

Опыт республиканского онкологического диспансера в лечении злокачественных трофобластических опухолей: пути совершенствования

З.А. Гасанбекова¹, С.А. Алиев², Л.А. Мещерякова³, В.В. Кузнецов³

¹ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер», Махачкала;

²кафедра онкологии с усовершенствованием врачей ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Махачкала;

³ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Зарема Абдулмеджидовна Гасанбекова gasanbekova73@mail.ru

В настоящей статье освещены актуальные проблемы диагностики, лечения и мониторинга трофобластических опухолей в региональных онкологических центрах. На примере гинекологического отделения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН – ведущего в нашей стране по проблемам трофобластических опухолей, показана необходимость внедрения в практику специализированных учреждений стандартизованных во всем мире режимов химиотерапии и органосохраняющих операций, позволяющих не только излечить молодых женщин, но и сохранить им репродуктивную функцию.

Ключевые слова: трофобластические опухоли, хориокарцинома, хорионический гонадотропин

The Republican Oncology Dispensary's experience in treating malignant trophoblastic tumors: ways of improvement

Z.A. Gasanbekova¹, S.A. Aliev², L.A. Meshcheryakova³, V.V. Kuznetsov³

¹Republican Oncology Dispensary, Makhachkala;

²Department of Oncology with Advanced Training, Dagestan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Makhachkala;

³N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

This paper covers the topical problems of the diagnosis, treatment, and monitoring of trophoblastic tumors at regional cancer centers. Using as an example the Department of Gynecology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, our country's leading institution dealing with the problems of trophoblastic tumors, the authors show that it is necessary to introduce international standardized chemotherapy regimens and organ-sparing operations, which are able not only to cure young women, but also to preserve their reproductive function, into the practice of specialized facilities.

Key words: trophoblastic tumors, choriocarcinoma, chorionic gonadotropin

Трофобластическая болезнь (ТБ) обобщает спектр различных заболеваний трофобласта: пузырный занос (полный и частичный), инвазивный пузырный занос, хориокарциному и плацентарные трофобластические опухоли. Трофобластические неоплазии (ТН) – термин, используемый для обозначения злокачественных форм ТБ, которые включают инвазивный пузырный занос, хориокарциному, трофобластическую опухоль плацентарного ложа и эпителиоидную трофобластическую опухоль [1]

В соответствии с последней гистологической классификацией опухолей тела матки ВОЗ (2003) [2] к гестационной (обусловленной беременностью) ТБ относятся новообразования, представленные в табл. 1.

Морфологический код указан в соответствии с Международной классификацией онкологических заболеваний, в которой биологическое поведение опухоли закодировано следующим образом: 0 – доброкачественные, 3 – злокачественные, 1 – пограничные.

Таблица 1. Международная гистологическая классификация ТБ (ВОЗ, 2003)

Гистологический тип	Морфологический код
Пузырный занос: а) полный; б) частичный	9100/0 9103/0
Пузырный занос: а) инвазивный; б) метастатический	9100/1 9100/1
Хориокарцинома	9100/3
Трофобластическая опухоль плацентарного ложа	9104/1
Эпителиоидная трофобластическая опухоль	9105/3

Клинические проявления ТБ к настоящему времени хорошо изучены. Широкое внедрение современных методов диагностики (определение сывороточного

уровня бета-хорионического гонадотропина (бета-ХГ), ультразвуковая компьютерная томография, иммуногистохимическое исследование, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) значительно улучшило возможности раннего выявления болезни и точной оценки распространения опухолевого процесса [3].

Критерии диагноза трофобластических новообразований после пузырного заноса, принятые FIGO в 2000 г.:

- плато или увеличение уровня бета-ХГ в сыворотке в 3 последовательных исследованиях в течение 2 нед (1-й, 7-й, 14-й дни);
- повышенный уровень ХГ через 6 и более месяцев после удаления пузырного заноса;
- гистологическая верификация опухоли.

