

© Л.А. Мещерякова, А.Ф. Масленников, В.В. Кузнецов, М.А. Чекалова, И.Ю. Давыдова, А.А. Мещеряков, 2020
УДК 618.1-006.882.04-089:615.28

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ, ВЫПОЛНЕННОЕ ДО НАЧАЛА ХИМИОТЕРАПИИ — ВАЖНЫЙ ФАКТОР НЕГАТИВНОГО ПРОГНОЗА

Л.А. Мещерякова, А.Ф. Масленников, В.В. Кузнецов, М.А. Чекалова, И.Ю. Давыдова, А.А. Мещеряков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, г. Москва

SURGICAL TREATMENT FOR A MALIGNANT TROPHOBLASTIC TUMOR PERFORMED BEFORE CHEMOTHERAPY IS AN IMPORTANT FACTOR IN THE NEGATIVE PROGNOSIS

L.A. Meshcheryakova, A.F. Maslennikov, V.V. Kuznetsov, M.A. Chekalova, I.Yu. Davydova, A.A. Mescheryakov

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Moscow

Масленников Александр Федорович — аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения №8 (онкогинекология) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова

115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: rihterfm@mail.ru, orcid.org/0000-0003-3959-3133

Maslennikov Alexandr F. — Postgraduate student of the Oncological Department of Surgical Methods of Treatment №8 (gynecological oncology) of the N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology

24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russian Federation, 115478, e-mail: rihterfm@mail.ru, orcid.org/0000-0003-3959-3133

Реферат

Цель исследования — дать оценку роли хирургического вмешательства у пациенток злокачественными трофобластическими опухолями (ЗТО), выполненного до начала стандартной химиотерапии.

Материал и методы. В настоящем исследовании представлен анализ 529 историй болезни пациенток, подвергшихся лечению в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 1996 по 2019 гг. У 75 из них обращению в клинику предшествовали различные хирургические вмешательства, выполненные в других лечебных учреждениях в экстренном (в связи с кровотечением из опухоли) либо плановом (чаще — в связи с клиническими ошибками) порядке. Стадирование осуществлялось в соответствии с классификацией FIGO (WHO), 2003. Пересмотр морфологических препаратов — в соответствии с Международной гистологической классификацией 2013 г. Лечение всех больных в НМИЦ онкологии начато стандартными режимами химиотерапии в соответствии с риском резистентности ЗТО по классификации FIGO, 2003 г.

Результаты исследования. Средний возраст 75 больных изучаемой группы составил 35,7 лет.

Показания к хирургическому вмешательству были следующие: выявление «опухоли» — 48%, кровотечение — 36%, перфорация органа — 11%, «резистентность опухоли к химиотерапии» — 4%, эктопическая беременность — 1,3%, метастаз из НПО — 1,3%.

В 61% наблюдений пациенткам выполнена гистерэктомия в различных модификациях, в 11,7% — аднекс- и тубэктомия, опухолектомия матки — в 7%, иссечение «опухоли» влагалища — 1,3%, в 12% — операции на легком (от резекции доли до пульмонэктомии), нефрэктомия — в 4%, трепанация черепа, резекция печени — по 2,7%, спленэктомия — 1,3%.

При сравнительном анализе распространенности опухолевого процесса у больных, подвергшихся на первом этапе лечения хирургическому вмешательству, и больных, лечение которых начато с химиотерапии (454 пациентки), установлено: в группе оперированных ранее больных лишь в 21,3% наблюдений диагностирована I стадия болезни, в 78,7% — диссеми-

нированная болезнь. В группе сравнения — I стадия установлена в 66,5% наблюдений, а диссеминированная болезнь — лишь в 33,5%, что в 2,4 раза ниже, чем у больных, оперированных до начала химиотерапии. При этом наиболее худший прогноз (IV стадия ЗТО) в изучаемой группе установлен в 34,7%, а в группе сравнения — лишь в 2,4% наблюдений, что в 14,5 раз выше. Высокий риск резистентности и необходимость проведения комбинированной химиотерапии в изучаемой группе зафиксирован в 64%, что в 2,6 раза выше, чем в группе без операций (25%). Частота гистерэктомии в изучаемой группе составила 56%, в то время как в группе сравнения — 3%.

