

to 19 %, survival medial made 33.6 months. The improvement of treatment results may be achieved by extended surgeries, perfect surgical techniques, anaesthetic and intensive care.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1990
УДК 618.14-606-07-08

В. П. Козаченко, Б. О. Толокнов, К. К. Шалекенов
СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕ-
НИИ ХОРИОКАРЦИНОМЫ МАТКИ
НИИ клинической онкологии

Актуальность изучения хориокарциномы обусловлена ее возникновением преимущественно у женщин молодого возраста и большой опасностью для жизни и здоровья больных, несмотря на известные успехи применения противоопухолевых лекарственных средств [1, 2].

В отделении гинекологии ВОНЦ АМН СССР в период 1971—1978 гг. находились на лечении 346 пациенток с гистологически подтвержденным диагнозом хориокарциномы. Средний возраст больных составлял $31,2 \pm 2,8$ лет. Заболеванию предшествовали роды у 73 больных (21,1 %), самопроизвольный выкидыш у 61 больной (17,6 %), медицинский аборт у 131 больной (37,9 %), пузырный занос у 81 больной (23,4 %).

Для обследования больных были применены следующие методы: клинический, гистологический, рентгенологический (рентгенография грудной клетки, ангиография, гистеросальпингография, рентгеновская компьютерная томография), ультразвуковая компьютерная томография, гистероскопия, определение хорионического гонадотропина в моче и трофобластического β -глобулина в сыворотке крови.

Хориокарцинома I стадии была у 34 пациенток (9,8 %), II стадии — у 99 (28,6 %), III стадии — у 162 (46,8 %) и IV — у 51 (14,8 %).

Одной из характерных особенностей хориокарциномы является ее способность к интенсивному метастазированию. Метастазы в легких были обнаружены у 161 больной (46,5 %). Метастазы размером менее 2 см выявлены у 113 пациенток, что составляет 64,3 % по отношению ко всем больным хориокарциномой с метастазами в легких. Метастазы хориокарциномы в легкие величиной более 2 см имели 48 пациенток (35,7 %). Метастазы во влагалище обнаружены у 63 больных (18,2 %), в параметральной клетчатке у 17 (4,8 %), в яичниках — только у 4 больных (1,1 %). Текалютеиновые кисты в яичниках имели 65 больных (18,7 %).

Большое значение в диагностике хориокарциномы имеет определение хорионического гонадотропина (ХГ) в моче. Он был определен у 319 больных. Уровень его содержания колебался от 100 до 160 000 МЕ/л. Нормальный его уровень отмечен лишь у 19 (5,9 %), что могло быть связано с отсутствием поступления гормона в кровь из-за полного разрушения опухолевых элементов под влиянием проведенного ранее лечения, а также нарушения кровообращения в области опухолевого узла. У 93 пациенток (29,1 %) уровень ХГ превышал 10 000 МЕ/л.

Трофобластический β -глобулин в сыворотке крови был определен у 94 больных. Нормальный уровень его (до 3 нг/мл) был выявлен у 3 больных

(3,2 %), повышение (до 50 нг/мл) — у 39 (41,5 %), от 50 до 100 нг/мл — у 22 (23,4 %), свыше 100 нг/мл — у 30 (31,9 %). При этом заслуживает внимания совпадение результатов определения ХГ и трофобластического β -глобулина у 87,8 % больных, причем показатели последнего более точно коррелируют с клиническим течением заболевания.

Важное значение для диагностики хориокарциномы имеет тазовая ангиография. Она позволяет довольно точно судить о расположении опухолевого узла в матке или в другом органе малого таза (яичники, влагалище, параметрии), помогая определить лечебную тактику. Тазовая ангиография используется также для суждения об эффективности химиотерапии наряду с оценкой клинических данных и результатов применения методов радиоиммунологической диагностики. В нашем учреждении применяется и селективная фармакоангиография для более точного определения размеров опухоли и дифференцирования функционально измененных сосудов матки, пораженных опухолью.

Существенное значение в определении локализации хориокарциномы в полости матки имеет применение гистерографии [3], являющейся объективным методом распознавания хориокарциномы, который позволяет уточнить форму, размеры и степень распространенности опухолевого процесса в полости матки.

В последнее время с этой целью мы стали использовать и гистероскопию. Ее применение позволяет визуально оценить состояние стенок полости матки и произвести прицельное выскабливание матки с последующим морфологическим исследованием материала. Гистероскопия показана с целью дифференциальной диагностики хориокарциномы матки и плацентарного полипа, точного определения расположения опухоли и ее распространения в полости матки.