Таким образом, самым ранним признаком развития злокачественной трофобластической опухоли (ЗТО) является увеличение сывороточного уровня бета-ХГ при динамическом контроле у пациенток с беременностью в анамнезе. Всем женщинам с различными нарушениями менструального цикла и беременностью в анамнезе следует определять сывороточный уровень ХГ. Молодым пациенткам с выявленными метастазами неясной этиологии необходимо исследовать сывороточный уровень ХГ [4].

Мониторинг титра бета-субъединицы ХГ в сыворотке крови имеет решающее значение как в оценке эффективности химиотерапии (ХТ), так и в диагностике резистентных форм заболевания.

Наиболее частыми причинами возникновения резистентности трофобластических опухолей считаются неадекватное планирование ХТ 1-й линии, нарушение режима стандартной ХТ (уменьшение дозы препаратов, увеличение интервалов между курсами, необоснованное сокращение продолжительности ХТ), необоснованная смена режимов ХТ, отказ от профилактических курсов ХТ и реже — биологические особенности опухоли [5, 6].

Критерии резистентности трофобластических опухолей к ХТ:

- плато или увеличение титра ХГ во время проведения ХТ в 3 последующих измерениях в течение 10 дней;
- увеличение титра ХГ в течение 3 мес после последнего курса ХТ в 3 последующих измерениях.

Увеличение размеров опухолевых очагов, обнаружение новых метастазов без повышения уровня ХГ не должно расцениваться как прогрессирование болезни [7].

Таким образом, бета-субъединица ХГ, являясь биологическим маркером функциональной активности трофобласта, играет роль основного диагностического критерия в дифференциальной диагностике между нормально протекающей беременностью и различными формами ТБ, между доброкачественным и злокачественным течением гестационных ТН.

Современная классификация ТН объединяет клиническое стадирование опухолевого процесса и шкалу факторов прогноза риска возникновения резистентности опухоли.

В настоящее время лечение ТН стандартизовано. Многолетний мировой опыт планирования лечения с учетом группы риска возникновения резистентности опухоли по шкале ВОЗ показал превосходные результаты ХТ 1-й линии, позволяющей достичь высокой выживаемости больных (100 % больных с низким риском и 90 % и более — с высоким) [4].

Однако часть больных не удается излечить при помощи ХТ 1-й линии в результате возникшей резистентности. В таких случаях на помощь приходят стандартные режимы 2-й линии. По-прежнему встречаются клинические наблюдения множественной лекарственной резистентности, имеющие наиболее неблагоприятный прогноз и высокую летальность. Поэтому на современном этапе основной проблемой клиницистов является разработка новых высокоэффективных и менее токсичных режимов ХТ резистентной опухоли, поиск путей снижения частоты резистентности ТН, основанных на изучении молекулярно-биологических особенностей трофобластических опухолей и стандартизации их лечения [8].

Несмотря на успех ХТ, одним из методов лечения трофобластических опухолей остается хирургический. Можно выделить следующие показания к хирургическому лечению:

- кровотечение из первичной опухоли или метастаза, угрожающее жизни больной;
- перфорация опухолью стенки матки;
- резистентность первичной опухоли (при неэффективности стандартной ХТ 1-й и 2-й линий и отсутствии отдаленных метастазов);
- резистентность метастазов опухоли (при отсутствии первичной опухоли и возможности одномоментного удаления всех резистентных очагов опухоли).

Единогласны мнения специалистов о важности хирургического удаления резистентных первичных очагов опухоли и солитарных метастазов, что нередко приводит к полной ремиссии у больных с крайне неблагоприятным прогнозом. Успешные органосохраняющие операции позволяют излечить больных с резистентной опухолью матки, сохранив им репродуктивную функцию [9–14].

