К вопросу о лечении трофобластической болезни

З.А. ГАСАНБЕКОВА, проф. С.А. АЛИЕВ

ГБУ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Дагестан; ГБУ РД НПО «Республиканский центр грудной хирургии» (дир. — проф. С.А. Алиев) Минздрава Республики Дагестан, Махачкала

Статья отражает проблемы подходов к терапии данной нозологии в некоторых регионах нашей страны, необходимость внедрения в практику специализированных учреждений стандартизованных во всем мире режимов химиотерапии и органосохраняющих операций, позволяющих сохранить молодым пациенткам не только жизнь, но и репродуктивную функцию.

Ключевые слова: гестационная трофобластическая неоплазия, хориокарцинома, хорионический гонадотропин.

Разработка и внедрение новых режимов химиотерапии, стандартизация лечения трофобластической болезни стали вытеснять хирургические вмешательства (гистерэктомию), что позволило не только улучшить выживаемость больных, но и сохранить им репродуктивную функцию [1, 2].

Адекватная химиотерапия позволяет достичь полного выздоровления абсолютного большинства больных без применения дополнительных методов лечения. Прогноз при трофобластических опухолях в значительной мере определяется выбором начальной химиотерапии, которая в настоящее время является стандартной и принята всеми трофобластическими центрами мира [3]. Мнения специалистов едины в вопросе оперативного удаления резистентных первичных опухолевых очагов и солитарных метастазов [4—6]. Широко внедряются в практику органосохраняющие операции (гистеротомии) и раздел «неинвазивной хирургии», т.е. тазовая эмболизация как альтернатива гистерэктомии [7, 8].

Очевидный прогресс химиотерапевтического лечения данной категории больных выдвигает проблему оптимизации данного вида лечения и внедрение такого стандарта в клиническую практику всех специализированных центров.

Цель исследования — на основании ретроспективного анализа данных лечения трофобластической болезни разработать адаптивную, эффективную стратегию с внедрением в практику стандартизованных режимов химиотерапии, органосохраняющих операций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно изучена медицинская документация: сведения о пациентках с установленным диагнозом хориокарциномы, 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, уровень хорионического гонадотропина (ХГ), локализация и количество метастазов, проводимое лечение — оперативное вмешательство либо химиотерапия.

В исследование включены пациентки (n=45, в возрасте от 19 до 55 лет), получившие лечение по поводу трофобластической опухоли в хирургическом отделении онкогинекологии Республиканского онкологического диспансера (РОД) за период с 1997 по 2011 г.

В соответствии с классификацией FIGO (2000), распределение по стадиям было следующим: I стадия — 25 (55,5%) больных, II стадия — 6 (13,3%), III стадия — 14 (31,1%), IV стадия — больных нет.

Исходом предшествующей беременности были: пузырный занос — у 19 (42,2%) больных, аборт — у 20 (44,4%), роды — у 6 (13,3%), эктопической беременности не было.

Соотношение количества пузырных заносов и абортов в пользу последних, возможно, связано с недиагностированием пузырного заноса как результата отсутствия гистологического исследования.

Интервал от окончания беременности до появления признаков заболевания варьировал от 1 мес до 5 лет.

На основании анализа полученных данных, по шкале факторов ВОЗ (2000), оценена степень риска развития резистентности опухоли.

Пересмотрено стадирование в соответствии с критериями объединенной классификации трофобластических новообразований FIGO и ВОЗ (2000).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первичное обследование и мониторинг в процессе и после лечения осуществлялись нестандартно для всех пациенток. Определение биологического маркера функциональной активности трофобласта В-субъединицы ХГ осуществлялось при первичном обследовании и в процессе лечения только у 14 пациенток, но частота мониторинга соответствовала стандартизованным нормам только в 3 случаях. У 12 пациенток титр ХГ определен однократно после эвакуации либо в ходе лечения. В 19 случаях титр ХГ не зафиксирован ни на одном этапе. Концентрация ХГ в сыворотке крови определялась в различных медицинских лабораториях республики ввиду отсутствия централизованной маркерной лаборатории при клинической базе РОД.

У 25 пациенток данной группы опухоль была представлена только первичным очагом. У 16 при

e-mail: gasanbekova73@mail.ru

обследовании обнаружены метастазы в легких (*n*=13), в стенку влагалища (*n*=2), в яичники (*n*=2), в параметрий (*n*=2), в 1 случае метастазы представлены двумя локализациями — легкие и параметрий.

До направления в РОД 1 пациентке произведена трепанация черепа по поводу гемангиомы, но гистологического заключения нет.

