — P. 411-414.

76. Goldstein, D.P. Current management of gestational trophoblastic neoplasia / D.P. Goldstein, R.S. Berkowitz // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* — 2012. — Vol. 26, N 1. — P. 111-131.
77. Growdon, W.B. Evaluating methotrexate treatment in patients with low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia / W.B. Growdon, A.J. Wolfberg, D.P. Goldstein et al. // *Ginecol. Oncol.* — 2009. — Vol. 112. — P. 353-357.
78. McGrath, S. The management and outcome of women with post — hydatid form mole low-risk gestational trophoblastic neoplasia, but hCG levels in excess of 100.000 u/l (-1) / S. McGrath, D. Short, R. Harvey et al. // *Br. J. Cancer.* — 2010. — Vol. 102, N 5. — P. 810-814.
79. Hammond, C.B. The role of operation in the therapy of gestational trophoblastic disease / C.B. Hammond, J.C. Weed, J.L. Currie // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1980. — Vol. 136. — P. 844-858.
80. Hanahan, D. Hallmarks of cancer: the next generation / D. Hanahan, R.A. Weinberg // *Cell.* — 2011. — Vol. 144. — P. 646-674.
81. Hancock, B.W. Persistent gestational trophoblastic neoplasia after partial hydatid form molar incidence and outcome / B.W. Hancock, K. Nazir, J.E. Everard // *J. Report. Med.* — 2006. — Vol. 51. — P. 764-766.
82. Hassadia, A. Placental site trophoblastic tumor: clinical features and management / A. Hassadia, A. Gillespie, J. Tidy et al. // *Ginecol. Oncol.* — 2005. — Vol. 99. — P. 603-607. doi. 10.1016/j.ygyno.2005.06.054.
83. Hart, D.K. Гинекология. Иллюстрированное клиническое руководство / D.K. Hart, J. Norman; пер. с англ. под ред. В.Н. Прилепской. — М.: «Бином», 2009. — С. 365-373
84. Hextan, Y.S. Update on diagnosis and management of gestational trophoblastic disease / Hextan Y.S. Ngan, M.J. Seckl, R.S. Berkowitz et al. // *Int. J. Gynecol. Obstet. Oct.* — 2015. — Vol. 123. — P. 79-85.
85. Hoffner, L. The genetics of gestational trophoblastic disease: a rare complication of pregnancy / L. Hoffner, U. Surti // *Cancer Genet.* — 2012. — Vol. 205, N 3. — P. 63-77.

86. Hsieb, T.Y. Uterine choriocarcinoma accompanied by an extremely high human chorionic gonadotropin level and thyrotoxicosis / T.Y. Hsieb, K.F. Hsu, P.L. Kuo et al. // *J. Obstet. Gynecol. Res.* — 2008. — Vol. 34, N 2. — P. 274-278.
87. Hymen, D.M. Placental site trophoblastic tumor: analysis of presentation, treatment and outcome / D.M. Hymen, L. Bakios, G. Gualtiere et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2013. — Vol. 129, N 1. — P. 58-62.
88. Jones, W. Treatment of High-Risk gestational trophoblastic disease / W. Jones // *VII World Congress on GTD.* — Hong Kong, 1994. — Vol. 33, N 11. — 33 p.
89. Kani, K.K. Gestational trophoblastic disease: multimodality imaging assessment with special emphasis on spectrum of abnormalities and value of imaging in staging and management of disease / Kani K.K., Lee J.H., Dighe M. et al. // *Current Problems in Diagnostic Radiology.* — 2012. — Vol. 41, N 1. — P. 1-10.
90. Kuo, K. Epithelioid trophoblastic tumor of the broad ligament: a case report and review of literature / K. Kuo, M.J. Chen, M.C. Lin // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2004. — Vol. 28, N 3. — P. 405-409.
91. Kipp, B.R. Comparison of fluorescence in situ hybridization, p57 immunostaining, flow cytometry, and digital image analysis for diagnosing molar and non-molar products of conception / B.R. Kipp, R.P. Kettering, T.N. Oberg et al. // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2010. — Vol. 133, N 2. — P. 196-204.
92. Khoo, S. Analysis of risk factors for persistent gestational trophoblastic disease / S. Khoo, D. Baartz, M. Sidhu et al. // *Aust. N Z J. Obstet. Gynecol.* — 2009. — Vol. 49, N 6. — P. 657-659.
93. Khoo, S.K. Persistence and malignant sequelae of gestational trophoblastic disease: clinical presentation, diagnosis, treatment and outcome. / S.K. Khoo, M. Sidhu, D. Baartz et al. // *Aust. N Z J. Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 50, N 1. — P. 81-86.
94. Knez, J. Ultrasound imaging in the management of bleeding and pain in early pregnancy / J. Knez, A. Day, D. Jurkovic // *Best Pract. Clin. Obstet. Gynecol.* — 2014. — Vol. 28, N 5. — P. 621-636. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.04.003.