На современном этапе, после пересмотра клиницистами значения хирургического метода лечения больных ЗТО, ведущие онкологические центры в 97 % случаев достигают высокой эффективности лечения при помощи ХТ и лишь в 3 % случаев больным выполняется гистерэктомия, исключительно в экстренных ситуациях, так как показания к хирургическому вмешательству при ЗТО значительно сузились. В нашей стране таким центром является гинекологическое от-

деление ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, где успешно проводится лечение ЗТО, в том числе их резистентных форм, благодаря разработке и внедрению современных алгоритмов диагностики и лечения, органосохраняющих операций и дальнейшего мониторинга.

В нашей стране и в настоящее время существуют регионы, где в медицинских центрах имеет место поздняя диагностика ЗТО, как на уровне специалистов первичного звена (акушеров-гинекологов), так и онкологов, связанная с низким методическим уровнем обследования больных. Эмпирический опыт экстренных операций, неадекватная ХТ с применением устаревших режимов, проводимых в региональных онкологических центрах без учета факторов риска резистентности, свидетельствуют о том, что эти методики в корне отличаются от «золотого стандарта», принятого в специализированных трофобластических центрах мира.

В качестве примера приводим анализ методов и результатов лечения больных ЗТО в одном из региональных онкологических центров нашей страны.

Цель исследования — оптимизация лечения больных ЗТО в регионах путем этапного сравнительного анализа материалов Республиканского онкологического диспансера (РОД) (г. Махачкала) с клиническими данными ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Материалы и методы

Ретроспективно изучена медицинская документация: сведения о пациентках с установленным диагнозом «хориокарцинома», демографические, клинико-патологические, морфологические данные, информация о мониторинге, лечении и исходах заболевания. Учитывались возраст пациентки на момент регистрации в базе данных, исход последней беременности и временной интервал, прошедший с момента ее завершения до постановки диагноза, уровень ХГ, локализация и количество метастазов, проводимое лечение (хирургическое вмешательство или ХТ).

В исследование включены пациентки ($n = 40$), получившие лечение по поводу трофобластической опухоли в хирургическом отделении онкогинекологии РОД за период с 1997 по 2011 г. Возраст больных варьировал от 19 до 55 лет; средний возраст составил $30 \pm 3,5$ года. В соответствии с классификацией FIGO (2000) распределение по стадиям было следующим: I стадия — 22 (55 %) пациентки, II стадия — 6 (15 %), III стадия — 12 (27,5 %), IV стадия не была установлена.

Исходом предшествующей беременности пузырный занос был у 16 (40 %) больных, аборт — у 19 (47,5 %), роды — у 5 (12,5 %).

Интервал от завершения последней беременности до манифестации заболевания варьировал от 1 мес до 5 лет.

На основании анализа полученных данных по шкале факторов ВОЗ (2000) степень риска развития резистентности опухоли в 29 (72,5 %) наблюдениях оценена как низкая, в 11 (27,5 %) — как высокая. Пересмотрено стадирование в соответствии с критериями объединенной классификации трофобластических новообразований FIGO и ВОЗ (2000).

Результаты

Первичное обследование и мониторинг в процессе и после лечения не осуществлялись стандартно. Определение маркера функциональной активности трофобласта — бета-субъединицы ХГ — осуществлялось при первичном обследовании и в процессе лечения у 22 (55 %) пациенток, из них частота мониторинга соответствовала стандартизованным нормам только в 5 (15,5 %) случаях. В 11 (27,5 %) наблюдениях титр ХГ не зафиксирован ни на одном этапе. До направления в РОД одной пациентке произведена трепанация черепа по поводу гемангиомы, но гистологического заключения нет.

Морфологическое подтверждение типа опухоли (хориокарцинома) получено в 34 (85 %) случаях. Образцы опухолей исследовались только классическим микроскопическим анализом без применения вспомогательных методик (иммуногистохимии). В 5 (15,5 %) случаях морфологическая верификация отсутствует и диагноз выставлен на основании лабораторно-инструментальных методов (табл. 2).

