

На правах рукописи

УДК: 618.14-006.882

**МАРКИНА ИРИНА ВИКТОРОВНА**

**СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ  
ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ**

**14.01.01 - Акушерство и гинекология (мед. науки)**

**14.01.12 - Онкология (мед. науки)**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук**

**Москва - 2011**

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздравсоцразвития России и Учреждении Российской академии медицинских наук «Российский онкологический научный центр имени Н.П.Блохина РАМН»

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

**Толокнов Борис Олегович**

доктор медицинских наук, профессор

**Мапзюк Людмила Валентиновна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Хашукова Асият Зульфировна**

доктор медицинских наук, профессор

**Жордания Кирилл Иосифович**

**Ведущее учреждение**

ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России

Защита состоится 19 октября 2011 года в 13<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.06 при ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» по адресу: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1.

Почтовый адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского государственного медико-стоматологического университета (127206, г.Москва, ул. Вучетича, д. 10а).

Автореферат разослан 29 августа 2011 года

Ученый секретарь диссертационного совета,

Д.м.н., профессор

М.М. Умаханова

2011 А

15605

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

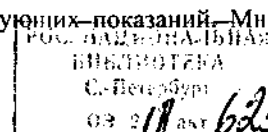
**Актуальность исследования.** Трофобластическая болезнь обусловлена нарушением развития и роста трофобласта — наружной клеточной массы эмбриона, из которой формируется эпителиальный покров ворсин хориона (Бохман Я.В., 1989). Частота трофобластической болезни составляет 0,1-0,25% от числа всех беременностей (Дуда В.И., 2005). Поскольку эти опухоли связаны с беременностью, то встречаются они в основном у женщин репродуктивного возраста — 20-40 лет (Толокнов Б.О., 2004).

Доброкачественный вариант развития заболевания — пузырный занос диагностируется наиболее часто среди всех форм трофобластической болезни. Выделяют следующие формы: полный пузырный занос, частичный пузырный занос и инвазивный пузырный занос. В первых двух случаях данное состояние является патологическим продуктом зачатия, только при полном — без эмбриона, а при частичном — с эмбрионом (Kurman R.J. et al., 1984; Garner E.I. et al., 2002). Возможность трансформации полного пузырного заноса в инвазивный составляет около 16% всех наблюдений (Flam F. et al., 1992).

Развитие трофобластической опухоли возможно при любой беременности, однако злокачественные формы наиболее часто развиваются после пузырного заноса — в 50%, после нормальной беременности и родов — в 25%, после аборта и эктопической беременности так же в 25% случаев (Berkowitz R.S. et al., 1993; Berkowitz R.S. et al., 2000).

Злокачественные формы трофобластической болезни (хориокарцинома) встречаются значительно реже, но отличаются способностью к быстрому прогрессированию и высокой чувствительностью к полихимиотерапии (ПХТ). По данным научной группы ВОЗ (2002г) ежегодно в химиотерапии по поводу трофобластической опухоли нуждаются более 20000 женщин.

Основанием для проведения настоящего исследования послужили спорные ситуации, которые существуют до настоящего времени в связи с встречающимся необоснованным проведением химиотерапии всем пациенткам, перенесшим пузырный занос, при отсутствии четких соответствующих показаний. Многие



625

клиницисты не учитывают возможные токсические воздействия противоопухолевых препаратов на различные системы организма (Толокнов Б.О., 2004).

Кроме того, предложенный в семидесятые годы XX века стандартный режим ПХТ при распространенных формах трофобластической опухоли (EMA-CO) обладает рядом недостатков: использование высоких доз метотрексата при длительной внутривенной инфузии, продолжительный период госпитализации (Толокнов Б.О., 2000). В связи с этими проблемами ведущими химиотерапевтами Онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина совместно с онкогинекологами были предложены эффективные, но менее токсичные режимы с производными платины, которые используются как в клинике, так и в амбулаторных условиях.

Уточнение показаний для проведения комбинированного лечения пациенток, перенесших пузырный занос и изучение новых, эффективных и малотоксичных схем химиотерапии на основе производных платины для лечения больных трофобластической опухолью является актуальной проблемой, решение которой будет способствовать улучшению результатов лечения.

#### **Цель исследования**

Улучшить результаты лечения больных трофобластической болезнью.