Совместное применение ультразвуковой компьютерной томографии, ангиографии и гистерографии или гистероскопии повышает возможности определения локализации, формы и размеров опухоли матки.

Из 346 больных хориокарциномой 202 (58,4 %) были первично лечены в отделении гинекологии ВОНЦ АМН СССР, 144 пациенткам лечение было начато в других лечебных учреждениях (онкодиспансерах по месту жительства, гинекологических отделениях при больницах и родильных домах).

В докладе Научной группы ВОЗ «Трофобластические болезни» [4] дана рекомендация проводить лечение пациенток с трофобластическими опухолями только в специализированных учреждениях, обладающих возможностями точной диагностики и контроля за эффективностью лечения. Правильность указанной рекомендации подтверждается результатами нашего исследования. Выживаемость пациенток, подвергшихся лечению в отделении гинекологии ВОНЦ АМН СССР, составила 73,3 %, а первично лечившихся в других учреждениях — 62,2 %.

О большой эффективности химиотерапии больных хориокарциномой матки свидетельствует то, что выживаемость больных, получавших только лекарственные препараты, составила 72,6 %, а в группе больных, подвергшихся комбинированному

лечению (комбинация химиотерапии и оперативного вмешательства), — 68,8 %.

Следует учитывать, что для оперативного лечения больных хориокарциномой матки существуют специальные показания: массивное кровотечение из матки, угрожающее жизни больной; опасность разрушения матки опухолью при наличии признаков угрозы перфорации ее и, наконец, отсутствие положительного эффекта от применения химиотерапии в связи с резистентностью опухоли к действию противоопухолевых медикаментов.

Прогноз для жизни больной резко ухудшается в том случае, если операция не была радикальной, несмотря на проведение последующей химиотерапии. Так, если при хирургическом вмешательстве не было возможности удалить опухолевый узел из параметральной клетчатки или разрез при экстирпации матки проходил по опухоли, 5-летняя выживаемость составляла всего 21,4 %.

Заслуживает особого внимания вопрос об оставлении яичников у больных хориокарциномой матки молодого возраста при операции удаления матки. После операции экстирпации матки с придатками выживаемость составила 68 %, а после гистерэктомии с оставлением яичников — 63,5 %. У больных в возрасте до 36 лет, перенесших экстирпацию матки с придатками, выживаемость составила 65 %. Результаты нашего исследования дают основание сделать вывод о том, что при операции удаления матки у молодых больных хориокарциномой следует стремиться к сохранению яичников, что позволяет избежать развития посткастрационного синдрома. В пользу этого вывода свидетельствует и редкое поражение яичников метастазами хориокарциномы, составляющее всего 1,2 %.

Решающее значение для прогноза жизни больных хориокарциномой матки имеет стадия заболевания. В группе больных с I и II стадиями заболевания 3-летняя выживаемость составила 95,9 %, у больных с III стадией — 61,8 %, а при IV стадии — всего 12 %. Отсюда следует вывод о необходимости онкологической настороженности врачей общей лечебной сети, особенно акушеров-гинекологов. Причиной несвоевременного распознавания хориокарциномы матки являются, в частности, диагностические ошибки, связанные с тем, что полученный при диагностическом выскабливании материал не подвергается гистологическому исследованию. Запоздалое начало лечения неблагоприятно сказывается на его результатах. Так, 3-летняя выживаемость больных хориокарциномой матки при интервале до 5 мес от начала заболевания до момента начала операции составила 75,4 %, при интервале от 5 до 7 мес — 72,7 %, а свыше 7 мес — лишь 59,6 %. Следовательно, при увеличении длительности периода от появления первых признаков заболевания до начала лечения происходит ухудшение прогноза для жизни больной.

Отмечена связь между выживаемостью больных и осложнениями, возникающими во время оперативного вмешательства в виде кровотечений из сосудов малого таза, особенно при технических трудностях удаления метастатических узлов. Такие осложнения возникли у 16 наблюдавшихся нами больных. 3-летняя выживаемость их составила всего 29,1 %. Кровотечения во время опера-

ции имели место у тех больных, которым во время экстирпации матки не перевязывали внутренние подвздошные артерии. Перевязка этих сосудов предупреждает возникновение кровотечения из оставшихся метастатических узлов в параметральной клетчатке и влагалище.

