

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН**

УДК: 616-036.22; 616-036.12

На правах рукописи

Сагторова Мохинисо Абдултабобовна

**ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ**

**Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 – Онкология**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Сангинов Дж.Р.**

Душанбе – 2023

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	4
Введение	5
Общая характеристика работы	9
Глава 1. Обзор литературы. Важнейшие аспекты эпидемиологии, диагностики и лечение трофобластической опухоли	14
1.1. Некоторые аспекты эпидемиологии и патогенеза злокачественной трофобластической опухоли	14
1.2. Факторы риска развития злокачественной трофобластической опухоли	20
1.3. Особенности клинической картины и нерешенные вопросы ранней диагностики злокачественной трофобластической опухоли.....	23
1.4. Современная стратегия лечения злокачественной трофобластической опухоли	33
Глава 2. Материал и методы исследования	39
2.1. Общая характеристика клинического материала	39
2.2. Методы исследования	47
2.3. Статистическая обработка материала	61
Глава 3. Факторы риска развития злокачественной трофобластической опухоли у женщин в Республике Таджикистан	62
Глава 4. Лечение больных со злокачественными трофобластическими опухолями	77
4.1. Анализ результатов лечения больных контрольной (ретроспективной) группы	77
4.2. Оптимизация лечения больных со злокачественными трофобластическими опухолями.....	86
4.2.1. Лечение больных злокачественных трофобластических опухолей с низким риском резистентности опухоли.....	89

4.2.2. Лечение больных злокачественных трофобластических опухолей с высоким риском резистентности опухоли.....	94
4.3. Сравнительная оценка эффективности лечения больных злокачественных трофобластических опухолей.....	101
Глава 5. Обсуждение полученных результатов.....	105
Выводы.....	123
Рекомендации по практическому использованию результатов.....	124
Список литературы	125

Список сокращений и условных обозначений

ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ВМС	–	внутриматочное средство
ДИ	–	доверительный интервал
СНГ	–	Содружество независимых государств
ЗТО	–	злокачественные трофобластические опухоли
ИПЗ	–	инвазивный пузырный занос
КОК	–	комбинированные оральные контрацептивы
ОШ	–	отношение шансов
ПЗ	–	пузырный занос
ППЗ	–	полный пузырный занос
ПМПС	–	первично медико – санитарная помощь
РОНЦ	–	Республиканский онкологический научный центр
РТ	–	Республика Таджикистан
ТО	–	трофобластические опухоли
ФР	–	факторы риска
ХГЧ	–	хорионический гонадотропин человека
ХК	–	Хориокарцинома
ЧПЗ	–	частичный пузырный занос

Введение

Актуальность предмета исследования. Злокачественные трофобластические опухоли стабильно удерживают свою долю в общей структуре как всех онкологических заболеваний, так и среди онкопатологии органов репродуктивной системы женщин.

Злокачественные трофобластические опухоли (ЗТО) являясь одним из актуальных проблем клинической онкологии, в последние годы, особенно в азиатском регионе, в частности в Республике Таджикистан, имеют тенденцию к стабильному росту, составляя 0,8-2,6% в структуре всех новообразований женской репродуктивной системы [9, 11, 92].

По данным многолетних исследований множества авторов широко известен факт о том, что ЗТО чаще встречаются среди женщин репродуктивного возраста с отягощённым акушерским анамнезом, имеющие высокий риск развития неоплазий женской репродуктивной системы. Исходя из этого, можно заключить, что данное заболевание имеет не только медицинское, но и социальное значение [57, 60, 75, 157].

Еще каких-то 2-3 десятилетия назад данная патология уносила большое количество жизней молодых женщин. Но, благодаря серьезным достижениям медицинской науки в области лекарственного лечения злокачественных опухолей и появлению новых высокоэффективных препаратов, удалось значительно увеличить долю излеченных пациентов и сохранить их репродуктивное здоровье.

Однако, несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении ЗТО, в настоящее время имеется достаточно нерешенных вопросов [4, 12].

Прежде всего, истинная их распространенность среди женского населения Республики Таджикистан остается не изученной, как из-за сложности их выявления, так и в связи с отсутствием современных методов их диагностики в региональных лечебных учреждениях.

Клинические наблюдения показывают, что зачастую ЗТО диагностируются в поздней стадии при уже развившихся метастазах, что

является основной причиной инвалидизации женщин и неудовлетворительных результатов лечения [12, 18].

Запоздалая диагностика ЗТО обусловлена не только редкостью заболевания, но и клинической схожестью их с некоторыми заболеваниями женской репродуктивной системы, а также недостаточной онкологической настороженностью врачей акушер-гинекологов по данному заболеванию [4, 21].

В свою очередь, несвоевременная диагностика и позднее начало лечение пациентов приводят к диссеминации процесса в легкие, головной мозг и другие жизненно важные органы, вследствие чего одногодичная и пятилетняя выживаемость уменьшается в десятки раз [3, 14, 51, 70, 83].

Другим вопросом, требующим проведения научных изысканий, является выбор тактики лечения больных со злокачественными трофобластическими опухолями в зависимости от вида и морфологического варианта опухоли, наличия диссеминированных форм стадии заболевания, а также формирование резистентности к противоопухолевой терапии, которая прямо коррелирует с эффективностью химиотерапии [45, 64, 144].

Последняя обусловлена проведением необоснованной химиотерапии по устаревшим схемам, которые не только приводят к развитию резистентности к этому виду лечения, но и в некоторых случаях способствуют прогрессированию заболевания [49, 126].

Нередко, при ЗТО боязнь пациенток, связанная с осложнениями химиотерапии, приводит к нарушению запланированного курса лечения, что также влияет на частоту развития резистентности и выживаемости пациенток [4].

Также, до конца неизученным остается организация правильной диспансеризации пациенток с оценкой эффективности проведенного лечения и динамики течения заболевания, при котором допускаются ошибки, что влечет за собой возникновение резистентных форм опухоли и прогрессирование болезни [2, 137].

В связи с этим, проведение научных исследований, направленных на выявление факторов риска развития, улучшение результатов диагностики и лечения больных с ЗТО считаются актуальными и своевременными, чему и посвящена настоящая диссертационная работа.

Степень изученности научной темы. В Республике Таджикистан по вопросам диагностики и лечения ЗТО до настоящего времени было проведено одно диссертационное исследование [11].

Согласно результатам ранее проведенных доступных исследований, было показано, что практически во всех странах отмечается стабильный уровень заболеваемости ТО и у каждой пятой пациентки отмечается запоздалая диагностика ТО [1, 4, 16, 17].

Разработка и внедрение современных лабораторных и лучевых методов диагностики позволили увеличить частоту своевременной диагностики ЗТО без развития различных ее осложнений и диссеминации, в том числе и в нашей республике [11, 33].

Однако, остаётся малоизученным генез ЗТО в зависимости от воздействия экзогенных и эндогенных факторов в условиях нашего региона.

В связи с тем, что в Республике Таджикистан зачастую между беременностями женщины имеется короткий промежуток и у каждой десятой беременной роды принимаются в домашних условиях, отмечается значимое ослабление защитных сил организма с развитием иммунных нарушений, что может выступить в качестве фактора риска развития ЗТО.

Также, нерешенными остаются вопросы диагностики и лечения пузырного заноса, предшественника ЗТО, который в основном, встречается среди женщин более раннего или позднего репродуктивного возраста, проживающих в низких социально-экономических условиях и имеющие различные экстрагенитальные заболевания.

Прерывание беременности на этой почве, в некоторых случаях, остается не распознанными, а отсутствие онкологической настороженности у врачей общей лечебной сети приводят к тому, что нередко пузырный занос

малигнизирuется. Требуют уточнения вопросы тактики лечения в зависимости от стадии и морфологической природы ЗТО, степени резистентности опухолевого процесса к химиотерапии.

Связь исследования с программами (проектами) и научной тематикой.

Данное научное исследование осуществлялось в рамках НИР кафедры онкологии ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» «Профилактика, диагностика, лечения первично – множественных и солитарных опухолей различных локализаций» ГР №0117ТJ00823 за 2017-2021гг.

Внедрение полученных результатов и разработанных рекомендаций в практическую деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) и общей лечебной сети позволяют своевременно выявлять женщин с подозрением на ЗТО, проводить их комплексное обследование и обеспечить своевременное направление в специализированное учреждение для адекватного лечения.

Учет диагностических ошибок, допущенных в лечебно-профилактических учреждениях общего профиля относительно больных ЗТО, позволит повысить онкологическую настороженность врачей и повысить качество оказываемой медицинской помощи.

Полученные результаты исследования могут быть рекомендованы для подготовки семейных врачей, акушер - гинекологов, онкологов, и использованы в учебном процессе на кафедрах онкологии, акушерства-гинекологии и семейной медицины медицинских ВУЗов. Для практического здравоохранения предложены рекомендации по улучшению диагностики, оптимизации лечения ЗТО и диспансерного наблюдения больных после лечения.

Общая характеристика работы

Цель исследования: выявить факторы риска развития и оптимизировать лечение больных со злокачественными трофобластическими опухолями.

Задачи исследования:

1. Выявить факторы риска развития злокачественных трофобластических опухолей.
2. Изучить ближайшие и отдаленные результаты применения химиотерапии в лечении пациенток со злокачественными трофобластическими опухолями в контрольной группе.
3. Оптимизировать схемы химиотерапии I и II линии в лечении пациенток с низким и высоким риском резистентности злокачественных трофобластических опухолей, с оценкой ближайших и отдаленных результатов.
4. Разработать алгоритм диагностики и лечебной тактики у больных злокачественными трофобластическими опухолями с учётом степени риска резистентности к химиотерапии.

Объект исследования. Объектом для настоящего исследования послужили 396 женщин репродуктивного возраста со злокачественными трофобластическими опухолями, получившие стационарное лечение в отделении опухолей репродуктивной системы женщин и химиотерапии ГУ «РОНЦ» МЗ и СЗН РТ в период 2005-2019 гг.

Предмет исследования. Предметом исследования явилась оптимизация лечения ЗТО с учетом факторов риска и степени резистентности опухолевого процесса к химиотерапии (основная группа – 118 женщин, пролеченных в период 2016-2019 гг. согласно разработанному алгоритму), так и в условиях отсутствия протокола (стандарта) лечения этой категории больных (контрольная группа – 121 пациентка, пролеченная в период 2005-2015 гг.). Также, на основании разработанной специальной анкеты, были изучены факторы риска развития ЗТО у обследованных пациенток.

Научная новизна исследования:

1. Изучена роль экзогенных и эндогенных факторов риска развития инвазивного пузырного заноса и хориокарциномы, выявлены особенности территориальной распространенности злокачественных трофобластических опухолей в Республике Таджикистан.

2. Доказана высокая эффективность применения химиотерапии I и II линии в лечении пациенток с учетом низкого и высокого риска резистентности злокачественных трофобластических опухолей, позволяющая в большинстве случаев достичь не только длительную ремиссии процесса и излечение, но и сохранить репродуктивную функцию пациенток.

3. На основании оценки степени риска резистентности к химиотерапии, а также влияния экзогенных и эндогенных факторов риска, разработан алгоритм диагностики и лечебной тактики у больных злокачественными трофобластическими опухолями с применением современных режимов химиотерапии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Основными факторами риска развития злокачественных трофобластических опухолей в Республике Таджикистан являются возраст, паритет, регион проживания, наличие хронических воспалительных заболеваний репродуктивной системы и гормональные нарушения.

2. Внедренные новые режимы химиотерапии первой и второй линии с учетом риска развития резистентности позволяют добиться полной ремиссии трофобластической болезни и сохранить репродуктивный потенциал женщин.

3. Разработанный алгоритм диагностики и лечения пациентов со злокачественными трофобластическими опухолями позволяет качественно повысить уровень выявления и лечения больных.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Результаты, полученные в настоящем исследовании, дополняют имеющиеся данные о факторах риска и тактике лечения ЗТО в зависимости от степени риска резистентности к химиотерапии.

Выявленные факторы риска ЗТО можно использовать как индикатор прогнозирования развития ЗТО у больных с отягощённым акушерским анамнезом и на их основе разработать алгоритм ранней диагностики ЗТО.

Риск развития ЗТО увеличивается при негативном воздействии таких факторов как возраст, паритет, регион проживания, хронические воспалительные заболевания репродуктивной системы и гормональные нарушения.

У пациенток с ЗТО и низким риском резистентности химиотерапия I линии позволяет в абсолютном большинстве случаев, достичь полной ремиссии и излечения.

В случаях развития высокой резистентности и появления регионарных и отдаленных метастазов пациентам необходимо проведение полихимиотерапии II линии, позволяющей также в большинстве случаев добиться хороших результатов.

С целью профилактики рецидива заболевания и достижения полной ремиссии, целесообразно, назначение профилактического курса химиотерапии после нормализации β – ХГЧ.

Широкое внедрение разработанного алгоритма диагностики и лечения злокачественных трофобластических опухолей с учётом степени риска резистентности к химиотерапии позволяет значимо улучшить результаты лечения пациентов.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов исследования и оценка их надежности были подтверждены достаточным объемом материала исследования, результатами опроса включенных в исследование лиц со всесторонним объективным и статистическим их анализом, правильно выбранным направлением исследования, сравнением полученных данных с результатами исследований отечественных и зарубежных авторов, публикацией полученных результатов в рецензируемых журналах Республики Таджикистан и изданием учебного пособия «Трофобластические опухоли» (2019, в соавторстве).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Область исследования соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.12 - Онкология: подпункт 3.2. Изучение этиологических, вирусологических и наследственных предрасполагающих факторов возникновения опухолей, механизмов опухолевой прогрессии, акантоза, генетических, биофизических, иммунологических, патоморфологических и патофизиологических изменений в организме-опухоленосителе в процессе развития болезни и ее лечения; подпункт 3.3. Эпидемиология, статистика злокачественных новообразований и организация противораковой борьбы. Разработка и совершенствование программ скрининга, методов первичной и вторичной профилактики развития новообразований, раннего и своевременного их выявления. Диспансерное наблюдение за контингентами онкологических больных; подпункт 3.4. Изучение механизмов распространенности опухолевого процесса: онтогенез, адгезия, внеклеточный матрикс, факторы микроокружения, ростовые факторы, клоны единичных диссеминированных клеток, пролиферация. Противоопухолевая резистентность организма, ее значение для роста и регрессии опухоли; роль иммунной системы, цитокины, генетическая гетерогенность опухоли, множественная лекарственная устойчивость, гены-транспортеры, гены детоксикации, гены метаболизма; подпункт 3.5 Клинические проявления опухолевой болезни, диагностика новообразований с использованием клинических, лабораторных, биохимических, цитологических, патоморфологических, иммунологических, иммуногистохимических и иммуноцитохимических, молекулярно-биологических, генетических, цитофлуориметрических, рентгенологических, эндоскопических, радиоизотопных и других методов исследования; дифференциальная диагностика опухолевой и неопухолевой природы заболеваний.

Личный вклад соискателя ученой степени. Автором лично проведены сбор и анализ ретро- и проспективного материала, их статистическая обработка, обследование пациенток в период 2016-2019 гг. Также, диссертантом проведен критический обзор литературы, посвященной

нерешенным вопросам диагностики и лечения ЗТО. На этой основе определены цель и задачи исследования, построен дизайн исследования. Диссертант, также, участвовала в проведении дополнительных методов исследования, лечении и диспансеризации пациенток. Ближайшие и отдаленные результаты лечения, как ретроспективной, так и проспективной части материала, автором изучены лично.

Апробация и применение результатов диссертации. Результаты исследования были доложены и обсуждены на: годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием (Душанбе, 2017, 2018, 2019, 2020); на годичной научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием (Душанбе, 2018, 2019); XI и XII Съездах онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Москва, 2020, 2021). Апробация диссертационной работы прошла на заседании Ученого совета ГУ «РОНЦ» МЗ и СЗН РТ (Душанбе, протокол № 4 от 03.10.2022г.).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 144 страницах и состоит из введения, общей характеристики работы, литературного обзора, описания материала и использованных методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций по практическому использованию результатов и списка литературы, включающего 39 работ на русском и 118 на иностранных языках. Текстовая часть диссертации иллюстрирована 21 рисунками и 20 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ВАЖНЕЙШИЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ

1.1. Некоторые аспекты эпидемиологии и патогенеза трофобластической опухоли

Термин “трофобластическая опухоль” (ТО) имеет несколько синонимов: «трофобластическая болезнь», «трофобластические неоплазии», и подразумевает под собой несколько вариантов неопластического процесса, развивающиеся при гестации или после беременности в трофобласте, имеющие как злокачественную, так и доброкачественную природу [56, 78, 91, 133].

К трофобластическим опухолям относят частичный (ЧПЗ), полный (ППЗ) и инвазивный пузырный занос (ИПЗ), плацентарные ТО (ПТО) и хориокарциному (ХК). Последние три варианта, имеющие злокачественный характер, выявляются гораздо реже по сравнению с частичным или полным пузырным заносом, и характеризуются высокой степенью агрессивности, быстрым отдаленным метастазированием и при этом высокой частотой излечения только с помощью химиотерапии даже при наличии отдаленных метастазов.

Злокачественная трансформация элементов трофобласта (цито-, синцитиотрофобласта, промежуточных клеток) может встречаться как во время беременности (нормальной и эктопической), так и после ее завершения (роды, аборт), но наиболее часто это происходит после ППЗ [26, 60, 79, 117,126].

Наиболее часто предшественниками злокачественных трофобластических опухолей являются полный пузырный занос и частичный пузырный занос, которые представляют собой аномальную беременность с патологией эмбрионального развития в результате генетических поломок.

Полный пузырный занос характеризуется диффузным отеком ворсин, различной степенью пролиферации трофобласта, и в 20% наблюдений после

эвакуации полного пузырного заноса возникает опухолевая трансформация с развитием персистирующих трофобластических опухолей. Эти данные подтверждают большинство отечественных и зарубежных авторов, которые также указывают на низкую частоту выявления ПТО и ХК - в 13,5-41 раз меньше по сравнению с различными формами пузырного заноса. Частичный пузырный занос встречается значительно реже и его сложно диагностировать на ранних сроках беременности. При частичном пузырном заносе обязательно присутствие элементов эмбриона, низкая выраженность пролиферации трофобласта и незначительная доля малигнизации – 4-7,5% [28, 139, 156].

Согласно данным различных авторов в структуре всех онкологических заболеваний ЗТО занимают 0,1-4,1% и отмечается неоднородность этнического и географического их распространения [8, 14, 30, 37, 39].

По данным гистологической классификации ТО FIGO 2003 года, выделяют: пузырный занос, полный пузырный занос, частичный пузырный занос, инвазивный пузырный занос, диссеминированный пузырный занос, хориокарциному, трофобластическую опухоль плацентарного ложа и эпителиоидную трофобластическую опухоль.

Заболеваемость ТО варьирует от 0,001% до 2,2% на 100000 беременных, и в 40 раз чаще диагностируется у жительниц азиатских стран по сравнению с европейскими и американскими женщинами [35].

Так, по данным E. Di Cintio et al. (1997) в США ежегодно различные варианты ЗТО выявляются в среднем у 108 женщин среди 100000 беременных, в Италии 62 случая на 100000 беременностей, в Индонезии и Китае эти показатели составляют 993 и 667 на 100000 беременностей соответственно [151]. Такие данные приводят и ряд других исследователей, где заболеваемость в азиатских и латиноамериканских странах составляет от 700 до 1300 на 1000000 беременностей [88, 123].

По данным B.W.L. Tham et al. (2003) в Северной Англии и Северном Уэльсе в период 1991-1999 годы среди азиатского контингента населения ТО были диагностированы у 3660 женщин репродуктивного возраста,

заболеваемость составила 1 случай на 714 живорождений, и в 1,95 раза была выше по сравнению с неазиатским населением [155].

T. Hando (1998) так же указывает, что в Японии ЗТО были выявлены у 8,3 на 1000 беременных, что намного превышает данные, полученные в странах Европы и Латинской Америке [93].

Эпидемиологический анализ заболеваемости ТО в Индии показал, что различные варианты ТО были выявлены у 52 женщин среди 20385 рожениц, что составило 2,6:1000 среди общего числа беременностей [77].

Исследованиями Хафизовой Р.Р. и Мамарасуловой Д.З. (2016) было показано, что в Андижанской области Республики Узбекистан ежегодно выявляется 40-50 случаев ТО, среди которых 12-15% носят злокачественный характер [35].

Среди всех форм ТО наиболее часто (55,3-73,1%) выявляются различные варианты ППЗ и ЧПЗ (5%) [95, 117, 131, 139], вторым по значимости является ХК, которая в структуре ТО занимает до 16,4% случаев [52, 66, 105, 107]. Другие формы ЗТО выявляются гораздо реже – от 0,4% до 5,7% среди всех форм ЗТО, и по прогнозу относятся к числу злокачественных рецидивирующих, или плохо поддающихся лечению [13, 20, 56].

Согласно данным большинства исследователей ЗТО чаще встречается у женщин репродуктивного возраста 18-35 лет, а у женщин более молодого возраста и старше 40 лет они диагностируются реже - менее 15% случаев [60, 75, 95, 115]. Так, по данным большинства исследователей, различные варианты ПЗ чаще всего выявляются у женщин в возрасте 22-28 лет, тогда как ХК и ПТО – в возрасте 30-45 лет [27, 61, 80, 109].

Следует отметить, что из-за редкой встречаемости ЗТО истинная их распространенность в последние годы остаётся до конца не выясненной, а приводимые данные либо являются устаревшими, либо включают в себя опыт диагностики и лечения в рамках одной клиники или региона [56].

Также анализ данных литературы показывает, что имеются различия в показателях заболеваемости в зависимости от этнической принадлежности

женщин и географического их проживания. Следует отметить, что в Республике Таджикистан ранее не проводились целенаправленные исследования по изучению распространенности, особенностям диагностики и результатов лечения ЗТО, что определяет актуальность данной работы.

Важность проведения исследования в этом направлении обусловлена тем, что в генезе ЗТО значимую роль играют этническая и региональная принадлежность женщин. Так как Республика Таджикистан относится к числу регионов с высокой рождаемостью, где не всегда соблюдаются установленные оптимальные сроки между гестациями, риск развития ЗТО представляется высоким.

Также, особенности генетических изменений у жительниц средне- и высокогорья, высокая частота экстрагенитальных патологий (эндемический зоб, анемия), ограниченная доступность к высокотехнологичной медицинской помощи, недостаточные социально-экономические условия проживания диктуют необходимость проведения исследований, посвященных выявлению факторов риска и улучшению результатов лечения женщин с ЗТО.

Основным источником развития ЗТО служат элементы трофобласта, которые имеют место только при беременности. Данная группа неоплазий имеет агрессивный рост, высокую степень малигнизации и диссеминации в различные органы и ткани [5, 6, 29].

Однако, несмотря на все эти агрессивные свойства опухолевого процесса, они в большинстве случаев (до 90%) хорошо поддаются лекарственной химиотерапии, даже при наличии метастазов [3, 51, 83, 107, 113, 118].

Вместе с тем, в 9,2-33,1% случаев отмечается высокая резистентность ЗТО к химиотерапии, которая обусловлена как биологическим поведением опухоли, так и неадекватным лечением пациентов устаревшими схемами химиотерапии и выполнением неоправданных оперативных вмешательств [4,13, 36].

Анализ данных литературы показывает, что несмотря на достигнутые успехи в ранней диагностике ЗТО, до сих пор невозможно прогнозировать их развитие как после аборт, так и после родов или выкидыша [4, 31]. В связи с этим патология зачастую распознается уже при сформировавшейся клинической картине опухолевого процесса или при развитии метастазов [4, 51, 113].

Следует отметить, что из-за редкости ЗТО наблюдение за женщинами после гестации с целью их предсказания считается как нецелесообразным, так и экономически неприемлемым [5, 6, 60].

В генезе ЗТО играют роль генетические нарушения при оплодотворении и гестации [19, 48, 59].

По данным Antonio Braga et al. (2019) в случае ППЗ ооцит теряет свою ДНК, оплодотворяется одним сперматозоидом с диплоидной генетической нагрузкой или двумя гаплоидными сперматозоидами, образуя диплоидную партеногенетическую зиготу. Авторы отмечают, что при ЧПЗ ооцит сохраняет свою ДНК и оплодотворяется одним сперматозоидом с диплоидной генетической нагрузкой или двумя гаплоидными сперматозоидами, образуя зиготу с диандрической триплоидией [48].

Такую гипотезу поддерживает и Л.А. Мещерякова (2014), которая в генезе ПЗ подчёркивает роль преимущественно диплоидной генетической нагрузки с хромосомным набором 46XX, и обе хромосомы являются отцовскими [19].

Вместе с тем, по данным Xuan Feng et al. (2019) дублирование хромосомы Хр вызывает аномальную генетическую передозировку и играет роль в пролиферации трофобластов, так как она несет в себе доминантный онкоген [42].

Эти данные подтверждаются также в исследовании Zhao S. et al. (2016), которые показали важность роли материнской X-хромосомы в возникновении ЗТО [119]. Так, авторы отмечают, что дефект гена-белка PHLDA2 (platelet-leukocyte C kinase substrate analog family A-2 - тромбоцит-лейкоцит C киназа

аналоговый субстрат семейство A-2), локализующийся в локусе 11p15.5 X хромосомы, приводит к увеличению апоптоза, снижает синтез циклина и циклин-зависимой киназы, тем самым вызывая апоптоз трофобластов и снижает способность трофобластов к пролиферации и пуску их злокачественного перерождения [119].

Вместе с тем, до настоящего времени нет единого мнения об этиологическом факторе ЗТО, что требует научных изысканий в понимании вопросов единого механизма развития ИПЗ, ХК и ТОП.

Однако, имеется ряд теорий, в которых объясняется причина развития ЗТО. Так, согласно теории «патологии плодного яйца», в генезе ЗТО играет роль яйцеклетка, содержащая неопластический элемент. Вследствие тератогенного воздействия происходит гибель зародыша, нарушается функция ворсинчатого эпителия, развивается ее пролиферация и трансформация в злокачественную опухоль [48, 127].

Согласно теории «дисгормональных нарушений», вследствие повышенной продукции некоторых женских гормонов происходит пролиферация ворсинчатого эпителия, что является пусковым механизмом в развитие ЗТО [61, 125].

Сторонники «иммунологической теории» утверждают, что развитие ТО обусловлено вследствие чрезмерно повышенной реакции организма матери по отношению к плодному яйцу, из-за чего развивается аутоиммунная реакция с целью изгнания последнего.

Вместе с тем, как указывают некоторые авторы, во время гестации в несколько раз увеличивается риск развития различных неопластических процессов и глубокая иммунодепрессия, что возможно играет роль в развитии ТО. Также иммунологический ответ организма матери плодному яйцу способствует изменению функции и структуры трофобласта с развитием его пролиферации, и, в конечном итоге, приводит к выкидышу. Некоторые авторы отмечают, что при слабой активности иммунологического ответа на антигены

плодного яйца беременность не заканчивается прерыванием, а развивается ПЗ [46, 145, 148].

Некоторые исследователи в генезе ТО ведущее значение придают вирусным заболеваниям - «теория вирусной трансформации трофобласта» [46, 87]. Согласно этой гипотезе в генезе играет роль не только инфекции, передающиеся половым путем, но и острые респираторные вирусные инфекции, приводящие к мутации клеток трофобласта и зиготы с последующим развитием пролиферативных процессов и гибели плода.

Таким образом, можно утверждать, что ЗТО развиваются как следствие малигнизации элементов внешней оболочки плода вследствие генетических нарушений, различных мутаций и других негативных факторов, возникающих в процессе гестации и после неё.

1.2. Факторы риска развития злокачественной трофобластической опухоли

Согласно данным большинства ученых, основными факторами риска развития ТО являются: возраст женщин более 40 лет, позднее начало менархе, высокий паритет, наличие ПЗ в анамнезе, отягощённый акушерский анамнез, некоторые патологии матки, большие кисты желтого тела и применение оральных контрацептивов [60, 75, 97, 115, 121, 138].

Некоторые авторы в генезе ТО также отводят роль негативному воздействию окружающей среды, в том числе высокой радиации, региону проживания, низкому социально-экономическому статусу женщины, курению, употреблению алкоголя и воздействию гербицидов [43, 65, 108, 131].

Данные большинства исследований показывают, что именно при сочетании нескольких факторов риска у женщин увеличивается риск развития различных вариантов ЗТО в десятки раз [34, 40, 53, 129].

По данным Nihal Al Riyami et al. (2019), у 64 женщин с различными формами ТО средний возраст $31,0 \pm 7,5$ лет имел важную роль в качестве фактора риска, как и высокий паритет [75].

Mahmood Bakhtiyari et al. (2015) в многоцентровом ретроспективном когортном исследовании выделяют наличие аборта в анамнезе как значимый фактор риска развития и негативного исхода ЗТО у 202 женщин (ОШ 2,53; 95% ДИ: 1,27-5,04), наряду с большой высотой дна матки для гестационного возраста (ОШ 1,26; 95% ДИ: 1,04–1,54) [131].

Вместе с тем, в результате исследования D.A. Yela et al. (2017), включавшее 152 женщин со средним возрастом $25,81 \pm 8,02$ лет, не было обнаружено значимой связи ЗТО с возрастом, количеством беременностей, избыточной массой тела, расой и групповой принадлежностью крови [76].

Весьма интересным является исследование P.R.S. Dantas et al. (2017), где авторы оценили влияние гормональной контрацепции на развитие и клиническую агрессивность ЗТО у 2828 женщин, 95% из которых использовали гормональную контрацепцию (ГК), и 5% - барьерные методы контрацепции. Исследование авторов показало, что использование ГК не оказало значительного влияния на возникновение ЗТО (ОШ: 0,66; 95% ДИ: 0,24–1,12, $p=0,060$). Авторы пришли к выводу, что использование ГК не увеличивает риск развития ТО или его тяжесть течения [60].

Аналогичные данные были получены и A. Braga et al. (2016) из центра гестационных трофобластических заболеваний госпиталя Чаринг-Кросс (Великобритания), где при 9-летнем наблюдении (2003-2012 годы) за 154 женщинами не наблюдалось значимой взаимосвязи между использованием ГК и развитием ЗТО ($p=0,26$) или прогрессированием заболевания согласно стадии FIGO ($p=0,15$), в том числе и после поправки на возраст (ОШ 1,37; 95% ДИ: 0,91–2,08; $p=0,13$) [97].

Однако, согласно данным Fabio Parazzini et al. (2002), при наблюдении за 268 женщинами с гистологически подтвержденным диагнозом ППЗ или ЧПЗ, отношение шансов развития пузырного заноса составило 1,5 (95% ДИ: 1,1–2,1), риск развития ЗТО – в 1,7 (95% ДИ: 1,2–2,6) раза больше. Однако, авторы отмечают слабую связь между использованием ГК и ЗТО и она может

быть объяснена другими факторами, кроме причинно-следственной связи [121].

На сегодняшний день имеется очень малое количество работ, посвященных роли мужского фактора в развитии ЗТО, в частности пузырного заноса. Так, в опубликованном еще в 1985 году исследовании С. La. Vecchia et al. (1985) было показано, что риск развития ТО увеличивался с увеличением возраста партнера/мужа женщины. Так, авторы отмечают, что женщины, чьи мужья были в возрасте 40–44 лет и 45 лет и более, имели в 2,4 и 4,2 раза больше риска заболеть ТО, по сравнению с женщинами, состоящими в браке с мужчинами в возрасте до 40 лет [138]. Авторы этим исследованием подтверждают обоснование андрогенетической теории развития пузырного заноса, что требует дальнейших научных исследований в этом направлении.

Эта гипотеза недавно была подтверждена совместными исследованиями канадских, американских и индийских ученых под руководством Ngoc Minh Phuong Nguyen (2018) среди самок мышей с дефицитом Meil в эксперименте. Авторы доказали, что 8% ооцитов мышей теряют все свои хромосомы, и продуцируют андрогенетические зиготы, что является пусковым механизмом мейотической аномалии и развития ЗТО [47].

Согласно ранее проведенным исследованиям, в генезе ЗТО также выявили влияние соблюдения определенных видов диет. Так, по данным F. Parazzini et al. (1988), женщины с гестационной ТО реже употребляли продукты, содержащие витамина А и животный белок. Авторы отмечают особое снижение риска возникновения ТО с увеличением потребления бета-каротина. Однако ограниченность доказательной базы данного исследования вносит серьезную неопределенность в их приемлемости, и требует дальнейших научных исследований [58].

Аналогичные данные получены и в исследованиях С. La Vecchia et al. (1986), где авторы отмечают увеличение риска развития рака эндометрия с повышенным потреблением жиров, (ОР 5,65; 95% ДИ: 2,76%-11,55) [120].

В недавно проведенном кооперативном британско-американском исследовании, под руководством Leda Ferraz et al. (2020), при оценке потенциальной взаимосвязи между окислительным стрессом, потреблением пищи и уровнями антиоксидантов в сыворотке крови женщин с ППЗ, было показано, что хотя уровень витаминов А и Е был достаточным, участники не получали эти витамины с пищей должным образом. Был выявлен значительный недостаток витамина С, несмотря на адекватное его употребление. Также, у части пациентов наблюдалось повышение гамма-глутаминтрансферазы, что является важнейшим показателем высокого уровня окислительного стресса [44].

Согласно данным Ge'er Zhang & Zimin Pan (2017), в качестве фактора риска развития ЗТО служил рубец на матке после кесарева сечения. Так, авторы описывают 20 случаев развития ЗТО, где у 12 пациенток патологический очаг непосредственно локализовался в послеоперационном рубце тела матки [157].