#### **Задачи исследования**

1. Систематизировать критерии отбора пациенток, перенесших пузырный занос, которым показано проведение противоопухолевой терапии.
2. Изучить эффективность и токсичность режимов ЦЭ/КЭ (цисплатин/карбоплатин+этопозид) в качестве II линии терапии у больных низкого риска (I-II стадия), резистентных к метотрексату.
3. Изучить эффективность и токсичность режимов ЦМДВ/КМДВ (цисплатин/карбоплатин+метотрексат+дактиномицин+винкристин) в качестве I линии химиотерапии у больных высокого риска (III-IV стадия).
4. Изучить эффективность и токсичность режимов ЦМДВ/КМДВ (цисплатин/карбоплатин+метотрексат+дактиномицин+винкристин) в

качестве II линии химиотерапии у больных высокого риска III-IV стадии с резистентной формой заболевания.

5. Сравнить платиновые режимы химиотерапии с изучаемыми комбинациями и оценить трехлетнюю выживаемость больных в исследуемых группах.

#### **Научная новизна**

Впервые систематизированы критерии отбора больных, перенесших пузырный занос, для проведения специфического лечения.

Изучены новые комбинированные режимы химиотерапии с использованием препаратов платины при злокачественных формах трофобластических опухолей, а так же проведен сравнительный анализ эффективности и токсичности изучаемых режимов и схемы ЕМА-СО у пациенток с III-IV стадиями трофобластической болезни.

Оценены преимущества и возможности амбулаторного проведения химиотерапии комбинированными режимами, включающими препараты платины.

#### **Практическая значимость**

На основании полученных данных уточнены рекомендации для пациенток, перенесших пузырный занос, которым необходимо проведение противоопухолевого лечения.

Предложены эффективные и малотоксичные схемы с производными платины для лечения злокачественных форм трофобластической болезни.

С учетом проведенного анализа комбинированных схем химиотерапии уточнены оптимальные режимы для различных стадий трофобластических опухолей, в частности Цисплатин/Карбоплатин+Этопозид при I-II стадии, Цисплатин/Карбоплатин+Метотрексат+Дактиномицин+Винкристин при III-IV стадии заболевания.

Определены возможности проведения химиотерапии для лечения пациенток с трофобластическими опухолями в амбулаторном режиме.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Пациенткам после хирургического удаления пузырного заноса в большинстве случаев показано только наблюдение акушерами-гинекологами при условии еженедельного снижения уровня хорионического гонадотропина.
2. Наличие определенных критериев у пациенток после хирургического удаления пузырного заноса является показанием для наблюдения и лечения данного контингента онкогинекологами (неснижаемый уровень ХГЧ или его рост после 8-недельного периода, прошедшего с момента удаления опухоли; появление опухоли в полости матки и/или легких на любом этапе при еженедельном диспансерном наблюдении за больной на фоне неснижаемого или растущего уровня  $\beta$ -ХГЧ; наличие тека-лютеиновых кист яичников более 10 см в диаметре).
3. При лечении злокачественных форм трофобластической болезни противоопухолевая терапия с включением производных платины является высокоэффективной и умеренно токсичной при всех стадиях трофобластических опухолей.
4. Проведя сравнение комбинированных режимов химиотерапии с производными платины при злокачественных опухолях трофобласта и наиболее используемой бесплатиновой схемой (EMA-CO), установлено преимущество первых, проявляющееся меньшей токсичностью, лучшей переносимостью и, как следствие, возможностью применения в амбулаторных условиях онкологической сети.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты настоящего исследования и основные рекомендации внедрены в лечебно-практическую деятельность отделения опухолей женской и репродуктивной системы РОНЦ им.Н.Н.Блохина и гинекологического отделения Московского областного онкологического диспансера №1.

### **Апробация работы**

Основные результаты диссертации доложены на XXXI Итоговой конференции молодых ученых МГМСУ, Москва, 16-30 марта 2009г;

Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Современное состояние диагностики, лечения и реабилитации в онкогинекологии", Санкт-Петербург, 2-3 сентября 2010 г; XXXII Итоговой конференции молодых ученых МГМСУ, Москва, 15-22 марта 2010 г.

Материалы диссертации апробированы на совместном заседании сотрудников кафедры онкологии факультета последиplomного образования МГМСУ, отделения опухолей женской репродуктивной системы, отделения гинекологии, отделения радиохирургии, отделения изучения новых противоопухолевых лекарств и отделения комбинированных методов лечения РОНЦ им. Н.Н.Блохина 26 апреля 2011 года, протокол №5.