У 18 (45 %) больных при обследовании обнаружены метастазы: в легких — 7 (38,9 %) случаев, в параметрии — 3 (16,6 %), в стенке влагалища — 2 (11,1 %), в яичниках — 2 (11,1 %). В 4 (44,4 %) наблюдениях метастазы представлены двумя локализациями: в легкие и влагалище — 3 (16,6 %) случая, легкие и параметрий — 1 (5,6 %) (табл. 3).

У 19 (47,5 %) больных лечение в РОД начато с хирургического вмешательства, больные оперированы без предпринятой попытки проведения ХТ. Лишь в 6 (15 %) наблюдениях хирургическому лечению предшествовала ХТ (в 3 случаях — стандартные режимы ХТ I-й линии для низкого риска резистентности и в 3 — нестандартные режимы ХТ).

Таким образом, хирургическая активность составила 25 (62,5 %) наблюдений. Основным показанием послужило кровотечение в 20 (80 %) наблюдениях, перфорация матки опухолью — в 5 (20 %).

У 16 (40 %) больных объемом лечения стала экстирпация матки с придатками, у 8 (20 %) — надвлагалищная ампутация матки с придатками, у 1 (2,5 %) — надвлагалищная ампутация матки без придатков.

В 16 (64 %) случаях гистерэктомия с билатеральной тубовариоэктомией выполнена у женщин репродуктивного возраста. Ни в одном случае не выполнена органосохраняющая операция.

Таблица 2. Характеристика группы (n = 40)

Признак		Частота, n (%)
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	16 (40)
	Аборт	19 (47,5)
	Роды	5 (12,5)
	Эктопическая беременность	0
Стадия FIGO	I	22 (55)
	II	6 (15)
	III	12 (27,5)
	IV	0
Локализация опухоли	Матка	22 (55)
	Влагалище	2 (5)
	Параметрий	3 (7,5)
	Легкие	7 (17,5)
	Яичники	2 (5)
	Печень	0
	Легкие + параметрий	1 (2,5)
	Легкие + влагалище	3 (7,5)
	Головной мозг	0
Гистологическая верификация	Пузырный занос	1 (2,5)
	Хориокарцинома	34 (85)
	Без верификации	5 (12,5)
Предшествующее РОД лечение	Удаление первичной опухоли	4 (10)
	Удаление метастазов опухоли	0
	ХТ	0

Примечание. Средний возраст пациенток составил 30 ± 3,5 года.

В патологоанатомическом отделении ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН пересмотрены гистологические препараты удаленных в РОД тканей, результаты показали, что объектом гистерэктомии послужили в 2 случаях нарушенная трубная беременность, в 3 – частичный и полный пузырный занос, в 1 – остатки плодного яйца, в 2 – наличие децидуальной ткани, в 1 – синцитиальный эндометрит, в 1 – гладкомышечная ткань с некрозом. В остальных ис-

Таблица 3. Сочетанные локализации опухоли у больных группы сравнения (n = 18) при первичном обследовании в РОД

Сочетание нескольких локализаций опухоли	Частота, n (%)
Матка + легкие	7 (38,9)
Матка + влагалище + легкие	3 (16,7)
Матка + влагалище	2 (11,1)
Матка + параметрий	3 (16,7)
Матка + легкие + параметрий	1 (5,6)
Матка + яичники	2 (11)

следованиях хирургическое вмешательство было выполнено по поводу хориокарциномы.

Морфологические ошибки в 10 из 16 наблюдений повлекли не только необоснованные хирургические вмешательства с выполнением гистерэктомии молодым пациенткам, но и необоснованное проведение комбинированной ХТ потенциально здоровым женщинам.

В 39 (97,5 %) случаях на различных этапах лечения проведена ХТ: до и после операции 6 (15,4 %) пациенткам, только в послеоперационный период – 18 (46,2 %) и самостоятельная ХТ – 15 (38,4 %).