При анализе результатов лечения установлено, что частота резистентности ЗТО в изучаемой группе оказалась несколько выше, чем в группе сравнения (17,3% против 13%). В 3,6 раза выше в изучаемой группе оказалась частота рецидивов ЗТО (16% против 4,9%). Летальность в изучаемой группе составила 5,3%, что в 4,8 раз выше, чем в группе сравнения (1,1%).

Заключение. Очевидны негативные последствия ятрогенных хирургических вмешательств у больных ЗТО, выполненных до начала стандартной химиотерапии. Высокая агрессивность ЗТО, отсрочка жизненно важной химиотерапии, быстрое распространение опухоли способствует ухудшению течения болезни и прогноза. Только лечение в высокоспециализированном центре, обладающим большим положительным опытом, позволило достичь высоких результатов, несмотря на худший прогноз в анализируемой группе.

Ключевые слова: трофобластическая болезнь, злокачественная трофобластическая опухоль, хирургическое лечение трофобластических опухолей, пузырьный занос.

Abstract

Objective — to evaluate the role of surgical intervention in patients with malignant trophoblastic tumors (MTT) performed before the start of standard chemotherapy.

Material and methods. This study presents an analysis of 529 case histories of patients treated at the N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology in the period from 1996 to 2019. 75 of them were preceded by various surgical interventions performed at other hospitals in an emergency (due to bleeding from a tumor) or planned (more often due to clinical errors) procedure. The staging was carried out in accordance with the classification of FIGO (WHO), 2003. Revision of morphological preparations — in accordance with the International histological classification of 2013.

The treatment of all patients in the Oncology Research Center was started with standard chemotherapy regimens in accordance with the risk of resistance to MTT according to FIGO classification, 2003.

The results of the study. The average age of patients in the study group was 35.7 years. Indications for surgical intervention were as follows: detection of a «tumor» — 48%, bleeding — 36%, organ perforation — 11%, «tumor resistance to chemotherapy» — 4%, ectopic pregnancy — 1,3%, initially undetected tumor focus — 1,3%

In 61% of cases, patients underwent hysterectomy in various modifications, in 11.7% — adnex and tubectomy, uterine tumorectomy in 7%, excision of the «tumor» of the vagina — 1.3%, in 12% — lung surgery (from resection lobes before pneumonectomy), nephrectomy — 4%, craniotomy, liver resection — 2.7% each, splenectomy — 1.3%.

In a comparative analysis of the prevalence of the tumor process in patients who underwent surgical intervention at the first stage of treatment and patients whose treatment was started with chemotherapy, it was established: in the group of operated patients, stage I disease was diagnosed only in 21.3% of cases, in 78.7% disseminated disease. In the comparison group, stage I was established in 66.5% of cases, and disseminated disease — only in 33.5%, which is 2.4 times lower than in patients operated before chemotherapy. At the same time, the worst prognosis (IV stage of MTT) in the study group was found at 34.7%, and in the comparison group — only at 2.4% of observations, which is 14.5 times higher.

A high risk of resistance and the need for combined chemotherapy in the study group were recorded in 64%, which is 2.6 times higher than in the group without operations (25%).

As a result of the treatment, it was found that the frequency of MTT resistance in the study group was slightly higher than in the comparison group (17.3% versus 13%). The relapse rate in the study group was 3.6 times higher (16% versus 4.9%).

Mortality in the study group was 5.3%, which is 4.8 times higher than in the comparison group (1.1%).

Conclusion. The negative consequences of surgical interventions in patients with MTT are obvious before the start of standard chemotherapy. The high aggressiveness of MTT, the postponement of vital chemotherapy, the rapid spread of the tumor, worsens the course of the disease and prognosis. Only treatment in a highly specialized center with great positive experience allowed us to achieve high results, despite the worst prognosis in the analyzed group.

Key words: trophoblastic disease, trophoblastic tumor, surgical treatment of trophoblastic tumors, hydatidiform mole.

Введение

Современные стандарты лечения злокачественных трофобластических опухолей включают индивидуальный подход к планированию его в соответствии с группой риска развития резистентности опухоли по шкале FIGO, 2003 г.