#### **Личное участие автора**

Автором самостоятельно проведен набор и анализ клинического материала, обследование и лечение пациенток с трофобластической болезнью. Статистическая обработка полученных результатов, научный анализ материала, в том числе и ретроспективный анализ историй болезни, выполнены автором самостоятельно.

#### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 4 - в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

#### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 138 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, результатов исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 152 источника, из них 20 работ отечественных авторов и 132 - зарубежных. Работа иллюстрирована 17 рисунками и 36 таблицами.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследование было включено 259 пациенток в возрасте от 18 до 52 лет (средний возраст  $26,3 \pm 2,4$  года), проходивших обследование и лечение в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, из них 177 - с доброкачественными формами

(пузырный запос) и 82 – со злокачественными формами трофобластической болезни.

Наибольший процент пациенток со злокачественными формами трофобластической опухоли представляли женщины в активном репродуктивном возрасте – от 21 до 30 лет (68,4%).

Обследованные пациентки были разделены на три группы:

**I группа** представлена 177 пациентками с гистологически верифицированным пузырным запосом.

Во **II группу** (основная группа) вошла 51 пациентка, лечение которым по поводу злокачественных форм трофобластической опухоли проводилось режимами, включающими производные платины (Карбоплатин/Цисплатин). В зависимости от стадии заболевания, прогностического риска и проводившегося ранее лечения, пациентки были разделены на 3 подгруппы:

**IIa** – 16 пациенток с I-II стадией трофобластической болезни, низкого прогностического риска (менее 7 баллов), которые были резистентны к химиотерапии Метотрексатом и в качестве второй линии химиотерапии получали комбинированные режимы - Цисплатин/Карбоплатин+Этопозид.

**IIб** – 21 пациентка с III-IV стадией заболевания, высокого прогностического риска (более 7 баллов), получавших в первой линии противоопухолевой терапии комбинации: Цисплатин/Карбоплатин+Метотрексат+Дактиномицин+Винкристин.

**IIв** – 14 пациенток с III-IV стадией трофобластической болезни, высокого прогностического риска (более 7 баллов), в качестве второй линии получавших химиотерапию препаратами производными платины: Цисплатин/Карбоплатин+Метотрексат+Дактиномицин+Винкристин (используемые ранее платиновые режимы оказались не достаточно эффективными).

**III группа** (исторический контроль) – 31 пациентка с диагнозом трофобластическая болезнь, которые получали химиотерапию по схеме ЕМА-СО. В этой группе изучались больные с III-IV стадией заболевания, высокого



риска (более 7 баллов), лечение которым проводилось в онкологическом центре им. Н.Н.Блохина по стандартной схеме EMA-СО с 1980 по 2010 гг.

Исходная характеристика включенных в исследование пациенток основана на следующих показателях: возраст, исход предыдущей беременности (пузырный занос, роды, медицинское прерывание беременности, внематочная беременность), время до начала проведения химиотерапии после окончания беременности, распространенность опухолевого процесса (наличие опухоли в матке, метастазов в легкие, влагалище), наличие в анамнезе операции, проведенной до постановки диагноза трофобластической опухоли, стадия и группа риска по международным стандартам. Все пациентки из первой группы в исходе беременности имели пузырный занос (полный, неполный). Во второй группе пузырный занос был диагностирован на фоне беременности у 17 (33,3%) пациенток, трофобластическая опухоль после окончания беременности родами была выявлена у 24 (47,1%) больных, а после искусственного прерывания беременности – у 10 (19,6%).

В III группе (исторический контроль) у 13 (41,9%) пациенток трофобластическая болезнь развилась после искусственного прерывания беременности, у 6 (19,3%) - на фоне пузырного заноса, после родов – у 10 (32,3%) и 2 (6,4%) пациентки до постановки диагноза были прооперированы по поводу внематочной беременности. Временной интервал от завершения беременности до начала проведения противоопухолевого лечения во всех группах был от одного до четырех месяцев и только во II и III группах у 2-х пациенток составил 12 и более месяцев.

Пациенткам всех групп был проведен детальный анализ гинекологической и соматической патологии, менструальной и генеративной функции, включавший:

- Клинико-anamnestический анализ (при первичном обращении пациенток изучали акушерско-гинекологический анамнез, включая соматические и гинекологические заболевания, особенности менструальной функции, течение и исход предшествующей заболеванию беременности).