Таким образом, данные литературы показывают, что в генезе различных форм ЗТО значимое влияние оказывают отдельные факторы риска.

Однако, в условиях Республики Таджикистан факторы риска развития ЗТО остаются до конца не изученными, хотя среди женщин нашего региона кроме экзогенных факторов риска (среда обитания, высокая радиация, высокогорье, низкий социально-экономический статус и др.) имеется множество других эндогенных предикторов их развития, что требует дальнейшего изучения.

Выявление новых негативных факторов, ассоциирующихся с ЗТО, имеет значимую роль как в плане профилактики, так и оптимизации лечения различных форм ЗТО.

1.3. Особенности клинической картины и нерешенные вопросы ранней диагностики злокачественной трофобластической опухоли

В большинстве случаев ЗТО клинически проявляются при беременности или в разные сроки после неё и имеют прямую связь с гестацией.

Согласно данным большинства авторов, средний срок между окончанием беременности и развитием различных вариантов ТО колеблется от одного до шести месяцев, в основном - 3 месяца [57, 85, 89, 112, 131].

В литературе описаны случаи, когда ЗТО были диагностированы у женщин постменопаузального возраста спустя десятилетие от последней беременности [57, 67, 117, 154]. Так, Adriano Rodríguez-Trujillo et al. (2017), описывают два случая ТО у 63-летней женщины через 33 года и у 57-летней женщины спустя 30 лет от последней беременности. В обоих случаях хирургическое вмешательство было основным методом лечения, первая пациентка умерла через 5 лет из-за аденокарциномы прямой кишки, у второй пациентки не имелось рецидива заболевания [154].

Аналогичные клинические наблюдения также описывают и множество других исследователей, где различные варианты ЗТО диагностированы не ранее 10 лет от последней беременности и рекомендуют включение его как одну из причин аномальных кровотечений в постменопаузальном периоде [67, 117].

Данные большинства исследователей показывают, что клинические проявления ЗТО, главным образом, зависят от нозологической её формы. Так, у женщин с ХК не имеется ни одного патогномичного клинического признака, кроме тех случаев, когда узел локализуется в полости матки [52, 66, 105, 107].

Главным симптомом характерным для ЗТО является кровотечение из половых путей (более 90%) различной интенсивности, продолжительности и объёма. В большинстве случаев кровотечение является одним из главных и порою единственным клиническим проявлением заболевания. Анализ данных литературы [42, 63, 61, 78, 89, 96] показывает, что кровянистые выделения бывают как умеренными, так и обильными, различной продолжительности и иногда требующие применения неотложных манипуляций.

С целью уменьшения интенсивности кровотечения и/или же его остановки чаще всего выполняется выскабливание, которое оказывается

эффективным не во всех случаях, и это, прежде всего, зависит от нозологической формы опухолевого процесса [63, 54, 99].

Так, по данным недавно опубликованного обсервационного исследования A. Vandewal et al. (2021), у 12% женщин с ТО первичный кюретаж был неэффективным и женщины перенесли повторное выскабливание, которое оказалось эффективным не только в плане остановки кровотечения, но и в плане снижения частоты необходимости в последующей химиотерапии [55].

Такие данные отражены в опубликованном когортном исследовании Nienke E van Trommel et al. (2005), где после первого выскабливания матки по поводу ЗТО, в 9,4% случаев развилась необходимость в повторном кюретаже. Авторы отмечают, что в 4,8% случаев эта процедура осложнилась развитием таких серьезных осложнений как перфорация матки и кровотечение, которые были пролечены консервативно [150].

Клинические наблюдения показывают, что метроррагии могут появляться в разные сроки как после родов/абортов, так и в промежутке между или одновременно с менструацией, а также в менопаузальном периоде. Так, по данным Fabienne Allias et al. (2014), среднее время между последней беременностью и началом кровотечения составило $3,8 \pm 0,4$ месяца [74]. Авторы отмечают, что как характер, так и время возникновения геморрагии, прежде всего, зависят от нозологической формы ЗТО и расположения опухолевых узлов в полости матки.

Другим, наиболее патогномичным симптомом ЗТО является появление различных вариантов гнойных или серозных выделений из половых путей между промежутками кровотечений, которое, прежде всего, обусловлено присоединением вторичной инфекции на почве снижения местной иммунной реакции и некроза опухолевых узлов, являющихся хорошей питательной средой для микроорганизмов.

Также, у женщин детородного возраста, первыми симптомами заболевания могут быть различные нарушения менструального цикла: от

аменореи до гиперполименореи. Возможны симптомы беременности: тошнота, головокружения, вкусовые нарушения. К другим проявлениям болезни относятся: увеличение живота в объеме, самостоятельное обнаружение опухоли во влагалище, пальпация опухоли в тазу через переднюю брюшную стенку.

Нередко встречаются такие симптомы, как кашель с кровохарканьем. При распространенных формах ТО возможны головные боли, головокружения, нарушение зрения, обмороки. У женщин перименопаузального периода, а также у пациенток, перенесших ранее гистерэктомию, возможно случайное обнаружение очагов опухоли (в легких, печени и других паренхиматозных органах), что нередко ведет диагностический поиск по ошибочному пути [42, 63, 78, 89, 96].

К другими клиническими проявлениями ЗТО относятся симптомы, связанные с постгеморрагической анемией, опухолевой интоксикацией, прогрессированием и метастазированием ЗТО в другие органы и ткани, болевым синдромом внизу живота и т.д. [109, 130].

Согласно данным исследования Ф.Н. Каримовой (1998) у 137 женщин с ТО, в качестве первого симптома заболевания кровотечение отмечалось у 86,37% больных. Кровянистые выделения различного характера при ПЗ отмечены во всех случаях, при ХК с метастазами - в 90% случаев, при ХК без метастазов - в 83,2% случаев. Увеличение пораженной опухолью матки до размеров соответствующих 7 неделям беременности выявлено в 28,42% случаев, 11–12 недельной беременности – в 13,76% наблюдений. При этом наибольшее увеличение размеров матки наблюдалось у больных ХК матки после пузырьного заноса, наименьшее - при заболевании, которое развилось после искусственного прерывания беременности по поводу выкидыша и после физиологических родов [11].

К немаловажным клиническим признакам ЗТО относится увеличение размеров матки несоответствующее предполагаемому сроку гестации, развитие двухсторонних или односторонних лютеиновых кист [144].

Исследования большинства авторов показывают, что размеры матки значимо превышают истинные ее размеры при предполагаемом сроке беременности, и у каждой седьмой женщины она соответствует предполагаемому сроку гестации или меньше должных показателей [46, 48, 106, 131].

Образование кисты желтого тела, также является патогномичным признаком ХК, который диагностируется у более половины женщин, имеет большие размеры, порою занимающие весь нижний этаж брюшной полости и малого таза. Исследования ряда авторов показывают, что возникновение подобных кист относятся к числу предикторов неблагоприятных результатов лечения или развития метастазирования или рецидива заболевания [114, 144].

Для лютеиновых кист характерным является то, что в большинстве случаев они развиваются спустя десять дней от момента проявления ТО, и после кюретажа или комбинированного лечения отмечается их самоизлечение в течение трех месяцев [115, 135].

Одним из клинических проявлений ТО является болевой синдром, который обусловлен не сколько существованием самого опухолевого процесса, сколько сдавлением окружающих тканей опухолевым процессом при больших размерах узла или прорастании всех слоев стенки матки и за ее пределы [69, 70, 143].

Также, болевая симптоматика обусловлена метастазированием опухолевого процесса в другие органы и структуры малого таза, брюшной полости, грудной клетки, головной мозг, а также некрозом и перфорацией стенки матки, разрывом лютеиновых кист при которых боли носят интенсивный приступообразный характер [149].

В случаях развития метастазов у пациенток также отмечается соответствующая клиническая картина со стороны пораженного органа. В частности, в случаях прорастания опухоли в кишечный тракт развивается тонко- или толстокишечная обтурационная кишечная непроходимость, при

метастазах в лёгких – расстройство дыхания, кашель с кровянистой мокротой [51, 83, 113, 118, 124].

Таким образом, основными клиническими признаками ЗТО являются кровяные патологические геморрагии и выделения из половых путей ассоциированные с гестацией или послеродовым периодом, развитие лютеиновых кист больших размеров, увеличение размеров матки, опухолевая интоксикация и болевой синдром, которые позволяют клиницистам заподозрить ТО и определить дальнейшую диагностическую тактику.

Инструментальная и лабораторная диагностика являются неотъемлемой частью как распознавания ТО, так и оценки эффективности проведенного лечения, а также рецидива заболевания. Традиционно в диагностике ТО жалобы пациентов, анамнез заболевания и клинический гинекологический осмотр позволяют заподозрить ТО и констатировать факт опухолевого поражения матки и метастаза в наружные половые органы. Для постановки диагноза ЗТО достаточно наличия двух составляющих: беременность (нормальная или патологическая) в анамнезе и динамическое увеличение сывороточного уровня ХГЧ.

Среди топических методов диагностики ЗТО наиболее часто применяется ультразвуковое исследование (УЗИ), которое является не только неинвазивным и доступным методом исследования, но и позволяет с высокой достоверностью диагностировать ТО [41, 82, 102, 132, 140].

Характерными УЗИ - признаками ТО являются: увеличение размеров матки, наличие узловых образований в её полости или стенке, расширение маточных и параметральных сосудов, истончение эндометрия, прорастание опухолевого процесса в параметрий, а также наличие кистозного или опухолевого перерождения яичников [82, 132].

При ПЗ опухолевый процесс представляет собой экзогенное образование различной формы и размеров, неоднородной структуры с множественными кистозными полостями, локализующиеся как в миометрии, так и в полости самой матки [32, 38, 41, 82, 102].

При цветовом картировании кровотока отмечается наличие артерио-венозных шунтов с усилением объема и скорости кровотока по кистозным полостям [132]. Как подчёркивает Ю.С. Мартусова и соавт. (2014) при ИПЗ выявляются два вида опухолевых узлов – ячеистый и солидно-кистозный [32].

Чекалова М.А. (1998) в своем исследовании показывает, что при ИПЗ часто выявляется кистозно-солидная форма опухолевого узла, которая в большинстве случаев обусловлена скоплением расширенных измененных полнокровных сосудов [38].

В последние годы при диагностике ЗТО особую роль приобретает доплерометрия, позволяющая дополнительно определить характер кровообращения опухоли, степень её распространенности за пределы матки, а также предположить морфологическую природу опухоли [15, 38, 132, 140].

Кроме того, доплерометрия позволяет определить участки гипертаскуляризации и аваскулярные зоны, которые имеют большое значение в прогнозировании разрыва матки, особенно когда опухолевой процесс имеет субсерозную локализацию.

Согласно данным различных авторов чувствительность и специфичность УЗИ в диагностике ЗТО составляет 79,2-98,5% и 75,4-96,2%, соответственно [15, 38, 41, 82, 102, 132]. Следует отметить, что данный метод экономически является выгодным в плане мониторинга за опухолевым процессом при проведении лечения, а также определения последующего развития её резистентности на фоне химиотерапии.

Некоторые авторы рекомендуют обязательное неоднократное выполнение УЗИ как в стандартном режиме, так и в режиме доплерометрии после удаления различных видов пузырного заноса с целью ранней диагностики ТО [10, 22, 38, 102, 132].

Особое место в диагностике ЗТО принадлежит лабораторным методам исследования, в частности, определению уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ).

Известны две субъединицы хорионического гонадотропина человека: α -ХГ и β -ХГ. Доказано, что α -ХГ обладает перекрестной реактивностью с лютеинизирующим гормоном, поэтому в качестве маркера трофобластической опухоли используют β -субъединицу хорионического гонадотропина. Наличие выраженных некротических изменений опухолевой ткани может приводить к уменьшению количества β -ХГ в сыворотке крови, что создает ложное впечатление о наступающем выздоровлении.

В норме ХГЧ образуется в синцитиотрофобластических клетках плаценты, что обуславливает высокий уровень гормона у беременных. При этом первый триместр – период формирования, развития и прикрепления плаценты – характеризуется прогрессивным ростом уровня ХГЧ, а к концу первого триместра (11–12 недель) отмечается постепенное его снижение. Известно, что любое повышение уровня ХГЧ, не связанное с развивающейся беременностью, свидетельствует о возникновении ТО. Диагностическая чувствительность ХГЧ при трофобластической болезни близка к 100 %. Наличие у пациенток репродуктивного возраста нарушений менструального цикла и беременности в анамнезе всегда требует исключения ТО путем определения уровня ХГ в сыворотке крови [1, 2, 12–15, 19, 20, 23]. Необходимо устанавливать наличие плато или увеличение уровня ХГ в 3 последующих исследованиях в течение 14 дней, что свидетельствует о развитии злокачественной ТО [23, 79, 90, 142].

Это прежде всего обусловлено тем, что данный гормон продуцируется трофобластом как при беременности, так и при ЗТО. В диагностическом плане главенствующая роль принадлежит β субъединице ХГЧ, выработка которой напрямую зависит от самой беременности и/или трофобластической болезни [133].

Исследованием Sanchez-Ramos L. (2020) было продемонстрировано, что уровень β -ХГЧ и его отношение к общей концентрации ХГЧ в десятки раз выше при ЗТО, чем при нормально протекающей беременности [142].

Эти данные также подтверждены в исследованиях других авторов, которые не только подчёркивают главную роль β -ХГЧ в диагностике ТО, но и доказывают высокую ее ассоциацию с риском развития ближайших и отдаленных метастазов, а также как прогностический маркер развития рецидива заболевания и показатель эффективности проводимой терапии [62, 79, 90, 134].

Анализ данных литературы показывает, что при пузырьном заносе концентрация β -ХГЧ в десятки раз меньше по сравнению с злокачественными формами трофобластических опухолей, как в период диагностики, так и в период лечения пациенток [7, 8, 44]. Это позволяет использовать его как прогностический маркер и предсказать имеет ли место злокачественная форма ТО.

Согласно данным большинства исследователей, именно динамическое определение уровня ХГЧ с УЗИ органов малого таза, являясь безопасными, имеют высокую степень чувствительности и специфичности, как в диагностике, так и в период лечения пациентов. Так, УЗИ позволяет обнаружить как первичную трофобластическую опухоль матки, так и наличие метастазов во влагалище или брюшной полости. В 20 % наблюдений первичная опухоль в матке отсутствует [47, 80, 97, 101].

В сложных случаях, когда невозможно определение распространения опухолевого процесса за пределы матки, а также при наличии ближайших и отдаленных метастазов, прибегают к применению компьютерной томографии (КТ), которая, по сравнению с УЗИ, носит большую лучевую нагрузку на организм и является более дорогостоящим методом [102]. Однако, несмотря на эти недостатки КТ и/или МРТ, по данным ряда авторов, обладают более высокой диагностической точностью в определении метастатических поражений органов [89, 124].

Согласно клиническим рекомендациям рентгенологическое исследование органов грудной клетки является обязательным при первичной

диагностике ЗТО, позволяющее определить или исключить наличие метастатического поражения легких [57, 78, 91, 92, 133].

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки при подозрении на ЗТО в день обращения имеет крайне важное значение, так как поражение легких стоит на первом месте среди метастазов других органов и тканей.

Вместе с тем, почти у трети пациенток с метастазами в лёгкие также выявляются участки поражения головного мозга, что ухудшает течение основного заболевания [51, 83].

В диагностике поражений головного мозга высокоэффективным является использование магнитно-резонансной томографии (МРТ), которая позволяет выявить метастатические участки, имеющие более 1 мм в диаметре [124].

Окончательная диагностика типа ЗТО выполняется на основании патоморфологического исследования, которое имеет наивысшую степень чувствительности и специфичности. Однако, не рекомендуется добиваться получения морфологического материала с помощью повторных выскабливаний полости матки или биопсий опухоли, так как повторные выскабливания матки, биопсия опухоли могут привести к кровотечению, перфорации органа и выполнению неоправданных хирургических вмешательств, ухудшающих прогноз заболевания [68].

Также на основании гистологического строения опухоли (индекс митотического деления) определяется прогноз течения заболевания [21, 84].

Таким образом, кроме общеклинических данных, в своевременной диагностике ЗТО, а также оценке эффективности лечения и определения возможной резистентности опухолевого процесса к химиотерапии, комплексное использование УЗИ с определением концентрации β -ХГЧ являются самыми эффективными.

Инвазивные методы исследования используются при сложных ситуациях, когда УЗИ является малоинформативным.

1.4. Современная стратегия лечения злокачественной трофобластической опухоли

Основным методом лечения пациенток с ЗТО является противоопухолевая лекарственная терапия. Адекватная химиотерапия позволяет достичь полного выздоровления абсолютного большинства пациентов без применения дополнительных методов лечения [1–3, 14, 15, 20, 23, 26, 31, 37, 38].

Лечение пациентов с ЗТО необходимо начинать в кратчайшие сроки. Время обследования и начала лечения в специализированных отделениях по лечению ЗТО должно составлять менее 48 часов. А отсрочка лечения и любые хирургические вмешательства у пациенток с ЗТО до начала химиотерапии, в том числе с диагностической целью, в дальнейшем ухудшают результаты лечения ЗТО [1, 2, 22, 25, 31, 35, 37].

Наряду с определением степени распространенности заболевания, при первичном обращении и верификации диагноза ЗТО всем пациенткам также выставляется бальная оценка риска развития резистентности опухоли к химиотерапии по шкале FIGO-BO3, которая включает следующие показатели: возраст, исход предшествующей беременности, интервал между последней беременностью и настоящим заболеванием, уровень ХГЧ при первичном обращении, размер в см наибольшей опухоли, включая образование матки, локализация и количество метастазов, предыдущая схема химиотерапии. При сумме баллов 6 и менее – низкий риск развития резистентности опухоли; 7 и более баллов – высокий [16].

Резистентностью ТО считается лекарственная устойчивость опухоли к стандартной химиотерапии 1-й линии. Ранние критерии резистентности ЗТО включают: увеличение уровня ХГЧ в период или по окончании химиотерапии (до 6 месяцев), зафиксированное при 3 последовательных исследованиях в течение 10 дней; плато или снижение уровня ХГЧ менее 10%, зафиксированное при 3 последовательных исследованиях в течение 10 дней [1–3, 14, 23, 26, 31, 37].

При выявлении резистентности опухоли пациентка направляется в экспертное медицинское учреждение на обследование и лечение в специализированной клинике, имеющей соответствующий положительный опыт [1, 2, 12, 22, 23, 25, 26, 32].

При формировании резистентности большинство исследователей в данной области рекомендуют повторное обследование пациенток в соответствии с алгоритмом и последующим определением категории риска. Мероприятия проводятся для достижения ремиссии. В группе исходно низкого риска проводится пересчет суммы баллов по шкале FIGO (2000 г.) с учетом результатов обследования: ≤ 6 баллов соответствует низкому риску; в этой группе рекомендуется проводить химиотерапию 2-й линии дактиномицином; ≥ 7 баллов соответствует высокому риску; в этой группе в качестве химиотерапии 2-й линии рекомендуется режим ЕМА-ЕР [1–3, 12, 14, 18, 23, 26, 37].

В то же время, согласно данным множества исследователей у абсолютного большинства пациентов с ЗТО отмечается низкий риск резистентности к химиотерапии – 0-6 баллов [45, 73, 85, 114, 133].

У более половины женщин с ЗТО I стадии патологический процесс ограничен полостью матки. В связи с этим, в принятых клинических рекомендациях указанная категория пациентов нуждается в проведении химиотерапии первой линии с использованием метотрексата или актиномицина Д [24, 56, 78, 91, 92].

Кровотечение из опухоли не является противопоказанием к началу химиотерапии, которую необходимо проводить одновременно с интенсивной гемостатической терапией. Неконтролируемое маточное кровотечение возможно купировать путем селективной эмболизации маточной артерии [1, 2, 14, 22, 25, 26, 31, 37–39].

Согласно данным различных клинических исследований использование такого подхода позволило в 50-90% случаев достичь ремиссии [49, 110, 113, 122]. Вместе с тем, по данным некоторых авторов такая вариация результатов

лечения прежде всего зависит от морфологической изменчивости опухоли, дозировки и курса назначаемой терапии, а также критериев отбора пациентов для терапии [78, 141, 146].

Некоторые исследования подтвердили, что более интенсивная терапия, проводимая ежедневно в течение 5-8 дней каждые 2 недели по результатам превосходит химиотерапию, проводимую один раз в 2 недели [94, 113, 122]. Другие ученые утверждают, что Актиномицин Д с большей вероятностью вызывает ремиссию, чем метотрексат [24, 114, 136, 147].

Режим лечения метотрексатом в сочетании с фолиевой кислотой (MTX/FA) по некоторым данным более эффективен, хорошо переносится, и, в отличие от Актиномицина Д, не вызывает выпадения волос, в связи с чем, в последние годы получает более широкое клиническое применение [98, 153].

Следует также отметить, что при применении химиотерапии первой линии после непродолжительного пребывания пациентов в медицинском учреждении, во всех случаях, больные могут лечиться амбулаторно под наблюдением участкового терапевта или акушера-гинеколога. У 2-5% женщин после проведения химиотерапии первой линии может развиваться стоматит, конъюнктивит, плевритические или перитонеальные боли из-за серозита, а также гематологическая токсичность [55, 137].

Большинство исследователей рекомендуют продолжить химиотерапию до тех пор, пока уровень сывороточного β -ХГЧ не нормализуется, а в течение последующих 6 недель наблюдения после достижения плато. Это способствует максимальному снижению частоты рецидива заболевания в связи с полным нивелированием остаточных опухолевых клеток [111, 116, 128, 136].

В случае не проведения дополнительной химиотерапии и сокращения консолидации терапии всего одним циклом, наоборот, увеличивается риск рецидива в два раза [136].

При развитии высокой резистентности ЗТО у пациенток, получивших терапию первой линии, рекомендуется применение второй, а иногда и третьей

линии химиотерапии с целью увеличения общей их выживаемости [71, 75, 85, 103, 110].

Стратегия лечения пациентов с высоким риском резистентности (≥ 7 баллов) включает полихимиотерапию в режиме Метотрексат, Фолиевая кислота и Актиномицин Д (MFA); Метотрексат, Актиномицин Д, Циклофосфамид, Доксорубин, Мелфалан, Гидроксимочевина и Винкристин (CHAMOCA); Метотрексат, Актиномицин и Циклофосфамид (MAC); Этопозид, Метотрексат и Актиномицин (EMA) и другие [50, 81, 86, 100, 104].

Научными сотрудниками клиники Чаринг-Кросс на основании многолетнего опыта был разработан режим химиотерапии, состоящий из EMA, чередующегося еженедельно с циклофосфамидом и винкристином, который получил широкую распространенность из-за своей высокой эффективности и низкой токсичности [153].

Nida Jareemit et al. (2020), при сравнительной оценке эффективности режимов EMA и EMACO при лечении ТО в период 1986-2019 годы показали, что частота полной ремиссии была значительно выше в группе EMA (97,7%), по сравнению с группой EMACO (71,8%) ($p=0,001$). Однако, авторы отмечают, что у пациентов, получавших химиотерапию в режиме EMACO чаще имелись неблагоприятные прогностические факторы (8 против 4, $p<0,001$), ПЗ в анамнезе (59 против 27,3%, $p=0,014$) и отдаленные метастазы (64,1 против 47,7%, $p=0,017$). Токсичность химиотерапии чаще наблюдалась в группе EMA (60,2% против 32,7%, $p<0,001$). Вместе с тем, время до полной ремиссии не имело различий ($p=0,947$) и составило в среднем 12 недель для EMA и 13,1 недель для EMACO [64].

По данным недавно опубликованной работы Miroslav Korbel' et al. (2021) где анализированы результаты 25-летнего опыта лечения гестационной ТО, общая излеченность составила 96%, летальные исходы зарегистрированы у 4% женщин. Авторы отмечают, что при I–III стадиях ЗТО излеченность отмечена у всех пациенток, при IV стадии – у 60%. Согласно выводам авторов,

результаты лечения гестационной ЗТО в Словакии сопоставимы с результатами ведущих центров Европы [137].

В случаях развития высокой резистентности ЗТО к химиотерапии Н.У. Cheng et al. (2020) рекомендуют использование ингибиторов рецептора программируемой клеточной смерти 1 (programmed cell death receptor 1), которая была использована авторами у 8 женщин (средний возраст 32,9 года) с ЗТО III (n=5) и IV (n=3) стадиями, имевших метастазы в легкие (n=8), головной мозг (n=2), почки (n=1) и кишечник (n=1).

Авторы отмечают, что до проведения указанной терапии пациенты получили от 5 до 30 курсов химиотерапии метотрексатом, 7 из них перенесли дополнительное хирургическое лечение (6 пациентов – лобэктомию и 1 пациент гемиколэктомию справа), 2 женщины - лучевую терапию 22 фракции. В среднем пациенты получали 9 курсов терапии ингибитором PCDR-1, которая в большинстве случаев оказалась эффективной. Летальных исходов не было [135].

В ряде случаев пациенты нуждаются в дополнительном хирургическом лечении ЗТО – гистерэктомии, которая относится к органуносящим операциям с полной потерей репродуктивной функции [17, 36, 37, 72, 152].

К другим отрицательным сторонам этого вмешательства относятся последующее развитие недержания мочи, опущение купола влагалища, гормональные нарушения, сексуальные расстройства и т.д. В связи с этим было предложено дополнить химиотерапию лучевой терапией, которая показала свою эффективность, особенно у пациенток с очагами метастазов [37].

Таким образом, обзор данных литературы показывает, что ЗТО являются не редким заболеванием и в абсолютном большинстве случаев встречается у женщин молодого репродуктивного возраста. Эффективность лечения зависит от своевременной и точной диагностики различных форм ЗТО.

В лечении ЗТО главенствующую роль играет выбранный режим химиотерапии с учетом риска развития резистентности. Комбинированное

применение химиопрепаратов позволяет в абсолютном большинстве случаев добиться полной ремиссии патологического процесса и сохранить репродуктивную функцию больных.

Вместе с тем, в Республике Таджикистан исследования, посвященные различным аспектам диагностики и лечения ЗТО, единичны; остается ряд нерешенных вопросов, которые требуют выполнения крупных научных исследований. Остаются малоизученными зависимость развития ЗТО от воздействия экзогенных и эндогенных факторов в условиях нашего региона.

Также, нерешенными остаются вопросы ранней диагностики и современного лечения полного или частичного пузырного заноса, которые, в основном, встречаются среди женщин более раннего или позднего репродуктивного возраста, проживающих в низких социально-экономических условиях и имеющих различные экстрагенитальные заболевания.

Прерывания беременности на этой почве в некоторых случаях остаются не распознанными, а отсутствие онкологической настороженности у врачей регионарных ЛПУ приводит к тому, что зачастую пузырный занос малигнизируется. Требуют уточнения вопросы тактики лечения в зависимости от стадии и морфологической природы ЗТО, степени резистентности опухолевого процесса к химиотерапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

Диссертационная работа по части выявления факторов риска основана на результатах комплексного обследования, лечения и диспансеризации 396 пациенток со злокачественными трофобластическими опухолями (ЗТО), проходивших обследование и лечение в период за 2005-2019 годы в отделениях опухолей репродуктивной системы женщин и химиотерапии Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (ГУ «РОНЦ» МЗ и СЗН РТ).

Необходимо отметить, что за исследуемый период, согласно данным официальной статистики ГУ «РОНЦ», не зарегистрированы случаи с эпителиоидной трофобластической опухолью и трофобластической опухолью плацентарной площадки, в связи с чем в настоящем исследовании данные нозологии не включены.

Анализируемый материал включает 350 случаев инвазивного пузырного заноса (ИПЗ) и 46 случаев хориокарциномы (ХК). Возраст обследованных женщин варьировал от 18 до 64 лет, составляя в среднем 28 лет. Следует отметить, что среди наблюдавшихся пациенток не было ни одной пациентки в возрасте до 17 лет, а в пожилом возрасте был единственный случай ЗТО у пациентки 64 лет.

С целью оптимизации терапии ЗТО из 396 женщин лишь 239 пациенток были включены в исследование, так как эти пациентки полностью завершили специальное лечение и были отслежены в течение минимум 6 месяцев после терапии для оценки ее эффективности.

Данные больные, в зависимости от тактики лечения, с учетом факторов риска и степени резистентности опухоли к химиотерапии были разделены на две группы – основная и контрольная, которые были сопоставимы по основным параметрам.

Основную группу составили 118 женщин, получивших лечение за 2016-2019 гг. по разработанному нами алгоритму диагностики и лечебной тактике при ЗТО. В группу контроля вошла 121 пациентка, получившие лечение в период 2005-2015гг. в соответствии с принятым на тот момент схемам лечения без учета степени риска резистентности опухоли.

Медиана наблюдения составила 41,7 месяцев, разброс от 5 до 60 месяцев.

Распределение всех пациенток по возрастным трендам представлено на рисунке 2.1

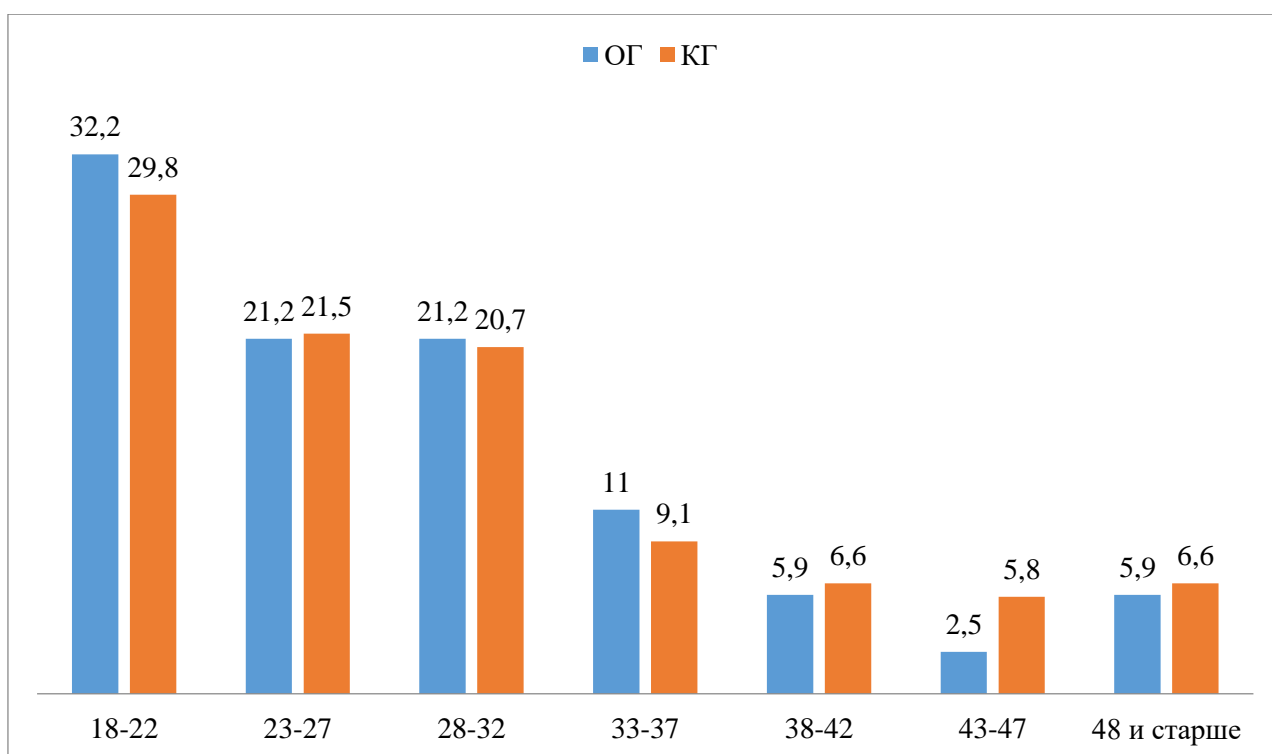


Рисунок 2.1. – Распределение пациенток основной (n=118) и контрольной (n=121) групп в зависимости от возраста, (%)

Как видно, в обеих группах преимущественно встречались пациентки активного репродуктивного возраста (18-32 года) – 85 (72%) в ОГ и 90 (74,6%) в КГ, что подтверждает не только медицинскую, но и социальную значимость данной проблемы. Возраст пациенток основной группы в среднем составил 28 лет, в контрольной - 29 лет ($p>0,05$).

Далее мы приводим распределение в зависимости от региона проживания пациенток (рисунок 2.2).