Вопрос о применении моно- и полихимиотерапии при лечении больных хориокарциномой матки требует дальнейшего изучения. Для лечения мы чаще используем метотрексат, рубомицин или дактиномицин, винкристин или винбластин. При проведении монохимиотерапии применяется метотрексат (рубомицин, дактиномицин). Полихимиотерапия показана пациенткам, длительность заболевания которых свыше 4 мес, величина матки превышает таковую при 12-недельной беременности, титр хорионического гонадотропина в моче более 10 000 МЕ/л, а также при наличии метастазов в другие органы (легкие, влагалище, печень, головной мозг). Результаты лечения больных с помощью моно- и полихимиотерапии практически одинаковы. Выживаемость пациенток, леченных одним противоопухолевым препаратом, составила 80 %, а при использовании полихимиотерапии она равняется 79 %.

В последние годы при лечении больных хориокарциномой мы стали также использовать препараты платины. 3-летняя выживаемость пациенток составила всего 43,2 %. Отсюда нельзя делать вывод о малой эффективности препаратов. Больные этой группы имели неблагоприятный для жизни прогноз в связи с запущенными стадиями заболевания и резистентными к другим противоопухолевым препаратам опухолями.

Мы подвергли анализу истории болезни пациенток с целью уточнения необходимых для лечения хориокарциномы курсов химиотерапии. Выживаемость больных, получивших не более двух курсов, составила 64,6 %, после проведения 3—4 курсов — 70 %, после 5—6 курсов — 60 %, свыше 6 курсов — 64,4 %. Следовательно, нет статистических различий между показателями выживаемости больных, получивших различное число курсов противоопухолевой лекарственной терапии. Отсюда следует вывод о том, что увеличение числа курсов не улучшает результатов лечения, а определение числа необходимых курсов химиотерапии должно быть строго индивидуальным для каждой больной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорова Т. М. Трофобластическая болезнь. — М., Медицина, 1985.
2. Козаченко В. П., Толочков Б. О., Савинова В. Ф., Григорова Т. М. // *Вопр. онкол.* — 1982. — № 5. — С. 97—103.
3. Савинова В. Ф., Чулкова О. В. // *Акуш. и гин.* — 1984. — № 4. — С. 42—44.
4. Трофобластические болезни // Докл. Научной группы ВОЗ. Всемирная организация здравоохранения. Серия технических докладов № 692. — Женева. — 1985.

Поступила 24.12.89

CLINIC, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHORIOCARCINOMA

V. P. Kozachenko, B. O. Toloknov, K. K. Shalekenov

346 women with histologically confirmed choriocarcinoma were studied to determine diagnostic and therapeutic possibilities. It was shown that the prognosis depends on clinicopathologic diagnosis, height of the pretreatment hCG and TBG titer,

duration of disease, metastatic site, place of prior treatment. The results obtained in the treatment of patients with chorio-carcinoma by various methods of treatment are presented in the paper. In young women preservation of ovarian function is favourable.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1990
УДК 616.681-006-059

А. М. Гарин, С. А. Тюлядин, А. В. Хлебнов, Р. Ю. Насырова
КОМБИНИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ КАК ПЕРВАЯ
ЛИНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ СЕМИНОМ
НИИ клинической онкологии

На долю семиномы приходится до 40 % герминогенных опухолей яичка. Как известно, опухоли этого органа относительно редки (20—25 больных на 1 млн мужчин). Ясно, что в онкологических диспансерах большого опыта морфологического анализа тестикулярных опухолей нет. Кроме того, далеко не всегда выполняется реакция на α -фетопротеин. Этим объясняются ошибки многих патологов, ставящих диагноз семиномы чаще, чем это соответствует действительности. Первичная морфологическая ошибка в диагнозе приводит к ошибочной тактике лечения больных: назначаются сарколизин или циклофосфан, которые практически неэффективны при несеминозных опухолях яичка и недостаточно эффективны при семиномах.

Первые убедительные достижения химиотерапии диссемированных семином в нашей стране были связаны с применением сарколизина в 50—60-х годах. Л. И. Чеботарева [3] у 16 из 42 больных добилась полной ремиссии, стойкое излечение отмечено у 6 пациентов (14,3 %). В последующем аналогичная эффективность была доказана и для циклофосфана [7].

За рубежом уже в 80-х годах появились сообщения о превышающих эффектах комбинированной химиотерапии с участием платиновых производных [5, 6, 8]. В нашей стране по-прежнему продолжают прибегать к монотерапии в большинстве онко-урологических учреждений Союза. Даже в руководстве для врачей по комбинированному и комплексному лечению больных со злокачественными опухолями [2] в списке возможных химиопрепаратов, применяемых для лечения семиномы, названы лишь сарколизин и циклофосфан.