- Клинико-инструментальное обследование по специально разработанной нами исследовательской карте - гинекологическое исследование, определение в динамике хорионического гонадотропина (ХГЧ) в сыворотке крови, рентгенологическое исследование грудной клетки, ультразвуковое сканирование малого таза, пересмотр патоморфологического материала после хирургических вмешательств.

- Общеклинические методы (клинический и биохимический анализ крови, коагулограмма, ЭКГ), по показаниям – ультразвуковое исследование печени, почек, селезенки и поджелудочной железы.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программы статистической обработки, созданной на основе программы Microsoft Access. Дальнейшая обработка собранных данных выполнялась с помощью электронных таблиц Microsoft Excel, так и средствами Microsoft Access.

Для обеспечения возможности сопоставления и статистического анализа собранных исходных данных, все ключевые показатели, характеризующие эффективность исследуемых методов лечения, были представлены в порядковой шкале (например, "степень побочного эффекта") или дихотомической шкале (например, "есть эффект - нет эффекта").

Оценивая достоверность различий для данных, представленных в дихотомической шкале, использовался критерий Фишера (в форме углового преобразования Фишера). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$  (95%).

При анализе выживаемости пациентов использовался метод Каплана-Мейера.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Проведя исследование становления менструального цикла, нами было установлено, что у большинства пациенток возраст наступления менархе составил от 12 до 15 лет, при этом достоверных различий по группам пациенток не выявлено ( $p > 0,05$ ). Статистически значимой связи между возрастом наступления менархе и формами развития трофобластической болезни по данным нашего исследования не было выявлено.

Среди всех пациенток (177), обратившихся в онкологический центр им. Н.И.Блохина после хирургического удаления пузырного заноса, большая часть – 135 (76,3%) не требовала специфического лечения (химиотерапии) и наблюдались сначала у онкогинеколога, а в последующем — у акушера-гинеколога по месту жительства (проводился еженедельный контроль уровня ХГЧ до его нормализации).

В 42 (23,7%) наблюдениях, когда при еженедельном динамическом контроле уровень ХГЧ не снижался в течение 8 недель после вакуум-аспирации пузырного заноса или отмечался рост этого показателя, с помощью ультразвуковой томографии малого таза нами были выявлены патологические образования в полости матки или тека-лютеиновые кисты более 10 см в диаметре, а по результатам рентгеновского исследования легких – их метастатическое поражение (табл.1). Клиническими проявлениями наличия трофобластической опухоли у 10 (23,8%) из 42 пациенток были мажущие кровянистые выделения из половых путей.

Таблица 1.

Локализация опухолевого процесса  
после хирургического удаления пузырного заноса

Локализация опухолевого процесса	Количество наблюдений (n=42)	
	Абс.	Отн. (%)
Матка	21	50,0%
Матка+легкие	3	7,1%
Тека-лютеиновые кисты яичников	4	9,5%
Повышен только показатель ХГЧ (без первично-выявленного очага)	14	33,3%

Одной пациентке, 28 лет, по поводу профузного маточного кровотечения была выполнена лапаротомия, экстирпация матки без придатков. По данным гистологического исследования послеоперационного материала был диагностирован инвазивный пузырный занос. При динамическом наблюдении у данной пациентки нормализовался уровень ХГЧ, при последующих

обследованиях не получено данных о проявлении трофобластической болезни, проведение монокимиотерапии не потребовалось.

Нами впервые были систематизированы четкие, конкретные показания для проведения специфического противоопухолевого лечения пузырного заноса:

- повышенный уровень ХГЧ более 8 недель после эвакуации пузырного заноса;
- наличие опухолевого узла в матке и /или легких;
- наличие тека-лютеиновых кист яичников более 10 см в диаметре.

Большая часть пациенток, которым потребовалось проведение монокимиотерапии, получила лечение по схеме, рекомендованной ВОЗ: Метотрексат+Лейковорин (М+Л). Лечение проводилось до нормализации основного маркера заболевания (β-ХГЧ) в трех последовательных образцах. В процессе противоопухолевой терапии осуществлялся контроль токсичности режима (клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, ЭКГ).