95. Kohorn, E.I. Worldwide survey of the results of treating gestational trophoblastic disease / E.I. Kohorn // *J. Reprod. Med.* — 2014. — Vol. 59, N 3-4. — P. 145-53.
96. Kyung, J.E. Role of surgical therapy in the management of gestational trophoblastic neoplasia / J.E. Kyung, S.C. Young et al. // *Obstet. Gynecol. Sci.* — 2015. — Vol. 58, N 4. — P. 277-283.
97. Lan, C. Placental site trophoblastic tumour: lymphatic spread and possible target markers / C. Lan, Y. Li, J. He et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2010. — Vol. 116. — P. 430-437. doi:10.1016/j.ygyno.2009.10.056.
98. Leiserowits, G.S. Treatment of placental site trophoblastic tumour with hysterotomy and uterine reconstruction / G.S. Leiserowits, M.J. Webb // *Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 88. — P. 696-699.
99. Lemer, J.P. Colour Doppler in diagnosis of trophoblastic disease / J.P. Lemer, A. Monteagudo // *Ultrasound Gynaecol.* — 2007. — P. 248-249.
100. Lim, A.K. Pelvis imaging in gestational trophoblastic neoplasia / A.K. Lim, D. Patel, N. Patel et al. // *J. Reprod. Med. Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 53, N 8. — P. 575-578.
101. Lim, A.K. Embolization of bleeding residual uterine vascular malformation in patients with treated gestational trophoblastic tumors / A.K. Lim, R. Agarwal, M.J. Seckl // *Radiol.* — 2002. — Vol. 222, N 3. — P. 640-644.
102. Lurain, J.R. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia / J.R. Lurain, J.C. Schink, B. Nejad // *Gynecol Oncol.* — 2005. — Vol. 97. — P. 618-623.
103. Lurain, J.R. Role of surgery in the management for high-risk gestational trophoblastic neoplasia / J.R. Lurain, D.K. Singh, J.C. Schink, I. John // *J. Reprod. Med.* — 2006. — Vol. 51, N 10. — P. 773-776.
104. Lurain, J.R. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole / J.R. Lurain // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 203, N 6. — P. 531-539.

105. Lurain, J.R. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia / J.R. Lurain // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 204, N 1. — P. 11-18.

106. Lurain, J.R. Importance of salvage therapy in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia / J.R. Lurain, J.C. Schink // *J. Reprod. Med.* — 2012. — Vol. 57, N 5-6. — P. 212-224.

107. Lyboi, C. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia / C. Lyboi, F.C. Sweep, R. Harvey et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2012. — Vol. 125, N 3. — P. 576-579.

108. Martonffy, A.I. First trimester complications / A.I. Martonffy, K. Rindfleisch, A.M. Lozeau et al. // *Prim. Care.* — 2012. — Vol. 39, N 1. — P. 71-82.

109. May, T. Current chemotherapeutic management of patients with gestational trophoblastic neoplasia / T. May, D.P. Goldstein, R.S. Berkowitz // *Chemotherapy Res. Pract.* — 2011. 806256. doi: 10.1155/2011/806256.

110. Medeiros, F. Intraplacental choriocarcinoma arising in a second trimester placenta with partial hydatid form mole / F. Medeiros, M.J. Callahan, J.A. Elvin et al. // *Int. J. Gynecol. Pathol.* — 2008. — Vol. 27. — P. 247-251.

111. Ng, T.Y. Diagnosis and management of gestational trophoblastic neoplasia / T.Y. Ng, L.C. Wong // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 83, N 6. — P. 893-903.