Характеристика больных и методика лечения. За период 1983—88 гг. в отделении клинической фармакологии проведено лечение 41 больному семиномой (опухоль яичка у 35, внегонадная опухоль у 6 пациентов), средний возраст которых составил 36 (22—61) лет. В зависимости от схемы

Таблица 2

Схемы химиотерапии

	Препарат	Доза, мг/м ²	Способ введения	
Режим VAB-6	Винбластин	1	Внутривенно	1-й день
	Дактиномицин	1	"	1-й день
	Циклофосфан	600	"	1-й день
	Блеомисин	30	Внутривенная инфузия	1—4-е сутки
	Платиднам	120	Внутривенно	4-й день
	Интервал между курсами лечения — 21 день			
Режим СС	Циклофосфан	1	Внутривенно	1-й день
	Платиднам	100	"	2, 8, 15-й дни
	Интервал между курсами лечения — 6 нед.			

лечения все больные разделены на две группы и в последующем будут анализироваться отдельно.

1-я группа — 16 больных, которым проводилось лечение по схеме VAB-6 [1, 8]. Из них опухоль яичка была у 13 пациентов, внегонадная семинома средостения у 1, внегонадная опухоль с поражением лимфоузлов средостения и забрюшинного пространства у 2 больных.

В зависимости от степени распространения болезни (табл. 1) минимальная степень отмечена у 2, умеренная у 3 и распространенная — у 11 пациентов. Ранее 3 больных получали химиотерапию, а 4 сочетали химиотерапию и лучевую терапию. Перед началом лечения повышение уровня хорионического гонадотропина (ХГ) в моче или крови наблюдалось у 7 больных, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у 8 пациентов. Считалось, что при семиномах нет опухолевых маркеров. Однако в конце 70-х годов было показано, что в некоторых семиномах есть синцитиальные клетки, продуцирующие хориогонин. α -фетопротеин у больных семиномой не обнаруживается [4]. Схема лечения представлена в табл. 2. Всем больным проводилось 3—5 курсов химиотерапии с интервалом в 3 нед. 2-я группа — 25 больных, которым проводилась химиотерапия по схеме СС [6]. Из них опухоль яичка была у 22, внегонадная семинома средостения у 1, забрюшинного пространства у 1, с поражением лимфоузлов средостения и забрюшинного пространства у 1. Степень распространения болезни у 4 больных была минимальная, у 11 умеренная, значительная — у 10. Ранее лечение проводилось 13 пациентам: 5 получали химиотерапию, 8 — химиолучевое лечение. Повышение уровня ХГ в моче или крови отмечено у 12, ЛДГ — у 14 пациентов. Всем больным проводилось 1—2 курса химиотерапии с интервалом 6 нед. Больные, достигшие полной регрессии при проведении химиотерапии, в последующем наблюдались в поликлинике ВОНЦ. При достижении только частичной регрессии или стабилизации назначали другую схему химиотерапии или проводили лучевую терапию оставшихся опухолевых масс. Оценка результатов лечения проводилась, согласно рекомендациям ВОЗ, по данным эхографии и компьютерной томографии забрюшинного пространства, рентгенотомографии и компьютерной томографии грудной клетки, исследования ХГ в моче и крови и ЛДГ в крови.

Результаты лечения. В 1-й группе больных проведен 61 курс химиотерапии по схеме VAB-6, в среднем 3,8 (3—5) курсов. Полная

Таблица 1

Характеристика степени распространения болезни

Степень распространения	Размеры забрюшинных лимфатических узлов, см	Размеры метастазов в легких, см	Другие проявления метастатического процесса
Минимальная	До 5	До 2	
Умеренная	5—10	2—3	Надключичные лимфатические узлы
Значительная	Более 10	Более 3	Лимфатические узлы средостения, плевра, кости, печень, головной мозг

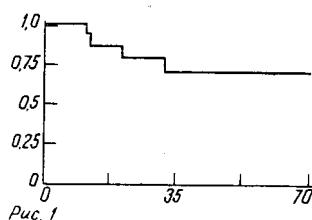


Рис. 1

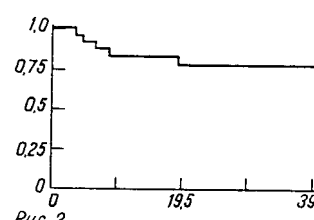


Рис. 2

Рис. 1. Кривая выживаемости 16 больных диссемированной семиномой, получавших лечение комбинацией VAB-6. Здесь и на рис. 2 по оси абсцисс — срок наблюдения, мес; по оси ординат — вероятность дожития, усл. ед.

Рис. 2. Кривая выживаемости 25 больных семиномой, получавших лечение комбинацией СС.