Лечение всех больных рекомендовано начинать стандартными режимами химиотерапии. Для низкого риска — метотрексат/лейковорин, для высокого — ЕМА-СО [11, 17].

Хирургическое лечение рассматривается при определенных условиях: угрожающее жизни

Таблица 1. Результаты морфологического исследования в изучаемой группе, n=75
Table 1. The results of morphological studies in the study group, n=75

Результат морфологического исследования	Количество наблюдений, абс. (%)
Пузырный занос	11 (14,7%)
Инвазивный пузырный занос	12 (16%)
Хориокарцинома	40 (53,3%)
Эпителиоидная трофобластическая опухоль	4 (5,3%)
Трофобластическая опухоль плацентарного ложа	5 (6,7%)
Без верификации	3 (4%)

большой кровотечение, нарушение целостности органа или возникновение множественной лекарственной резистентности ЗТО либо локального рецидива [1]. В отечественной практике большинство больных ЗТО подвергаются различным хирургическим вмешательствам в связи с неадекватной диагностикой болезни, низким уровнем знаний врачами (прежде всего акушерами-гинекологами) данной нозологии, что ведет к ошибочному диагнозу и тактике лечения [12].

Обзор зарубежной литературы противоречив. Одни специалисты считают полезной гистерэктомию у женщин с ПЗ старше 45 лет, другие — отдают предпочтение химиотерапии [13, 14].

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за последние 25 лет накоплен большой и уникальный в РФ опыт современного стандартного лечения больных ЗТО. Анализ этого опыта представлен в настоящем исследовании.

Материал и методы

В настоящем исследовании представлен анализ 529 историй болезни пациенток, подвергшихся лечению в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 1996 по 2019 гг. У 75 из них обращению в клинику предшествовали различные хирургические вмешательства, выполненные в других лечебных учреждениях в экстренном (в связи с кровотечением из опухоли) либо плановом (чаще — в связи с клиническими ошибками) порядке.

Обследование всех больных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина осуществлялось в соответ-

ствии с разработанным в отделении онкогинекологии планом. Стадирование ЗТО проводилось в соответствии с классификацией FIGO 2003 г. Пересмотр гистологических препаратов проводился в соответствии с Международной гистологической классификацией 2013 г. Лечение всех больных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проводилось стандартно: больным с низким риском резистентности I линия химиотерапии — режим метотрексат/лейковорин, вторая линия — дактиномицин. Больным с высоким риском резистентности — химиотерапия I линии — режим ЕМА-СО, II линии — ЕМА-ЕР. По достижении маркерной ремиссии всем больным проводилось 3-4 курса консолидации в том же режиме химиотерапии. Мониторинг эффективности лечения осуществлялся по динамическому снижению сывороточного уровня хорионического гонадотропина (ХГЧ) накануне каждого очередного курса. Критерием резистентности ЗТО являлось плато или увеличение уровня ХГЧ более 10%.

Первым этапом исследования изучены клинические характеристики 75 больных основной группы, подвергшихся различным хирургическим вмешательствам до обращения в НМИЦ онкологии и начала стандартной химиотерапии. Далее изучены некоторые клинические характеристики группы сравнения из 454 пациентки ЗТО, лечение которых начато в НМИЦ онкологии стандартными режимами химиотерапии. Проведен сравнительный анализ распространенности ЗТО в обеих группах, эффективности и результатов их лечения.

Таблица 2. Распределение больных изучаемой группы по стадиям и риску резистентности
Table 2. Distribution of patients in the study group by stages and risk of resistance

Стадия FIGO	Количество наблюдений N=75, абс. (%)
I	16 (21,3%)
II	5 (6,7%)
III	28 (37,3%)
IV	26 (34,7%)
Низкий риск	27 (36%)
Высокий риск	48 (64%)

Результаты исследования

Возраст 75 больных изучаемой группы варьировал от 15 до 54 лет (средний возраст составил 35,7 лет).

Данные морфологического исследования удаленных тканей у больных, подвергшихся хирургическому лечению до начала стандартной химиотерапии, приведены в таблице 1.