112. Neubauer, N.L. Brain metastasis in gestational trophoblastic neoplasia: an update / N.L. Neubauer, N. Latif, K. Kalakota et al. // *J. Reprod. Med.* — 2012. — Vol. 57, N 7-8. — P. 288-292.

113. Newlands, E.S. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumours refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumours / E.S. Newlands, P.J. Mulholland, L. Holden et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 854-859.

114. Newlands, E.S. Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors / E.S. Newlands, L. Holden, M.J. Seckl et al. // *J. Reprod. Med.* — 2002. — Vol. 47. — P. 465-471.

115. Ngan, H.Y. Trophoblastic disease / H.Y. Ngan, E.I. Kohorn, L.A. Kole et al. // *Int. J. Gynecol. Obstet.* — 2012. — Vol. 119, Suppl. 2. — P. 130-136. doi:10.1016/S0020-7292(12)60026-5.

116. Ngan, S. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease / S. Ngan, M.J. Seckl, R.S. Berkowitz et al. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2015. — Vol. 131, Suppl. 2. — P. 123-126.

117. Ngan, S. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update / S. Ngan, M.J. Seckl // *Curr. Opin. Oncol.* — 2007. — Vol. 19, N 5. — P. 486-491.

118. Numnum, T.M. Occult choriocarcinoma discovered by positron emission tomography/computed tomography imaging following a successful pregnancy / T.M. Numnum, C.A. Leath, J.M. Straughn et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2005. — Vol. 97. — P. 713-715. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.01.049.

119. Ohmaru, T. Placental site trophoblastic tumor (PSTT) with multiple metastases and extremely poor prognosis / T. Ohmaru, H. Yamakawa, S. Netsu et al. // *Int. J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 14, N 5. — P. 452-456.

120. Okumura, M. Sonographic appearance of gestational trophoblastic disease evolving into epithelioid trophoblastic tumour / M. Okumura, K. Fushida, W.W. Rezende et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 36. — P. 249-251.

121. Osborne, R.J. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a Gynecologic Oncology Group Study / R.J. Osborne, V. Filiaci, J.C. Schinc et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — Vol. 29, N 7. — P. 825-831. doi: 10.1200/JCO.2010.30.4386.

122. Rojas-Espaillet, L. Fertility sparing surgery for persistent gestational trophoblastic neoplasia in the myometrium: a case report / L. Rojas-Espaillet, K.L. Houck, E. Hernandez et al. // *J. Reprod. Med.* — 2007. — Vol. 52, N 5. — P.431-434.

123. Ray K, Iles. Direct Analysis of hCG $\beta$ cf Glycosylation in Normal and Aberrant Pregnancy by Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry / R.K. Iles, L.A. Cole. // *Int. J. Sci.* — 2014. — Vol. 15, N 6. — P. 10067-10082.

124. Numnum, T.M. Occult choriocarcinoma discovered by positron emission tomography/computed tomography imaging following a successful pregnancy / T.M. Numnum, C.A. Leath, J.M. Straughn Jr. et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2005. — Vol. 97, N 2. — P. 713-715. doi:10.1016/j.ygyno.2005.01.049.

125. Pandian, Z. Gestational choriocarcinoma: an unusual presentation with response to gemcitabine and surgery / Z. Pandian, M.J. Seckl, R. Smith et al. // *BJOG.* — 2004. — Vol. 111. — P. 382-384.

126. Pfeffer, P.E. Fertility-sparing partial hysterectomy for placental site trophoblastic tumour / P.E. Pfeffer, N.J. Sebire, I. Lindsay // *Lancet Oncol.* — 2007. — Vol. 8. — P. 744-746. doi:10.1016/S1470-2045(07)70243-7.

127. Papadopoulos, A.J. Twenty-five years clinical experience with placental site trophoblastic tumours / A.J. Papadopoulos, M. Foskett, M.J. Seckl et al. // *J. Reprod. Med.* — 2002. — Vol. 47, N 6. — P. 460-4.

128. Patel, S.M. Management of drug resistant gestational trophoblastic neoplasia / S.M. Patel, A. Desai // *J. Reprod. Med.* — 2010. — Vol. 55. — P. 296-300.