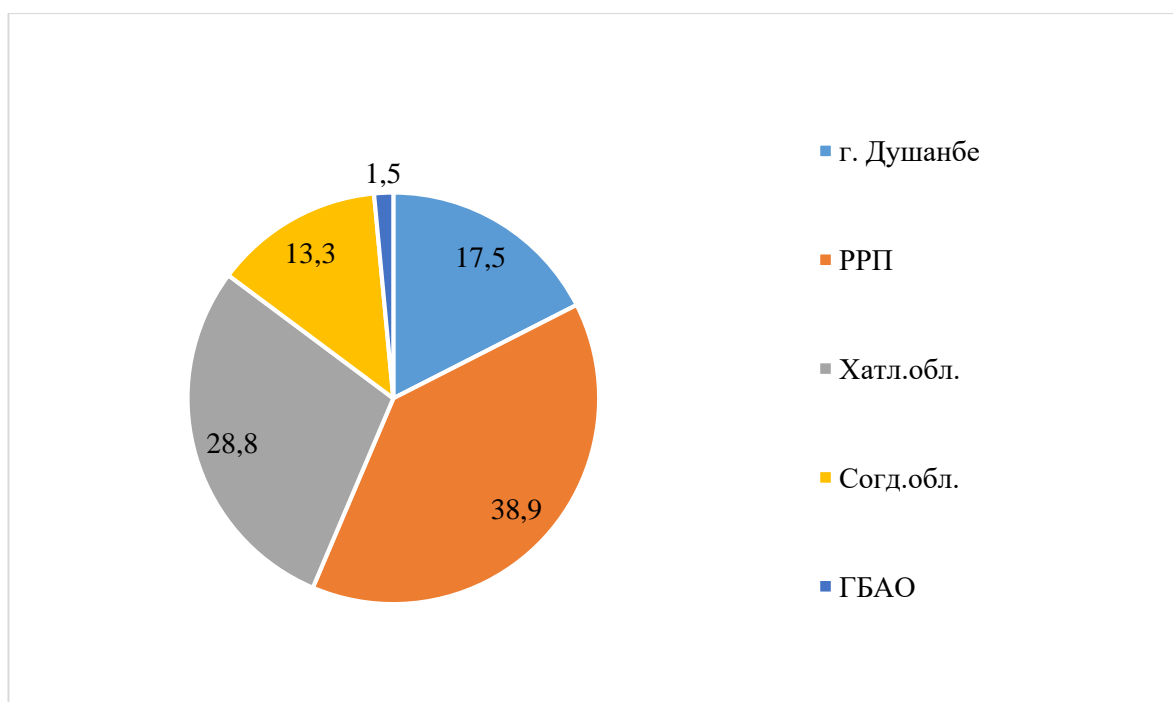


Рисунок 2.2. – Распределение пациенток с злокачественных трофобластических опухолей в зависимости от региона проживания (%)

Исходя из представленной выше диаграммы видно равномерное распределение пациентов в зависимости от численности данных областей. Однако, учитывая незначительное количество пациенток с Согдийской области (13,3%), необходимо пояснить, что большая часть пациенток из Согдийской области получает специальное лечение в условиях Согдийского областного онкологического центра города Худжанда.

Аналогичная ситуация и с частью пациентов из Хатлонской области (28,8%), где также функционируют два областных онкологических центра с возможностью проведения специального лечения данному контингенту больных в городах Бохтар и Куляб. Таким образом, преобладающее число пациентов, включенных в исследование было из РРП (38,9%).

Согласно гистологической классификации FIGO (2003), при анализе заключений гистологических исследований ЗТО контрольной группы (рисунок 2.3) получены следующие данные: инвазивный пузырьный занос (ИПЗ) – 97 (80,2%) случаев; хориокарцинома (ХК) – 22 (18,2%), без гистологической верификации – 2 (1,7%) случая.

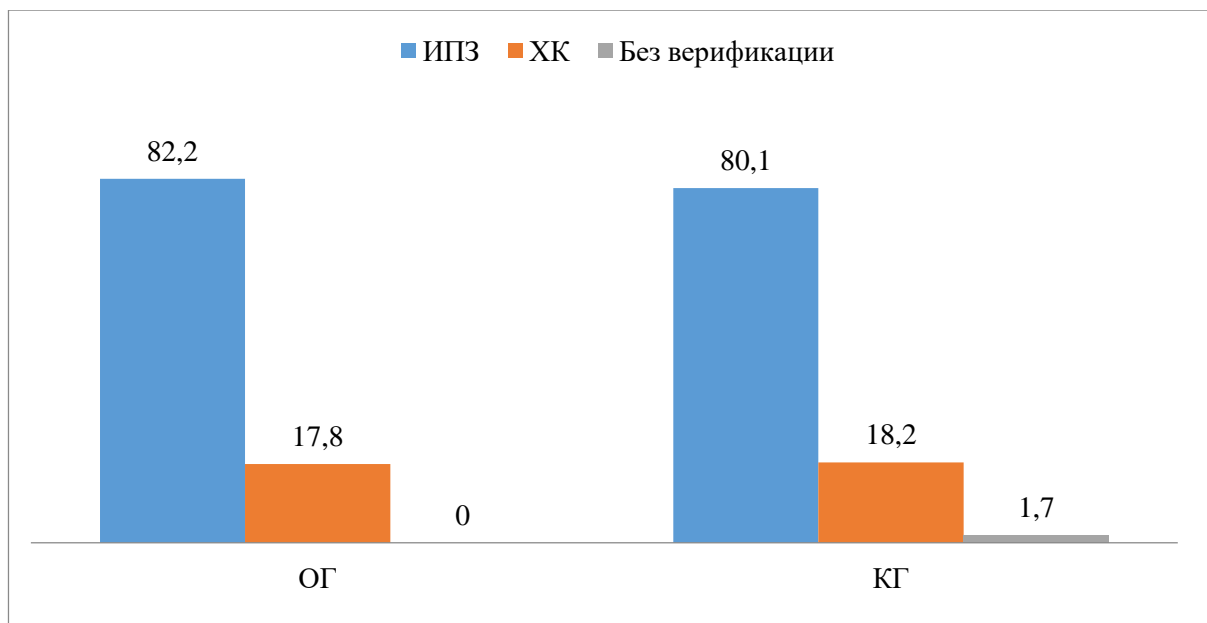


Рисунок 2.3. – Распределение пациенток в зависимости от морфологического типа злокачественных трофобластических опухолей(%)

У больных ЗТО основной группы при гистологическом исследовании были верифицированы: инвазивный пузырьный занос - 97 (82,2%), ХК - в 21 (17,8%) случае. Степень распространенности злокачественного процесса у больных с ЗТО и риск развития резистентности к лекарственной терапии определялись согласно Классификации трофобластических опухолей (FIGO, 2003 г. и объединенной классификации FIGO и ВОЗ, 2000 г.) [24]. (рисунок 2.4):

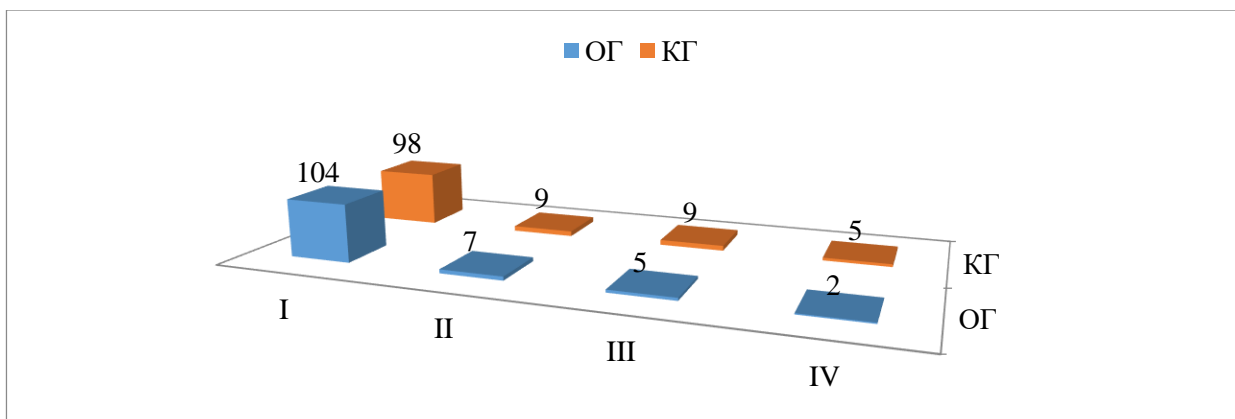


Рисунок 2.4. – Распределение больных основной и контрольной группы по стадиям злокачественных трофобластических опухолей (абс.ч.)

Как видно из представленной диаграммы (рисунок 2.4), у большинства пациенток обеих групп отмечалась первая стадия заболевания: 104 (88,1%) случая в ОГ, и 98 (81%) - в КГ, без значимых различий между группами ($p=0,05$).

Опухолевый процесс в ОГ и КГ в большинстве случаев локализовался в теле матки: 88,1 и 81%, соответственно (рисунок 2.5).

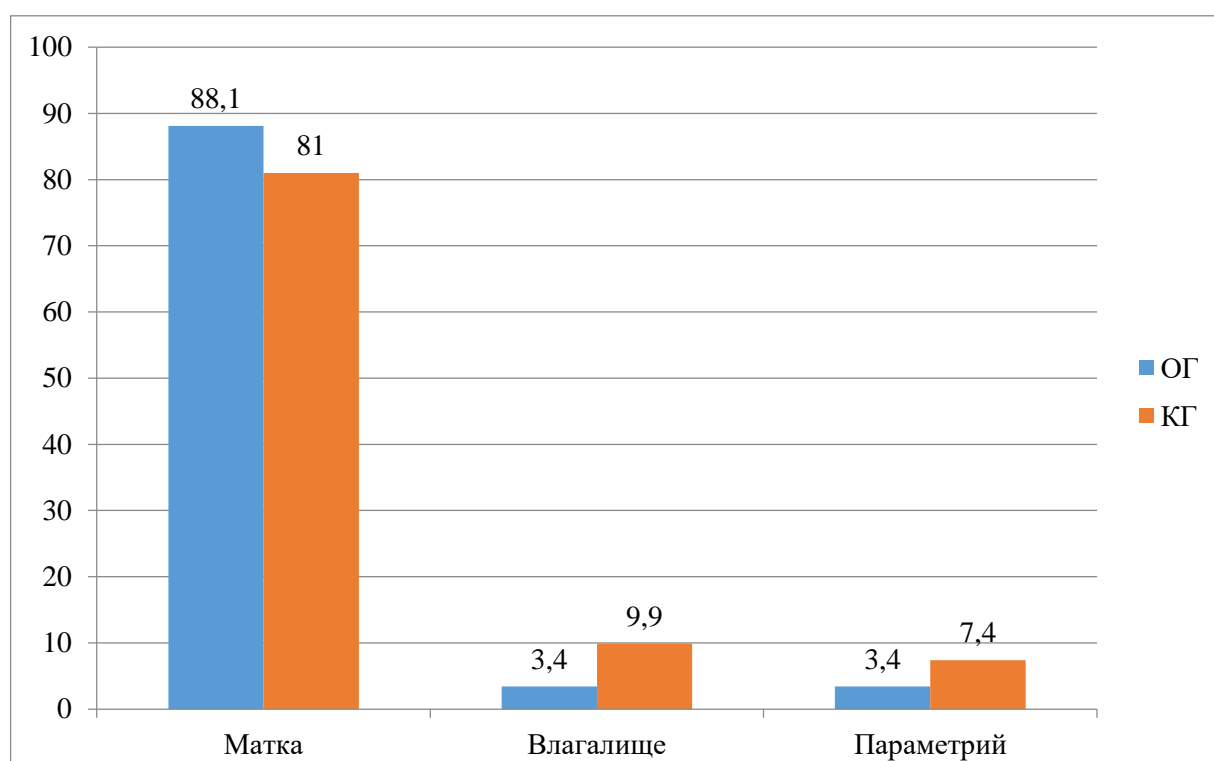


Рисунок 2.5. – Распределение пациенток в зависимости от локализации опухолевого процесса (%)

У 29 (12,1%) женщин (8 (6,8%) из ОГ и 21(17,4%) из КГ) были выявлены регионарные метастазы во влагалище (ОГ=4 (3,4%); КГ=12 (9,9%)), параметрии (ОГ=3(2,5%); КГ=9 (7,4%)); в 20 (8,3%) наблюдениях имели место отдаленные метастазы в легкие (ОГ=5(4,2%); КГ=9(7,43), печень (ОГ=2(1,7%); КГ=2(1,65%) и головной мозг (КГ=3(2,5%).

Нами также был проведен детальный анализ акушерско-гинекологического анамнеза всех пациенток, результаты которого представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1. – Показатели акушерско-гинекологического анамнеза пациенток с злокачественных трофобластических опухолей в контрольной и основной группы

Показатель	ОГ (n=118)	КГ (n=121)	p
Возраст менархе, лет (M±m)	14,7±2,3	14,9±2,1	>0,05
Возраст начала половой жизни, лет (M±m)	19,4±2,7	20,1±2,9	>0,05
Количество беременностей (M±m)	3,7±0,3	3,5±0,3	>0,05
Количество родов (M±m)	2,45±0,2	2,22±0,2	>0,05
Количество прерванных беременностей (M±m)	1,25±0,1	1,1±0,1	>0,05
Гинекологические заболевания, абс.ч.(%):			
- патология шейки матки	96(81,3%)	103(85,1%)	>0,05*
- воспалительные заболевания матки и ее придатков	21(17,8%)	33(27,3%)	>0,05*
- инфекции, передающиеся половым путем	34(28,8%)	31(25,6%)	>0,05*
- эндокринные нарушения	16(13,6%)	10(8,3%)	>0,05*
- миома матки	50(42,4%)	47(38,8%)	>0,05*
- бесплодие	21(17,8%)	28(23,1%)	>0,05*
	4(3,4%)	8(6,6%)	>0,05**
Перименопауза	2(1,7%)	7(5,8%)	>0,05**

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни, *по критерию χ^2 , **по точному критерию Фишера)

Согласно данным анализа анамнестических данных средний возраст наступления менархе у пациенток варьировал в пределах 14,7-14,9 лет без значимых различий в обеих группах.

Раннее начало половой жизни (до 16 лет) не зафиксировано ни у одной пациентки с ЗТО. В обеих группах среднее значение количества родов

варьировало в пределах 2,25-2,93, и у 97(37,7%) женщин имел место высокий паритет, т.е. 3 и более родов.

Следует отметить, что 177/239(74,1%) женщин в анамнезе имели минимум по 1 случаю искусственного прерывания беременности, а среднее количество абортс на женщину составило 1,3. А причинами искусственного аборта у данных женщин в 47/239(19,7%) случаях послужила неразвивающаяся беременность.

Среди общего количества обследованных обеих групп 73/239(30,5%) являлись не рожавшими, у 33/239(13,8%) имели место единственные роды в анамнезе.

Следует отметить, что наибольшее количество случаев ЗТО были отмечены после абортов – 129/239(54%), в том числе после искусственных абортов – 89/177(50,3%) и самопроизвольных выкидышей 40/179(22,6%). У 165/239(69,03%) пациенток было от 1 до 3 абортов, у 12(5,02%) - более четырёх абортов.

У 40/239(16,7%) пациенток отсутствовали какие-либо сопутствующие гинекологические заболевания. У 96/239(40,2%) больных были выявлены воспалительные заболевания тела матки и ее придатков, патология шейки матки - у 52(21,8%) пациенток, инфекции, передающиеся половым путем - у 31(13%) больной.

Эндокринные нарушения у пациентов с ЗТО встречались в 56(23,4%) случаях, бесплодие - в 15(6,3%).

Определение концентрации β -ХГЧ, являющегося одним из основных в диагностике ЗТО, показало, что уровень данного гормона имеет высокую ассоциацию с размерами опухоли и стадией заболевания.

Распределение пациентов основной и контрольной групп в зависимости от концентрации β -ХГЧ представлено в таблице 2.2.

На момент верификации диагноза ЗТО средний уровень β -ХГЧ у женщин ОГ составил 41180мМЕ/мл, у пациенток КГ – 55960мМЕ/мл.

Таблица 2.2 – Распределение пациенток основной и контрольной группы в зависимости от показателей уровня β -ХГЧ в плазме крови при первичном обращении (абс, %)

Группа	Уровень β -ХГЧ (мМЕ/мл)				Нормат. показ.
	<1000	1000-10000	10000-100000	>100000	
Основная (n=118)	1 (0,9%)	14 (11,9%)	53 (44,9%)	45 (38,1%)	5 (4,2%)
Контрольная (n=121)	2 (1,6%)	5 (4,1%)	32 (26%)	52 (42,3%)	15 (12,2)
р	>0,05				

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию χ^2 для произвольных таблиц)

Более низкие показатели концентрации β -ХГЧ в плазме крови в основном отмечались у женщин ИПЗ, тогда как у пациенток в ХК данный показатель превышал значения при ИЗП в разы, что подтверждает факт зависимости гормонопродукции от степени озлокачествления опухоли.

Одним из главных неблагоприятных факторов в развитии резистентности ЗТО к полихимиотерапии является длительный интервал от окончания беременности до появления первых признаков болезни. Согласно полученными нами данным этот показатель в ОГ составил $16,0 \pm 0,5$ недели, в КГ - $28 \pm 4,5$ недели.

Хирургическому лечению (не считая внутриматочный кюретаж/аспирацию) до госпитализации в ГУ «РОНЦ», в различных лечебных учреждениях (родильных домах и станциях скорой медицинской помощи) были подвергнуты 23/239(9,6%) пациентки, из них 15 женщин из КГ и 8 - из ОГ.

В 15 случаях пациенткам была выполнена гистерэктомия в экстренном порядке по поводу метроррагии (n=9) и распада опухоли с перфорацией матки

(n=3), в 3 наблюдениях показаниями к вмешательствам выставлялся диагноз «Миома матки. Перекрут ножки миоматозного узла». Эти наблюдения свидетельствуют о недостаточности знаний врачей акушер-гинекологов и общих хирургов о ЗТО, и отсутствии у них онкологической настороженности, а также запоздалой диагностике заболевания в связи с поздним обращением пациенток за специализированной медицинской помощью.

Следует отметить, что подобные ошибки в 2 раза чаще встречались у пациенток КГ - 15(12,4%), по сравнению с женщинами ОГ – 8(6,8%). Данная разница, по нашему мнению, является результатом внедрения в последние годы клинических протоколов на уровне ПМСП и целенаправленного исследования и перенаправления пациенток в специализированные учреждения.

Таким образом, как показывают вышеприведенные данные, обе группы пациенток являются сопоставимыми по основным клиническим показателям, что позволяет сравнивать эффективность двух стратегий лечения, без и с учетом степени риска опухолевой резистентности.

2.2. Методы исследования

Анализ анамнестических данных проводился по разработанной анкете-опроснику. Изучаемые параметры включали в себя: паспортные данные, данные об анамнезе жизни, перенесенных сопутствующих заболеваниях, репродуктивном анамнезе, анамнезе заболевания, сведения о диагнозе направившего учреждения, диагноз при поступлении, результаты лабораторных анализов до и после лечения, результатов исследования показателей бета-ХГЧ до, во время и после лечения, оценка риска развития резистентности к лекарственной терапии, описание осложнений специального лечения, алгоритмы терапии в зависимости от факторов риска и других клинических показателей, оценку эффективности лечения, длительность наблюдения в месяцах.

Объективное исследование включало: физикальный осмотр, пальпацию периферических лимфоузлов, гинекологический осмотр с бимануальным исследованием.

Комплексное обследование больных включало общеклинические, биохимические (ИФА, бета-ХГЧ), УЗИ органов брюшной полости и малого таза, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости.

Определение уровня сывороточного β -ХГЧ. Основным методом диагностики ЗТО, а также методом оценки эффективности проведенного лечения явилось определение уровня сывороточного β -ХГЧ. Следует отметить, что данный гормон продуцируется плацентой при беременности, а также при развитие некоторых опухолей репродуктивной системы.

Хорионический гонадотропин является гликопротеиновым гормоном, состоит из α и β субъединиц, молекулярной массой 38.4 kDa, наивысший пик его уровня достигается в конце первого триместра беременности и резко падает после родов.

Диагностическая ценность имеет β субъединица, так как изменение α -частицы ХГЧ почти идентично с некоторыми другими половыми гормонами.

В связи с этим нами во всех случаях проводилось определение уровня β -ХГЧ, для выявления различных вариантов ЗТО, в лабораториях ГУ «РОИЦ» МЗ и СЗН РТ, «Диамед», «Асри XXI» и ЛДЦ «Мадади Акбар» города Душанбе.

Забор венозной крови из кубитальной вены осуществляли в утренние часы, натощак. В последующем путем центрифугирования отделяли сыворотку крови и методом иммуноферментного анализа с помощью набор-реагентов «ИммуноФА–бета–ХГЧ» (Россия) и «EIA-1469, HCG ELISA» (Германия) проводили количественное определение содержания β -субъединицы ХГЧ на стрипованных полистироловых планшетах.

Также исследование повторяли трехкратно в течение 2 недель и однократно на 8 неделе после эвакуации ПЗ, а также в разные сроки после проведения лекарственной терапии и до достижения ремиссии онкопроцесса.

Таким образом, определение уровня β -ХГЧ явилось не только «золотым стандартом» в диагностике ЗТО, но и одним из основных инструментов мониторинга эффективности терапии и выявления резистентности опухоли.

Ультразвуковое исследование. Топическую диагностику ЗТО осуществляли при помощи УЗИ всем пациентам ОГ и КГ.

Ультразвуковое исследование матки и ее придатков, а также смежных близлежащих органов, было проведено не только как первичный метод диагностики, но и в процессе, и после лечения с целью мониторинга за эффективностью терапии и диспансеризации.

Все исследования были выполнены в поликлиническом отделении ГУ «РОНЦ» МЗ и СЗН РТ с использованием диагностических систем «Aloka» (Япония, 2011) и «Philips» (Нидерланды, 2012) в большинстве случаев с участием автора диссертационной работы (рисунок 2.6).



Рисунок 2.6. – УЗ-аппарат, снабженный трансвагинальным и трансабдоминальным датчиками.

Всем пациенткам УЗИ выполнялось как трансабдоминальным датчиком, так и трансвагинальным, которые позволили повысить степень диагностической точности ЗТО. Благодаря высокому пространственному разрешению и анатомической близости к области исследования трансвагинальное УЗИ предоставляет более подробную информацию о состоянии тела матки, в том числе о структуре и степени инвазии опухоли.

С помощью УЗИ определяли длину, ширину и передне-задние размеры матки и опухолевых очагов, а также их объём, структуру, эхогенность и границы.

При ИПЗ ультразвуковая картина визуализировалась в виде внутриматочных масс повышенной или пониженной эхогенности, с множественными, мелкими, диффузно распределенными пузырьками или кистами, по типу «гроздь винограда», «мочалки» или «снежной бури». Размеры мелких кист варьировали от 1 мм до 30 мм и представляли собой единичные или сгруппированные гиперпластические узелки (рисунок 2.7).



Рисунок 2.7. – Сонограмма Больной Х. 1983 г.р. с инвазивным пузырным заносом. Отмечаются множественные мелкие кисты по типу «гроздь винограда»

При визуализации опухолевого процесса внутри матки определяли не только ее размеры и объемы, но и особенности кровообращения в них, а также отношение последних к окружающим соседним органам и структурам (рисунок 2.8).

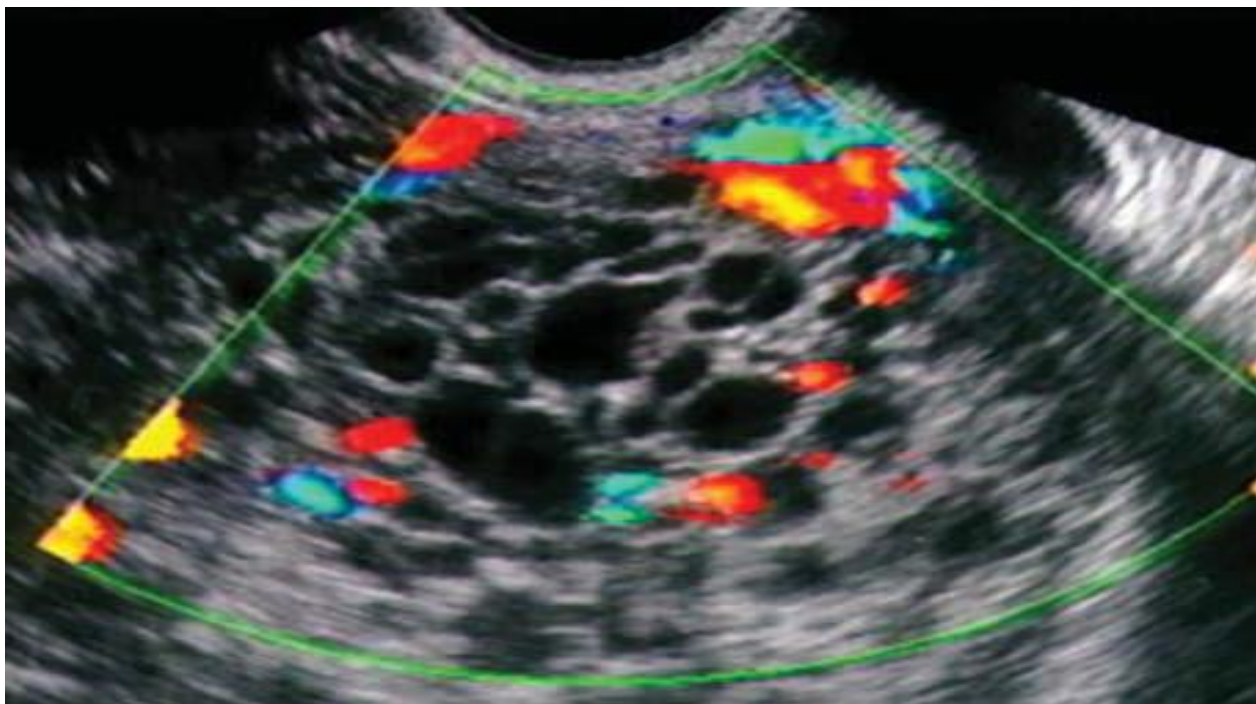


Рисунок 2.8. – УЗИ картина инвазивного пузырного заноса в режиме доплеровского картирования кровотока. (Больная Х., 1983 г.р.)

Использование картирования кровотока в опухоли предоставило возможность изучать степень её кровообращения, а также определить наличие сосудистых мальформаций в нем и в стенке матки.

Однако, использование трансвагинального датчика при УЗИ ограничивалось у пациенток, имевших метастатическое поражение стенок влагалища из-за возможного риска их повреждения и развития кровотечения.

Также, одним из недостатков УЗИ являлась сложность дифференциальной диагностики полного и частичного пузырного заноса, а также дифференциация ЧПЗ с абортom в связи с наличием части плодного яйца в полости матки.

Особый акцент придавали дифференциальной диагностике ПЗ с абортom, при dizиготной беременности. В таких случаях основным критерием служило наличие отдельной нормальной плаценты.

Таким образом, УЗИ является неинвазивным, экономически выгодным и самым доступным методом исследования ЗТО с высокой степенью чувствительности. Вместе с тем, в ряде случаев у пациенток с ожирением, а также прорастанием опухолевого процесса за пределами матки топическая диагностика проводилась путем применения компьютерной томографии.

Компьютерная томография. Одним из высокоинформативных методов топической диагностики, позволяющей не только определить локализацию ЗТО, но и констатировать их распространение на соседние органы и структуры, а также уточнить наличие метастатических очагов, является компьютерная томография, которая была выполнена 28 пациентам в условиях Национального диагностического центра и поликлиники ГУ «РОНЦ» МЗ и СЗН РТ, с использованием диагностических систем “Somatom Emotion” и “Toshiba”. Всего было выполнено 45 исследований, в том числе 35 органов грудной клетки, 5 - головного мозга, 5 – органов брюшной полости.

На КТ органов брюшной полости было обнаружено наличие опухолевого поражения тела матки с увеличением ее размеров.

При выполнении КТ особое внимание придавали структуре опухоли матки, ее плотности, наличию в ней кистозных полостей, размерам и объемам матки, признакам инвазии миометрия, наличию питающих сосудов в них, и метастатических узлов во влагалище.

В случаях, когда у пациенток с ХК имело место метастазы в регионарные структуры, на КТ были определены гипervasкулярные узлы с тенденцией к кровотечению.

Метастатические узлы легких на КТ проявлялись в виде округлых или овальных, нередко множественных образований, с четкими ровными или неровными контурами, размерами более 3 см в диаметре.

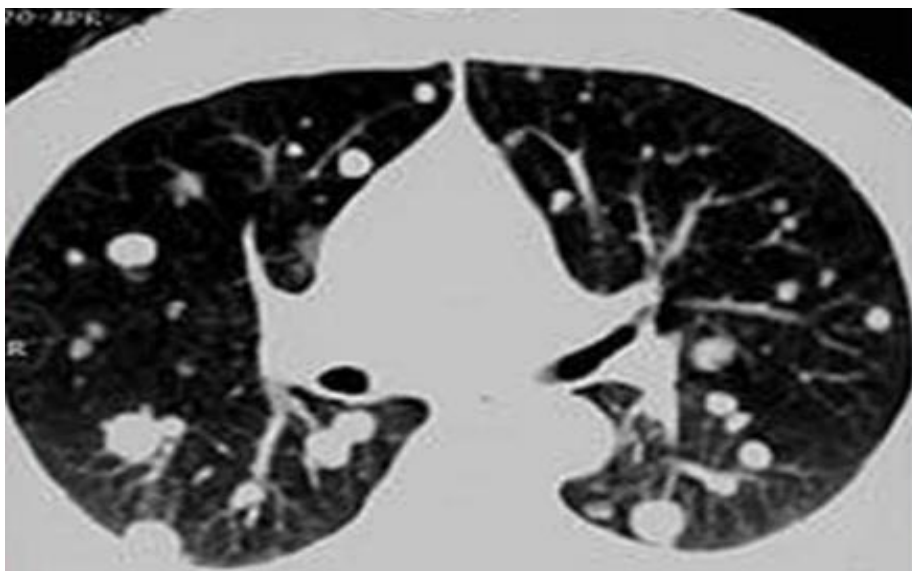


Рисунок 2.9. – КТ пациентки А. 19 лет, с метастазами хориокарциномы в легкие. Визуализируются четкие округлые множественны узлы в обеих легких.

Характерным явилось не только отсутствие кистозных полостей внутри метастатических узлов, но и единичное их расположение. Также было отмечено незначительное изменение их размеров после проведения химиотерапии с тенденцией к уменьшению (рисунок 2.9).

В отличие от легких, метастатические поражения печени носили выраженный множественный характер, узлы имели гетерогенную структуру и низкую плотность, с усиленным накоплением контраста в артериальной фазе (рисунок 2.10).



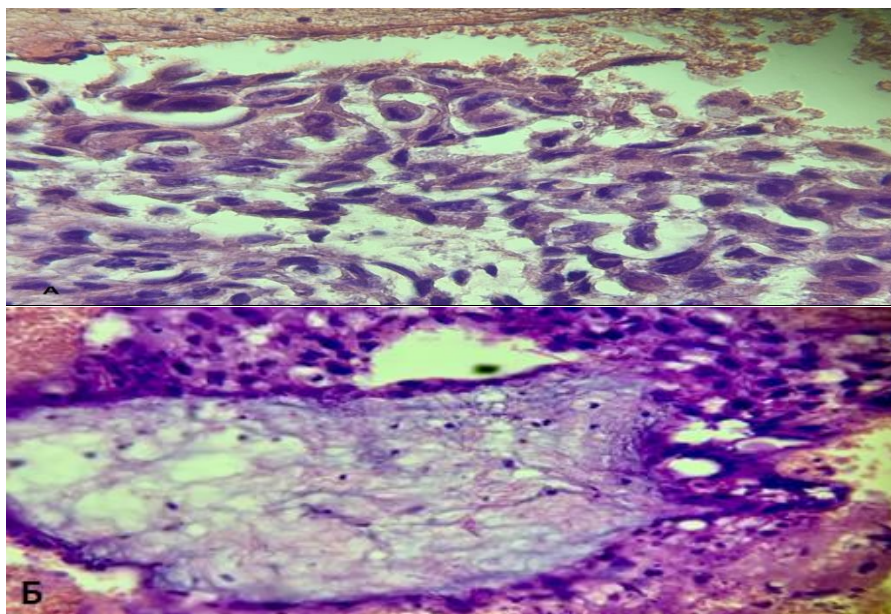
Рисунок 2.10. – КТ больной Ш. 30 лет, с множественными метастазами хориокарциномы в печени.

Эти метастазы в печень нелегко было дифференцировать от других гипervasкулярных опухолей печени, в том числе гемангиомы. Основным признаком их отличия явилось накопление метастатическими узлами контраста в артериальной фазе, а при гемангиоме - в венозной фазе.

Таким образом, КТ является высокоинформативным методом диагностики ЗТО в тех случаях, когда процесс распространен за пределы тела матки, а также при наличии ближайших и отдаленных метастатических очагов.

Патогистологическое исследование. Всем пациенткам выполнено патогистологическое исследование аспирата/биоптата/макропрепарата в условиях патологоанатомической лаборатории ГУ «РОНЦ».

Проводку материала и приготовление парафиновых блоков осуществляли по стандартной методике, включающей окрашивание гистологических препаратов гематоксилином и эозином, с последующим изучением под микроскопом Carl Zeiss Primo Star. После фиксации в 10% нейтральном формалине материал заливали в парафин, гистологические срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, метиловым зеленым и пиронином по Браше (рисунок 2.11).



**Рисунок 2.11. Микроскопическая А. Хориокарцинома
Б. Инвазивный пузырьный занос**

В двух случаях гистологическая верификация диагноза не была проведена по причине оперативного вмешательства в другом медицинском учреждении, где макропрепарат не был отправлен на морфологическое исследование.