При анализе морфологического материала, оказалось, что у половины больных первой группы диагностирована хориокарцинома, в 12% наблюдений — редкие опухоли трофобласта, а треть больных подверглись гистерэктомии в связи с пузырьным заносом.

Распределение больных по стадиям и риску резистентности FIGO, 2003 г. приведены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, в изучаемой группе больных преобладали диссеминированные формы ЗТО (78,7%). Две трети больных исходно имели высокий риск развития резистентности ЗТО и

нуждались в проведении комбинированной химиотерапии.

Из основной, изучаемой группы больных (75 пациенток), которые подверглись хирургическим вмешательствам до начала стандартной химиотерапии, мы выделили две подгруппы: 27 пациенток — с ЗТО низкого риска резистентности опухоли и 48 пациенток — с ЗТО высокого риска.

В группе низкого риска метастатическое поражение легких встречалось у 5 пациенток, в одном из 5 наблюдений было сочетанное поражение легких и культы влагалища. В 4-х наблюдениях имелись множественные метастазы в легких и в одном — солитарный метастаз. Размеры метастазов в легких вирировали от 0,2 до 1,5 см в диаметре. У одной пациентки выявлен метастаз в параметрии и в одном наблюдении — метастаз во влагалище.

У 17 пациенток матка была удалена, в 6 наблюдениях опухоль матки при поступлении в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина не визуализирова-

Таблица 5. Объемы хирургических вмешательств (группа низкого риска), n=27
Table 5. Volumes of surgical interventions (low risk group), n=27

Объем операции	Число наблюдений, абс. (%)
Гистерэктомия	12 (44,4%)
Надвлагалищная ампутация матки	5 (18,5%)
Удаление опухоли матки	3 (11,1%)
Тубэктомия	5 (18,5%)
Удаление метастаза влагалища	1 (3,7%)
Резекция легкого	1 (3,7%)

Таблица 6. Объемы хирургических вмешательств у больных с высоким риском, n=48
Table 6. Volumes of surgical interventions in patients at high risk, n=48

Объем операции	Число наблюдений, абс. (%)
Гистерэктомия	25 (52%)
Надвлагалищная ампутация матки	4 (8,3%)
Удаление опухоли матки	2 (4,2%)
Аднексэктомия	2 (4,2%)
Тубэктомия	2 (4,2%)
Пулumonэктомия	1 (2,1%)
Лобэктомия легкого	4 (8,3%)
Резекция легкого	3 (6,3%)
Трепанация черепа	2 (4,2%)
Ушивание перфорации органа	1 (2,1%)
Резекция печени	2 (4,2%)
Нефрэктомия	3 (6,3%)
Спленэктомия	1 (2,1%)

лась. У четырех пациенток размер опухоли матки вирировал от 2,1 до 6,6 см.

Объемы хирургических вмешательств, проводимых до начала стандартной химиотерапии представлены в таблице 5.

Чаще всего пациенткам в других клиниках выполнялась гистерэктомия — в 12 наблюдениях, надвлагалищная ампутация матки — в 5 наблюдениях, удаление опухоли матки — в 3 наблюдениях, тубэктомия — 5 наблюдений, удаление метастаза влагалища — в одном наблюдении и резекция легкого — в одном наблюдении.

Наиболее частым показанием к хирургическому лечению послужила диагностируемая опухоль — 15 (56%) наблюдений. Кровотечение — 11 (40%) наблюдений. Перфорация органа и метастаз из невыявленного очага — по 1 наблюдению.

В подгруппе из 48 пациенток с высоким риском резистентности в других лечебных учреждениях выполнялись хирургические объемы, представленные в таблице 6.

Четырем пациенткам выполнялось вмешательство на 2-х органах.

Показаниями к операциям послужили: диагностируемая опухоль — 20 (42%) наблюдений, кровотечение — 16 (33%) наблюдений, перфо-

рация органа опухолью или ее метастазами — 7 (15%) наблюдений, резистентность первичной опухоли — 2 (4%) наблюдения, резистентность метастаза опухоли — 1 (2%) наблюдение, эктопическая беременность — 1 (2%) наблюдение, метастаз без первично выявленного очага — 1 (2%) наблюдение.