Проведенный анализ показал, что лечение больных планировалось без учета риска развития резистентности трофобластической опухоли. Только в 8 (20 %) случаях проведена стандартная ХТ 1-й линии больным с низким риском развития резистентности опухоли, представленная режимом метотрексат 50 мг, суммарная очаговая доза (СОД) 200 мг; лейковорин 6 мг, СОД 24 мг. Полная ремиссия достигнута в 5 (62,5 %) случаях, резистентность опухоли отмечена у 3 (37,5 %) больных. Все курсы проведены на послеоперационном этапе 4 (50 %) пациенткам.

Остальные пациентки (n = 31) получали нестандартные режимы ХТ (из них в 12 (38,7 %) наблюдениях за период лечения проведено по 2 режима):

- метотрексат + рубомицин + винбластин – 18 (58 %) больных;
- метотрексат + рубомицин – 16 (51,6 %);
- метотрексат + этопозид – 3 (9,7 %);
- винбластин + метотрексат + космеген – 2 (6,5 %);
- вепезид + метотрексат + космеген – 2 (6,5 %);
- циклофосфамид + доксорубин + метотрексат – 1 (3,2 %);
- метотрексат + винкристин + доксорубин – 1 (3,2 %).

При таком разнообразии режимов ХТ дать оценку эффективности большинства режимов сложно. Мно-

Таблица 4. Результаты лечения больных ЗТО в РОД (1997–2011 гг.)

Характеристика	Частота, n (%)
I стадия	21 (95,4)
II стадия	2 (33,3)
III стадия	8 (66,6)
IV стадия	0
<i>Всего излечено в РОД</i>	<i>31 (77,5)</i>
Частота развития резистентности	13 (32,5)
Частота гистерэктомий	25 (62,5)
Умерло	3 (7,5)
Неизвестный исход	4 (10)
Прервали лечение в РОД, излечены в других центрах	5 (12)

гие из представленных режимов ХТ применялись в лечении больных как с низким, так и с высоким риском резистентности опухоли. Резистентность устанавливалась на основании клинических данных (кровотечения) и данных инструментальных методов исследования (ультразвуковое исследование, рентгенография). Динамические показатели бета-ХГ не учитывались.

На базе РОД не предпринято ни одной попытки перехода ко 2-й линии ХТ при резистентности опухоли, тактика менялась в пользу хирургического вмешательства. Наличие клинических ошибок в диагностике и тактике лечения, повлекших за собой ухудшение течения заболевания и прогноза, явилось весомым аргументом отказа ряда пациенток от лечения в РОД и выезда за пределы республики в другие лечебные центры.

Результаты лечения больных ЗТО в РОД представлены в табл. 4.

Резюмируя проведенный анализ, наглядно обозначивший спектр клинических, морфологических и тактических ошибок, необходимо выделить наиболее важные последствия ошибок в диагностике и лечении ЗТО:

- неоправданная гибель молодых женщин от потенциально излечимой болезни;
- потеря репродуктивной возможности (физические и социальные проблемы);
- инвалидизация молодых пациенток в связи с резекцией, удалением паренхиматозных органов;
- увеличение потребности в комбинированной ХТ;
- увеличение частоты резистентности опухоли, проведение высокодозной ХТ, сопровождающейся высокой гематологической, неврологической токсичностью, инфекционными осложнениями;
- осложнения от высокодозной ХТ требуют длительного применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, сопутствующей антибактериальной терапии, трансфузий компонентов крови;
- длительное лечение этопозидом рискованно из-за возможности возникновения лейкоза в будущем;

Таблица 5. Результаты лечения больных ЗТО (n = 313) в гинекологическом отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (1996–2012 гг.)