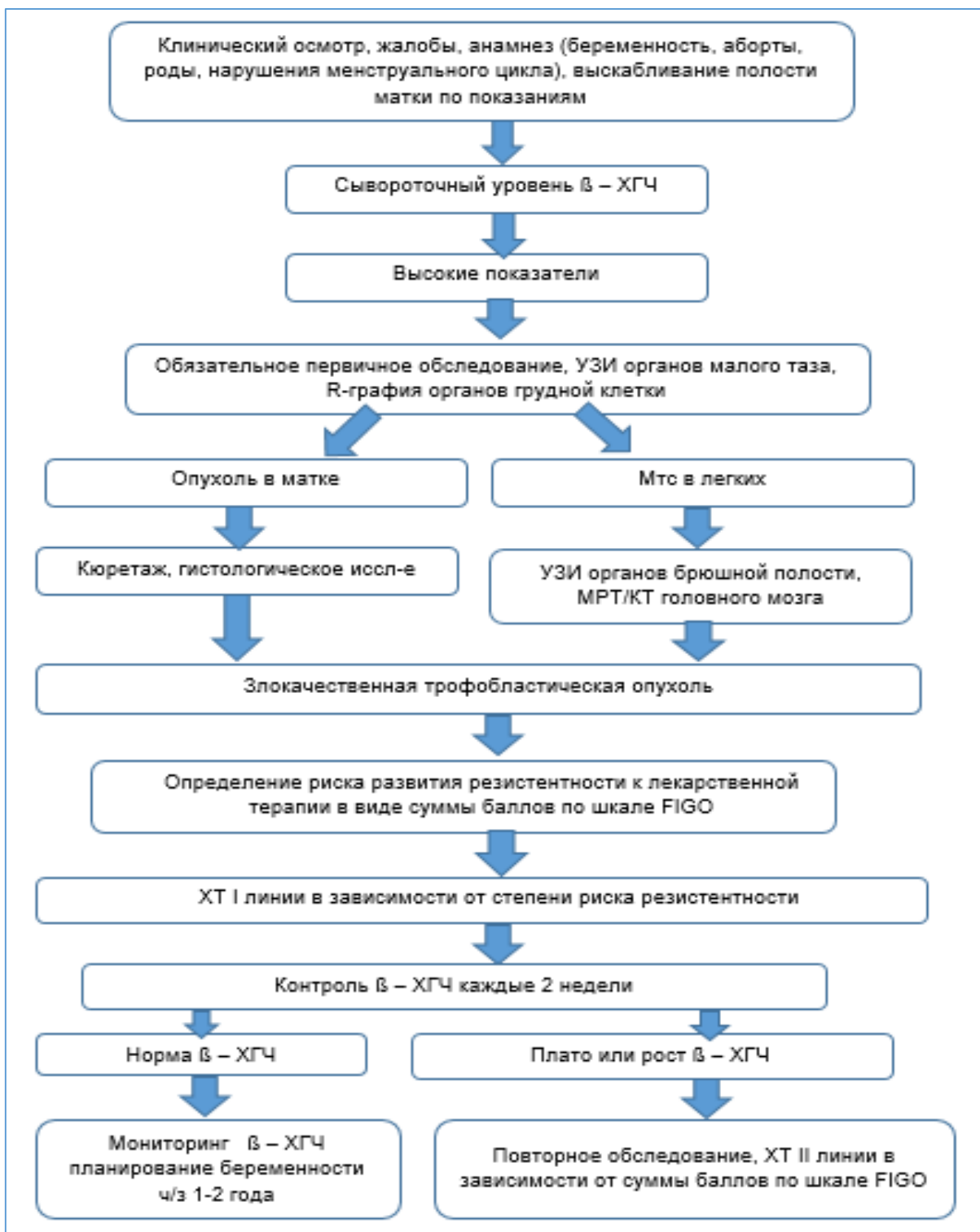


Рисунок 2.12. - Алгоритм диагностики и ведения, злокачественных трофобластических опухолей

Окончательный диагноз «Злокачественная трофобластическая опухоль» устанавливался на основании критериев ВОЗ и FIGO, с учетом концентрации β -ХГЧ, результатов УЗИ, КТ и гистологической верификации опухоли.

Таким образом, для своевременной и точной постановки диагноза и определения дальнейшей тактики ведения всем больным основной группы использован модифицированный нами алгоритм диагностики злокачественных трофобластических опухолей, который представлен на рисунке 2.12.

С целью оптимизации лечения ЗТО на первых этапах осуществляли определение степени риска резистентности опухоли к химиотерапии. Для определения низкой и высокой степени риска развития резистентности нами была использована шкала экспертов ВОЗ (2000 г.), включавшая 8 факторов риска (таблица 2.3).

Таблица 2.3. - Шкала для определения риска развития резистентности к лекарственной терапии при злокачественных трофобластических опухолях (ВОЗ, 2000 г.)

Параметр	Количество баллов			
	0	1	2	4
Возраст (в годах)	<40 лет	>40 лет	-	-
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	Аборт	Роды	
Интервал между окончанием предыдущей беременностью и началом ХТ	<4 мес.	4-6 мес.	7-12 мес.	>12 мес.
Уровень β -ХГЧ	<10 ³ МЕ/л	10 ³ -10 ⁴ МЕ/л	10 ⁴ -10 ⁵ МЕ/л	>10 ⁵ МЕ/л

Продолжение таблицы 2.3

Наибольший размер опухоли, включая опухоль матки	<3 см	3-5 см	>5 см	
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почки	Органы ЖКТ	Печень, головной мозг
Количество метастазов		1-4	5-8	>8
Предыдущая ХТ			Один препарат	Два и более препаратов

Общее число баллов суммируется, включая каждый прогностический фактор: общий балл 0-7 – низкий риск, более 7 баллов – высокий риск.

Лечение 89 больных в подгруппе контроля с низким риском резистентности проводили согласно ранее принятым схемам химиотерапии: МТХ/ФА; МТХ + рубомицин; дактиномицин и др. В 32 случаях с высоким риском развития резистентности в контрольной группе использованы различные, нестандартные режимы, в том числе монокимиотерапия в 1 наблюдении, комбинированная химиотерапия - в 10 случаях с использованием 2 противоопухолевых препаратов, в 17 случаях – 3 препаратов, и у 4 пациенток - 4 препаратов.

При метастазах в головной мозг применяют два вида воздействия: лучевую терапию (СОД-30 Гр по 2 Гр в день) и ХТ.

Согласно данной шкале (рис. 2.12.) у 100 (84,7%) пациенток основной группы имелся низкий риск (до 7 баллов) резистентности, у 18 (15,3%) – высокий (более 7 баллов).

Среднее количество баллов в исследуемой группе у пациенток низкого риска составило 5,05 балла, высокого риска – 9,2 балла.

Лечение всех больных проводилось в соответствии с группой риска развития резистентности, определяемой по шкале факторов риска развития резистентности Объединенной классификацией ВОЗ и ФИГО 2002 г.

Оптимизация лечения предусматривала выбор схем химиотерапии первой и второй линии в зависимости от степени риска резистентности у пациенток основной группы, тогда как данный подход не применялся относительно контрольной группы пациенток.

В группе больных с низким риском резистентности химиотерапия проводилась в режиме Mtx/FA – метотрексат/лейковорин с включением профилактического курса по схеме монокимиотерапии:

I линия:

1. Метотрексат – 1 мг/кг в/в или в/м 1, 3, 5 и 7-й дни.
Фолинат кальция (Лейковорин) – 6 мг в/м через 24 часа после введения метотрексата.
Повторение цикла с 15-го дня ХТ.
2. Метотрексат – 0,4 мг/кг/сут (максимальная суточная доза 25 мг) в/в или в/м ежедневно в 1-5-й день каждые 2 недели (максимально на цикл – 125 мг).
3. Метотрексат – 100 мг/м² инфузионно с последующей 12-часовой инфузией 200 мг/м² метотрексата с Лейковорином или без него.
4. Метотрексат – 30-50 мг/м² еженедельно до падения уровня ХГ до нормы в течение 3 последовательных недель.

II линия:

1. Дактиномицин – 300 мкг/м² в/в в 1-5-й день.
Повторение цикла с 15-го дня.
2. Дактиномицин – 1,25 мг/м² в/в 1 раз в 2 недели, 2 курса.
3. Этопозид – 100 мг/м² ежедневно 5 дней каждые 10 дней до ремиссии.
4. 5-фторурацил – 30 мг/кг ежедневно в течение 10 дней каждые 28 дней.

На сегодняшний день единым стандартом химиотерапии I линии при лечении пациентов с ЗТО с высоким риском резистентности является режим

ЕМА-СО, который был использован только в 3 случаях в связи с их ограниченной доступностью:

ЕМА-СО

Курс 1:

1-й день: 100 мг/м² этопозид (за 30 мин) + 100 мг/м² метотрексата в/в с последующей 12-часовой инфузией 200 мг/м² метотрексата + 0.5 мг дактиномицина в/в.

2-й день: 100 мг/м² этопозид (за 30 мин) + 0,5 мг дактиномицина в/в + 15 мг фолината кальция (Лейковорин) внутрь или в/м каждые 12 ч (4 дозы) начиная через 24 ч после метотрексата.

Курс 2:

1-й день: 1 мг/м² винкристина + 600 мг/м² циклофосфида в/в (за 30 мин) в 8-й день. Альтернирующие курсы проводятся еженедельно, в 1, 2, 8, 15, 16 и 22-й дни и т.д.

В этой связи остальным 14 пациентам химиотерапия проведена с использованием доступных различных рекомендуемых модификаций схем (МАС, МАСО, МАР, МР, МРС, КАС и КАМ):

МАС

Метотрексат – 1 мг/кг/сут в/м в 1, 3, 5 и 7-й дни.

Лейковорин – 0,2 мг/кг/сут в/м, в/в или внутрь во 2, 4, 6 и 8-й дни.

Дактиномицин – 12 мкг/кг/сут в/в в 1-5-й день.

Циклофосфамид – 3 мг/кг/сут в/в в 1-5-й день.

Повторение цикла через 21 день.

Схема II линии химиотерапии при высоких рисках резистентности включает режимы ЕМА-СО и ЕМА-ЕР, которые были применены в двух случаях, который после проведения режима достигнута полная ремиссия.

ЕМА-ЕР

Этопозид – 100 мг/м² в/в капельно в 1-й и 2-й дни.

Метотрексат – 100 мг/м² струйно с последующей 12-часовой инфузией 1000 мг/м² в 1-й день.

Дактиномицин – 500 мкг в/в в 1-й и 2-й дни.

Фолинат кальция (Лейковорин) – 30 мг в/в через 24 ч после введения метотрексата, затем каждые 12 ч, всего 8 доз.

Цисплатин – 60 мг/м² в/в в 8-й день.

Этопозид – 100 мг/м² в/в в 8 день.

Повторение циклов с 15-го дня ХТ.

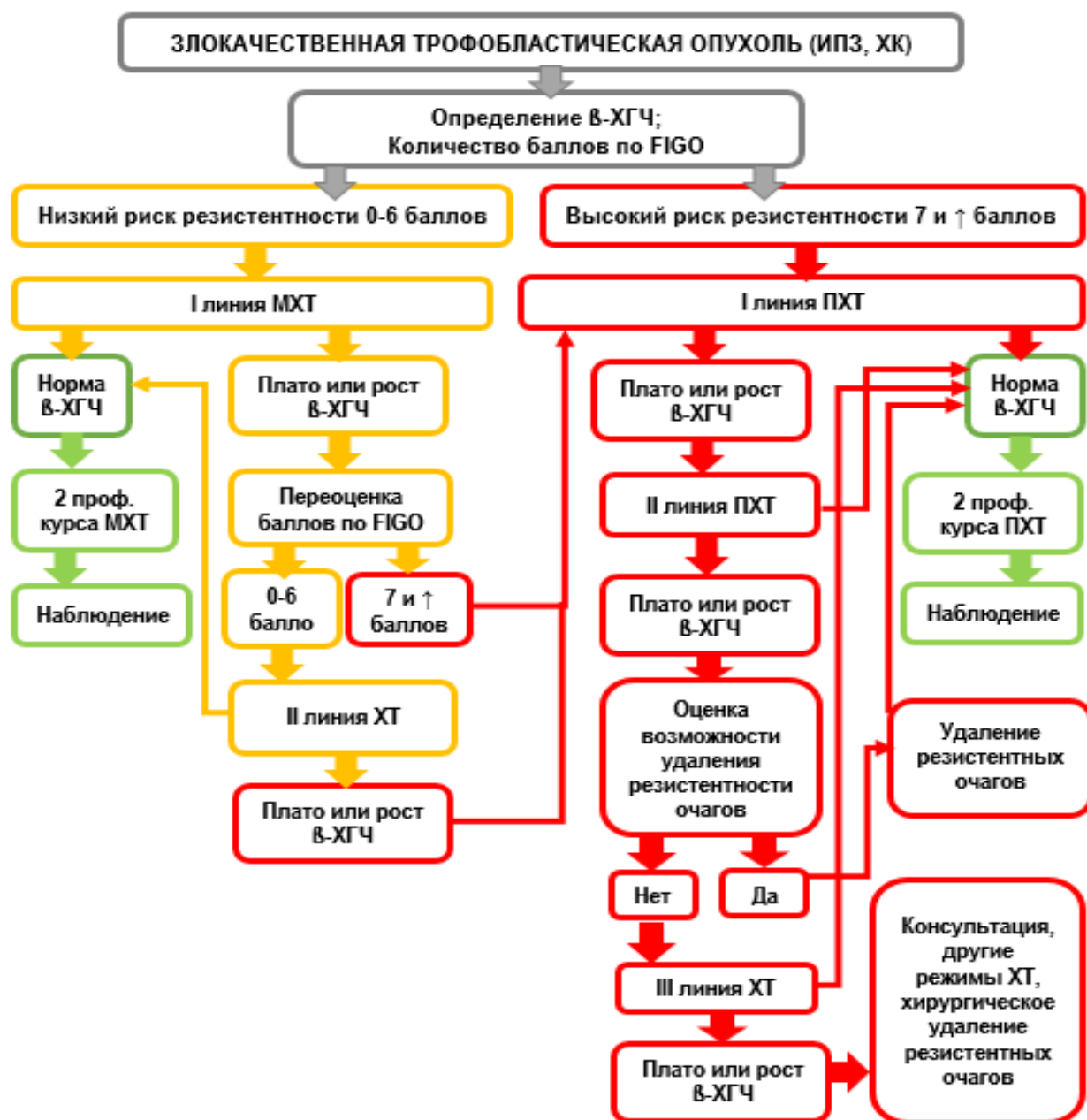


Рисунок 2.13. - Модифицированный алгоритм лечения злокачественных трофобластических опухолей

Полная картина модифицированного нами алгоритма лечения злокачественной трофобластической опухоли представлена на рисунке 2.13.

2.3. Статистическая обработка материала

Полученные результаты были обработаны с помощью программного статистического пакета «Statistica 10.0», разработанного компанией StatSoft (USA). Нормальность распределения выборок оценивалась по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка.

Проводилось вычисление средних арифметических величин (M) и стандартной ошибки ($\pm m$). Парные сравнения между группами по количественным показателям проводились с использованием U -критерия Манна-Уитни.

Для качественных величин вычислялись доли (%). Для оценки связи качественных (номинальных и ранговых) переменных производилось построение таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат, в том числе с поправкой Йетса и точного критерия Фишера.

Также определяли отношение шансов с вычислением 95% доверительных интервалов. Построение кривых выживаемости проводилось по методике Kaplan и Meier.

Сравнение кривых выживаемости проводилось с помощью Logrank теста. Различия считались статистически значимыми при уровне p менее 0,05.

**ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ
ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ У ЖЕНЩИН В РЕСПУБЛИКЕ
ТАДЖИКИСТАН**

В развитии ЗТО большое значение имеет воздействие на организм женщины сочетание ряда экзогенных и эндогенных факторов риска, среди которых, в обследованных нами когортах, выявлены следующие показатели (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Отношение шансов развития инвазивный пузырьный занос и хориокарцинома в зависимости от различных факторов риска

Фактор влияния	ИПЗ (n=350)	ХК (n=46)	ОШ (95% ДИ)
Возраст			
18-25 лет	172(49,1%)	13(28,2%)	2,453 (1,249-4,818)
26-35 лет	104(29,7%)	17(36,9%)	0,721 (0,380-1,369)
35 лет и выше	74(21,1%)	16(34,8%)	0,336 (0,260-0,971)
Кол-во беременностей:			
1	100(28,6%)	13(28,3%)	1,015 (0,513-2,009)
2-3	113(32,3%)	8(17,4%)	2,265 (1,023-5,014)
4 и более	137(39,1%)	25(54,3%)	0,540 (0,291-1,003)
Количество родов			
1	59(24,1%)	3(8,8%)	2,906 (0,872-9,681)
2-3	108(44,1%)	15(44,1%)	0,922 (0,478-1,779)
4 и более	78(31,8%)	16(47,1%)	0,538 (0,279-1,037)
Количество аборт			
1	146(65,8%)	12(46,1%)	2,028 (1,015-4,049)
2-3	59(26,6%)	11(42,3%)	0,645 (0,310-1,343)
4 и более	17(7,6%)	3(11,5%)	0,732 (0,206-2,600)
Регион проживания:			
- Душанбе	53(15,1%)	11 (23,9%)	0,568 (0,271-1,188)
- РРП	156(44,5%)	12(26,1%)	2,278 (1,142-4,547)
- Хатлон.обл.	109 (32,2%)	15 (32,6%)	0,935 (0,485-1,802)
- Согд.обл.	29 (8,2%)	8 (17,4%)	0,429 (0,183-1,006)
- ГБАО	4 (1,1%)	0	-

Из представленных в таблице данных видно, что одни показатели имели высокую ассоциацию с развитием ЗТО, другие наоборот, не оказывали значимого влияния на развитие ИПЗ или ХК. Так, одним из важнейших факторов риска развития ЗТО является возраст женщины 18-25 лет, при количестве беременностей 4 и более эпизодов, 2-3 родов и 1 эпизод аборта в анамнезе у женщин, проживающих в РРП.

Как показали наши исследования, средний возраст обследованных составил 29 лет. Нами также исследована частота ИПЗ и ХК в зависимости от возраста обследованных женщин, представленная в таблице 3.2.

Таблица 3.2. - Встречаемость злокачественных трофобластических опухолей в зависимости от возраста, абс (%)

Возраст (лет)	ЗТО в зависимости от возраста			p
	Всего (n=396)	ИПЗ (n=350)	ХК (n=46)	
до 20	41 (10,3%)	36 (10,3%)	5 (10,9%)	>0,05**
20-24	124 (31,3%)	118 (33,7%)	6 (13,0)	<0,01*
25-29	91 (22,9%)	78 (22,3%)	13 (28,3%)	>0,05
30-34	50 (12,7%)	44 (12,6%)	6 (13,0%)	>0,05*
35-39	27 (6,9%)	21 (6,0%)	6 (13,0%)	>0,05*
40-44	25 (6,3%)	24 (6,8%)	1 (2,2%)	>0,05**
45-49	24 (6,1%)	19 (5,4%)	5 (10,9%)	>0,05*
50-54	13 (3,2%)	10 (2,9%)	3 (6,5%)	>0,05**
55 и старше	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (2,2%)	>0,05**

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера)

Представленные в таблице данные указывают на высокую частоту выявления ИПЗ в возрастной группе 20-24 года (33,7%), ХК – в возрасте 25-29 лет (28,3%). Таким образом, ЗТО чаще встречались у женщин в возрасте 20-29 лет. У лиц позднего репродуктивного возраста ЗТО встречались в 13,2%

случаев. Следует отметить, что как в случае ИПЗ, так и ХК, в основном страдали женщины активного репродуктивного возраста, составляющие 84,9% и 78,2%, соответственно. Вместе с тем, в менопаузальном возрасте также встречались случаи ЗТО – 9,6% от общего числа пациенток.

Другим по частоте фактором риска развития ЗТО является частота и исходы предшествующих беременностей, которые оказывают значимое влияние на развитие ЗТО. Распределение пациенток с ЗТО в зависимости от паритета представлено в таблице 3.3.

Таблица 3.3. - Паритет женщин с инвазивным пузырьным заносом и хориокарциномой

Количество беременностей	ИПЗ абс.ч.(%)	ХК абс.ч.(%)	р	Всего абс.ч.(%)
Первобеременные	100 (28,6%)	13 (28,3%)	>0,05	113 (28,5%)
2-5	177 (50,6%)	19 (41,3%)	>0,05	196 (49,5%)
6-9	56 (16,0%)	9 (19,5%)	>0,05*	65 (16,4%)
10 и более	17 (4,8%)	5 (10,8%)	>0,05**	22 (5,6%)

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера)

Как видно из данных представленной таблицы, развитие ЗТО имеет высокую ассоциацию с количеством предшествующих беременностей. Как показали наши исследования 71,5% женщин с ЗТО являлись повторнобеременными, а каждая третья пациентка была первобеременной (28,5%).

В свою очередь, ИПЗ так и ХК чаще встречались у женщин, имеющих до 5 беременностей в анамнезе 50,6% и 41,3% соответственно.

Детальный акушерский анамнез показал, что у обследованных пациенток до развития ЗТО имелись 1440 беременностей, что в среднем на одну пациентку составляло 3,6 беременности.

При изучении структуры паритета исследуемых женщин было выявлено, что 1440 беременностей в более чем половине случаев закончились родами (61,7%), в 30,5% случаев – прерыванием беременности (аборт/вакуум/аспирация), пузырный занос имел место в 1,3% случаев (таблица 3.4).

Таблица 3.4. - Структура паритета у женщин с инвазивный пузырный занос и хориокарцинома, абс (%)

Исход предыдущих беременностей	Форма трофобластической опухоли			p
	Всего (n=1440)	ИПЗ (n=1239)	ХК (n=201)	
Роды	889 (61,7%)	750 (60,5%)	139 (69,2%)	<0,05
Искусственные аборты	159 (11,1%)	132 (10,7%)	27 (13,5%)	>0,05
Самопроизвольные аборты	114 (7,9%)	100 (8,1%)	14 (7,0%)	>0,05
Вакуум аспирации	166 (11,5%)	155 (12,5%)	11 (5,5%)	<0,01
ПЗ	19 (1,3%)	15 (1,2%)	4 (1,9%)	>0,05**
Неразвивающаяся беременность	93 (6,5%)	87 (7,0%)	6 (2,9%)	<0,05*

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера)

Оценка риска развития ЗТО в зависимости от паритета по методике Р. Флетчера (1999) показала, что у женщин с высоким паритетом по сравнению с женщинами, имевшими 1-3 беременности в анамнезе, отношение шансов развития трофобластических неоплазий увеличивались в 1,3 раза.

Также, одним из важных среди других факторов риска развития ЗТО является количество предыдущих родов, анализ которого представлен в таблице 3.5.

Исходя из нижеприведенных данных, почти у двух третей пациенток (31,1% и 29,5%) либо их количество составляло 2-3 эпизода, либо отсутствовали роды в анамнезе.

В свою очередь, различные варианты прерывания беременности/абортов, не зависимо от показаний к нему, являются также одним из главных факторов риска развития ЗТО, так как при их произведении отмечается резкое нарушение физиологической последовательности эндокринной цикличности и структуры эндометрия.

Таблица 3.5. – Распределение больных в зависимости от количества предшествующих родов у пациенток с инвазивный пузырный занос и хориокарцинома, абс (%)

Количество родов	Всего (n=396)	ИПЗ (n=350)	ХК (n=46)	p
Отсутствие родов	117 (29,5%)	106 (30,3%)	11 (23,9%)	>0,05
1	62 (15,7%)	58 (16,6%)	4 (8,7%)	<0,01*
2-3	123 (31,1%)	108 (30,9%)	15 (32,6%)	>0,05
4 -8	84 (21,2%)	72 (20,6%)	12 (26,1%)	>0,05
9 и более родов	10 (2,5)	6 (1,7%)	4 (8,7%)	<0,01*

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *по точному критерию Фишера)

В последующем, при развитии воспалительного процесса и трансформации эндометрия, нарушается нормальное его функционирование, что может послужить пусковым механизмом для развития неопластических процессов.

Структура количественного разброса эпизодов абортов в анамнезе у исследуемых женщин представлена в таблице 3.6.

Таблица 3.6. - Заболеваемость ЗТО в зависимости от количества предшествующих аборт

Количество абортов	Всего (n=396)	ИПЗ (n=350)	ХК (n=46)	p
Не было	148 (37,3%)	128 (36,6%)	20 (43,5%)	>0,05
1-3	228 (57,6%)	205 (58,6%)	23 (50,0%)	>0,05
4-7	18 (4,5%)	15 (4,3%)	3 (6,5%)	>0,05*
8 и более	2 (0,5%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)	>0,05*

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *по точному критерию Фишера)

Согласно представленным данным таблицы, большинство пациенток в обеих группах (ИПЗ – 58,6%; ХК – 50%) имели 1-3 эпизода искусственного прерывания беременности в анамнезе. Вместе с тем, на втором месте по численности стояли пациентки (ИПЗ – 36,6%; ХК – 43,5%), не имевшие случаев прерывания беременности. Тогда, как 4 и более эпизодов прерывания беременности среди всех исследуемых женщин с ЗТО встречалось лишь в 20 (5%) случаях.

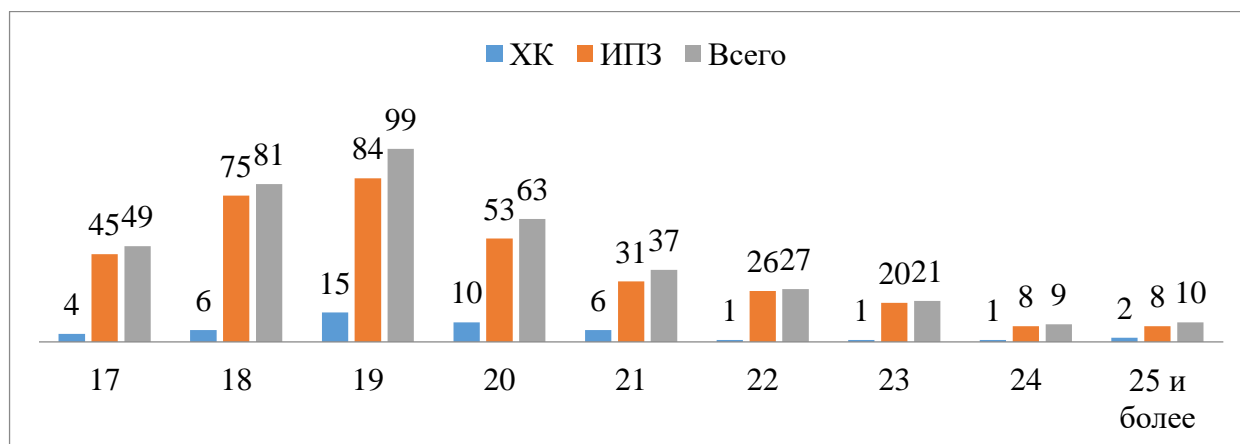


Рисунок 3.2. – Распределение пациенток с злокачественных трофобластических опухолей в зависимости от возраста начала половой жизни в обеих группах (абс.ч.)

Раннее начало половой жизни среди обследованной когорты не имело место ни в одном случае. Большинство пациенток вступали в брак в возрасте 17-20 лет, который по нашим данным, выступает также в качестве одного из факторов риска развития ЗТО (рисунок 3.2).

Как видно из представленного рисунка, в возрасте 23 лет и более риск развития ЗТО минимален. Так, если среди женщин, начавших половую жизнь с 21 года и более ИПЗ и ХК были отмечены в 104 (26,3%) случаях, то доля женщин с ЗТО, начавшие половую жизнь в более молодом возрасте (до 21 года) увеличилась в 2,8 раза, составив при этом 292(73,7%) случая ($p < 0,05$).

Гормональные нарушения являются основными патогенетическими факторами стероидного дисбаланса и механизмов обратной связи материнского организма и плода. В связи с этим, нами проведен анализ анамнестических данных о возрасте наступления менархе и особенностях менструального цикла пациенток (таблица 3.7).

Таблица 3.7. – Распределение пациенток с злокачественных трофобластических опухолей в зависимости от возраста наступления менархе

Форма ЗТО	Возраст, лет						
	12	13	14	15	16	17	18
ИПЗ, абс.ч.(%)	4(1,1)	7(2,0)	127(36,3)	148(42,3)	54(15,4)	7(2,0)	3(0,9)
ХК, абс.ч.(%)	2(4,3)	0	13(28,3)	22(47,8)	6(13,0)	3(6,5)	0
p	>0,05**	>0,05**	>0,05	>0,05	>0,05*	>0,05**	>0,05**
Всего, абс.ч.(%)	6(1,5)	7(1,8)	140(35,4)	170(42,9)	60(15,1)	10(2,5)	3(0,8)

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера)

Согласно данным таблицы, менархе у большинства женщин пришлось на возраст 15 лет (ИПЗ – 42,3%; ХК – 47,8%), что укладывается в пределы нормы для нашего региона, у 73(18,4%) пациенток обеих групп - в возрасте 16 лет и старше.

Следует отметить, что позднее менархе, в основном, отмечалось среди женщин, проживающих в неблагоприятных климатогеографических регионах республики: Вахдат, Рудаки, Турсунзаде, Кабодиён и Файзабад.

У 264(66,7%) пациенток длительность менструального цикла (МЦ) составляла 28-30 дней, менструации - 3-5 дней. МЦ носил регулярный, умеренный и безболезненный характер. Вместе с тем, у 12 (47,5%) женщин имело место удлинение МЦ более чем на 31 день с длительностью менструаций 3-8 дней. Гормональную терапию при различных вариантах нарушений МЦ до развития ЗТО получали 56 (14,1%) женщин.

Также, мы изучили характер применявшихся ранее методов контрацепции в качестве фактора риска развития ЗТО у исследуемых женщин (таблица 3.8).

Результаты исследования показали, что более половины женщин, заболевшие ЗТО, в анамнезе использовали различные методы контрацепции, которые могут повлиять на функционирование репродуктивной системы.

Таблица 3.8. – Характеристика использованных методов контрацепции у женщин со злокачественными трофобластическими опухолями, абс (%)

Вид контрацепции	Всего (n=396)	ИПЗ (n=350)	ХК (n=46)	p
Внутриматочное средство	38(9,6)	33(9,4)	5(10,9)	>0,05**
Комбинированные оральные контрацептивы (КОК)	101(25,5)	89(25,4)	12(23,9)	>0,05
Барьерные методы	75(18,9)	68(19,4)	10(21,7%)	>0,05*
Химические методы	19(4,8)	16(4,6)	3(6,5%)	>0,05**

Продолжение таблицы 3.8

Грудное вскармливание (в сочетании с другими методами)	163(41,2)	144(41,1)	17(37,0)	>0,05
--	-----------	-----------	----------	-------

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера)

Лидирующее место в обеих группах занимал метод контрацепции в виде грудного вскармливания (ИПЗ – 41,1%; ХК – 37,0%). Барьерные методы контрацепции чаще использовали женщины с ХК – 21,7% против 19,4% пациенток, страдающих ИПЗ. Более высокие показатели частоты применения ВМС и КОК в группе пациенток с ХК вероятно связаны с более старшим их возрастом в сравнении с пациентками с ИПЗ.

Мы также подвергли анализу случаи воспалительных и гиперпластических процессов репродуктивных органов у исследуемых женщин, имевших место в анамнезе. Так, 378(95,5%) женщин указали на наличие у них различных воспалительных и гиперпластических процессов, как перенесенных, так и имеющих место на момент обследования (таблица 3.9).

Так, доля воспалительных заболеваний гениталий была больше среди пациенток с ХК – 25 (54,3%) против 114 (32,6%) их группы с ИПЗ. Аналогичная тенденция имела место и при частоте выявления ИППП, доброкачественных опухолей придатков матки и яичников.

Таблица 3.9. – Характеристика заболеваний репродуктивной системы пациенток обеих групп, абс (%)

Вид патологии	Всего (n=396)	ИПЗ (n=350)	ХК (n=46)	p
Фоновые заболевания шейки матки	83(20,9%)	74(21,1%)	9(19,6%)	>0,05*

Продолжение таблицы 3.9

Воспалительные процессы придатков и тела матки	139(35,1%)	114(32,6%)	25(54,3%)	<0,01
Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП)	46(11,6%)	35(10,0%)	11(23,9%)	<0,01
Доброкачественные опухоли придатков	85(21,5%)	71(20,3%)	14(30,4%)	>0,05
Доброкачественные опухоли тела матки	5(1,3%)	3(0,9%)	2(4,3%)	>0,05**
Эндокринные нарушения	97(24,5%)	70(17,7%)	27(58,7%)	<0,001
Оперативные вмешательства	3(0,8%)	1(0,3%)	2(4,3%)	<0,01**

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера)

Также необходимо отметить, что и доля эндокринных нарушений, и перенесенные оперативные вмешательства, также в большей степени приходились на пациенток с ХК.

Известно, что соматический статус пациента, наличие экстрагенитальных заболеваний могут не только препятствовать процессу специальной терапии, но и выступать в качестве факторов риска ЗТО. В связи с этим, все пациенты были также обследованы на предмет выявления экстрагенитальной патологии (таблица 3.10).