Дополнительно в 4 (8%) наблюдениях больным после операции проводилась нестандартная химиотерапия.

Абсолютное большинство больных к моменту обращения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина имели распространенную болезнь, у половины из них выявлены отдаленные метастазы (кроме метастазов в легких).

Данные о локализации метастазов ЗТО в момент обращения в НМИЦ онкологии представлены в таблице 7.

Лечение всех 27 пациенток с низким риском резистентности начиналось с монокимиотерапии метотрексатом.

26 пациенток удалось вылечить при помощи режима MtxFA. В одном наблюдении у пациентки в процессе лечения возникла резистентность опухоли, что потребовало смены режима. После 5 курсов химиотерапии дактиномицином у нее достигнута полная ремиссия. Токсичность от

Таблица 7. Локализация метастазов опухоли у больных ЗТО изучаемой группы с высоким риском, n=48

Table 7. Localization of tumor metastases in patients with high-risk MTT of the study group, n=48

Локализация метастазов опухоли	Количество наблюдений
Изолированное поражение легких	14
Метастазы в легких в сочетании с одной локализацией	Головной мозг — 4 Печень — 2 Яичники — 1 Параметрии — 2 Лимфоузлы средостения — 2 Культя влагалища — 2 Стенка влагалища — 1 Клетки опухоли в спинномозговой жидкости — 1 Стенка мочевого пузыря — 1
Метастазы в печени	1
Метастазы в печени в сочетании с метастазами в ЖКТ	1
Метастаз в яичнике	1
Сочетанное поражение 3 органов	8
Сочетанное поражение 4 органов	1
Сочетанное поражение 5 органов	5
Сочетанное поражение 6 органов	1

проводимой химиотерапии в этой группе больных не наблюдалась.

Таким образом, все 100% больных изучаемой группы с низким риском излечены в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Длительность наблюдения — от 3 лет до 20 лет.

За весь период наблюдения ни у одной пациентки этой группы не зарегистрировано рецидивов опухоли.

Из 48 пациенток с ЗТО высокого риска резистентности, подвергшихся хирургическим вмешательствам до начала стандартной химиотера-

Таблица 8. Результаты лечения больных, подвергшихся хирургическому лечению до начала стандартной химиотерапии, n=75

Table 8. The results of treatment of patients undergoing surgical treatment before the start of standard chemotherapy, n=75

Результат лечения	Низкий риск резистентности, n=27	Высокий риск резистентности, n=48	Общая группа, абс. (%), n=75
Излечены I линией химиотерапии	26 (96,3%)	36 (75%)	62 (82,7%)
Резистентность	1 (3,7%)	12 (25%)	13 (17,3%)
Рецидив опухоли	-	12 (25%)	12 (16%)
Летальность	-	4 (8,3%)	4 (5,3%)

Таблица 3. Результаты морфологического исследования в группе сравнения, n=454
Table 3. The results of morphological studies in the comparison group, n=454

Морфологическое заключение	Количество наблюдений, абс. (%)
Пузырный занос	273 (60%)
Инвазивный пузырный занос	3 (0,7%)
Хориокарцинома	55 (12%)
Эпителиоидная трофобластическая опухоль	8 (1,8%)
Трофобластическая опухоль плацентарного ложа	10 (2,2%)
Без верификации	105 (23,3%)

пии, лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина начато с химиотерапии в режиме ЕМА-СО в 44 наблюдениях. В оставшихся 4-х наблюдениях пациенткам в других клиниках проводилась длительная нестандартная химиотерапия, поэтому в нашей клинике лечение начиналось с режима ЕМА-ЕР. В результате 36 (75%) из 48 пациенток с высоким риском резистентности излечены с помощью химиотерапии I линии, в 12 (25%) наблюдениях развилась резистентность опухоли к I линии химиотерапии. После перехода на II линию химиотерапии дополнительно излечено 4 пациентки. Ремиссия наступила в 3-х наблюдениях после дополнительного хирургического вмешательства в связи с резистентностью опухоли к 2-м линиям химиотерапии. Достичь ремиссии в лечении после проведенного хирургического лечения по поводу резистентности опухоли к

I линии химиотерапии удалось в 1 наблюдении. У 12 (25%) пациенток в последствии выявлен рецидив опухоли.