Всего лечение по данному режиму получили 39 пациенток (еще трем пациенткам, в связи с распространенностью опухолевого процесса, лечение было начато сразу с полихимиотерапии). Общее количество курсов составило 203. Все пациентки получили от 4 до 8 курсов. Среднее число проведенных курсов химиотерапии - 5, при этом последние 2-3 курса были профилактическими. Продолжительность лечения для достижения полной маркерной ремиссии составила 2,5-3 месяца. Все пациентки излечены (100,0%).

Токсичность проведенной химиотерапии была выражена незначительно. Гематологическая токсичность не зафиксирована ни в одном из проведенных курсов. Стоматит легкой степени выраженности развился у 5 больных на 7 (3,4%) курсах; у 4 пациенток на 6 (2,9%) курсах – легкой степени конъюнктивит.

Лечение всех пациенток данной группы проводилось амбулаторно, так как препараты вводились в виде внутримышечных инъекций (один раз в сутки) и не требовали госпитализации больной на время проведения химиотерапии. При достижении нормализации уровня хорионического гонадотропина пациенткам этой группы был рекомендован прием комбинированных оральных

---

контрацептивов в течение 12 месяцев с целью предохранения от беременности (риск тератогенного эффекта химиотерапии) и восстановления нарушенной функции яичников.

После проведенного лечения у всех 39 (100%) пациенток восстановился нормальный менструальный цикл и 4 (2,2%) из них через год после окончания лечения имели беременность, которая у трех (1,7%) завершилась родами и у одной в связи с незаинтересованностью в беременности выполнен искусственный аборт (по данным гистологического исследования – беременность малого срока). На протяжении всей беременности женщины находились под наблюдением акушеров-гинекологов с еженедельным контролем уровня ХГЧ до 8-ой недели беременности и выполнением внепланового ультразвукового исследования органов малого таза на 8 неделе беременности для исключения развития патологического процесса в матке, проведением дважды пренатального скрининга. В последующие триместры ведение беременности было без особенностей и симптоматическая терапия зависела от сопутствующей соматической патологии матери. Роды завершились рождением здоровых доношенных детей на 38-40 неделе беременности – двух мальчиков (3840г и 3320г) и одной девочки (3650г). При обследовании плаценты патологических изменений выявлено не было. Послеродовый период протекал без особенностей.

Таким образом, по нашему мнению, уточнение показаний для проведения химиотерапии пациенткам, перенесшим пузырный занос, позволяют при правильной тактике ведения и лечения сохранить в последующем репродуктивную функцию пациентки.

В нашем исследовании было проведено исследование комбинированных режимов противоопухолевой терапии с препаратами платины у пациенток II группы, подгрупп IIa, IIб и IIв:

- Карбоплатин/Цисплатин+Этопозид (КЭ/ЦЭ) – при I-II стадии и низком риске резистентности (2 линия);

- Карбоплатин/Цисплатин + Метотрексат + Дактиномицин + Винкристин (КМДВ/ЦМДВ) – при III-IV стадии и высоком риске резистентности (1 и 2-я линии).

В III группе (исторический контроль) применялся режим: Этопозид+Метотрексат+Дактиномицин+Метотрексат+Циклофосфан+Винкристин (ЕМА-СО) – при III-IV стадии и высоком риске резистентности (1 и 2 линии).

Анализ представленных схем лечения был продиктован тем, что они использовались в онкологическом научном центре им. Н.Н.Блохина при лечении пациенток с диагнозом трофобластическая болезнь. Данные схемы показали положительные результаты, однако отсутствовали результаты об изучении эффективности и токсичности этих режимов, а также не было проведено сравнения с наиболее часто используемой при лечении трофобластических опухолей схемой ЕМА-СО.

Все вошедшие в исследование пациенты получали противоопухолевое лечение до нормализации уровня хорионического гонадотропина, затем еще 2-3 профилактических курса по аналогичной схеме.

Применение схемы ЦЭ/КЭ в качестве 2 линии пациенткам с I-II стадиями трофобластической опухоли при неэффективности терапии метотрексатом или развитии резистентности, показало хорошие результаты. При этом все 16 пациенток, которым проводилось лечение по представленным схемам, живы (100,0%). Суммарно было проведено 103 лечебных курса, в среднем каждая пациентка получила 6 курсов. Побочные токсические эффекты в наибольшем числе наблюдений были в пределах 1-2 степени выраженности (анемия, лейкопения), крайние степени токсичности возникали относительно редко.