129. Piura, B. Placental site trophoblastic tumor: report of four cases and review of literature / B. Piura, A. Rabinovich, M. Meirovits et al. // *Int. Gynecol. Cancer.* — 2007. — Vol. 17, N 1. — P. 258-262.

130. Piura, E. Brain metastases from gestational trophoblastic neoplasia: review of pertinent literature / E. Piura, B. Piura // *Eur. J. Gynecol. Oncol.* — 2014. — Vol. 35, N 4. — P. 359-367.

131. Price, J.M. Screening for central nervous system disease in metastatic gestational trophoblastic neoplasia / J.M. Price, B.W. Hancock, J. Tidy et al. // *J. Reprod. Med.* — 2010. — Vol. 55, N 7-8. — P. 301-304.

132. Sebire, N.J. Current issues in the histopathology of gestational trophoblastic tumours / N.J. Sebire, I. Lindsay // *Fetal. Pediatr. Pathol.* — 2010. — Vol. 29, N 1. — P. 30-44.
133. Sebire N.J., Savage P.M., Seckl M.J. et al. Histopathological Features of bi-parental complete hydatid form moles in women with NLRP7 mutations // *Placenta.* — 2013. — Vol. 34, N 1. — P. 50-56.
134. Seckl, M.J. Gestational trophoblastic disease / M.J. Seckl, N.J. Sebire, R.S. Berkowitz // *Lancet.* — 2010. — Vol. 376. — P. 717-729.
135. Seckl, M.J. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Oxford journals Medicine and Health* / M.J. Seckl, N.J. Sedire, R.A. Fisher et al. // *Ann. Oncol.* — 2013. — Vol. 24, Suppl. 6. — P. 39-50. doi: 10.1093/annonc/mdt345.
136. Schmid, P. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study / P. Schmid, Y. Nagai, R. Agarwal et al. // *Lancet.* — 2009. — Vol. 374. — P. 48-55. doi:10.1016/S0140-6736(09)60618-8.
137. Shanbhogue, A.K. Gestational trophoblastic disease / A.K. Shanbhogue, N. Lalwani, C.O. Menias // *Radiol. Clin. Nort. Am.* — 2013. — Vol. 51, N 6. — P. 1023-1034.
138. Shen, X. Fertility-preserving treatment in young patients with placental site trophoblastic tumour / X. Shen, Y. Xiang, L. Guo, et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2012. — Vol. 2295. — P. 869-874. doi:10.1097/IGC. 0b013e31824a 1 bd6.
139. Shih, I.M. Ki-67 labelling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumour, and choriocarcinoma: a double immunohisto-chemicalstaining technique using Ki-67 and Mel-CAM antibodies / I.M. Shih, R.J. Kurman // *Hum. Pathol.* — 1998. — Vol. 29. — P. 27-33.
140. Shih, L.M. Power of the eternal youth: Nanog expression in the gestational choriocarcinoma / L.M. Shih, K.T. Kuo // *Am. J. Pathol.* — 2008. — Vol. 173. — P. 911- 914.

141. Sita-Lumsden, A. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumors following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009 / A. Sita-Lumsden, D. Short, I. Lindsay et al. // *Br. J. Cancer.* — 2012. — Vol. 107, N 11. — P. 1810-1814.

142. Sita-Lumsden, A. Uterine arteri pulsatility index improves predictor of methotrexate resistance in women with gestational trophoblastic neoplasia with FIGO score 5-6 / A. Sita-Lumsden, D. Short, R. Harvey et al. // *BJOG.* — 2013. — Vol. 120, 8. — P. 1012-1015.

143. Soma, H. P57Kip2 immunohistochemical expression and ultrastructural findings of gestational trophoblastic disease and related disorders / H. Soma, H. Osawa, T. Oguro et al. // *Med. Mol. Morphol.* — 2007. — Vol. 40, N 2. — P. 95-102.

144. Soper, J.T. Gestational trophoblastic disease / J.T. Soper // *Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 108, N 1. — P. 176-187.

145. Stevens, F.T. Gestational trophoblastic disorders: An Update in 2015 / F.T. Stevens, N. Katzorke, U. Kreimer et al. // *Geburtshilfe Frauenheilkunde.* — 2015. — Vol. 75, N 10. — P. 1043-1050.