Таким образом, из 75 пациенток изучаемой группы, проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, излечено 71 (94,7%), 4 пациентки (5,3%) вылечить не удалось.

Ниже представлены результаты лечения изучаемой группы больных.

Для сравнения особенностей клинического течения ЗТО проанализированы некоторые клинические данные 454 пациенток, лечение которых начато в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина со стандартной химиотерапии.

Возраст больных в этой группе варьировал от 15 до 54 лет (средний возраст 34 года).

Данные пересмотра гистологических препаратов представлены в таблице 3.

Таблица 4. Распределение больных по стадиям и риску резистентности опухоли, FIGO 2003, n=454
Table 4. The distribution of patients by stage and risk of tumor resistance, FIGO 2003, n=454

Стадия заболевания и группа риска резистентности опухоли	Количество наблюдений, абс. (%)
I	302 (66,5%)
II	15 (3,3%)
III	126 (27,8%)
IV	11 (2,4%)
Низкий риск резистентности	342 (75%)
Высокий риск резистентности	112 (25%)

Таблица 9. Результаты лечения больных группы сравнения, n=454
Table 9. The results of treatment of patients in the comparison group, n=454

Результаты лечения	Низкий риск резистентности, n=342	Высокий риск резистентности, n=112	Группа сравнения абс. (%), n=454
Излечены I линией химиотерапии	313 (91,5%)	80 (71%)	393 (87%)
Резистентность	29 (8,5%)	32 (29%)	61 (13%)
Рецидив опухоли	-	22 (19,7%)	22 (4,9%)
Летальность	-	5 (4,5%)	5 (1,1%)

Как видно из таблицы 3, наиболее часто предшественником ЗТО являлся пузырьный занос.

Распределение больных группы сравнения по стадиям и риску резистентности FIGO 2003 г. приведены в таблице 4.

В группе сравнения большая часть больных имела I стадию заболевания (66,5%) и низкий риск резистентности (75%).

В группе сравнения из 454 пациенток в 82 (18%) наблюдениях больным до обращения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проводилась химиотерапия различными режимами.

При обращении в клинику была начата химиотерапия стандартными режимами. При резистентности первичной опухоли к двум линиям стандартной химиотерапии 14 (3%) больным выполнена дополнительная гистерэктомия.

Результаты лечения больных группы сравнения представлены в таблице 9.

Из общего числа больных излечены с помощью I линии химиотерапии 393 (87%) пациентки,

у 61 (13%) наблюдалась резистентность опухоли к I линии химиотерапии. У 22 (4,9%) пациенток в процессе наблюдения был выявлен рецидив опухоли. Летальность в этой группе больных составила 1,1%.

Чтобы дать оценку роли хирургических вмешательств у больных ЗТО до начала стандартной химиотерапии, мы сравнили две группы больных по их характеристикам и результатам лечения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

В таблице 10 представлены сравнительная характеристика больных ЗТО, подвергшихся хирургическим вмешательствам до начала химиотерапии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, и больных, лечение которых начато с химиотерапии.

Как видно из таблицы 10, у больных, ранее подвергшихся хирургическим вмешательствам, в 2,4 раза чаще диагностируются диссеминированные формы ЗТО, при это наиболее худший прогноз (IV стадия) установлен в этой группе в

Таблица 10. Сравнительная характеристика двух групп больных ЗТО
Table 10. Comparative characteristics of two groups of patients with MTT

Стадия	Основная группа, N=75 абс. (%)	Группа сравнения, N=454 абс. (%)
I	16 (21,3%)	302 (66,5%)
II	5 (6,7%)	15 (3,3%)
III	28 (37,3%)	126 (27,8%)
IV	26 (34,7%)	11 (2,4%)
Низкий риск	27 (36%)	342 (75%)
Высокий риск	48 (64%)	112 (25%)

Таблица 11. Сравнительные результаты лечения двух групп больных
Table 11. Comparative treatment results for two groups of patients

Результат лечения	Основная группа, n=75 абс. (%)	Группа сравнения, n=454 абс. (%)
Излечены I линией химиотерапии	62 (82,7%)	393 (87%)
Частота гистерэктомии	42 (56%)	14 (3%)
Резистентность	13 (17,3%)	61 (13%)
Рецидив опухоли	12 (16%)	22 (4,9%)
Летальность	4 (5,3%)	5 (1,1%)

14,5 раза чаще. Кроме того, две трети больных изучаемой группы (64%) в дальнейшем нуждаются в комбинированной химиотерапии, что в 2,6 раза чаще, чем больные, лечение которых начато с химиотерапии (25%).