Морфологическое подтверждение типа опухоли (хориокарцинома) получено в 40 (88,8%) случаях. Образцы опухолей исследовались только классическим микроскопическим анализом без применения вспомогательных методик (иммуногистохимии). В 5 случаях морфологическая верификация отсутствует и диагноз поставлен на основании лабораторно-инструментальных методов.

Оперативное вмешательство выполнено 28 (62,2%) пациенткам, из них у 19 объемом являлась экстирпация матки с придатками, у 8 — надвлагалищная ампутация матки с придатками, у 1 — надвлагалищная ампутация матки без придатков. Из них 21 случай в 1-й и 2-й стадии заболевания и в 7 — диагностированы метастазы в легких (3-я стадия). 22 пациентки оперированы экстренно на высоте кровотечения на фоне химиотерапии (*n*=4) либо до ее начала (*n*=18), из них 8 оперированы до госпитализации в РОД. В 3 случаях состояние расценено как резистентное к химиотерапии, без попытки перехода ко второй линии химиотерапии выполнено оперативное вмешательство. В 3 случаях показанием к операции явилась угроза перфорации матки опухолью.

Химиотерапия проведена 44 (97,7%) пациенткам: на этапах до и после операции (*n*=7), только в послеоперационный период (*n*=21) и самостоятельная химиотерапия (*n*=17).

Анализ показал, что лечение больных планировалось без учета риска развития резистентности трофобластической опухоли. Только 8 пациенткам проведена стандартная схема химиотерапии первой линии для больных с низким риском развития резистентности опухоли, представленная режимом метотрексат 50 мг, суммарная доза 200 мг, лейковорин 6 мг, суммарная доза 24 мг: полная ремиссия (*n*=1), резистентность опухоли (*n*=3), курсы проведены на послеоперационном этапе (*n*=4). Остальные пациентки получали нестандартные схемы химиотерапии (*n*=37). Из числа больных, у которых лечение начато с химиотерапии (*n*=24), в 7 наблюдениях зарегистрировано отсутствие либо недостаточный эффект, что потребовало хирургического удаления опухолевого очага, в 2 случаях режимы пересмотрены и ремиссия достигнута переходом ко второй линии химиотерапии.

Нестандартные схемы были представлены режимами: метотрексат + рубомицин (*n*=16), метотрексат + рубомицин + винбластин (*n*=11), циклофосфамид + доксорубицин + метотрексат (*n*=2), винбластин + метотрексат + космоген (*n*=2), вепезид + метотрексат + космоген (*n*=2), метотрексат + этопозид (*n*=3), метотрексат + винкристин + доксорубицин (*n*=1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Низкий методический уровень обследования больных с гипердиагностикой в сочетании с эмпирическим опытом экстренных операций, независимо от стадирования, без учета балльной системы факторов риска резистентности, стандартов химиотерапии — это наш «золотой стандарт» — точка отсчета, от которой мы уходим последние 2 года с небольшим позитивом, больше в постановочной части решения проблемы диагностики лечения трофобластической болезни.

Объем специализированной медицинской помощи, оказываемой в территориальных онкодиспансерах, должен быть разработан с учетом алгоритмов диагностики и лечения на основе объединенной 4-стадийной классификации ФИГО, ВОЗ (2000) и рекомендуемых режимов химиотерапии.

На основании ретроспективного и проспективного анализа лечения больных с трофобластической болезнью выполнена этапная работа с разработкой адаптивных стандартов с введением в клиническую практику Республиканского онкологического диспансера Республики Дагестан.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Soper J.T.* Gestational trophoblastic disease. Obstet Gynaecol 2006; 108: 1: 176—187.
2. *Ngan S., Seckl M.J.* Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. Curr Opin Oncol 2007; 19: 5: 486—491.
3. *Мещерякова Л.А.* Стандартное лечение трофобластической болезни. Практ онкол 2008; 9: 3: 164.
4. *Lurain J.R., Singh D.K., Schink J.C.* Management of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia: FIGO stages 2—4: risk factor score > or =7. J Reprod Med 2010;55: 5—6: 199—207.
5. *Tjalma W.A., Vermorken J.B.* The role of hysterotomy in the management of gestational trophoblastic neoplasia. J Gynecol Cancer 2006; 16: 2: 882—883.
6. *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—1171.
7. *Carlini L., Villa A., Busci L. et al.* Selective uterine artery embolization: a new therapeutic approach in a patient with low-risk gestational trophoblastic disease. Am J Obstet Gynaecol 2006; 195: 1: 314—315.
8. *Tse K.Y., Chan K.K., Tam K.F. et al.* 20-year experience of managing profuse bleeding in gestational trophoblastic disease. J Reprod Med 2007; 52: 5: 397—401.