146. Suzuka, K. Adjuvant hysterectomy in low-risk gestational trophoblastic disease / K. Suzuka, H. Matsui, Y. Litsuka et al. // *Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 97. — P. 431-434.

147. Taylor, F. The outcome of patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia treated with single agent intramuscular methotrexate and oral folic acid / F. Taylor, T. Grew, J. Everard et al. // *Eur J Cancer.* — 2013. — Vol. 49, N 15. — P. 3184-3190.

148. Tidy, J.A. Gestational trophoblastic disease: A study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy / J.A. Tidy, A.M. Gillespie, N. Bright et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 78, N 3 (Pt. 1). — P. 309-312.

149. Tjalma, W.A. The role of hysterotomy in the management of gestational trophoblastic neoplasia / W.A. Tjalma, J.B. Vermorken // *Int. J. Gynaecol. Cancer.* — 2006. — Vol. 16, N 2. — P. 882-883.

150. Van Trommel, N.E. The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: A retrospective cohort survey / N.E. Van Trommel, L.F. Massuger, R.H. Verheijen et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2005. — Vol. 99, N 1. — P. 6-13.

151. Van Trommel, N.E. Early identification of resistance to first — line single — agent methotrexate in patients with persistent trophoblastic disease / N.E. Van Trommel, L.F. Massuger, C.P. Schijf et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24. — P. 52-58.

152. Van Trommel, N.E. Early identification of persistent trophoblastic disease with serum hCG concentration ratios / N.E. Van Trommel, H. Ngo Duc, L.F. Massuger et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2008. — Vol.18, N 2. — P. 318-323.

153. Turan, T. Results with EMA/CO chemotherapy gestational trophoblastic neoplasia / T. Turan, O. Karacay, G. Tulunay et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2006. — Vol.16, N 3. — P. 1432-1438.

154. Wagner, B.J. From the archives of the AFIP. gestational trophoblastic disease: radiologic-pathologic correlation / B.J. Wagner, P.J. Woodward, G.E. Dickey // *Radiographics.* — 1996. — Vol. 16, N 1. — P. 131-148.

155. Wan Yu, Luk. A Fibroid or Cancer? A Rare Case of Mixed Choriocarcinoma and Epithelioid Trophoblastic Tumour / W.Y. Luk, M. Friedlander // *Case Report. Obstet. Gynecol.* — 2013. 492754. doi: 10.1155/2013/492754.

156. Wang, J. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE) / J. Wang, D. Short, N.J. Sebire et al. // *Ann. Oncol.* — 2008. — Vol. 19. — P. 1578-1583.

157. Wang, D. Placental site trophoblastic tumor with unusual presentation in the uterine cervix / D. Wang, Y. He, Y. Hu et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2010. — Vol. 148. — P. 96-101.

158. Wielsma, S. Persistent trophoblast disease following partial molar pregnancy / S. Wielsma, I. Kerkmeijer, R. Bekkers et al. // *Aust. N Z J. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 51. — P. 764-766.

159. Williams, D. Recurrent hydatidiform mole / D. Williams, V. Hodgetts, J. Gupta // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2010. — Vol. — 150, N 10. — P. 3-7. Epub 19 Feb 2010.

160. Wright, J.D. Placental site trophoblastic tumor presenting with a pneumothorax during pregnancy / J.D. Wright, M.A. Powell, N.S. Horowitz et al. // *Obstet. Gynecol.* — 2002 — Vol. 100, N 5 (Pt. 2). — P. 1141-1144. doi:10.1016/s0029-7844(02)02328-1.

161. Wuhrer, M. Glicomics using mass spectrometry / M. Wuhrer // *Glycoconj. J.* — 2013. — Vol. 30, N 1. — P. 11-22. doi: 10.1007/s10719-012-9376-3.

162. Yang, J. Recurrent gestational trophoblastic tumor: management and risk factors for recurrence / J. Yang, Y. Xiang, X. Wan, X. Yang // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 103, N 2. — P. 587-590.

163. Zhou, Y. Sonographic characteristic of placental site trophoblastic tumor / Y. Zhou, H. Lu, C. Yu et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol. 41, N 6. — P. 679-684. doi:10.1002/uog.12269.