Ниже представлены сравнительные результаты лечения двух групп больных: оперированных до начала стандартной терапии и больных, лечение которых начато с химиотерапии.

Представленные в таблице 11 данные свидетельствуют о худшем течении ЗТО в группе оперированных ранее больных по частоте резистентности ЗТО (на 4,3% выше), по частоте рецидивов болезни (в 3,6 раза выше) и по летальности (в 4,8 раза выше).

Кроме этого, следует отметить важную особенность изучаемой группы: 42 (56%) пациенткам была выполнена гистерэктомия преимущественно в связи с диагностическими либо тактическими ошибками. И лишь 7 (9%) из этих пациенток находились в перименопаузальном возрасте. В то же время абсолютному большинству больных ЗТО, лечение которых начато стандартно в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, сохранена репродуктивная функция. Частота гистерэктомии в нашей клинике составляет 3%.

Таким образом, можно заключить: хирургическое вмешательство у больных ЗТО до начала стандартной химиотерапии является ятрогенным негативным фактором течения и прогноза ЗТО. Такое вмешательство должно быть максимально исключено из плана лечения больных ЗТО.

Оптимальным для пациенток ЗТО является начало лечения со стандартной химиотерапии в соответствии с риском резистентности опухоли. Место хирургического лечения определяется индивидуально и по строгим показаниям (преимущественно — резистентность к стандартной химиотерапии или локальный рецидив опухоли).

Обсуждение

В мировой практике мнения о роли хирургического вмешательства у больных ЗТО противоречивы. Некоторые авторы приводят ряд исследований, в которых рекомендуют выполнять хирургическое вмешательство у больных с локальной формой опухоли до начала стандартной химиотерапии. Так, в 1963 году Brewer и др. опубликовали первый крупный отчет о 122 пациентках с хориокарциномой, вылеченных при помощи гистерэктомии. Их исследование включало 70 пациенток (57,4%) с локальной опухолью. Они сообщили о 5-летней выживаемости у 41,4% пациенток с локальной опухолью и 19,2% у больных с диссеминированной формой [5]. С того времени многое изменилось в мировых стандартах лечения ЗТО. Правильный диагноз, высокая эффективность современных режимов химиотерапии позволяют достичь полного выздоровления абсолютного большинства больных без хирургического вмешательства, сохранив репродуктивную возможность молодым женщинам.

Другие исследователи публикуют свои статистические данные, свидетельствующие о том, что хирургическое вмешательство, проводимое до

начала лечения стандартными режимами химиотерапии, ухудшает прогноз лечения таких больных [1, 15, 16].

В некоторых странах у больных старше 40 лет рекомендуется выполнение гистерэктомии при пузырном заносе. Авторы считают, что гистерэктомия при ПЗ снижает общий риск возникновения ЗТО примерно до 3,5%, против 20% после вакуум-аспирации [6]. Это метод особенно важен для пациенток старшего возраста. Однако, в нескольких следующих докладах зафиксировано увеличение числа случаев ЗТО у женщин старшего возраста [7, 8].

В последние годы Elias и другие опубликовали 2 исследования, посвященные вопросам лечения женщин более старшего возраста. В когорте из 82 женщин в возрасте от 40 до 49 лет у 53% пациенток, которым проводилась вакуум-аспирация, развилась ТО, по сравнению с 0% женщин, которым изначально выполнялась гистерэктомия [9]. В меньшем исследовании из 22 женщин старше 50 лет, у 60% из тех, кому была выполнена вакуум-аспирация (n=15), в последствии развилась ТО, тогда как у оставшихся пациенток, которым выполнялась гистерэктомия (n=7), не было зарегистрировано случаев ТО. Представленные факты трудно объяснить. С нашей точки зрения, основанной на большом клиническом опыте, гистерэктомия у больных с пузырным заносом не является профилактикой возникновения ЗТО. Более того, у таких больных ЗТО манифестирует в виде отдаленных метастазов, диагностика бывает весьма запоздалой, а лечение — сложным и не всегда успешным.