Характеристика патологии	Частота, n (%)
I стадия	211 (67,4); излечено 211 (100)
II стадия	8 (26); излечено 8 (100)
III стадия	68 (27,7); излечено 65 (96)
IV стадия	26 (8,3); излечено 21 (81)
Низкий риск	233 (74)
Высокий риск	80 (26)
Частота резистентности	46 (15)
Частота гистерэктомий до обращения в РОНЦ им. Н.Н. Блохина	31 (10)
Частота гистерэктомий в РОНЦ им. Н.Н. Блохина	7 (2,5)
Умерло	8 (2,6)

• при резистентности опухоли у больных с высоким риском чаще требуется комбинированное лечение с хирургическим этапом, радиотерапией или радиохирургией;

• столь сложное лечение сопровождается значительными физическими, экономическими и моральными затратами не только пациентки, но и персонала специализированной клиники.

Таким образом, 12 (30 %) больных характеризуют потенциальную и реальную летальность в лечении ЗТО. Две трети больных репродуктивного возраста лишились детородного органа в результате хирургического вмешательства. Все это свидетельствует об острой необходимости пересмотра в корне принципов диагностики, лечения и мониторинга больных ЗТО в РОД с учетом потенциальных предикторов эффективности.

Методология исследований, подходы и принципы оценки потенциальных предикторов эффективности, надежности прогностической оценки результатов полярно представлены в гинекологическом отделении ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН (табл. 5).

Анализ полученных данных показал, что частота излечений больных ЗТО в РОД на 30 % ниже, чем в РОНЦ, частота резистентности опухоли в 2 раза выше, частота гистерэктомий в 25 раз выше.

Заключение

Сравнительный анализ демонстрирует очевидные преимущества современных стандартных принципов диагностики, лечения и мониторинга ЗТО и свидетельствует о необходимости решительного пересмотра тактики ведения таких больных в региональных онкологических центрах России.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Онкология. Практическое руководство. Под ред. Д. Касчиато. Пер. с англ. М., 2008. С. 845.
2. Genest D.R., Berkowitz R.S., Fisher R.A. et al. Gestational trophoblastic disease. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the the Breast and Female Genital Organs. F.A.Tavassolli, P. Devilee, eds. IARC, Lyon, 2003. Pp. 250–4.
3. Tasci Y., Dilbaz S., Secilmis O. et al. Routine histopathologic analysis of product of conception following first trimester spontaneous miscarriages. *J Obstet Gynaecol Res* 2005;31(6):579–82.
4. Мешерякова Л.А. Стандартное лечение трофобластической болезни. *Практ онкол* 2008;9(3):160–70.
5. Yang J., Xiang Y., Wan X., Yang X. Recurrent gestational trophoblastic tumor: management and risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol* 2006;103(2):587–90.
6. Мешеряков А.А. Лечение резистентных трофобластических опухолей. *Практ онкол* 2008;9(3):171–8.
7. Мешерякова Л.А., Козаченко В.П., Кузнецов В.В. Трофобластические опухоли. Лекции по онкогинекологии. Под ред. М.И. Давыдова, В.В. Кузнецова. 2009. С. 330–47.
8. Shih I.M. Gestational trophoblastic neoplasia – pathogenesis and potential therapeutic targets. *Lancet Oncol* 2007;8(7):642–50.
9. Мешерякова Л.А., Козаченко В.П. Трофобластические опухоли: возможности хирургического лечения. *Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина* 2003;4:36–42.
10. Lurain J.R., Singh D.K., Schink J.C. Primary treatment of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia with EMA-CO chemotherapy. *J Reprod Med* 2006;51(10):767–72.
11. Tjalma W.A., Vermorken J.B. The role of hysterotomy in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(2): 882–3.
12. Behtash N., Ansari S., Sarvi F. Successful pregnancy after localized resection of perforated uterus in choriocarcinoma and a literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16 Suppl 1:445–8.
13. Rojas Espaillat L., Houck K.L., Hernandez E. et al. Fertility sparing surgery for persistent gestational trophoblastic neoplasia in the myometrium: a case report. *J Reprod Med* 2007;52(5):431–4.
14. Doumplis D., Al Khatib K., Sieunarine K. et al. A review of the management by hysterectomy of 25 cases of gestational trophoblastic tumours from March 1993 to January 2006. *BJOG* 2007;114(9): 1168–71.