Таблица 3.10. – Характеристика сопутствующих соматических патологий, абс (%)

Вид патологии	Всего (n=396)	ИПЗ (n=350)	ХК (n=46)	р
Диффузная, узловая и смешенная форма увеличения щитовидной железы	173(43,7)	159(45,4)	14(30,4)	>0,05

Продолжение таблицы 3.10

Гипотиреоз	12(3,0)	11(3,1)	1(2,2)	>0,05*
Хронический тонзиллит	13(3,3)	12(3,4)	1(2,2)	>0,05*
Хронический бронхит	105(26,5)	91(26,0)	14(30,4)	>0,05
Поливалентная аллергия	3(0,8)	3(0,9)	0	>0,05*
Вирусный гепатит В/С	29(7,3)	24(6,9)	5(10,9)	>0,05*
Хронический гастрит	13(3,3)	10(2,8)	3(6,6)	>0,05*
Хроническая патология панкреато-биллиарной системы	179(45,2)	152(43,4)	27(58,7)	>0,05
Геморрой	1(0,3)	1(0,3)	0	>0,05*
Хронический пиелонефрит	133(33,6)	116(33,1)	17(36,9)	>0,05
Гипертоническая болезнь	12(3,0)	9(2,6)	3(6,6)	>0,05*
Гипотензивное состояние	5(1,3)	5(1,4)	0	>0,05*
Ревмокардит	1(0,3)	0	1(2,2)	>0,05*
Туберкулёз легких	1(0,3)	0	1(2,2)	>0,05*
Заболевание нервной системы	6(1,5)	5(1,4)	1(2,2)	>0,05*
Избыток массы тела	2(0,5)	2(0,6)	0	>0,05*

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *по точному критерию Фишера)

Согласно представленным данным, среди наиболее часто встречающихся сопутствующих экстрагенитальных заболеваний в обеих группах были: панкреато-биллиарной и мочевыделительной систем, и диффузно-узловые изменения щитовидной железы, хронические воспалительные заболевания верхних отделов дыхательных путей, свойственные жителям эндемических регионов, к которым также относится и наша республика. В 64,5% случаев сопутствующие заболевания носили

хронический рецидивирующий характер. Также нами изучена роль групповой принадлежности крови в качестве возможного эндогенного фактора риска развития ЗТО (рисунок 3.3).

Наблюдается практически аналогичное распределение пациенток в зависимости от групповой принадлежности в обеих группах. Больше трети больных в обеих группах (34,9% и 45,6%) имели групповую принадлежность А(II).

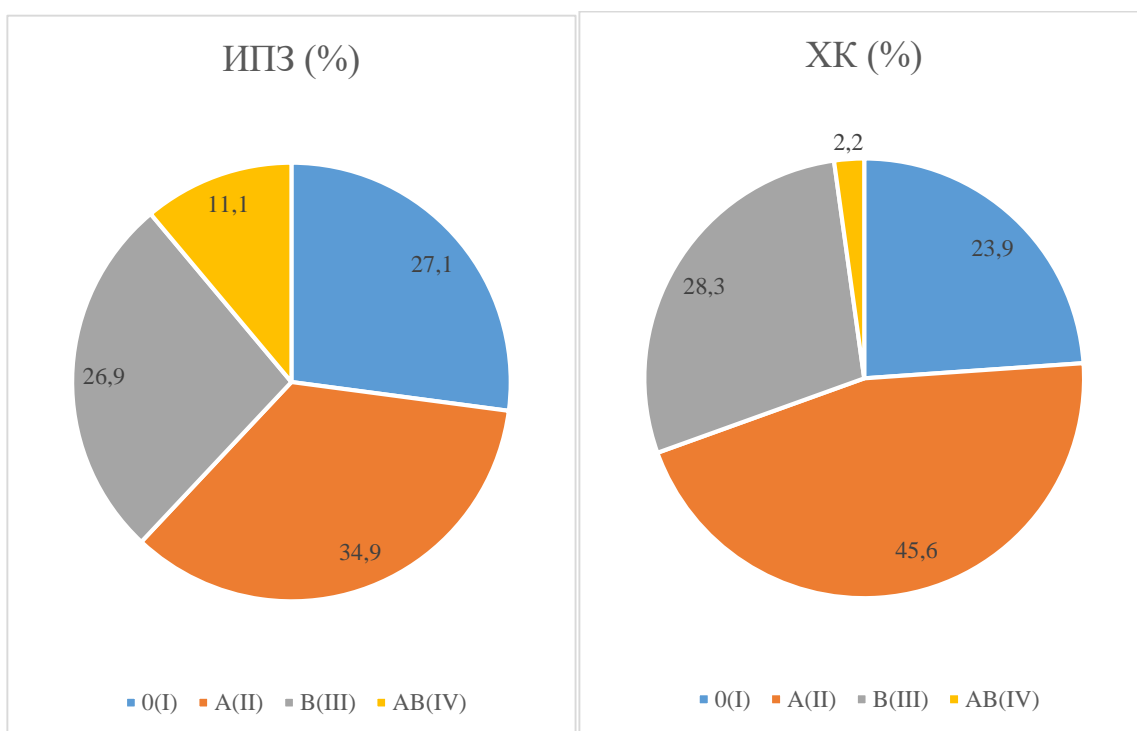


Рисунок 3.3. – Характеристика групповой принадлежности крови по системе АВО пациенток с злокачественных трофобластических опухолей

Наблюдается практически аналогичное распределение пациенток в зависимости от групповой принадлежности в обеих группах. Больше трети больных в обеих группах (34,9% и 45,6%) имели групповую принадлежность А(II).

Далее мы изучили особенности заболевания женщин ЗТО в Республике Таджикистан в зависимости от региона и территории их проживания. Влияние данного фактора на заболеваемость ЗТО женского населения Республики

Таджикистан достаточно определенно просматривается на следующем примере. К городам и районам с наиболее неблагоприятными экологическими условиями Государственный комитет по охране окружающей среды Республики Таджикистан относит: Душанбе – 16,2%, Гиссар – 9,6%, Вахдат – 8,6%, Рудаки – 8,6%, Турсунзаде - 4,8%, Файзабад -3,8% и Кабодиён – 2,7%. В указанных регионах ранее уже отмечались случаи негативного влияния выбросов и отходов различных предприятий и заводов на состояние здоровья женщин [Каримова, Ф.Н., 1998].

Так, по нашим наблюдениям у женщин, проживающих в указанных регионах значительно чаще имело место осложненное течение беременности, по типу нарушения маточно-плацентарного кровообращения, являющегося негативным фактором не только для последующего развития плода, но и способствующего увеличению послеродовых осложнений, что мы выявили в 64 (16,2%) случаях.

Полученные данные демонстрируют, что в этих населенных пунктах различные варианты ЗТО встречаются в 1,2 раза выше по сравнению с другими регионами республики - 215/396 (54,29%) больных. Относительный риск заболеть ХК и ИПЗ у жительниц этих населенных пунктов было в 2,1 раза выше, чем по сравнению с женщинами, проживающими в других регионах – 181/396 (45,71) больной ($p < 0,001$).

Оценен риск возникновения ЗТО в зависимости от условий проживания женщин в городе или сельской местности. Так, $52,8 \pm 2,0\%$ пациенток представляли сельское население, а $47,2 \pm 1,9\%$ - городские жительницы.

Социальный фактор в последние годы также выступает в качестве одного из факторов риска развития ряда хронических заболеваний, в том числе осложнений после прерывания беременности.

Анализ полученных нами данных показал, что наиболее часто ЗТО имели место среди неработающих женщин (домохозяек), живущих в условиях как города, так и сельской местности. Из них 79,2% пациенток составили домохозяйки, 14,8% - рабочие, 5,3% - служащие и 1,01% студентки.

Также, часто ХК и ИПЗ были зарегистрированы у женщин-работников области образования и здравоохранения.

Согласно социально-экономическому положению, в основном женщины относились к категории лиц, имеющих средний уровень - 72,3%, низкий уровень имели 14,3% пациенток, и высокий - 13,2% случаев.

Обобщая полученные данные можно сделать следующие выводы:

- треть пациенток с ЗТО составили женщины в возрасте 18-25 лет, на втором месте, что, по нашему мнению, обусловлено частыми случаями искусственного прерывания беременности именно в этой возрастной категории, а также наличием сенсбилизации организма матери элементами трофобласта после неоднократных беременностей;

- у больных 18-25 лет шансы развития ИПЗ в 2,458 раза оказались выше, чем ХК.

- значима роль высокого паритета и возраста женщин в качестве важнейших факторов риска развития ЗТО;

- у лиц самого активного репродуктивного возраста также часто отмечались гормональные изменения, способствующие развитию иммунодепрессивных состояний и последующей сенсбилизацией организма женщины к трофобласту, что способствовало более быстрому возникновению и росту опухолей;

- риск развития злокачественной трансформации трофобласта резко возрастал при наличии 2-3 предшествующих родов.

- заболеваемость ЗТО среди сельских женщин была больше по сравнению с городскими.

- 72,3% заболевших имели средний уровень социально-экономического благополучия.

- у пациенток, проживающих в населенных пунктах РРП показатель ОШ (95% ДИ) превышал таковые по другим областям и составил 2,284 (0,804-0,352).

- значительную долю исследуемых женщин также составили домохозяйки (79,2%), а среди женщин-служащих - работники систем образования и здравоохранения.

Таким образом, рассмотренные выше эндогенные и экзогенные факторы риска развития ЗТО выявили ряд особенностей для нашего региона и могут выступать совокупно, взаимодействуя между собой, создавая предпосылки для развития ЗТО.

ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИМИ ОПУХОЛЯМИ

Несмотря на степень злокачественности, в большинстве случаев, ЗТО поддаются химиотерапии с достижением хорошего терапевтического эффекта, даже при наличии единичных локальных и отдаленных метастазов. Эффективность лечения ЗТО коррелирует не только с морфологическим вариантом ЗТО, но и со степенью ее распространенности на соседние органы и ткани, наличием отдаленных метастазов, а также своевременной диагностикой и ранним началом химиотерапии. Последняя играет ключевую роль в достижении высоких показателей выживаемости пациенток в отдаленном периоде после лечения.

4.1. Анализ результатов лечения больных контрольной (ретроспективной) группы

Ретроспективно изучена медицинская документация: сведения о пациентках с установленным диагнозом «инвазивный пузырьный занос» и «хорионкарцинома», демографические, клинико-патологические, морфологические данные, информация о мониторинге, лечении и исходах заболевания 121 пациентки (контрольная группа). Учитывались возраст пациентки на момент поступления, исход последней беременности и временной интервал, прошедший с момента ее завершения до постановки диагноза, уровень ХГЧ, локализация и количество метастазов, проведенное лечение (хирургическое вмешательство, ХТ).

Пациенты контрольной группы получили лечение по поводу ЗТО в отделениях опухолей репродуктивной системы женщин и химиотерапии злокачественных опухолей и паллиативной помощи ГУ «РОНЦ» за период с 2005 по 2015 год. Возраст больных варьировал от 18 до 53 лет; средний возраст составил 29 лет.

Пересмотрено стадирование в соответствии с критериями объединенной классификации трофобластических новообразований FIGO и ВОЗ (2002): I

стадия – 98 (81%) пациенток, II стадия – 9 (7,4%), III стадия – 9 (7,4%), IV стадия – 5 (4,2%).

На основании анализа полученных данных по шкале факторов ВОЗ (2000) ретроспективно степень риска развития резистентности опухоли в 89 (73,5%) наблюдениях оценена как низкая, в 32 (26,4%) – как высокая.

Первичное обследование и мониторинг в процессе и после лечения осуществлялись не стандартно. Определение маркера функциональной активности ХГЧ – осуществлялось при первичном обследовании и в процессе лечения у 89/121(73,5%) пациенток, из них частота мониторинга соответствовала стандартизованным нормам лишь в 40/89 (44,9%) случаях. В 32/121(26,4%) наблюдениях титр ХГ не зафиксирован ни на одном этапе.

Морфологическое подтверждение типа опухоли получено в 119/121(98,3%) случаях: хорионкарцинома встречалась в 22/121(18,2%), инвазивный пузырьный занос – в 97/121(80,2%). Образцы опухолей исследовались только классическим микроскопическим анализом без применения вспомогательных методик (иммуногистохимии). В 2 (1,7%) случаях морфологическая верификация отсутствует и диагноз «хорионкарцинома» выставлен на основании лабораторно-инструментальных методов.

У 23/121(19%) больных при обследовании обнаружены метастазы: в стенке влагалища – 12, в параметрии – 10, в легких – 9 случаев, в головном мозге – 3, в печени – 2 случая. В 11/23 (47,8%) наблюдениях метастазы представлены двумя локализациями: параметрий+влагалище – 7 случая, влагалище+легкие – 1 случая, параметрий+легкие – 1 случай. Метастазы в трех локализациях: параметрий+влагалище+легкие – 2 случая (таблица 4.1).

Хирургическое вмешательство было применено в 15/121(12,4%) наблюдениях. Основными показаниями послужили кровотечение, перфорация матки опухолью. Экстирпация матки с придатками выполнена 7/15(46,7%) больным в условиях ГУ «РОИЦ», 8/15(53,3%) – надвлагалищная ампутация

матки с придатками в условиях родильных домов и медицинских учреждений СМП.

Таблица 4.1. – Характеристика контрольной (ретроспективной) группы (n=121)

Признак		Частота, n (%)
Стадия FIGO	I	98(81,0)
	II	9(7,4)
	III	9(7,4)
	IV	5(4,2)
Локализация опухоли (первичной и метастатической)	Матка	98(81,0)
	Матка+влагалище	2(1,7)
	Матка+легкие	5(4,2)
	Матка+головной мозг	3(2,5)
	Матка+печень	2(1,7)
	Матка+параметрий+влагалище	7(5,7)
	Матка+влагалище+легкие	1(0,8)
	Матка+параметрий+легкие	1(0,8)
	Матка+параметрий+влагалище+легкие	2(1,7)
Гистологическая верификация	Инвазивный пузырьный занос	97(80,2)
	Хорионкарцинома	22(18,2)
	Без верификации	2(1,7)
Лечение	Удаление первичной опухоли	15(12,4)
	ХТ	121(100)
	ЛТ	1(0,8)

Хирургические органосохраняющие вмешательства были выполнены по поводу ХК в 12/15(80%), по поводу ИПЗ – в 3/15(20%) случаях. Ни в одном случае не выполнена органосохраняющая операция.

Проведенный анализ показал, что лечение больных планировалось без учета риска развития резистентности ЗТО.

Все пациенты ретроспективной группы согласно анамнестическим и клиническим данным были распределены на две подгруппы: группа больных с низким ($n=89$) и высоким ($n=32$) риском развития резистентности опухоли к ХТ. И согласно данным критериям в дальнейшем нами проанализированы результаты лечения ЗТО больных контрольной (ретроспективной) группы.

У больных с низким риском развития резистентности опухоли ($n=89$) лишь в $64/89(71,9\%)$ случаях проведена ХТ 1-й линии, представленная режимом: метотрексат 25мг в/в в 1,2,3,4 дни (суммарная доза 100 мг), фолинат кальция 25мг в/в в 1,2,3,4 дни (суммарная доза 100 мг), повтор цикла с 21-го дня ХТ.

Остальные пациентки с низким риском развития резистентности опухоли к ХТ получали нестандартные режимы ХТ – $25/89(28,1\%)$:

- метотрексат – 64 эпизодов;
- метотрексат + цисплатин – 9 эпизодов;
- метотрексат + винкристин – 2 эпизода;
- метотрексат + рубомицин – 8 эпизодов;
- рубомицин – 3 эпизода;
- метотрексат + дактиномицин + циклофосфамид – 4 эпизода;
- метотрексат + доксорубин + цисплатин – 2 эпизода;
- дактиномицин – 1 эпизод.

Анализ непосредственных результатов лечения показал, что полная регрессия в группе больных с низким риском резистентности достигнута лишь в $64/89(71,9\%)$ случаях, частичной регрессии удалось добиться в $23/89(25,8\%)$ случаях со средним значением количества курсов ХТ при этом равным 2,47, стабилизация процесса – в $2/89 (2,2\%)$ случаях, ритм лечения нарушили $15/89 (16,8\%)$ женщин с дальнейшим отказом от лечения. Резистентность к ХТ в виде продолженного роста опухоли/прогрессии была отмечена в $5/89 (5,6\%)$ случаях с последующем переводом в группу с высоким риском развития

резистентности и началом ХТ II линии. 3/89 (3,4%) больным в плане комбинированного лечения была выполнена гистерэктомия. Таким образом, ремиссия в данной подгруппе была отмечена в 79/89 (88,7%). Летальный исход выявлено у 1 больной после рецидива.

Контрольная подгруппа с высоким риском развития резистентности опухоли к ХТ включала 32 пациентку. Ни в одном случае в качестве I линии ХТ при высоком риске резистентности опухоли ХТ проведено не было. Многообразие применявшихся схем ХТ не позволило достоверно оценить их эффективность:

- метотрексат + адриабластин + цисплатин – 11 эпизодов;
- метотрексат + цисплатин – 6 эпизодов;
- винкристин + дактиномицин + адриабластин + метотрексат – 4 эпизода;
- вепизид + дактиномицин + рубомицин – 3 эпизода;
- метотрексат + рубомицин – 3 эпизода;
- метотрексат – 1 эпизод;
- метотрексат + цисплатин + циклофосфан – 1 эпизод;
- этопозид + цисплатин + этопозид + метотрексат + адриабластин – 1 эпизод;
- цисплатин/рубомицин – 1 эпизод;
- метотрексат + цисплатин /рубомицин – 1 эпизод.

Полная регрессия опухоли на фоне ХТ была зафиксирована в 19/32(59,3%), частичная регрессия – в 13/32(40,7%) случаях. Среднее количество проведенных курсов ХТ на одного пациента составило 3,35. В 8/32(25%) случаях в процессе ХТ выявлена резистентность опухоли к ХТ, в связи с чем данным больным последовательно были применены 2 и более схем ХТ. В 5/32(15,6%) случаях больным потребовалось проведение комбинированного лечения, в частности гистерэктомия (n=4) и облучение головного мозга (n=1).

В результате проведенного специального лечения в подгруппе с высоким риском резистентности опухоли к ХТ излечившихся пациентов - 24/32(75%), в 4/32(12,5%) случаях отмечен рецидив заболевания, и 4/32(12,5%) пациентки скончались в результате прогрессирования заболевания и осложнений специального лечения.

Клинический пример 1. Больная Н., 28 лет, и/б №1365/11 госпитализирована в отделение опухолей репродуктивной системы женщин ГУ «РОНЦ» в августе 2011 года. Анамнез: в течение 8 месяцев считает себя больной. В условиях ГУ «РОНЦ» проведено выскабливание полости матки. Заключение патоморфологического исследования: Хорионкарцинома. Было рекомендовано специальное лечение, от которого пациентка отказалась и, в течение 3 месяцев, не наблюдалась. После ухудшения состояния в связи с появлением сухого кашля, сильных головных болей, снижения аппетита и слабости обратилась повторно в ГУ «РОНЦ». При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки: *mts* в правом легком. КТ головного мозга: *mts* в головной мозг. Больной проведено 4 курса ПХТ в режиме метотрексат+цисплатин и дистанционная лучевая терапия *mts* головного мозга (РД 2Гр, СОД 20Гр). В процессе радиотерапии появились признаки отека головного мозга и другие осложнения ПХТ, и после 10 фракции ГГТ отмечен летальный исход.

Также приводим пример развития резистентности опухоли к химиотерапии в данной подгруппе больных.

Клинический пример 2. Больная М., 25 лет, и/б №1889 госпитализирована в отделение опухолей репродуктивной системы женщин ГУ «РОНЦ» в октябре 2010 года. Из анамнеза: 7 лет считает себя больной, была на учете в Согдийском областном онкологическом центре с 2003 года с диагнозом: Хорионкарцинома тела матки, II кл.гр., текалютеиновая киста правого яичника. Пациентке было проведено 3 курса ПХТ в режиме рубомицин+метотрексат+адрибластин+винкристин. В дальнейшем больная не наблюдалась. Повторно обратилась в мае 2008 г. с жалобами на

сухой кашель, общую слабость, прогрессирующее похудание, отсутствие аппетита и кровянистые выделения из половых путей. ХГЧ – 217350 мМЕ/мл. Пациентке проведено 6 курсов ПХТ: 4 курса в режиме цисплатин+метотрексат+рубомидин; 2 курса в режиме цисплатин+этопозид+метотрексат.

В 2010 году обратилась в ГУ «РОНЦ имени Н.Н. Блохина» РФ, где выявлены метастазы ЗТО в лёгких. Рекомендовано: 3 курсов ПХТ по схеме ЕМА-СО. Больная в условиях «РОНЦ» МЗ и СЗН РТ получила 3 курса ПХТ по рекомендованной схеме ЕМА-СО. Уровень ХГЧ после 3 курсов ПХТ – 1329 мМЕ/мл. Эффективность лечения - стабилизация. Отмечено появление химиорезистентности. В условиях Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии проведена ангиография малого таза, по методике Сельдингера, где установлена аномалия развития сосудов малого таза. Сообщение между общей подвздошной артерией и маточными сосудами «Гемангиома тела матки». Больной рекомендовано: Эмболизация аномальных сосудов матки, от чего больная отказалась. Исход неблагоприятный.

Также мы анализировали динамику показателей ХГЧ как в обеих подгруппах, так и в общем в контрольной группе (таблица 4.2). Важно отметить, что показателей уровня ХГ до кюретажа полости матки не проводилось, а показатель «до лечения» подразумевает состояние через 3 недели после кюретажа до начала ХТ.

Анализ лечебной тактики у пациентов в контрольной группе показал, что после клинической ремиссии им не проводились консолидирующие курсы ХТ. Также, необходимо подчеркнуть, что в процессе ХТ у части пациенток изменение режимов лекарственного лечения без объективных показаний было по причине отсутствия доступа к химиотерапевтическим средствам или развития химиоиндуцированных осложнений.

Как видно из ниже представленного рисунка, после 2 курса ХТ отмечается скачок показателей, что в большинстве случаев отражает

возникновение процесса резистентности опухоли к ХТ в результате нарушения ритма лечения и применения нестандартных протоколов специального лечения.

Наличие клинических ошибок в диагностике и тактике лечения, повлекших за собой ухудшение течения заболевания и прогноза, явилось весомым аргументом нарушения ритма лечения и отказа ряда пациенток от лечения или выезда за пределы республики.

Таблица 4.2. – Динамика показателей ХГЧ в подгруппах с низким и высоким риском развития резистентности опухоли к ХТ, и в контрольной группе в общем

Срок наблюдения	Показатель ХГЧ, мМЕ/мл			р
	Общая группа (n=121)	Подгруппа с низким риском (n=89)	Подгруппа с высоким риском (n=32)	
до лечения	157,4±13,9	13,43±1,2	575,3±26,4	<0,001
после I курса	31,4±2,6	10,0±1,1	93,4±7,2	<0,001
после II курса	45,2±3,1	5,18±0,4	161,2±14,1	<0,001
после III курса	5,89±0,6	1,35±0,2	19,1±2,2	<0,001
после IV курса	0,21±0,03	0,01±0,01	0,8±0,05	<0,001

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между подгруппами с низким и высоким риском развития резистентности опухоли к ХТ (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из выше представленной таблицы, после 2 курса ХТ отмечается скачок показателей, что в большинстве случаев отражает возникновение процесса резистентности опухоли к ХТ в результате нарушения ритма лечения и применения нестандартных протоколов специального лечения.

Наличие клинических ошибок в диагностике и тактике лечения, повлекших за собой ухудшение течения заболевания и прогноза, явилось весомым аргументом нарушения ритма лечения и отказа ряда пациенток от лечения или выезда за пределы республики.

Так, подводя итоги эффективности специального лечения злокачественных трофобластических опухолей у пациенток контрольной группы мы определили основные показатели, которые привели в таблице 4.3.

Таблица 4.3. – Результаты лечения больных злокачественных трофобластических опухолей контрольной группы за период 2005-2015 гг. (n=121)

Характеристика	Частота, n (%)
Всего излечено	103(85,1)
Рецидив	5(4,1)
Умерло	5(4,1)
Неизвестный исход	8(6,6)
Всего	121(100,0)

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);
- увеличение потребности в комбинированной ХТ;
- увеличение частоты резистентности опухоли, проведение высокодозной ХТ, сопровождающейся высокой токсичностью;
- при резистентности опухоли у больных с высоким риском чаще требуется комбинированное лечение с хирургическим этапом, радиотерапией;
- столь сложное лечение сопровождается значительными физическими, экономическими и моральными затратами пациентки и персонала специализированной клиники.

Таким образом, 5 (4,1%) больных характеризуют потенциальную и реальную летальность в лечении ЗТО. 15 (12,3%) больных репродуктивного возраста лишились детородного органа в результате хирургического вмешательства. Нарушение репродуктивной функции по гипоменструальному типу отмечено у 29/121(24%) женщин. Беременность и роды в последующем имели 40/121(33%) пациенток.

Все это свидетельствует об острой необходимости пересмотра принципов диагностики, лечения и мониторинга больных ЗТО в ГУ «РОНЦ» с учетом потенциальных предикторов эффективности.

4.2. Оптимизация лечения больных с злокачественными трофобластическими опухолями

Несмотря на значительное улучшение ранней диагностики и лечения ЗТО за последние десятилетия в Республике Таджикистан, системно не были внедрены оптимальные схемы химиотерапии в зависимости от степени риска резистентности ЗТО, связанные, прежде всего, с отсутствием протоколов лечения ЗТО. В этой связи нами оптимизирована тактика лечения ЗТО с учетом факторов риска развития резистентности опухоли к химиотерапии.

В период 2016-2019 гг. была сформирована основная группа, включавшая 118 пациенток в возрасте 19-64 года (сред. знач-е 29,2 года). Распределение по степени распространенности опухолевого процесса было следующим: I стадия – 104 (88,1%) пациентки, II стадия – 7 (5,9%), III стадия – 5 (4,2%), IV стадия – 2 (1,7%). Хорионкарцинома встречалась в 21/118 (17,8%), инвазивный пузырный занос – в 97/118 (82,2%) случаях.

Первичное обследование и мониторинг в процессе и после лечения осуществлялись согласно современным рекомендациям и разработанному нами алгоритму, указанному во второй главе.

У 14/118(11,9%) больных при обследовании обнаружены регионарные и отдалённые метастазы: в легких – 5 случая, в стенке влагалища – 4, в параметрии – 3, в печени – 2 случаев. В 2/14 (14,3%) наблюдениях метастазы представлены двумя локализациями: параметрий+печень и влагалище+легкие

– по 1 случаю, тремя локализациями (параметрий+влагалище+легкие) – 1 случай.

Хирургическая активность составила 8/118(6,8%) наблюдений. Основными показаниями послужили кровотечение, перфорация матки опухолью, перекрут или разрыв опухоли придатков. У 7/8 больных объемом хирургического лечения была гистерэктомия: 5 пациенток оперированы в непрофильных медицинских учреждениях (хирургическом отделении СМП и гинекологическом отделении родильных домов), а у одного из них перенесла аднексэктомию в условиях родильного дома также по экстренным показаниям с диагнозом «эктопическая (трубная) беременность», 3 пациенткам оперативное вмешательство выполнено в условиях ГУ «РОНЦ» в связи с химиорезистентностью опухоли.

Хирургические оргауносящие вмешательства были выполнены по поводу ХК в 7/8 (87,5%) случаях, по поводу ИПЗ – в 1/8 (12,5%) случае.

Все пациентки основной группы были распределены на подгруппы высокого и низкого риска резистентности опухоли к ХТ согласно шкале экспертов ВОЗ (2000 год), включающая определение восьми факторов риска (таблица 4.4.).

В подгруппу с низким риском резистентности вошли 100/118(84,7%) пациенток (до 7 баллов), и 18/118(15,3%) – в группу высокого риска (свыше 7 баллов). Среднее значение баллов в подгруппе пациенток с низким риском составило – 5,05, с высоким – 9,2 балла.

Учитывая высокую гормональную активность ЗТО, нами в качестве основного маркера эффективности лечения использовался уровень β -ХГЧ в сыворотке крови, а также динамическое ультразвуковое исследование в соответствии с разработанным алгоритмом.

Таблица 4.4. – Характеристика пациентов основной группы согласно шкале ВОЗ по злокачественных трофобластических опухолей (2000 год), n=118

Факторы риска		Критерии риска резистентности				p
		Низкий риск резистентности (n=100)		Высокий риск резистентности (n=18)		
		абс	%	абс	%	
Возраст (в годах)	до 39	91	91	14	77,8	>0,05
	≥39	9	9	4	22,2	
Исход предшествующей беременности	пузырный занос	17	17	4	22,2	<0,01
	Аборт	70	70	6	33,3	
	Роды	13	13	8	44,4	
Интервал* (мес.)	<4	75	75	4	22,2	<0,001
	4-6	24	24	5	27,8	
	7-12	1	1	6	33,3	
	>12	-	-	3	16,7	
Исходный уровень β-ХГЧ	<1000**	5	5	3	16,7	>0,05
	1000-10000	12	12	2	11,1	
	10000-100000	50	50	4	22,2	
	>100000	33	33	9	50,0	
Максимальный размер опухоли (см)	<3	4	4	3	16,7	<0,001
	3-5	81	81	2	11,1	
	>5	15	15	13	72,2	
Локализация метастазов	влагалище	2	2	2	11,1	>0,05
	параметрий	2	2	2	11,1	
	легких	-	-	5	27,8	
	печень	-	-	2	11,1	
Количество метастазов	1-4	-	-	6	33,3	>0,05
	4-8	-	-	-	-	
	>8	-	-	-	-	
Предшествующая химиотерапия	моноХТ	3	3	2	11,1	>0,05
	полиХТ	-	-	2	11,1	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *по точному критерию Фишера); * интервал между окончанием предыдущей беременности и началом химиотерапии; ** низкий уровень β-ХГЧ может быть при трофобластической опухоли на месте плаценты

Лечение проводилось в соответствии с группой риска развития резистентности опухоли к ХТ, определяемой по объединенной классификацией ВОЗ и FIGO 2002 г. Оптимизация лечения предусматривала выбор схем химиотерапии первой и второй линии в зависимости от степени риска резистентности у пациенток, оценку их эффективности, проведение консолидирующих (профилактических) курсов ХТ после полной регрессии, что и послужило основанием для разработки протокола лечения ЗТО.

4.2.1. Лечение больных злокачественных трофобластических опухолей с низким риском резистентности к ХТ

Наибольшую часть пациенток с ЗТО основной группы составили женщины с низким риском резистентности – 100/118 (84,7%). Необходимо подчеркнуть, что своевременная диагностика и эвакуации ИПЗ, а также контроль уровня сывороточного β -ХГЧ сводит к минимуму вероятность попадания этих пациенток в группу высокого риска резистентности к ХТ.

В данной подгруппе больных с низким риском резистентности проводилось специальное лечение в режиме стандартной ХТ 1-й линии, представленной двумя режимами: метотрексат 0,5мг/кг в/в в 1,2,3,4 дни (суммарная доза 100 мг), фолинат кальция 0,5мг/кг в/в через 24 часа после метотрексата (суммарная доза 100мг), повтор цикла с 15-го дня ХТ; метотрексат 1мг/кг в/в в 1,3,5,7 дни (суммарная доза 200 мг), фолинат кальция 0,1мг/кг в/в через 24 часа 2,4,6,8 дни после метотрексата (суммарная доза 24 мг), повтор цикла с 15-го дня ХТ. Пациентам после органоуносящих операций в других учреждениях химиотерапия включала профилактический курс ХТ I линии.

Среди пациенток этой подгруппы у 58(58%) были жалобы на наличие кровянистых выделений из половых путей, в том числе с активной формой метроррагии, требующей активного наблюдения.

Одним из клинических проявлений эффективности химиотерапии явилось усиление геморрагий из половых путей после начала первого курса.

Полное прекращение кровотечений в большинстве случаев отмечено уже после второго и третьего курсов ХТ.

Нормализация показателей β -ХГЧ после 1 курса отмечена в 31 (31%), после 2-го курса – 62 (62%), и после 3 курса химиотерапии первой линии - у 90(90%) женщин, и после 4 курса – у 98(98%) женщин. В 2 (2%) случаях развилась резистентность к ХТ, в связи с чем пациенткам была проведена ХТ II линии. Одна из них нарушила режим лечения на фоне продолженного роста опухоли. Анализ эффективности проведенной химиотерапии у пациенток с ЗТО в зависимости от исходного уровня β -ХГЧ представлены на рисунке 4.1.

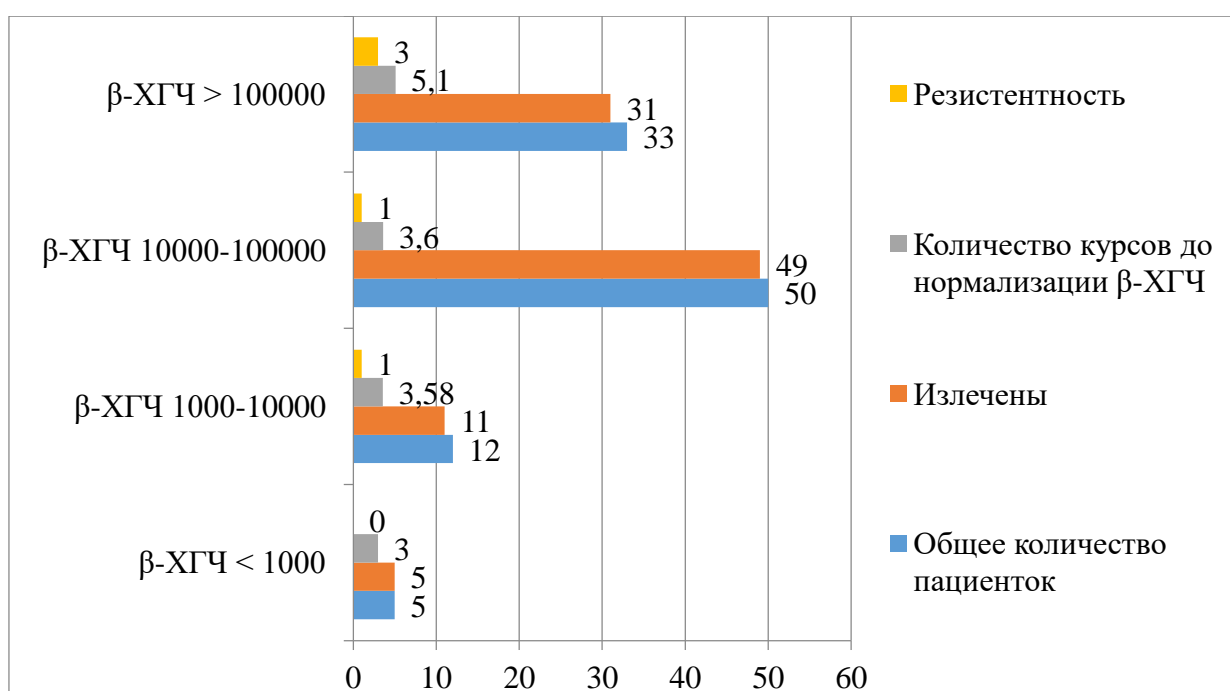


Рисунок 4.1. – Эффективность химиотерапии в зависимости от исходного уровня сывороточного β -ХГЧ у пациенток основной группы с низким риском развития резистентности (n=100), (абс.ч.)