Заключение

Представленное в настоящей работе исследование наглядно демонстрирует очевидные негативные последствия хирургических вмешательств у больных ЗТО до начала стандартной химиотерапии. Высокая агрессивность ЗТО, отсрочка жизненно важной химиотерапии, быстрое распространение опухоли способствует ухудшению течения болезни и прогноза. Только лечение в высокоспециализированном центре, обладающим большим положительным опытом, позволило нам достичь высоких результатов, несмотря на худший прогноз в анализируемой группе.

Как показал накопленный опыт, основными причинами таких вмешательств являются клинические ошибки врачей, что требует оптимизации процесса обучения практикующих врачей, прежде всего — акушеров-гинекологов и онкологов.

Литература

1. Мещерякова Л.А., Козаченко В.П., Кузнецов В.В. Трофобластическая болезнь. Клиническая онкогинекология / Под ред. В.П. Козаченко — издание второе, перераб. и доп. — М.: Издательство Бином, 2016. — С. 324-368.
2. Мещерякова Л.А. Злокачественные трофобластические опухоли: современная диагностика, лечение и прогноз: дисс. д-ра мед. наук: 14.00.14 / Мещерякова Людмила Александровна. — М., 2005. — 313 с.
3. Савельева Г.М., Акушерство. Национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 1088 с.
4. Moutte A.1., Doret M., Hajri T. et al. Placental site and epithelioid trophoblastic tumours: diagnostic pitfalls // *Gynecol Oncol.* — 2013 Mar. — 128 (3). — P. 568-72.
5. Doll K.M., Soper J.T. The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia // *Obstet. Gynecol. Surv.* — Jul., 2013. — 68 (7). — P. 533-537.
6. Curry S.L., Hammond C.B., Tyrey L., et al. Hydatidiform mole: diagnosis, management, and long-term follow up of 347 patients // *Obstet Gynecol.* — 1975. — 45. — P. 1-8.
7. Bandy L.C., Clarke-Pearson D.L., Hammond C.B. Malignant potential of gestational trophoblastic disease at the extreme ages of reproductive life // *Obstet Gynecol.* — 1984. — 64. — P. 395-399.
8. Tsukamoto N., Iwasaka T., Kashimura Y., et al. Gestational trophoblastic disease in women aged 50 or more // *Gynecol Oncol.* — 1985. — 20. — P. 53-61.
9. Elias K.M., Shoni M., Bernstein M., et al. Complete hydatidiform mole in women aged 40 to 49 years // *J. Reprod. Med.* — 2012. — 57. — P. 254-258.
10. Мещерякова Л.А., Карселадзе А.И., Козаченко В.П., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных трофобластических опухолей. Злокачественные опухоли [специальный выпуск журнала]: Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опу-

- хелей. Поддерживающая терапия в онкологии / Под ред. В.М. Моисеенко. — М.: Общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2019. — 776 с.
11. Гасанбекова З.А. Ошибки в диагностике и лечении злокачественной трофобластической опухоли: дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2019.
 12. Curry S.L., Hammond C.B., Tyrey L., et al. Hydatidiform mole: diagnosis, management, and long-term follow up of 347 patients // *Obstet Gynecol.* — 1975. — 45. — P. 1-8.
 13. Seckl M.J., Sebire N.J., et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology.* — 2013. — 24 (Supplement 6). — P. vi39-vi50.
 14. Быстрицкая Д.А., Тихоновская М.Н., Мещерякова Л.А. Трофобластические опухоли: к вопросу о классификации и факторах прогноза (часть II) // *Российский онкологический журнал.* — 2014. — №2.
 15. Santaballa A., García Y., Herrero A. SEOM clinical guidelines in gestational trophoblastic disease (2017) // *Clin. Transl. Oncol.* — 2018. — 20 (1). — P. 38-46.