Общая продолжительность курсов химиотерапии составила 12 недель. Все пациенты в подгруппе низкого риска резистентности опухоли к ХТ (n=100) получили 330 терапевтических курсов ХТ и 200 профилактических.

Таким образом, на каждую пациентку приходилось в среднем 3,3 терапевтических курса ХТ и 2 профилактических. Среднее количество курсов в общем в данной подгруппе составило 5,3 на каждую пациентку.

Таким образом, представленные данные показали, что резистентность опухолевого процесса к химиотерапии значительно увеличивается при увеличении уровня β -ХГЧ свыше 100 000 мМЕ/мл. При этом, как видно из рисунка 4.2, количество курсов химиотерапии до нормализации уровня β -ХГЧ увеличивается с 3-х при уровне β -ХГЧ свыше 1000 мМЕ/мл до 5,1 - при уровне β -ХГЧ свыше 100000 мМЕ/мл. Контроль уровня сывороточного β -ХГЧ каждые две недели показал значимое его уменьшение уже к концу первого курса химиотерапии, достигая плато в конце лечения. Это указывает на массивное разрушение опухолевых клеток ИПЗ и ХК на фоне ХТ и свидетельствует о высокой эффективности проводимого лечения.

Вместе с тем, у 2 (2%) пациенток отмечалась резистентность к проводимой I линии химиотерапии, основной причиной которой, по нашему мнению, является распространение опухолевого процесса не только во все слои матки, но и в параметрий и/или влагалище, а также неоднократный кюретаж полости матки, нарушение режима лечения. Приводим клинический пример неэффективности химиотерапии I линии с развитием химиорезистентности.

Клиническое наблюдение №1.

Больная А., 19 лет получила 2 курса ХТ I линии (МТХ/ФА) по поводу ИПЗ. Показатели β -ХГЧ до начала лечения - 33000МЕ.

В результате проведенного лечения была отмечена частичная регрессия опухолевого процесса с последующим нарушением режима лечения. β -ХГЧ 5,3МЕ после 2 курсов МХТ.

Продолженный рост опухоли на фоне нарушенного режима лечения проявился повторными маточными кровотечениями. Выявлено увеличение концентрации сывороточного β -ХГЧ (10300МЕ) по поводу чего повторно обратилась в ГУ «РОНЦ».

После повторного обследования и оценки риска резистентности по шкале ВОЗ у пациентки констатирован низкий риск резистентности.

Проведен курс лечения с использованием II линии в режиме: MAP (метотрексат+доксорубицин+цисплатин).

После 1 курса ПХТ отмечалось значимое снижение β -ХГЧ (3,3МЕ), в связи с чем 2 последующих курса ПХТ получала с профилактической целью.

Спустя 18 месяцев после проведения последнего курса ПХТ молодая женщина забеременела и родила доношенного здорового ребёнка.

Приведенный выше клинический пример наглядно показал, что в случае развития резистентности к МХТ I линии применения другого режима обеспечивает в дальнейшем полное излечение, и может способствовать сохранению репродуктивной функции.

Так, в 2-х случаях резистентность проявлялась в виде увеличения размеров первичной опухоли, без динамики снижения концентрации сывороточного β -ХГЧ. В связи с этим, после идентификации резистентности согласно алгоритму диагностики и лечения, вновь определяли риски резистентности с целью выбора режима ХТ II линии.

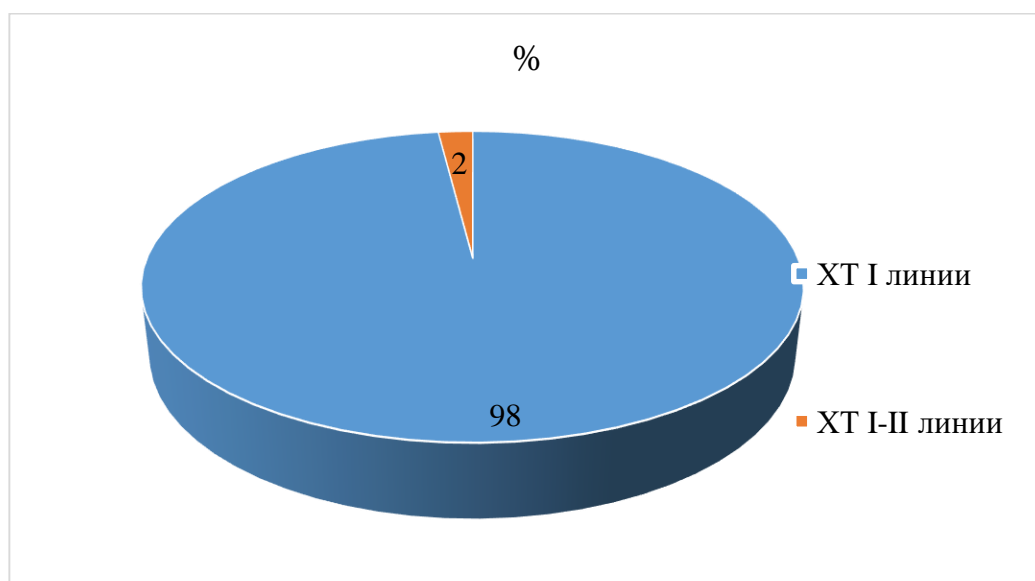


Рисунок 4.2. – Результаты лечения больных злокачественных трофобластических опухолей основной группы с низким риском резистентности (n=100), %

Установлено, что у двух пациенток риск резистентности оставался низким в связи с чем проведена ХТ II линии по схеме MAP

(метотрексат+доксорубин+цисплатин), вследствие чего были получены хорошие результаты. Это позволило добиться полного излечения всех пациенток основной группы с низким риском резистентности, а полная регрессия была достигнута у 100 (100%) больных (рис.4.2).

Следует отметить, что у 95(95%) женщин, получивших ХТ I линии, осложнения лекарственного лечения носили функциональный характер и легкую степень, которые не требовали коррекции и не нарушали режим терапии.

В 3(3%) случаях наблюдалась химиоиндуцированная гематологическая токсичность в виде лейкопении легкой и средней степени тяжести.

В двух случаях после 5 курса ХТ развилась тромбоцитопения средней степени тяжести, которая послужила основанием для воздержания от проведения последнего курса профилактической ХТ (таблица 4.5).

Таблица 4.5. – Структура осложнений химиотерапии I линии у пациенток основной группы с низким риском развития резистентности (n=100)

Показатель	Абс.ч.	%
Осложнения со стороны ЖКТ	10	10
Осложнения со стороны функции печени	4	4
Конъюнктивит	2	2
Стоматит	5	5
Анемия	21	21
Лейкопения	3	3
Тромбоцитопения	2	2

Вместе с тем, у 2(2%) женщин было выявлено два системных осложнения – гематологическая токсичность и желудочно-кишечные нарушения, которые потребовали дополнительной лекарственной коррекции с положительным эффектом.

Можно утверждать, что все осложнения ХТ в основном носили легкую степень и были эффективно скорректированы, в связи с чем, во всех случаях ритм специального лечения не был нарушен.

Другими преимуществами проведения ХТ I линии являются: отсутствие необходимости в стационарном лечении пациенток, регистрация быстрого клинического эффекта лечения, экономическая приемлемость.

После курса терапии все пациентки находились под диспансерным наблюдением и при каждом визите проходили исследование уровня β -ХГЧ и УЗИ органов малого таза.

Среднее значение срока наблюдения после лечения составило $42 \pm 14,2$ месяца.

Анализ данных состояния репродуктивной функции после лечения не выявил нарушений менструального цикла ни у одной пациентки основной группы с низким риском развития резистентности.

Также, важным показателем сохранения репродуктивной функции являлся тот факт, что в процессе диспансерного наблюдения 66 (66%) пациенток имели беременности и роды здоровыми доношенными детьми.

Таким образом, приведенные выше данные показали, что ХТ I линии по протоколу МТХ/ФА с профилактическими курсами у женщин с низким риском резистентности ЗТО позволяет достичь полной ремиссии и выздоровления пациенток в 98% случаях.

Высокая эффективность, отсутствие серьезных осложнений ХТ, низкая степень токсичности, сохранение репродуктивной функции являются одним из преимуществ данного протокола.

4.2.2. Лечение больных злокачественных трофобластических опухолей с высоким риском резистентности опухоли

Как было отмечено ранее, у 18/118 (15,2%) женщин с ЗТО выявлен высокий риск резистентности опухоли к ХТ.

Возраст пациентов этой группы варьировал от 19 до 64 лет, составив в среднем $33 \pm 1,1$ года. Продолжительность заболевания до проведения химиотерапии составляла 3-24 месяца, и в среднем составляла $6,2 \pm 1,2$ месяца.

В этой группе больных при обследовании основной акцент был сделан на выявление факторов, способствующих высокому риску резистентности опухоли и необходимости проведения ХТ в комбинированном режиме.

На сегодняшний день единым стандартом химиотерапии I линии при лечении больных ЗТО с высоким риском резистентности является режим ЕМА-СО, который был использован только в 3-х случаях по причине ограниченного доступа этих химиотерапевтических средств в виду их высокой стоимости.

Таблица 4.6. – Эффективность химиотерапии у больных с высоким риском развития резистентности опухоли (n=18)

Показатель	Режим химиотерапии I линии							не проводилось
	ЕМА-СО	МА-СО	МАР	МР	МРС	КАС	КАМ	
Количество больных, абс (%)	3 (16,8)	4 (22,2)	5 (38,9)	1 (5,6)	1 (5,6)	1 (5,6)	2 (11,1)	1 (5,6)
Количество курсов ХТ, абс.ч.	7 (6-8)	4 (4-8)	4 (4-7)	5	5	4	4 (3-5)	0
Ремиссия, абс.ч.	3	1	3	1	1	1	1	1
Резистентность к химиотерапии I линии	0	2	2	0	0	0	1	0
Курсы профилактической ХТ, абс.ч.	2	3	3	3	2	2	2	0
Дополнительное лечение (хирургическое), абс.ч.	0	1	0	0	0	0	1	1
Летальный исход, абс.ч.	0	1	0	0	0	0	0	0

В результате этого, остальным 14 пациентам ПХТ проведена с использованием различных доступных режимов ПХТ (МАСО, МАР, МР, КАС и КАМ) (таблица 4.6).

Химиотерапия I линии в этой группе пациентов проведена 17/18 женщинам, которая во всех случаях показала свою эффективность.

Следует отметить, у 1/18 (5,6%) пациентки в условиях ГУ «РОНЦ» было выполнено хирургическое вмешательство в объеме экстирпация матки с придатками в возрасте 64 лет, показанием к которой явились кровотечения. При морфологической верификации материала была диагностирована ХК.

ХТ данной пациентке не проводилось ввиду противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы (кардиомиодистрофия), в связи с чем данная пациентка подверглась лишь диспансерному наблюдению.

Исходя из данных таблицы, большинство пациенток получили режимы ПХТ МАР и МАСО (38,9 и 22,2%, соответственно).

Полная клинико-биохимическая ремиссия была достигнута у 12/17(70,6%) больных при проведении от 4 до 8 курсов, среднее значение количества курсов ПХТ - 4,3. Нормализация показателей сывороточного β -ХГЧ после первого курса ХТ отмечена у 6/17(35,3%) пациенток, после 2-го курса – у 10/17(58,8%), после 3 курса – у 11/17(64,7%), после 4-го курса – у 12/17(70,6%).

Количество профилактических курсов варьировало от 2 до 6, и в среднем составляло 2,4.

Приводим клинический пример неэффективности химиотерапии I линии с развитием химиорезистентности на фоне нарушения режима лечения.

Клиническое наблюдение №2.

Больная С., 39 лет поступила в РОНЦ в марте 2018 года. На основании клиники, данных УЗИ и показателя β -ХГЧ (330000МЕ) установлен диагноз Хорионкарцинома.

В плане I линии ХТ назначено лечение по схеме МАСО. После 1 курса отмечено снижение β -ХГЧ до 56,7МЕ, отмечена частичная регрессия опухоли.

В последующем больная не явилась на проведение ХТ. Спустя год обратилась вновь к онкологам. При осмотре выявлена продолженный рост опухоли (матка увеличена в размерах до 12 нед. беременности), на фоне повторных маточных кровотечений и общей слабости.

Показатели сывороточного β -ХГЧ повышены до 103000 МЕ). На УЗИ внутренних органов выявлено наличие mts печени и асцит около 10 литров.

На КТ брюшной полости выявлено наличие mts VI–VIII сегментов печени.

Больной произведен лапароцентез, удалено 6 литров асептической жидкости.

В связи с высокой степенью рисков резистентности к химиотерапии больной назначена паллиативная химиотерапия по схеме EP (этопазид+цисплатин). Одновременно с паллиативной ХТ больной проводилась дезинтоксикационная, гемостимулирующая и симптоматическая терапия.

После 2 курса паллиативной ПХТ отмечалось снижение плато β -ХГЧ (9899МЕ). В последующем состояние больной ухудшилось в связи с прогрессированием опухолевого процесса. Больная продолжала получать симптоматическую терапию.

Через 2 месяца от момента выявления метастатического поражения печени больная умерла от прогрессирования заболевания.

В 5/17 случаях отмечена резистентность к химиотерапии, в связи с чем, данным женщинам потребовалось проведение II линии химиотерапии, двум больным дополнительный компонент лечения – хирургическое вмешательство в объеме экстирпация матки с придатками.

Эти оперативные вмешательства носили профилактический характер и во всех случаях были выполнены при высоких показателях сывороточного β -ХГЧ.

Опыт применения химиотерапии в режимах ЕМА-СО, МАСО, МАР, МР, МРС, КАС и КАМ показал, что в большинстве случаев ХТ пациентки переносили без побочных явлений и не нуждались в длительной госпитализации и лечении осложнений ХТ.

В общем 17 пациентам было проведено 88 курсов ХТ в указанных режимах. Средняя продолжительность наблюдения составила $26,2 \pm 4,8$ месяцев.

Результаты исследования показали, что химиотерапия I линии в вышеуказанных режимах вне зависимости от степени распространения опухолевого процесса позволила достигнуть ремиссию в 12/17 (70,6%) случаях.

Лечение пациенток во всех случаях проводилось непрерывно до достижения плато β -ХГЧ, являющееся доказанным индикатором ремиссии процесса.

После основного курса ПХТ все пациентки с целью предотвращения возможного рецидива получали дополнительно 2-3 профилактических курса ПХТ. После достижения полной ремиссии больные находились под диспансерным наблюдением, с определением уровня β -ХГЧ в динамике.

Эффективность ПХТ I линии в зависимости от исходного уровня β -ХГЧ представлена на рисунке 4.3.

И снова мы наблюдаем аналогичную с группой низкого риска тенденцию – чем выше уровень исходного β -ХГЧ, тем выше частота развития резистентности у больных.

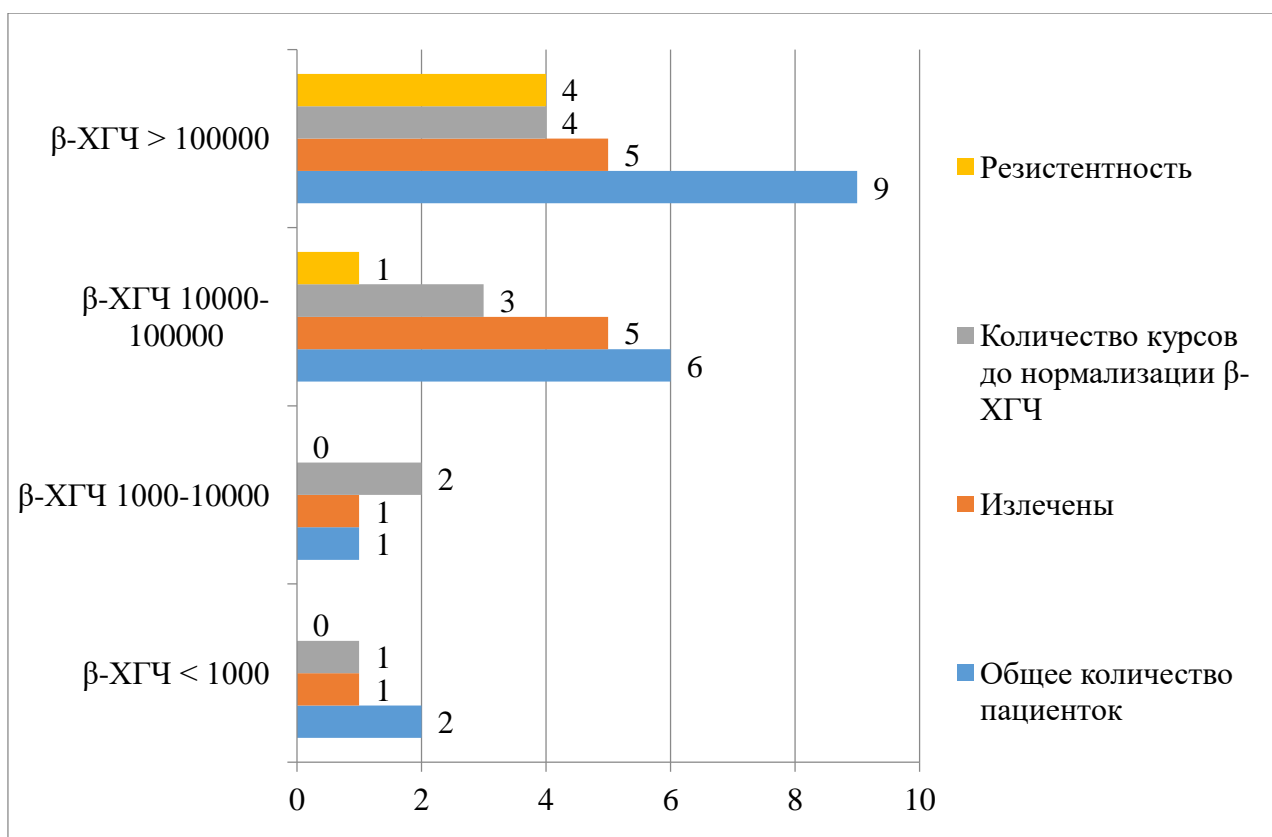


Рисунок 4.3. – Эффективность ПХТ I линии в зависимости от исходного уровня сывороточного β-ХГЧ у больных основной группы с высоким риском резистентности (n=18)

Так, частота появления резистентности опухоли пропорционально увеличивается с концентрацией сывороточного β-ХГЧ более 100000 мМЕ/мл.

В связи с этим, для достижения плато у данной категории пациенток увеличивали количество курсов ПХТ в среднем до 5,4. Однако, данный протокол был малоэффективен в 5-х случаях (более длительный анамнез заболевания, нарушения режима лечения и распространение опухолевого процесса за пределы тела матки).

В связи с этим, данным пациенткам ПХТ проведена в режимах ЕМА-СО, ЕМА-ЕР и ЕР, которые оказались эффективными в двух из пяти случаев. Двум пациенткам дополнительно было выполнено хирургическое вмешательство – экстирпация матки с придатками, одной из больных дополнительно проведена резекция VII–VIII сегментов печени из-за наличия в них метастатических очагов.

Таблица 4.7. – Эффективность химиотерапии II линии у пациентов основной группы с высоким риском резистентности (n=5)

Показатель	Режим, число больных		
	ЕМА-ЕР (n=2)	ЕМА-СО (n=2)	ЕР (n=1)
Количество курсов ПХТ, абс.ч.	6	17	2
Количество профилактических курсов ПХТ, абс.ч.	3	3	-
Общее число курсов ПХТ в среднем	2	5,5	2
Средняя продолжительность лечения (мес.)	2	6	1,5
Дополнительное лечение	-	2 (хирургическое)	-
Результат	Ремиссия	Ремиссия	Летальность

Несмотря на высокую эффективность химиотерапии у пациенток с высоким риском резистентности ЗТО в 5 (27,8%) случаях отмечались побочные эффекты лечения - анемии и лейкопении средней и высокой степени тяжести. Следует отметить, что при применении режима ЕМА-СО имевшие место побочные эффекты носили легкий характер и не требовали отмены курсов ПХТ и сопроводительной терапии.

Все пациентки основной группы с высоким риском резистентности после достижения ремиссии подверглись тщательному диспансерному наблюдению с мониторингом состояния их репродуктивного здоровья.

Так, анализ данных о менструальной функции женщин (n=12) после химиотерапии I линии выявил её восстановление через 2-4 месяца после

окончания специального лечения во всех случаях. В дальнейшем у 3 из этих женщин через 18-24 месяца зарегистрировано наступление беременности с рождением здоровых доношенных детей.

Таким образом, полученные результаты наглядно демонстрируют высокую эффективность химиотерапии и отсутствие пагубного воздействия ПХТ на репродуктивный потенциал молодых женщин.

4.3. Сравнительная оценка эффективности лечения больных злокачественных трофобластических опухолей

Полученные нами данные в процессе настоящего исследования по эффективности применения различных подходов и режимов лечения ЗТО позволили нам провести сравнительную оценку между двумя группами пациенток (таблица 4.8).

Таблица 4.8. - Сравнительная оценка эффективности лечения пациентов контрольной и основной группы

Параметр	Контрольная группа (n=121)		Основная группа (n=118)		P
	Абс	%	абс	%	
Частичная регрессия	37	30,6	7	5,9	<0,001
Полная регрессия	84	69,4	111	94,1	
Гематологические осложнения:	68	56,2	34	28,8	<0,001
-анемия	46	38,0	29	24,6	
-лейкопения	7	5,8	1	0,8	
-тромбоцитопения	15	12,4	4	3,4	
Ранние побочные явления химиотерапии:	44	36,4	32	27,1	>0,05
-нарушения функции ЖКТ	18	14,9	25	21,2	
-нарушения функции печени	14	11,6	4	3,4	
-конъюнктивит	5	4,1	2	1,7	
-стоматит	7	5,8	1	0,8	

Продолжение таблицы 4.8

Резистентность к химиотерапии 1 линии	37	30,6	7	5,9	<0,01*
Рецидив	5	4,1	0	0,0	<0,05**
Летальный исход	5	4,1	1	0,8	>0,05**
Восстановление репродуктивного здоровья	90	74,4	102	86,4	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера)

Из данных таблицы следует, что частота полной регрессии статистически значимой была выше в основной группе по сравнению с контрольной (94,1% и 69,4%, соответственно), что указывает на высокую эффективность новых подходов в лечении ЗТО, низкую токсичность и лучшую переносимость предложенных схем ПХТ и, как результат – нивелирование риска нарушения ритма специальной терапии.

Также, мы можем отметить снижение в 6,8 раза доли случаев развития резистентности к I линии ХТ в основной группе – 5,9% против 30,6% контрольной группы. А отсутствие эпизодов рецидива заболевания в основной группе больных являются воодушевляющими результатами, так как при обзоре литературных источников данный показатель варьирует от 0 до 8%, и менее 5% у большинства авторов [144, 147].

Также, мы можем отметить снижение в 6,8 раза доли случаев развития резистентности к I линии ХТ в основной группе – 5,9% против 30,6% контрольной группы. А отсутствие эпизодов рецидива заболевания в основной группе больных являются воодушевляющими результатами, так как при обзоре литературных источников данный показатель варьирует от 0 до 8%, и менее 5% у большинства авторов [144, 147].

Разработанный алгоритм лечения с учетом риска резистентности опухоли при широком клиническом применении режима химиотерапии I

линии ЕМА-СО, МАС, МАР, КАМ и МР особенно был актуален при лечении сложной категории больных с высоким риском резистентности, которые в основном имели морфологический вариант «хорионкарциномы», известный своим агрессивным течением и позволил во всех случаях добиться полного выздоровления.

Важным показателем эффективности лечения является доля летальных случаев. И как мы можем наблюдать, в основной группе новые подходы в лечении ЗТО позволили снизить смертельные случаи, чего нельзя сказать о контрольной группе – 5 смертельных случаев на фоне прогресса основного заболевания и осложнений специального лечения.

Особую значимость имеет степень гонадотоксичности различных режимов ХТ ЗТО, так как основную долю пациенток с данной патологией составляют женщины активного репродуктивного возраста. В связи с этим, мы можем также отметить статистически значимое преобладание количества пациенток с сохраненной репродуктивной функцией именно в основной группе – 86,4% против 74,4% в контрольной группе.

Далее, мы приводим анализ эффективности различных подходов в лечении ЗТО, основанный на показателях общей выживаемости по методу Каплан-Майера (рисунок 4.4).

Показатели общей выживаемости больных основной группы представлены в виде плато без эпизодов выбывания по причине смертельных исходов. Таким образом, мы можем отметить 99,1%, 2-х и 3-х годовую выживаемость в основной группе.

Исходя из данных по контрольной группе, 2 из 4-х больных умерли в течение 24 месяцев, и еще 3 больных умерли в 36 и 38 месяцев.

Таким образом, трехлетняя выживаемость в контрольной группе составила 95,8%, в основной – 99,1% ($p < 0,05$).

По данным зарубежных авторов показатели общей выживаемости при ХК варьируют в пределах 80-95% [13, 44]; при ИПЗ - 100% [118]; при низком и высоком риске резистентности - более 95% и 80%, соответственно [147].

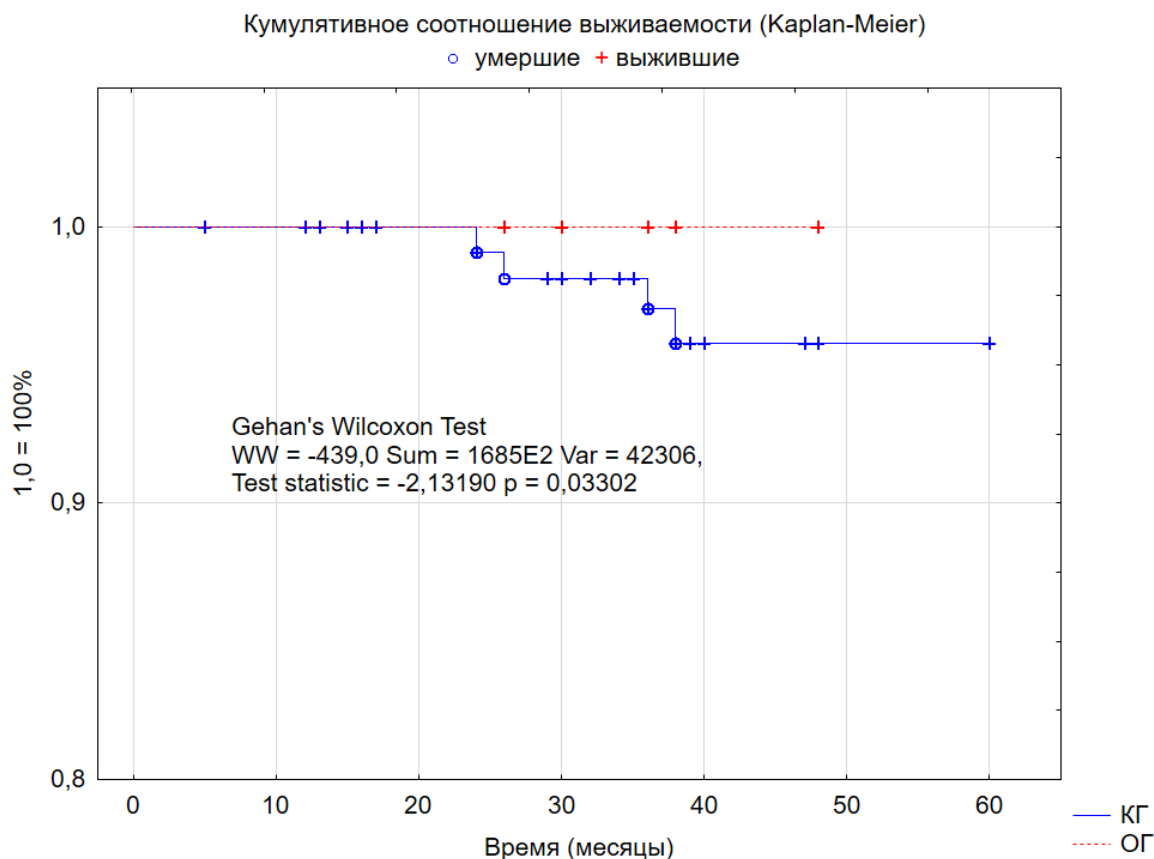


Рисунок 4.4. – Общая выживаемость больных злокачественных трофобластических опухолей основной (n=118) и контрольной (n=121) групп по методу Каплана-Майера

В итоге, сравнительный анализ результатов лечения в обеих группах показал очевидные преимущества применения современных стандартных принципов диагностики, лечения и мониторинга ЗТО, что диктует необходимость решительного пересмотра тактики ведения таких больных в региональных онкологических центрах нашей республики и внедрение в их практическую деятельность научно-обоснованных современных подходов лечения ЗТО.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последние годы наблюдается тенденция к стабильному росту случаев заболеваемости злокачественными трофобластическими опухолями, особенно в азиатском регионе, и в нашей республике в том числе. Так, в 2020 году доля ЗТО среди всей онкогинекологической патологии составила 0,8-2,6%.

Еще большее внимание на эту проблему обращает тот факт, что оно в основном встречается у молодых женщин, что обуславливает не только медицинскую, но и социальную важность поиска и совершенствования методов диагностики и специального лечения данной категории больных.

Так, несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечения ЗТО, в настоящее время все еще имеется множество нерешенных вопросов [Сурина М.Н., 2016; Гасанбекова З.А., 2019]:

- определение истинных показателей распространенности ЗТО среди женского населения Республики Таджикистан в связи со сложностями их выявления и отсутствием современных методов их диагностики в региональных лечебных учреждениях;

- зачастую ЗТО диагностируются в поздней стадии при уже развившихся метастазах, что является основной причиной инвалидизации женщин и неудовлетворительных результатов лечения [Курмуков И.А., 2019; Мещеряков А.А., 2020];

- выбор тактики лечения больных ЗТО в зависимости от вида и морфологического варианта опухоли, наличия диссеминированных форм, стадии заболевания, а также резистентности к противоопухолевой терапии [You B., 2020; Lurain J.R., 2020; Jareemit N., 2020];

- организация правильной диспансеризации пациенток с оценкой эффективности проведенного лечения и динамики течения заболевания, при котором также допускаются ошибки, что влечет за собой возникновение резистентных форм опухоли и гибели больных [Быстрицкая Д.А., 2020; Miroslav K., 2021].

Все вышесказанное подтолкнуло нас к проведению научного исследования, направленного на изучения факторов риска развития ЗТО, а также улучшение результатов диагностики и лечения больных с ЗТО в нашей республике. Научные исследования в данном направлении до настоящего времени в РТ не проводились.

Цель исследования: выявить факторы риска развития и оптимизировать лечение больных со злокачественными трофобластическими опухолями.

Для выполнения представленной цели были поставлены следующие **задачи исследования:**

1. Выявить факторы риска развития злокачественных трофобластических опухолей.
2. Изучить ближайшие и отдаленные результаты применения химиотерапии в лечении пациенток со злокачественными трофобластическими опухолями в контрольной группе.
3. Оптимизировать схемы химиотерапии I и II линии в лечении пациенток с низким и высоким риском резистентности злокачественных трофобластических опухолей, с оценкой ближайших и отдаленных результатов.
4. Разработать алгоритм диагностики и лечебной тактики у больных злокачественными трофобластическими опухолями с учётом степени риска резистентности к химиотерапии.

Настоящее исследование состоит из двух основных частей.

Первая часть работы была посвящена изучению и выявлению факторов риска и была основана на результатах комплексного обследования 396 клинических случаев ЗТО. Все указанные пациентки обратились и состояли на учете в ГУ «Республиканский онкологический научный центр» МЗ СЗН РТ в период с 2005 по 2019 года.

Критериями отбора и включения были: женщины репродуктивного возраста, обратившиеся в наше учреждение, которым в дальнейшем был

гистологически и клинически верифицирован диагноз «инвазивный пузырьный занос» и «хориокарцинома». За время исследования среди наших пациенток нами не обнаружены случаи выявления гистологических вариантов «эпителиоидная трофобластическая опухоль» и «трофобластическая опухоль плацентарной площадки».

В результате, анализ гистологических типов ЗТО больных, включенных в исследование, показал, что наиболее часто встречался гистотип «инвазивный пузырьный занос» - 350(88,4%) случаев, и 46(11,6%) случаев были представлены «хориокарциномой».

Возраст исследуемых пациентов варьировал от 18 до 64 лет, и в среднем составлял 28 лет. Среди них не было ни одной больной в возрасте до 17 лет, а в пожилом возрасте встречался единственный случай ЗТО у пациентки 64 лет.

При выполнении второй части диссертационной работы, посвященной оптимизации специального лечения ЗТО из 396 были отобраны 239 пациенток, для которых основным критерием включения было условие полного завершения специальной терапии и мониторинг их судьбы в период как минимум в 6 месяцев после терапии с целью оценки ее эффективности.

В зависимости от тактики лечения, данные пациентки были разделены на две группы – основная и контрольная.

При формировании этих двух групп учитывались факторы риска и степени резистентности опухоли к химиотерапии. Данные группы были сопоставимы по основным параметрам.

Основную группу составили 118 женщин, получивших лечение за 2016-2019 гг. по разработанному алгоритму диагностики и лечебной тактики при ЗТО.

В группу контроля были включены 121 пациенток, получившие лечение в соответствии с принятыми на тот момент протоколами лечения без учета степени риска резистентности опухоли, в период с 2005 по 2015 года.

Медиана наблюдения составила 41,7 месяцев, разброс от 5 до 60 месяцев.

Характеристика больных обеих группах, показала, что в основном встречались молодые женщины активного репродуктивного возраста от 18 до 32 лет в 85(72%) случаях в основной группе и в 90(74,6%) – в контрольной. Средний возраст пациенток основной и контрольной групп составлял 28 и 29 лет, соответственно.

Также, мы выявили равномерное распределение пациенток по областям республики, с учетом численности населения данных областей.

Незначительное количество больных из Согдийской области (13,3%) объяснялось тем, что большая часть получили специальное лечение в условиях Согдийского областного онкологического центра города Худжанд.

Аналогичная ситуация и с частью пациентов из Хатлонской области (28,8%), где также функционируют два областных онкологических центра с возможностью проведения специального лечения по данному контингенту больных в городах Бохтар и Куляб. Таким образом, преобладающее число пациентов, включенных в исследование было из РРП (38,9%).

Основная и контрольная группы также были сопоставимы и по другим признакам: доля гистологических типов «ИПЗ» и «ХК», степень распространенности заболевания и локализации первичного очага.

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза всех пациенток показал, что у 97(37,7%) женщин имело место высокий паритет (3 и более родов), 177/239(74,1%) женщин в анамнезе имели минимум по 1 случаю искусственного прерывания беременности, 73/239(30,5%) являлись не рожавшими, у 33/239(13,8%) имели место единственные роды в анамнезе, наибольшее количество случаев ЗТО были отмечены после абортов – 129/239(54%), эндокринные нарушения у пациентов с ЗТО встречались в 56(23,4%) случаях, бесплодие - в 15(6,3%).

При первичном обращении средний уровень β -ХГЧ у женщин ОГ составил 41180мМЕ/мл, у пациенток КГ – 55960мМЕ/мл. Более низкие

показатели концентрации β -ХГЧ в плазме крови в основном отмечались у женщин ИПЗ, тогда как у пациенток в ХК данный показатель превышал значения при ИПЗ в разы, что подтверждает факт зависимости гормонопродукции от степени озлокачествления опухоли.

Одним из главных неблагоприятных факторов в развитии резистентности ЗТО к полихимиотерапии, является длительный интервал от окончания беременности до появления первых признаков болезни. Согласно полученными нами данным этот показатель в ОГ составил $16,0 \pm 0,5$ недели, в КГ - $28 \pm 4,5$ недели.

Хирургическому лечению до госпитализации, в различных лечебных учреждениях, были подвергнуты 23/239(9,6%) пациентки, из них 15 женщин из КГ и 8 - из ОГ. В 15 случаях пациенткам была выполнена гистерэктомия в экстренном порядке по поводу метроррагии (n=9) и распада опухоли с перфорацией матки (n=3), в 3 наблюдениях показаниями к вмешательствам выступал диагноз «Миома матки. Перекрут ножки миоматозного узла». Это свидетельствует о недостаточной осведомленности акушер-гинекологов и общих хирургов о ЗТО и отсутствии у них онкологической настороженности, а также запоздалой диагностике заболевания в связи с поздним обращением пациенток за специализированной медицинской помощью.

Нами был оптимизирован и внедрен алгоритм диагностики и модифицированный алгоритм лечения ЗТО с учетом современных тенденций и реалий практического здравоохранения.

С целью оптимизации терапии ЗТО была использована шкала экспертов ВОЗ (2000 г.) для определения степени риска резистентности опухоли к химиотерапии: общий балл 0-6 – низкий риск, более 7 баллов – высокий риск.

Ретроспективный анализ показал, что лечение больных в подгруппе контроля проводили по ранее принятым схемам химиотерапии, а также использовались нестандартные протоколы без учета риска резистентности.

В основной группе оптимизация лечения предусматривала выбор схем химиотерапии первой и второй линии в зависимости от степени риска

резистентности: низкий - Мtx/FA – метотрексат/лейковорин с включением профилактического курса по схеме монокимиотерапии, высокий - ЕМА-СО и его модификации.

В 3 главе представлены данные анализа анамнестических данных, в результате которого было выявлено, что одним из важнейших факторов риска развития ЗТО является возраст 18-25 лет, при количестве беременностей от 4 и более эпизодов, 2-3 родов и 1 эпизода аборта в анамнезе у женщин, проживающих в РРП.

Высокая частота ИПЗ имела место в возрастной группе 20-24 года (33,7%), ХК – в возрасте 25-29 лет (28,3%). Как в случае ИПЗ, так и ХК, в основном страдали женщины активного репродуктивного возраста, составляющие 84,9% и 72,8%, соответственно.

Развитие ЗТО имело высокую ассоциацию с количеством предшествующих беременностей: 71,5% женщин с ЗТО являлись повторнобеременными, а каждая третья пациентка была первобеременной (28,5%). В свою очередь, ИПЗ чаще встречался у женщин, имеющих до 5 беременностей в анамнезе 50,6% и 41,3% соответственно.

Оценка риска развития ЗТО в зависимости от паритета по методике Р. Флетчера (1999), показала, что у женщин с высоким паритетом по сравнению с женщинами, имевшими 1-3 беременности в анамнезе, отношение шансов развития трофобластических неоплазий увеличивалась в 1,3 раза.

В свою очередь, различные варианты прерывания беременности/абортов, не зависимо от показаний к нему, являются одним из главных факторов риска развития ЗТО, так как при их производстве отмечается резкое нарушение физиологической последовательности эндокринной цикличности и структуры эндометрия.

Так, большинство пациенток в обеих группах (ИПЗ – 58,6%; ХК – 50%) имели 1-3 эпизода искусственного прерывания беременности в анамнезе. Вместе с тем, на втором месте по численности стояли пациентки (ИПЗ – 36,6%; ХК – 43,5%) не имевшие случаев прерывания беременности. Тогда, как 4 и

более эпизодов прерывания беременности среди всех исследуемых женщин с ЗТО встречалось лишь в 20 (5%) случаях.

Раннее начало половой жизни среди обследованной когорты не имело место ни в одном случае. Большинство пациенток вступали в брак в возрасте 17-20 лет, который по данным литературы, выступает в качестве одного из факторов риска развития ЗТО.

Согласно нашим данным в возрасте 23 лет и старше риск развития ЗТО был минимальным - если среди женщин, начавших половую жизнь с 21 года и более ИПЗ и ХК были отмечены в 104 (26,3%) случаях, то доля женщин с ЗТО, начавшие половую жизнь в более молодом возрасте (до 21 года) увеличилась в 2,8 раза, составляя при этом 292 (73,7%) случаях ($p < 0,05$).

Гормональные нарушения выступают основными патогенетическими факторами стероидного дисбаланса и механизмов обратной связи материнского организма и плода. В связи с этим, нами проведен анализ анамнестических данных о возрасте наступления менархе и особенностях менструального цикла пациенток, который показал, что менархе у большинства женщин пришлось на возраст 15 лет (ИПЗ – 42,3%; ХК – 47,8%), что укладывается в пределы нормы для нашего региона, у 73 (18,4%) пациенток обеих групп - в возрасте 16 лет и старше.

Позднее менархе, в основном, отмечалось среди женщин, проживающих в неблагоприятных климатогеографических регионах республики Вахдат, Рудаки, Турсунзаде, Файзабад и Кабодиён. Гормональную терапию при различных вариантах нарушений МЦ до развития ЗТО получали 56 (14,1%) женщин.

Анализ характера применявшихся ранее методов контрацепции в качестве фактора риска развития ЗТО у 163/396(41,2%) исследуемых женщин показал, что лидирующее место в обеих группах занимал метод контрацепции в виде грудного вскармливания (ИПЗ – 41,1%; ХК – 41,3%).

Барьерные методы контрацепции чаще использовали женщины с ХК – 34,8% против 18,9% пациенток, страдающих ИПЗ. Более высокие показатели

частоты применения ВМС и КОК в группе пациенток с ХК вероятно связаны с более старшим их возрастом в сравнении с пациентками с ИПЗ.

Мы также подвергли анализу случаи воспалительных и гиперпластических процессов репродуктивных органов у исследуемых женщин, имевших место в анамнезе. Так, 378 (95,5%) женщин указали на наличие у них различных воспалительных и гиперпластических процессов, как перенесенных, так и имеющих место на момент обследования.

Доля воспалительных заболеваний гениталий была больше среди пациенток с ХК – 25 (54,3%) против 114 (32,6%) из группы с ИПЗ. Аналогичная тенденция имела место и при частоте выявления ЗППП, доброкачественных опухолей придатков матки и яичников.

Также необходимо отметить, что и доля эндокринных нарушений, и перенесенные оперативные вмешательства, также в большей степени приходились на пациенток с ХК.

Изучение особенностей заболеваемости женщин ЗТО в Республике Таджикистан в зависимости от региона и территории их проживания выявило, что высокие показатели ЗТО в городах и районах с наиболее неблагоприятными экологическими условиями.

Согласно данным Государственного комитета по охране окружающей среды Республики Таджикистан: Душанбе – 16,2%, Гиссар – 9,6%, Вахдат - 8,6%, Рудаки – 8,6%, Турсунзаде - 4,8%, Файзабад -3,8% и Кабодиён – 2,7%.

У пациенток, проживающих в населенных пунктах РРП показатель ОШ (95% ДИ) превышал таковые по другим областям и составил 2,284 (0,804-0,352). У женщин, проживающих в указанных регионах значительно чаще имело место осложненное течение беременности по типу нарушения маточно-плацентарного кровообращения - в 64 (16,2%) случаях.

Полученные данные продемонстрировали, что в этих населенных пунктах различные варианты ЗТО встречаются в 1,2 раза выше по сравнению с другими регионами республики - 215/396 (54,29%) больных. Относительный риск заболеть ХК и ИПЗ у жительниц этих населенных пунктов было в 2,1 раза

выше чем по сравнению с женщинами, проживающими в других регионах – 181/396 (45,71%) больных ($p < 0,001$).

Социальный фактор в последние годы также выступает в качестве одного из ведущих по риску развития ряда хронических заболеваний, в том числе осложнений после прерывания беременности.

Наиболее часто ЗТО имели место среди неработающих женщин (домохозяек), живущих в условиях как города, так и сельской местности. Из них 79,2% пациенток составили домохозяйки, 14,8% - рабочие, 5,3% - служащие и 1,01% студентки. Также, часто ХК и ИПЗ были зарегистрированы у женщин - работников области образования и здравоохранения.

Проведя анализ факторов риска были сделаны следующие выводы: каждая третья пациентка с ЗТО была в возрасте 18-25 лет, что связано с частыми случаями прерывания беременности в этом возрасте и развитием сенсбилизации организма элементами трофобласта; в возрасте 18-25 лет шансы развития ИПЗ в 2,458 раза выше, чем ХК; значима роль высокого паритета и возраста женщин; у лиц активного репродуктивного возраста часто имело место гормональные изменения, способствующие развитию иммунодепрессивных состояний; риск злокачественной трансформации трофобласта резко возрастал при наличии 2-3 предшествующих родов; 72,3% заболевших имели средний уровень социально-экономического благополучия; у пациенток, проживающих в РРП показатель ОШ (95% ДИ) превышал таковые по другим областям - 2,284 (0,804-0,352).

Упомянутые выше эндогенные и экзогенные факторы риска развития ЗТО выявили ряд особенностей для нашего региона и могут выступать совокупно, взаимодействуя между собой, создавая предпосылки для развития ЗТО.

В 4 главе мы привели результаты анализа эффективности терапии ЗТО 239 из 396 пациенток, которые были включены в исследование, так как полностью завершили специальное лечение и были отслежены в течение минимум 6 месяцев после терапии для оценки ее эффективности.

Данные больные, в зависимости от тактики лечения, с учетом факторов риска резистентности опухоли к химиотерапии были разделены на две группы – основная и контрольная, которые были сопоставимы по основным параметрам.

Основную группу составили 118 женщин, получивших лечение за 2016-2019 гг. по усовершенствованному нами лечебному алгоритму.

В группу контроля вошла 121 пациентка, получившая лечение в период 2005-2015гг. согласно действующим на тот момент протоколам.

Анализу результатов лечения больных **контрольной (ретроспективной) группы** предшествовал пересмотр стадирования в соответствии с критериями объединенной классификации трофобластических новообразований FIGO и ВОЗ (2000): I стадия – 98 (81%) пациенток, II стадия – 9 (7,4%), III стадия – 9 (7,4%), IV стадия – 5 (4,2%).

Распределение пациенток на подгруппы согласно шкале факторов ВОЗ (2000) по степени риска развития резистентности опухоли выглядело следующим образом: в 89 (73,5%) наблюдениях оценена как низкая, в 32 (26,4%) – как высокая.

Мы выявили, что в контрольной группе первичное обследование и контроль в процессе и после специального лечения осуществлялись не стандартно.

Определение маркера функциональной активности трофобласта – ХГЧ – осуществлялось при первичном обследовании и в процессе лечения у 89/121(73,5%) пациенток, из них частота мониторинга соответствовала стандартизованным нормам лишь в 40/89 (44,9%) случаях.

В 32/121(26,4%) наблюдениях исследований по определению титра ХГЧ не было зафиксировано вообще.

В результате обследования у 23/121(19%) больных обнаружены регионарные и отдалённые метастазы: 12 случаев в стенке влагалища, 10 случаев в параметральной области, в легких – 9 случаев, в головном мозге – 3, и 2 случая метастазов в паренхиме печени.

Двумя локализациями метастазы были представлены в 11/23 (47,8%) наблюдениях: параметрий + влагалище – 7 случаев, влагалище + легкие – 1, параметрий + легкие – 1 случай. В двух случаях имели место метастазирование в 3 органа - параметрий+влагалище+легкие – 2 случая.

Хирургическая активность в контрольной группе составила 15/121(12,4%) наблюдений. Основными показаниями служили кровотечение, перфорация матки опухолью. 7/15 (46,7%) больным выполнена экстирпация матки с придатками в условиях ГУ «РОНЦ», 8/15 (53,3%) – надвлагалищная ампутация матки с придатками в условиях родильных домов и медицинских учреждений СМП. Хирургические органосохраняющие вмешательства были выполнены по поводу ХК в 12/15(80%), по поводу ИПЗ – в 3/15 (20%) случаях. Ни в одном случае не выполнена органосохраняющая операция.

Лечение больных в данной группе планировалось без учета риска развития резистентности ЗТО. У больных с предполагаемым низким риском развития резистентности опухоли (n=89) лишь в 64/89 (71,9%) случаях проведена ХТ 1-й линии, представленная режимом: метотрексат 25мг в/в в 1, 2, 3, 4 дни (суммарная доза 100 мг), фолинат кальция 25мг в/в в 1, 2, 3, 4 дни (суммарная доза 100 мг), повтор цикла с 21-го дня ХТ.

Остальные пациентки в 25/89 (28,1%) случаях с низким риском развития резистентности опухоли к ХТ получали нестандартные режимы ХТ (метотрексат; метотрексат + цисплатин; метотрексат + дактиномицин + циклофосфамид; метотрексат + винкристин; метотрексат + рубомицин; рубомицин; метотрексат + доксорубицин + цисплатин; дактиномицин).

Полная регрессия в группе с низким риском резистентности была достигнута лишь в 64/89(71,9%) случаях, частичная регрессия - в 23/89(25,8%) случаях. Среднее значение количества проведенных курсов ХТ в данной группе составило 2,47.

Стабилизации процесса удалось добиться лишь в 2/89 (2,2%) случаях. Притом ритм лечения нарушили 15/89 (16,8%) женщин с дальнейшим отказом от специального лечения.

Резистентность к ХТ в виде продолженного роста опухоли/прогрессии имела место в 25/89 (28,1%), которым в последующем была проведена ХТ 2 линии.

Гистерэктомия в плане комбинированного лечения была выполнена 3/89 (3,4%) больным.

Таким образом, ремиссия в данной подгруппе была отмечена у 79/89 (88,7%) пациенток, и смертельный исход был зафиксирован у одной пациентки в результате возврата основного заболевания.

Контрольная подгруппа с высоким риском развития резистентности опухоли к ХТ включала 32 пациентки. В данной группе ни в одном случае не были проведены современные режимы для группы высокого риска в качестве I линии ХТ.

Многообразие применявшихся схем ХТ (метотрексат + адриабластин + цисплатин; метотрексат + цисплатин; винкристин + дактиномицин + адриабластин + метотрекса; вепизид + дактиномицин + рубомицин; метотрексат + рубомицин; метотрексат; метотрексат + цисплатин + циклофосфан; этопозид + цисплатин + этопозид + метотрексат + адриабластин; цисплатин + рубомицин; метотрексат + цисплатин /рубомицин) затрудняло достоверно оценить их эффективность.

Полная регрессия опухоли на фоне ХТ была зафиксирована в 19/32 (59,3%), частичная регрессия – в 13/32 (40,7%) случаях.

Среднее количество проведенных курсов ХТ на одного пациента составило 3,35. В 8/32(25%) случаях в процессе ХТ выявлена резистентность опухоли к ХТ, в связи с чем данным больным последовательно были применены две и более схем ХТ.

В 5/32(15,6%) случаях больным потребовалось проведение комбинированного лечения, в частности гистерэктомия (n=4) и облучение головного мозга (n=1).

В результате проведенного специального лечения в подгруппе с высоким риском резистентности опухоли к ХТ излечившихся пациентов -

24/32(75%), в 4/32(12,5%) случаях отмечен рецидив заболевания, и 4/32(12,5%) пациентки скончались в результате прогрессирования заболевания и осложнений специального лечения.

Анализ лечебной тактики у пациентов в контрольной группе показал, что после клинической ремиссии им не проводились консолидирующие курсы ХТ.

Также, необходимо подчеркнуть, что в процессе ХТ у части пациенток изменение режимов лекарственного лечения без объективных показаний было по причине отсутствия доступа к химиотерапевтическим средствам или развития химиоиндуцированных осложнений.

Так, подводя итоги эффективности специального лечения ЗТО у пациенток в контрольной группе были определены основные показатели: всего излечено – 103 (85,1%), рецидив заболевания имел место в 5 (4,1%) случаях, летальные исход были отмечены в 5 (4,1%) случаях, и у 8 (6,6%) не удалось проследить дальнейшую судьбу.

Таким образом, 5 (4,1%) больных характеризуют потенциальную и реальную летальность в лечении ЗТО. 15 (12,3%) больных репродуктивного возраста лишились детородного органа в результате хирургического вмешательства. Нарушение репродуктивной функции по гипоменструальному типу отмечено у 29/121 (24%) женщин. Беременность и роды в последующем имели лишь 40/121 (33%) пациенток.

Все это свидетельствовало об острой необходимости пересмотра принципов диагностики, лечения и мониторинга больных ЗТО в ГУ «РОНЦ» с учетом потенциальных предикторов эффективности.

С целью оптимизации лечения больных с ЗТО была сформирована **основная группа**, включавшая 118 пациенток в возрасте 19-64 года (сред. знач-е 29 года), в период 2016-2019 гг.

Первичное обследование и мониторинг в процессе и после лечения осуществлялись согласно современным рекомендациям и разработанному нами алгоритму, указанному во второй главе.

У 14/118(11,9%) больных имели место регионарные и отдаленные метастазы: в легких – 5 случаев, в стенке влагалища – 4, в параметрии – 3, в печени – 2 случая. В 2/14 (14,3%) наблюдениях метастазы были представлены двумя локализациями: параметрий + печень и влагалище+легкие – по 1 случаю, тремя локализациями (параметрий+влагалище+легкие) – 1 случай.

Хирургическая активность составила 8/118(6,8%) наблюдений. Основными показаниями послужили кровотечение, перфорация матки опухолью, перекрут или разрыв опухоли придатков. У 7/8 больных объемом хирургического лечения была гистерэктомия: 5 пациенток оперированы в непрофильных медицинских учреждениях (хирургическом отделении СМП и гинекологическом отделении родильных домов), а у одного из них перенесла аднексэктомию в условиях родильного дома также по экстренным показаниям с диагнозом «эктопическая (трубная) беременность», 3 пациенткам оперативное вмешательство выполнено в условиях ГУ «РОНЦ» в связи с химиорезистентностью опухоли.

В подгруппу с низким риском резистентности вошли 100/118(84,7%) пациенток (до 7 баллов), и 18/118(15,3%) – в группу высокого риска (свыше 7 баллов). Среднее значение баллов в подгруппе пациенток с низким риском составило – 5,05, с высоким – 9,2 балла.

Учитывая высокую гормональную активность ЗТО, нами в качестве основного маркера эффективности лечения использовался уровень β -ХГЧ в сыворотке крови, а также динамическое ультразвуковое исследование в соответствии с разработанным алгоритмом.

Лечение проводилось в соответствии с группой риска развития резистентности опухоли к ХТ, определяемой по объединенной классификации ВОЗ и FIGO 2002 г.

Оптимизация лечения предусматривала выбор схем химиотерапии первой и второй линии в зависимости от степени риска резистентности у пациенток, оценку их эффективности, проведение консолидирующих

(профилактических) курсов ХТ после полной регрессии, что и послужило основанием для разработки протокола лечения ЗТО.

Все пациенты в подгруппе низкого риска резистентности опухоли к ХТ (n=100) получили 330 терапевтических курсов ХТ и 200 профилактических. Таким образом, на каждую пациентку приходилось в среднем 3,3 терапевтических курса ХТ и 2 профилактических. Среднее количество курсов в общем в данной подгруппе составило 5,3 на каждую пациентку.

Наше исследование показало, что резистентность опухолевого процесса к ХТ значительно увеличивается при увеличении первичного уровня β -ХГЧ свыше 100 000 мМЕ/мл. При этом, количество курсов химиотерапии до нормализации уровня β -ХГЧ увеличивается с 3-х при уровне β -ХГЧ свыше 1000 мМЕ/мл до 5,1 - при уровне β -ХГЧ свыше 100000 мМЕ/мл.

У 2 (2%) пациенток отмечалась резистентность к проводимой I линии химиотерапии, основной причиной которой, по нашему мнению, является распространение опухолевого процесса не только во все слои матки, но и в параметрий и/или влагалище, а также неоднократный кюретаж полости матки, нарушение режима лечения. В этой связи, после идентификации резистентности согласно алгоритму диагностики и лечения, вновь определяли риски резистентности с целью выбора режима ХТ II линии.

Установлено, что у двух пациенток риск резистентности оставался низким в связи с чем проведена ХТ II линии по схеме MAP (метотрексат+доксорубин+цисплатин), вследствие чего были получены хорошие результаты. Это позволило добиться полного излечения всех пациенток основной группы с низким риском резистентности, а полная регрессия была достигнута у 100 (100%).

После курса терапии все пациентки находились под диспансерным наблюдением и при каждом визите проходили исследование уровня β -ХГЧ и УЗИ органов малого таза. Среднее значение срока наблюдения после лечения составило $42 \pm 14,2$ месяца.

Анализ данных состояния репродуктивной функции после лечения не выявил нарушений менструального цикла ни у одной пациентки основной группы с низким риском развития резистентности. В процессе диспансерного наблюдения 66(66%) пациенток имели в последующем беременности и роды здоровыми доношенными детьми.

У 18/118 (15,2%) женщин с ЗТО основной группы выявлен высокий риск резистентности опухоли к ХТ. Возраст пациентов этой группы варьировал от 19 до 64 лет, составив в среднем $33 \pm 1,1$ года. Продолжительность заболевания до проведения химиотерапии составляла 3-24 месяца, и в среднем составляла $6,2 \pm 1,2$ месяца.

Известно, что единым стандартом химиотерапии I линии при лечении больных ЗТО с высоким риском резистентности является режим ЕМА-СО, который был использован только в 3-х случаях по причине ограниченного доступа этих химиотерапевтических средств в виду их высокой стоимости. В связи с этим, остальным 14 пациенткам ПХТ проведена с использованием различных доступных режимов ПХТ (МАСО, МАР, МР, МРС, КАС и КАМ).

Большинство пациентов получили режимы МАР и МАСО (38,9 и 22,2%, соответственно). Полная клинико-биохимическая ремиссия была достигнута у 12/17 (70,6%) больных при проведении от 4 до 8 курсов, среднее значение количества курсов ПХТ - 4,3.

Нормализация показателей сывороточного β -ХГЧ после первого курса ХТ отмечена у 6/17(35,3%) пациенток, после 2-го курса – у 10/17 (58,8%), после 3 курса – у 11/17(64,7%), после 4-го курса – у 12/17(70,6%).

Количество профилактических курсов варьировало от 2 до 6, и в среднем составляло 2,4.

В 5/17 случаях отмечена резистентность к химиотерапии I линии, в связи с чем, данным женщинам потребовалось проведение II линии химиотерапии, двух больным дополнительный компонента лечения – хирургическое вмешательство в объеме экстирпация матки с придатками. Одна больная умерла от прогрессирования метастатического поражения печени. В общем

17 пациентам было проведено 88 курсов ХТ в указанных режимах. Средняя продолжительность наблюдения составила $26,2 \pm 4,8$ месяцев.

У пациентов основной группы с высоким риском резистентности мы наблюдали аналогичную с группой низкого риска тенденцию – чем выше уровень исходного β -ХГЧ, тем выше частота развития резистентности у больных. Так, частота появления резистентности опухоли пропорционально увеличивается с концентрацией сывороточного β -ХГЧ более 100000 мМЕ/мл.

Для достижения плато у данной категории пациенток мы увеличивали количество курсов ПХТ в среднем до 5,4. Однако, данный протокол был малоэффективен в 5-ти случаях (более длительный анамнез заболевания, нарушение режима лечения и распространение опухолевого процесса за пределы тела матки). В связи с этим, данным пациенткам ПХТ проведена в режимах ЕМА-СО и ЕМА-ЕР, которые оказались эффективными.

Двум пациенткам в комбинации с ХТ было выполнено хирургическое вмешательство – экстирпация матки с придатками, одной из больных дополнительно проведена резекция VII–VIII сегментов печени из-за наличия в них метастатических очагов.

Все пациентки основной группы с высоким риском резистентности после достижения ремиссии подверглись тщательному диспансерному наблюдению с мониторингом состояния их репродуктивного здоровья.

Анализ данных о менструальной функции женщин ($n=12$) после химиотерапии I линии выявил её восстановление через 2-4 месяца после окончания специального лечения во всех случаях.

В дальнейшем у 3 из этих женщин через 18-24 месяца было зарегистрировано наступление беременности с рождением здоровых доношенных детей.

Сравнительный анализ эффективности лечения ЗТО в обеих группах показал, что частота полной регрессии статистически значимо была выше в основной группе по сравнению с контрольной (94,1% и 69,4%, соответственно); снижение в 2 раза доли случаев развития резистентности к I

линии ХТ в основной группе – 5,9% против 30,6% контрольной группы; отсутствие эпизодов рецидива заболевания в основной группе больных явились воодушевляющими, так как по данным ряда авторов данный показатель варьирует от 0 до 8%, и менее 5% у большинства авторов [144;147]; статистически значимое преобладание количества пациенток с сохраненной репродуктивной функцией в основной группе – 86,4% против 74,4% в контрольной группе.

Анализ эффективности различных подходов в лечении ЗТО, основанный на показателях общей выживаемости по методу Каплан-Майера показал, что кривая показателей общей выживаемости больных основной группы была представлена на графике в виде плато без эпизодов выбывания по причине смертельных исходов, в результате чего можно отметить, что 2-х и 3-х годовичную выживаемость в основной группе составила 99,1%,

Исходя из данных контрольной группы, 2 из 4-х больных погибли в течение первых 24 месяцев, и еще 3 больных погибли в сроках 36 и 38 месяцев.

Таким образом, трехлетняя выживаемость в контрольной группе была статистически значимо ниже и составила 95,8% по сравнению с основной группой – 99,1% ($p < 0,05$).

По данным зарубежных авторов показатели общей выживаемости при ХК варьируют в пределах 80-95% [13, 44]; при ИПЗ - 100% [118]; при низком и высоком риске резистентности - более 95% и 80%, соответственно [147].

Таким образом, сравнительный анализ результатов лечения в обеих группах показал очевидные преимущества применения современных стандартных принципов диагностики, лечения и мониторинга ЗТО, что диктует необходимость решительного пересмотра тактики ведения таких больных в региональных онкологических центрах нашей республики и внедрение в их практическую деятельность научно-обоснованных современных подходов лечения ЗТО.

ВЫВОДЫ

1. Риск развития ЗТО у женщин в Республике Таджикистан носит многофакторный характер. Шанс развития инвазивного пузырного заноса в возрасте 18-25 лет в 2,458 раза выше, чем ХК. Более 95,5% пациенток имели в анамнезе воспалительные и гиперпластические процессы репродуктивных органов. Риск развития ЗТО резко возрастал при количестве беременностей 4 и более эпизодов, 2-3 родов и 1 эпизода аборта в анамнезе у женщин, проживающих в населенных пунктах РРП (ОШ 2,284; 95% ДИ: 0,804-0,352) [2-А; 4-А; 9-А; 11-А;13-А].

2. Отмечена невысокая эффективность лечения больных ЗТО без учета степени риска развития резистентности и применения современных протоколов химиотерапии в контрольной группе: полная регрессия достигнута в 69,4% случаев, рецидивы – в 4,1%, появление резистентности – 30,6%, высокая частота гематологических осложнений после химиотерапии – 56,2%, высокая летальность – 4,1%, потеря репродуктивной функции в результате оргоаноуносящих вмешательств и гонадотоксичного эффекта химиотерапии составила 37,9% [1-А; 5-А; 13-А].

3. Оптимизация лечебной тактики с учетом степени риска резистентности ЗТО позволила добиться полной регрессии до 94,1%, снизить частоту гематологических осложнений специального лечения до 28,8% и резистентности к химиотерапии до 5,9%, предотвратить случаи рецидива и снизить летальные исходы до 0,9%, потери репродуктивной функции до 13,6%, сократив долю оргоаноуносящих вмешательств в 2 раза. Наблюдаемая 3 – летняя выживаемость пациенток основной группы составила 99,1% по сравнению с контрольной группой - 95,8% ($p < 0,05$) [6-А;10-А;12-А].

4. На основе полученных данных разработан и внедрен в практическую деятельность алгоритм диагностики и лечебной тактики ЗТО с учетом степени риска резистентности опухоли [3-А; 7-А;8-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При проведении профилактических мер необходимо учитывать эндо- и экзогенные факторы риска развития ЗТО и рутинно внедрить использование шкалы определения риска развития резистентности к лекарственной терапии ЗТО в диагностике, выборе тактики лечения и прогнозе заболевания.

2. Рекомендуется стандартно применять химиотерапию I линии при низком риске резистентности злокачественных трофобластических опухолей.

3. При условиях ограниченности ресурсов использование доступных режимов MAP, MAC и КАМ, как и стандартного режима ЕМА-СО, в химиотерапии I линии при высоком риске развития резистентности позволяют достичь полной ремиссии и долгосрочной выживаемости у больных ЗТО.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Алишева Б.Н. Клинико-патогенетические аспекты структурно-функционального состояния клеточных мембран при трофобластической болезни: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.03.03. [текст] / Алишева Бактыгуль Насыровна. ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет». – Бишкек, 2010. – 24 с.
2. Быстрицкая Д.А. Факторы прогноза злокачественных трофобластических опухолей: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.12. [текст] / Быстрицкая Дарья Александровна; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2020. – 24 с.
3. Успешный опыт лечения гестационной трофобластической неоплазии высокого риска у пациентки с непереносимостью стандартной химиотерапии (клинический случай). [текст] / Г.М. Телетаева [и др.] // опухоли женской репродуктивной системы. - 2020. - Т. 16, № 3. - С. 67-71.
4. Гасанбекова З.А. Ошибки в диагностике и лечении злокачественных трофобластических опухолей: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.12. [текст] / Гасанбекова Зарема Абдулмеджидовна; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2019. – 25 с.
5. Гестационная трофобластическая болезнь: вопросы классификации, эпидемиологии и этиопатогенеза. [текст] / А.Г. Солопова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2018. - Т. 12, № 1. - С. 93-98.
6. Гестационная трофобластическая болезнь: факторы риска, современные методы диагностики и лечения. [текст] / А.Г. Солопова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2018. - Т. 12, № 2. - С. 48-54.

7. Доброхотова Ю.Э. Пузырный занос: клинический случай ведения беременности. [текст] / Ю.Э. Доброхотова, С.Э. Аракелов, С.Ж. Данелян // Гинекология. – 2019. –Т.21, №2. – С. 28-33.
8. Жалиева Г.К. Пузырный занос: диагностика, лечение: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.01. [текст] / Жалиева Гульжан Каныбековна. ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет». – Бишкек, 2008. – 24 с.
9. Иванова О.Ю. Анализ структуры и распространенности трофобластической болезни в Курском регионе (1988-2018 гг.). [текст] / О.Ю. Иванова, В.О. Ельникова, Н.А. Пономарева // Акушерство и гинекология. - 2020. - № S1. - С. 112-115.
10. Индивидуализация в лечении резистентных форм гестационной трофобластической неоплазии. [текст] / Е.А. Ульрих [и др.] // Вопросы онкологии. - 2020. - Т. 66, № 6. - С. 667-672.
11. Каримова, Ф. Н. Трофобластическая болезнь в регионе высокой рождаемости: автореф. дис... канд. мед. наук. [текст] / Каримова Фируза Нурбадаловна. - Душанбе, 1998. - 24 с.
12. Клинический случай материнской смертности в результате трофобластической болезни плацентарной площадки. [текст] / М.Н. Сурина [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. - 2016. - Т. 1, № 2. - С. 88-96.
13. Курмуков И.А. Причины и исходы критических состояний пациенток при резистентной трофобластической болезни. [текст] / И.А. Курмуков, А.М. Пронина, И.В. Тихонова // Онкогинекология. - 2019. - № 4 (32). - С. 54-59.
14. Лечение пациентки с хорионкарциномой и множественными метастазами в легкие (клинический случай). [текст] / Ю.В. Чикинев [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. - 2018. - № 2. - С. 43-50.
15. Мамедли С.Н.К. Современные подходы к диагностике злокачественных трофобластических опухолей. [текст] / С.Н.К. Мамедли, М.А. Чекалова,

- Л.А. Мещерякова // Современная онкология. - 2021. - Т. 23, № 2. - С. 345-348.
16. Маркина И.В. Современная тактика лечения трофобластической болезни: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.01. [текст] / Маркина Ирина Викторовна; ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2011. – 26 с.
 17. Масленников А.Ф. Хирургическое лечение злокачественных трофобластических опухолей: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.12. [текст] / Масленников Александр Федорович; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2021. – 24 с.
 18. Мещеряков А.А. Успешное лечение резистентной злокачественной трофобластической опухоли матки режимом GEMOX. Клиническое наблюдение. [текст] / А.А. Мещеряков, Т.Е. Тихомирова, Л.А. Мещерякова // Российский онкологический журнал. - 2020. - Т. 25, № 1. - С. 42-46.
 19. Мещерякова Л.А. Трофобластическая болезнь (клиническая лекция). [текст] / Л.А. Мещерякова // Онкогинекология. - 2013. - № 4. - С. 10-19.
 20. Мещерякова Л.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных трофобластических опухолей. [текст] / Л.А. Мещерякова [и др.] // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2021. – Т.11, № 3s2. – С. 233-243.
 21. Особенности клинического течения и сложности диагностики случая эпителиоидной трофобластической болезни. [текст] / А.Л. Чернышова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2019. - № 2. - С. 170-174.
 22. Памфамиров Ю.К. Трофобластическая болезнь. [текст] / Ю.К. Памфамиров, Д.В. Демченко, П.Г. Коробова // Таврический медико-биологический вестник. - 2018. - Т. 21, № 4. - С. 111-116.

23. Персистирующие трофобластические опухоли «низкого риска»: результаты лечения. [текст] / М.Н. Тихоновская [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2014. – Т.16, № 1. - С. 21-25.
24. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных трофобластических опухолей. [текст] / Л.А. Мещерякова [и др.] // Злокачественные опухоли. - 2019. - Т. 9, № 3S2. - С. 233-242.
25. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных трофобластических опухолей. [текст] / Е.А. Ульрих [и др.] // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2022. – Т.12, № 3s2. – С. 276-286.
26. Случай трофобластической опухоли плацентарной площадки, дебютировавшей легочным кровотечением. [текст] / Р.Б. Бердников [и др.] // Пульмонология. - 2020. - Т. 30, № 1. - С. 109-114.
27. Трофобластическая опухоль плацентарного ложа. [текст] / Е.В. Вереникина [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2020. - № 12. - С. 223-229.
28. Трофобластическая опухоль плацентарного ложа во время беременности, осложнившаяся разрывом матки. [текст] / А.Н. Сулима [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2020. - Т. 14, № 5. - С. 667-673.
29. Трофобластическая опухоль с благоприятным исходом после лечения. [текст] / М.Ф. Киселевич [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2014. - № 11 (182). - С. 262-265.
30. Трофобластические опухоли: к вопросу о классификации (часть I). [текст] / Д.А. Быстрицкая [и др.] // Российский онкологический журнал. - 2014. - Т. 19, № 1. - С. 54-56.

31. Трофобластические опухоли: к вопросу о классификации и факторах прогноза (часть II). [текст] / Д.А. Быстрицкая [и др.] // Российский онкологический журнал. - 2014. - Т. 19, № 2. - С. 32-36.
32. Ультразвуковая картина инвазивного пузырного заноса. [текст] / Ю.С. Мартусова [и др.] // Диагностическая и интервенционная радиология. - 2014. - Т. 8, № 1. - С. 20-25.
33. Умарова С.Г. Злокачественные новообразования органов репродуктивной системы у многорожавших женщин Таджикистана: автореф. дис.... док. мед. наук: 14.01.12. [текст] / Умарова Саида Гайратовна; ГОУ “Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино”. – Бишкек, 2013. – 47 с.
34. Успешный опыт лечения гестационной трофобластической неоплазии высокого риска у пациентки с непереносимостью стандартной химиотерапии (клинический случай). [текст] / Г.М. Телетаева [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2020. - Т. 16, № 3. - С. 67-71.
35. Хафизова Р.Р. Заболеваемость трофобластической болезнью и пути профилактики. [текст] / Р.Р. Хафизова, Д.З. Мамарасулова // Новый день в медицине. - 2016. - № 2 (14). - С. 36-38.
36. Хирургическое вмешательство при злокачественной трофобластической опухоли, выполненное до начала химиотерапии - важный фактор негативного прогноза. [текст] / Л.А. Мещерякова [и др.] // Поволжский онкологический вестник. - 2020. - Т. 11, № 1. - С. 21-31.
37. Хирургическое лечение трофобластической болезни. Современная концепция и противоречия (обзор литературы). [текст] / А.Ф. Масленников [и др.] // Современная онкология. - 2020. - Т. 22, № 1. - С. 34-39.
38. Чекалова М.А. Ультразвуковая диагностика злокачественных опухолей тела матки. [текст] /Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Москва, 1998, с. 18-31.

39. Эпителиоидная трофобластическая опухоль матки: возможности современной диагностики, определяющей эффективную стратегию лечения (клиническое наблюдение). [текст] / С.Н.К. Мамедли [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2019. - Т. 15, № 3. - С. 64-68.
40. 15years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage / J. Brown [et al.] // Gynecol Oncol. – 2017. – Vol. 144, No 1. – P. 200-207.
41. A Pictorial Ultrasound Essay of Gestational Trophoblastic Disease. [text] / P. Cavoretto [et al.] // J Ultrasound Med. – 2020. – Vol. 39, No 3. – P. 597-613.
42. A review on the pathogenesis and clinical management of placental site trophoblastic tumors. [text] / X. Feng [et al.] // Front Oncol. – 2019. – No 9. – P. 937.
43. Benirschke Pathology of the Human placenta. Gestational Trophoblastic Neoplasms. [text] / P. Hui // Benirschke Pathology of the Human placenta.. – 2021. – P.791-820.
44. Association between antioxidant vitamins and oxidative stress among patients with a complete hydatidiform mole. [text] / L. Ferraz [et al.] // Clinics (Sao Paulo). – 2020. – Vol. 75. – P. e1724.
45. Avelumab in Patients With Gestational Trophoblastic Tumors With Resistance to Single-Agent Chemotherapy: Cohort A of the TROPHIMMUN Phase II Trial. [text] / B. You [et al.] // J Clin Oncol. – 2020. – Vol. 38. – P. 3129-3137.
46. Barnardt P. People living with human immunodeficiency virus and gestational trophoblastic neoplasm. [text] / P. Barnardt // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2021. – Vol. 74. – P. 149-158.
47. Causative Mutations and Mechanism of Androgenetic Hydatidiform Moles. [text] / N.M.P. Nguyen [et al.] // Am J Hum Genet. – 2018. – Vol. 103, No 5. – P. 740-751.

48. Challenges in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia worldwide. [text] / A. Braga [et al.] // World J Clin Oncol. – 2019. – Vol. 10, No 2. – P. 28-37.
49. Cheng N.M. The first-line therapy for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: Does single agent or multi-agent work? [text] / N.M. Cheng, W.H. Chang, P.H. Wang // Taiwan J Obstet Gynecol. – 2019. – Vol. 58, No 5. – P. 585-586.
50. Chemoterapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia (Review). [text] / Alazzam M. [et al.] // Cochrane Library. – 2019. – No 1. - CD008891.
51. Chien P. Pulmonary metastases increase chemotherapy resistance and recurrence of gestational trophoblastic neoplasia. [text] / P. Chien // BJOG. – 2020. – Vol. 127, No 3. – P. 396.
52. Choriocarcinoma in Women: Analysis of a Case Series With Genotyping. [text] / J. Savage [et al.] // Am J Surg Pathol. – 2017. – Vol. 41, No 12. – P. 1593-1606.
53. Classification systems in Gestational trophoblastic neoplasia - Sentiment or evidenced based? [text] / V.L. Parker [et al.] // Cancer Treat Rev. – 2017. – Vol. 56. – P. 47-57.
54. Cost-effectiveness of second curettage for treatment of low-risk non-metastatic gestational trophoblastic neoplasia. [text] / S. Batman [et al.] // Gynecol Oncol. – 2020. – Vol. 157, No 3. – P. 711-715.
55. Curative effect of second curettage for treatment of gestational trophoblastic disease - Results of the Belgian registry for gestational trophoblastic disease. [text] / A. Vandewal [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2021. – Vol. 257. – P. 95-99.
56. Diagnosis and Management of Gestational Trophoblastic Disease: A Comparative Review of National and International Guidelines. [text] / I. Tsakiridis [et al.] // Obstet Gynecol Surv. – 2020. – Vol. 75, No 12. – P. 747-756.

57. Diagnosis and Management of Mixed Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Study of 16 Cases and a Review of the Literature. [text] / Y. Kong [et al.] // Front Oncol. – 2019. – No 9. – P. 1262.
58. Dietary factors and risk of trophoblastic disease. [text] / F. Parazzini [et l.] // Am J Obstet Gynecol. – 1988. – Vol. 158, No 1. – P. 93-99.
59. Differential expression of SALL4 in CTCs derived from hydatidiform moles and gestational trophoblastic neoplasms. [text] / D. Xu [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2020. – Vol. 83, No 5. – P. e13233.
60. Does hormonal contraception during molar pregnancy follow-up influence the risk and clinical aggressiveness of gestational trophoblastic neoplasia after controlling for risk factors? [text] / P.R.S. Dantas [et al.] // Gynecol Oncol. – 2017. – Vol. 147, No 2. – P. 364-370.
61. Düğeroğlu H. Thyroid function among women with gestational trophoblastic diseases. A cross-sectional study. [text] / H. Düğeroğlu, M. Özgenoğlu // Sao Paulo Med J. – 2019. – Vol. 137, No 3. – P. 278-283.
62. Elias K.M. Continued hCG surveillance following chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: When is enough enough? [text] / K.M. Elias, R.S. Berkowitz, N.S. Horowitz // Gynecol Oncol. – 2019. – Vol. 155, No 1. – P. 1-2.
63. E. Yamamoto. Evaluation of a routine second curettage for hydatidiform mole: a cohort study. [text] / [et al.] // Int J Clin Oncol. – 2020. – Vol. 25. – P.1178-1186.
64. EMA vs EMACO in the treatment of gestational trophoblastic neoplasia / N. Jareemit [et al.] // Gynecol Oncol. – 2020. – Vol. 158, No 1. – P. 99-104.
65. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. [text] / A. Altieri [et al.] // Lancet Oncol. – 2003. – Vol. 4, No 11. – P. 670-678.
66. Epithelioid trophoblastic tumor coexisting with choriocarcinoma around an abdominal wall cesarean scar: a case report and review of the literature. [text] / C. Yang [et al.] // J Med Case Rep. – 2020. – Vol. 14, No 1. – P. 178.

67. Epithelioid trophoblastic tumor in a postmenopausal woman: A case report and review of the literature in the postmenopausal group. [text] / S. Yigit [et al.] // Indian J Pathol Microbiol. – 2020. – Vol. 63, Suppl. – P. S98-S101.
68. Epithelioid trophoblastic tumor of the uterus: A case report with radiologic-pathologic correlation. [text] / A. Ohya [et al.] // J Obstet Gynaecol Res. – 2017. – Vol. 43, No 8. – P. 1360-1365.
69. Epithelioid trophoblastic tumor that requires fertility preservation: A case report and review of literature. [text] / X.Q. Qian [et al.] // Taiwan J Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 59, No 5. – P. 736-739.
70. Extrauterine epithelioid trophoblastic tumor in hysterectomized woman. [text] / J.H. Kim [et al.] // Obstet Gynecol Sci. – 2017. – Vol. 60, No 1. – P. 124-128.
71. Fertility and pregnancy outcome in gestational trophoblastic disease. [text] / U. Joneborg [et al.] // Int J Gynecol Cancer. – 2021. – Vol. 31, No 3. – P. 399-411.
72. Fertility Sparing Strategies in Patients Affected by Placental Site Trophoblastic Tumor. [text] / B. Chiofalo [et al.] // Curr Treat Options Oncol. – 2017. – Vol. 18, No 10. – P. 58.
73. Following chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia, do residual lung lesions increase the risk of relapse? [text] / G. Bouchard-Fortier [et al.] // Gynecol Oncol. – 2020. – Vol. 158, No 3. – P. 698-701.
74. Gestational trophoblastic disease. [text] / F. Allias [et al.] // Ann Pathol. – 2014. – Vol. 34, No 6. – P. 434-447.
75. Gestational Trophoblastic Disease at Sultan Qaboos University Hospital: Prevalence, Risk Factors, Histological Features, Sonographic Findings, and Outcomes. [text] / N. Al Riyami [et al.] // Oman Med J. – 2019. – Vol. 34, No 3. – P. 200-204.
76. Gestational trophoblastic disease in Campinas, Brazil and persistency predictors. [text] / D.A. Yela et al.] // Eur J Gynaecol Oncol. – 2017. – Vol. 38, No 1. – P. 91-94.

77. Gestational Trophoblastic Disease: A Hospital-Based Prospective Study to Characterize Incidence, Risk Factors, Management and Review of Literature. [text] / A. Neelakanthi [et al.] // Indian J Gynecol Oncolog. – 2020. – Vol. 50.
78. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. [text] / M.J. Seckl [et al.] // Ann. Oncol. - 2013. - Vol. 24, Suppl. 6. - P. 39-50.
79. Gestational Trophoblastic Neoplasia After Human Chorionic Gonadotropin Normalization Following Molar Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. [text] / J. Mayfield [et al.] // Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 135, No 5. – P. 1226.
80. Gestational Trophoblastic Neoplasia From Genetically Confirmed Hydatidiform Moles: Prospective Observational Cohort Study. [text] / H. Usui [et al.] // Int J Gynecol Cancer. – 2018. – Vol. 28, No 9. – P. 1772-1780.
81. Gestational trophoblastic neoplasia lethality among Brazilian women: A retrospective national cohort study. [text] / F. Freitas [et al.] // Gynecol Oncol. – 2020. – Vol. 158, No 2. – P. 452-459.
82. Gestational Trophoblastic Neoplasia Ultrasound assessment: TITANIUM study. [text] / D. Verri [et al.] // Int J Gynecol Cancer. – 2019. – Vol. 29, No 7. – P. 1216-1220.
83. Gestational trophoblastic neoplasia with brain metastasis at initial presentation: a retrospective study. [text] / D. Gavanier [et al.] // Int J Clin Oncol. – 2019. – Vol. 24, No 2. – P. 153-160.
84. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. [text] / H. Ngan [et al.] // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2003. – Vol. 83, Suppl. 1. – P. 175-177.
85. Gestational trophoblastic neoplasia: a meta-analysis evaluating reproductive and obstetrical outcomes after administration of chemotherapy. [text] / A. Tranoulis [et al.] // Int J Gynecol Cancer. – 2019. – Vol. 29, No 6. – P. 1021-1031.

86. Gestational trophoblastic neoplasia: experience at Salah Azaiez Institute. [text] / R. Batti [et al.] // Pan Afr Med J. – 2019. – Vol. 33. – P. 121.
87. Gestational trophoblastic neoplasms (GTNs) do not display epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) features. [text] / E. Dubruc [et al.] // Virchows Arch. – 2019. – Vol. 475, No 1. – P. 121-125.
88. Gestational Trophoblastic Disease in Brazil. [text] / A. Braga [et al.] // Rev Bras Ginecol Obstet. – 2019. – Vol. 41, No 4. – P. 211-212.
89. Gestational Trophoblastic Disease: Clinical and Imaging Features. [text] / A.M. Shaaban [et al.] // Radiographics. – 2017. – Vol. 37, No 2. – P. 681-700.
90. Gestational Trophoblastic Neoplasia After Human Chorionic Gonadotropin Normalization Following Molar Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. [text] / B.B. Albright [et al.] // Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 135, No 1. – P. 12-23.
91. Gestational Trophoblastic Neoplasia, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [text] / N.R. Abu-Rustum [et al.] // J Natl Compr Canc Netw. – 2019. – Vol. 17, No 11. – P. 1374-1391.
92. Guideline No. 408: Management of Gestational Trophoblastic Diseases. [text] / L. Eiriksson [et al.] // J Obstet Gynaecol Can. – 2021. – Vol. 43, No 1. – P. 91-105.e1.
93. Hando T. Recent aspects of gestational trophoblastic disease in Japan. [text] / T. Hando, M. Ohno, T. Kurose // Int J Gynaecol Obstet. – 1998. – Vol. 60, Suppl 1. – P. S71-76.
94. Heller D.S. Update on the pathology of gestational trophoblastic disease. [text] / D.S. Heller // APMIS. – 2018. – Vol. 126, No 7. – P. 647-654. D
95. Heterozygous/dispermic complete mole confers a significantly higher risk for post-molar gestational trophoblastic disease. [text] / X.Z. Zheng [et al.] // Mod Pathol. – 2020. – Vol. 33, No 10. – P. 1979-1988.
96. Histopathological and clinical features of molar pregnancy. [text] / J. Heřman [et al.] // Ceska Gynekol. – 2019. – Vol. 84, No 6. – P. 418-424.

97. Hormonal contraceptive use before hCG remission does not increase the risk of gestational trophoblastic neoplasia following complete hydatidiform mole: a historical database review. [text] / A. Braga [et al.] // BJOG. – 2016. – Vol. 123, No 8. – P. 1330-1335.
98. How to optimize the management of gestational trophoblastic disease during the coronavirus disease era? [text] / A. Braga [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 223, No 4. – P. 604-605.
99. Hui P. Gestational Trophoblastic Tumors: A Timely Review of Diagnostic Pathology. [text] / P. Hui // Arch Pathol Lab Med. – 2019. – Vol. 143, No 1. – P. 65-74.
100. Hydatidiform molar pregnancy following assisted reproduction. [text] / M. Nickkho-Amiry [et al.] // J Assist Reprod Genet. – 2019. – Vol. 36, No 4. – P. 667-671.
101. Hydatidiform Moles: Genetic Basis and Precision Diagnosis. [text] / P. Hui [et al.] // Annu Rev Pathol. – 2017. – No 12. – P. 449-485.
102. Imaging in Gestational Trophoblastic Disease. [text] / L.H. Lin [et al.] // Semin Ultrasound CT MR. – 2019. – Vol. 40, No 4. – P. 332-349.
103. Incidence and outcome of gestational trophoblastic disease in lower Egypt. [text] / A. Zakaria [et al.] // Afr Health Sci. – 2020. – Vol. 20, No 1. – P. 73-82.
104. Is there uniformity in definitions and treatment of gestational trophoblastic disease in Europe? [text] / M.M. Frijstein [et al.] // Int J Gynecol Cancer. – 2019. – Vol. 29, No 1. – P. 108-112.
105. Jashnani K. Double trouble: Extrauterine epithelioid trophoblastic tumor with uterine choriocarcinoma - An autopsy report. [text] / K. Jashnani, A. Yagana, N. Mahajan // Indian J Cancer. – 2020. – Vol. 57, No 4. – P. 463-466.
106. Kaur B. Pathology of gestational trophoblastic disease (GTD). [text] / B. Kaur // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2021. – Vol. 74. – P. 3-28.
107. Kim G.S. A promising therapeutic strategy for metastatic gestational trophoblastic disease: Engineered anticancer gene-expressing stem cells to

- selectively target choriocarcinoma. [text] / G.S. Kim, K.A. Hwang, K.C. Choi // *Oncol Lett.* – 2019. – Vol. 17, No 3. – P. 2576-2582.
108. Khatun A. A case control study on selected maternal risk factors of molar pregnancy. [text] / A. Khatun // *JOPSOM.* – 2020. – Vol. 39, No 2. – P. 34-39
109. Lok C. Clinical presentation and diagnosis of Gestational Trophoblastic Disease. [text] / C. Lok, M. Frijstein, N. van Trommel // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2021. – Vol. 74. – P. 42-52.
110. Low-risk gestational trophoblastic neoplasia outcome after treatment with VMP regimen from 2005 to 2017. [text] / C.C. Zhu [et al.] // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 58, No 3. – P. 332-337.
111. Lu B. Clinicopathologic Analysis of Postchemotherapy Gestational Trophoblastic Neoplasia: An Entity Overlapping With Epithelioid Trophoblastic Tumor. [text] / B. Lu, X. Zhang, Y. Liang // *Int J Gynecol Pathol.* – 2016. – Vol. 35, No 6. – P. 516-524.
112. Lu J. Primary Gestational Trophoblastic Disease of the Fallopian Tube: A Case Series Analysis and Literature Review. [text] / J. Lu, X. Yue, C. Xu, X. Lu // *J Reprod Med.* – 2017. – Vol. 62, No 3-4. – P. 147-152.
113. Lung metastases in low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a retrospective cohort study. [text] / M.M. Frijstein [et al.] // *BJOG.* – 2020. – Vol. 127, No 3. – P. 389-395.
114. Lurain J.R. Immunotherapy Versus Chemotherapy for Methotrexate-Resistant Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. [text] / J.R. Lurain, J.C. Schink // *J Clin Oncol.* – 2020. – Vol. 38. – P. 4349-4350.
115. Management and risk factors of recurrent gestational trophoblastic neoplasia: An update from 2004 to 2017. [text] / Y. Kong [et al.] // *Cancer Med.* – 2020. – Vol. 9, No 7. – P. 2590-2599.
116. Management of Gestational Trophoblastic Disease: Green-top Guideline No. [text] / 38. *BJOG.* – 2021. – Vol. 128, No 3. – P. e1-e27.

117. Mehrotra S. Molar pregnancy in postmenopausal women: a rare phenomenon. [text] / S. Mehrotra, U. Singh, S. Chauhan // *BMJ Case Rep.* – 2012. – P. 2012bcr2012006213.
118. Metastatic epithelioid trophoblastic tumor of the lung: A case report. [text] / W. Lei [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97, No 16. – P. e0306.
119. Molecular genotyping of placental site and epithelioid trophoblastic tumours; female predominance. [text] / S. Zhao [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2016. – Vol. 142. – P. 501-507.
120. Nutrition and diet in the etiology of endometrial cancer. [text] / C. La Vecchia, A. Decarli, M. Fasoli, A. Gentile // *Cancer.* – 1986. – Vol. 57, No 6. – P. 1248-1253.
121. Oral contraceptives and risk of gestational trophoblastic disease. [text] / F. Parazzini [et al.] // *Contraception.* – 2002. – Vol. 65, No 6. – P. 425-427.
122. Outcomes for relapsed versus resistant low risk gestational trophoblastic neoplasia following single-agent chemotherapy. [text] / N. Jareemit [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2020. – Vol. 159, No 3. – P. 751-757.
123. Outcomes in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia in trophoblastic disease centers in South America. [text] / I. Maestá [et al.] // *Int J Gynecol Cancer.* – 2020. – Vol. 30, No 9. – P. 1366-1371.
124. Patel T. Imaging of Metastatic Epithelioid Trophoblastic Tumor With 18F-FDG PET/CT. [text] / T. Patel, J. Oldan // *Clin Nucl Med.* – 2018. – Vol. 43, No 6. – P. e200-e202.
125. PD-L1 Expression in Human Placentas and Gestational Trophoblastic Diseases. [text] / E. Veras [et al.] // *Int J Gynecol Pathol.* – 2017. – Vol. 36, No 2. – P. 146-153.
126. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. [text] / E. Ghorani [et al.] // *Lancet.* – 2017. – Vol. 390. – P. 2343-2345.

127. Phenotypic characteristics of chorionic villi during gestational trophoblastic diseases. [text] / N. Chikvaidze [et al.] // Georgian Med News. – 2019. – Vol. 286. – P. 140-145.
128. Placental site trophoblastic disease. [text] / G.M. Rey Valzacchi [et al.] // Int J Gynecol Cancer. – 2020. – Vol. 30, No 1. – P. 144-149.
129. Placental site trophoblastic tumour: the rarest subtype of gestational trophoblastic disease. [text] / M.M. Chaves [et al.] // BMJ Case Rep. – 2020. – Vol. 13, No 10. – P. e235756.
130. Placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor: Clinical and pathological features, prognostic variables and treatment strategy. [text] / A. Gadducci [et al.] // Gynecol Oncol. – 2019. – Vol. 153, No 3. – P. 684-693.
131. Postmolar gestational trophoblastic neoplasia: beyond the traditional risk factors. [text] / M. Bakhtiyari [et al.] // Fertil Steril. – 2015. – Vol. 104, No 3. – P. 649-654.
132. Power Doppler Quantification in Assessing Gestational Trophoblastic Neoplasia. [text] / Y. Li [et al.] // Ultraschall Med. – 2018. – Vol. 39, No 2. – P. 206-212.
133. Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease. [text] / C. Lok [et al.] // Eur J Cancer. – 2020. – Vol. 130. – P. 228-240.
134. Perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: a systematic review of observational studies and meta-analysis. [text] / J.M. Madi [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 226, No 5. – P. 633-645.
135. Preliminary study of PD-1 inhibitor in the treatment of drug-resistant recurrent gestational trophoblastic neoplasia. [text] / H.Y. Cheng [et al.] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2020. – Vol. 55, No 6. – P. 390-394.

136. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia. [text] / Q Wang [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews.-2017. – Vol. 9, No CD007289.
137. Results of treatment of gestational trophoblastic neoplasia in the Slovak Republic in the years 1993-2017. [text] / K. Miroslav [et al.] // Ceska Gynekol. – 2021. – Vol. 86, No 2. – P. 94-101.
138. Risk factors for gestational trophoblastic disease in Italy. [text] / C.La. Vecchia [et al.] // Am J Epidemiol. – 1985. – Vol. 121, No 3. – P. 457-464.
139. Role of hysteroscopy and ultrasound in early identification of post-molar gestational trophoblastic neoplasia. [text] / M. Subbaiah [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2020. – Vol. 254. – P. 33-37.
140. Ronnett B.M. Hydatidiform Moles: Ancillary Techniques to Refine Diagnosis. [text] / B.M. Ronnett // Arch Pathol Lab Med. – 2018. – Vol. 142, No 12. – P. 1485-1502.
141. Salvage chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: Utility or futility? [text] / K.G. Essel [et al.] // Gynecol Oncol. – 2017. – Vol. 146, No 1. – P. 74-80.
142. Sanchez-Ramos L. Gestational Trophoblastic Neoplasia After Human Chorionic Gonadotropin Normalization Following Molar Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. [text] / L. Sanchez-Ramos // Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 135, No 5. – P. 1225-1226.
143. Schoolmeester J.K. Gestational Trophoblastic Disease. [text] / J.K. Schoolmeester, L.A. Erickson // Mayo Clin Proc. – 2017. – Vol. 92, No 11. – P. 1739-1740.
144. SEOM clinical guidelines in gestational trophoblastic disease (2017). [text] / A. Santaballa [et al.] // Clin Transl Oncol. – 2018. – Vol. 20, No 1. – P. 38-46.
145. Serum angiogenesis profile in gestational trophoblastic neoplasm using multiplex immunoassay. [text] / P. Banach [et al.] // Life Sci. – 2018. – Vol. 211. – P. 25-30.

146. Sharami S.R.Y. A review on management of gestational trophoblastic neoplasia / S.R.Y. Sharami, E. Saffarieh. [text] // J Family Med Prim Care. – 2020. – Vol. 9, No 3. – P. 1287-1295.
147. Soper J.T. Gestational Trophoblastic Disease: Current Evaluation and Management. [text] / J.T. Soper // Obstet Gynecol. – 2021. – Vol. 137, No 2. – P. 355-370.
148. Successful pregnancy in a cancer patient previously cured of a gestational trophoblastic tumor by immunotherapy. [text] / P.A. Bolze [et al.] // Ann Oncol. – 2020. – Vol. 31, No 6. – P. 823-825.
149. Systematic review of health-related quality of life and patient-reported outcome measures in gestational trophoblastic disease: a parallel synthesis approach. [text] / J. Ireson [et al.] // Lancet Oncol. – 2018. – Vol. 19, No 1. – P. e56-e64.
150. The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey. [text] / N.E. van Trommel [et al.] // Gynecol Oncol. – 2005. – Vol. 99, No 1. – P. 6-13.
151. The epidemiology of gestational trophoblastic disease. [text] / E. Di Cintio [et al.] // Gen Diagn Pathol. – 1997. – Vol. 143, No 2-3. – P. 103-108.
152. The role of surgery in the management of women with gestational trophoblastic disease. [text] / L.L.A. Lima [et al.] // Rev Col Bras Cir. – 2017. – Vol. 44, No 1. – P. 94-101.
153. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009. [text] / A. Sita-Lumsden [et al.] // Br J Cancer. – 2012. – Vol. 107. – P. 1810-1814.
154. Two cases of epithelioid trophoblastic tumors in postmenopausal women. [text] / A. Rodríguez-Trujillo [et al.] // Menopause. – 2017. – Vol. 24, No 11. – P. 1304-1308.
155. Them B.W. Gestational trophoblastic disease in the Asian population of Northern England and North Wales. [text] / B.W. Them [et al.] // BJOG. – 2003. – Vol. 110, No 6. – P. 555-559.

156. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. [text] / H.Y.S. Ngan [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. – 2018. – Vol. 143, Suppl 2. – P. 79-85.
157. Zhang G. Gestational trophoblastic diseases in cesarean scar: an analysis of 20 cases. [text] / G. Zhang, Z. Pan // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2017. – Vol. 46, No 5. – P. 529-536.

Список публикаций соискателя ученой степени

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А]. Вопросы эпидемиологии, диагностики и лечения злокачественных трофобластических опухолей / Д.Р. Сангинов, М.А. Сатторова, Ф.Н. Каримова, М.М. Ходжиева // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2019. - № 2. - С. 92-99.

[2-А]. Сатторова М.А. Эпидемиологические аспекты злокачественных трофобластических опухолей у женщин Республики Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2019. – Том 9, № 2. - С. 193-198.

[3-А]. Сатторова М.А. Оптимизация лечения при низком и высоком риске резистентности злокачественных трофобластических опухолей у женщин Республики Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, А.Б. Нуъмонова // Здравоохранение Таджикистана. – 2021. – № 1. - С. 62-67.

[4-А]. Сатторова М.А. Факторы риска развития злокачественных трофобластических опухолей в Республике Таджикистан / М.А. Сатторова // Научно – медицинский журнал Симург. – 2022 -Том 3, №15. – С. 44-49.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

[5-А]. Сатторова М.А. К вопросу о диагностики и лечения трофобластической болезни в Республике Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, К. Гафуров, Н. Самадова // Материалы XII годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Роль молодёжи в развитии медицинской науки». – Душанбе, 2017. – С 213.

[6-A]. Сатторова М.А. Лечение злокачественных трофобластических опухолей в Республике Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, Н.Б. Самадова, Т.Д. Джумаев // Материалы XIII годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Медицинская наука: Новые возможности». – Душанбе, 2017. – С 261.

[7-A]. Сатторова М.А. Значение β - ХГЧ в оптимизации диагностики злокачественной трофобластической опухоли в Республики Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов // Материалы 66-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. – Душанбе, 2018. - С. 224.

[8-A]. Сатторова М.А. К вопросу о риске резистентности злокачественной трофобластической опухоли / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, С.А. Бокиев // Материалы 67-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. – Душанбе, 2019. - С. 381.

[9-A]. Сатторова М.А. Оценка факторов риска развития злокачественных трофобластических опухолей в Республики Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, М. Хасанзода // Материалы XIV годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе, 2019. – С 245.

[10-A]. Сатторова М.А. Некоторые аспекты оптимизации лечения злокачественной трофобластической опухоли в Республики Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, Н. Курбонова // Материалы XV годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе, 2020. – С 175.

[11-А]. Сатторова М.А. Некоторые аспекты развития злокачественных трофобластических опухолей в Республики Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, З.Х. Хусейнзода // Тезисы внеочередного XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. - Москва, 2020. - С. 334.

[12-А]. Сатторова М.А. Оптимизация лечения при низком риске резистентности злокачественных трофобластических опухолей у женщин Республики Таджикистан / М.А. Сатторова, Д.Р. Сангинов, А.М. Аслиддинова, Л.Р. Доутова // Тезисы внеочередного XII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – Москва, 2021. – С. 64.

[13-А]. Сатторова М.А. Трофобластические опухоли / Дж.Р. Сангинов, М.А. Сатторова, Ф.Н. Каримова, Р.И. Сангинова. – Учебное пособие. – Душанбе, 2019. 103 с.