Одной из задач нашей работы было проведение изучения и сравнения режимов лечения пациенток с трофобластической болезнью III-IV ст., высокого риска (7 баллов и более по шкале ВОЗ), которым в качестве 1 и 2 линии химиотерапии применяли комбинации с производными платины – КМДВ/ЦМДВ (основная группа), и пациенток, получившим химиотерапию по схеме ЕМА-СО (группа исторического контроля).

В основную группу было включено 35 пациенток. Общее количество курсов проведенной химиотерапии составило 213. В группу сравнения вошла 31 пациентка, суммарно проведено 243 курса химиотерапии по режиму ЕМА-СО. Эффективность сравниваемых режимов химиотерапии продемонстрирована на показателях полной регрессии и прогрессирования заболевания (табл. 2).

Таким образом, полной регрессии заболевания удалось достичь практически в одинаковом проценте случаев в сравниваемых группах (в 88,6% и 90,3% соответственно). Прогрессирование заболевания так же произошло с частотой 11,4% при лечении по схемам с производными платины и в 9,7% наблюдений – при лечении по схеме ЕМА-СО. Основываясь на полученных данных, можно сказать, что по эффективности сравниваемые режимы практически не отличаются между собой. Статистически значимых различий не обнаружено ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2.  
Сравнение эффективности режимов КМДВ/ЦМДВ и ЕМА-СО при лечении пациенток с трофобластическими опухолями III-IV ст., высокого риска

Результат лечения	Режимы полихимиотерапии			
	ЦМДВ/КМДВ (n=35)		ЕМА-СО (n=31)	
	Абс.	Отн. (%±m)	Абс.	Отн. (%±m)
Полная регрессия	31	88,6±10,5	28	90,3±10,4%*
Прогрессирование	4	11,4±10,5	3	9,7±10,4%*

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении режимов лечения.

Выживаемость в течение 3 лет наблюдения в сравниваемых группах приведена в таблице 3.

Таблица 3.

Выживаемость пациенток в зависимости от используемого режима химиотерапии

Результат лечения	Режимы полихимиотерапии			
	ЦМДВ/КМДВ (n=35)		ЕМА-СО (n=31)	
	Абс.	Отн. (%)	Абс.	Отн. (%)
Живы	31	88,6%	28	90,3%
Умерли	4	11,4%	3	9,7%

Нами установлено (рис.1), что выживаемость в группе пациенток, при лечении которых использовались производные платины, и в группе с применением режима ЕМА-СО находится в пределах одинаковых значений (88,6% и 90,3% соответственно).

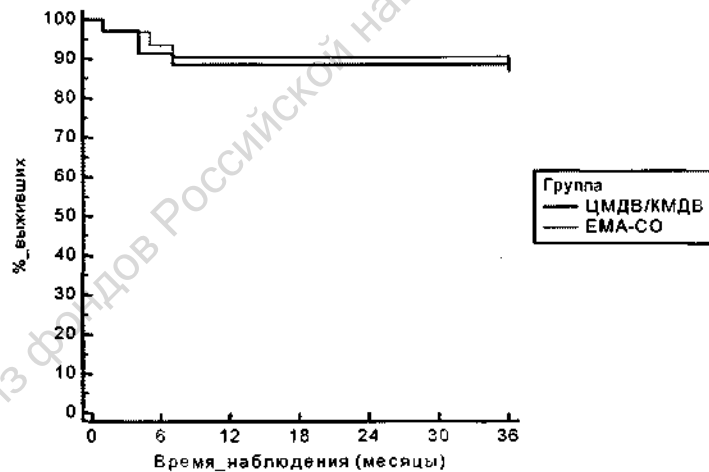


Рис.1. Выживаемость пациенток в зависимости от выбранного режима химиотерапии.

Наиболее значимые различия в сравниваемых группах пациенток были получены при изучении токсических влияний исследуемых режимов



химиотерапии. Было проведено изучение гематологической, биохимической и клинических проявлений токсичности.

Более выраженное токсическое влияние на показатели крови было выявлено в группе пациенток, которым проводилась специфическая терапия по схеме ЕМА-СО, в то время как при использовании платиновых режимов (КЦМДВ) токсичность выражена меньше (табл.4). Нами установлено, что анемия тяжелой степени достоверно чаще ( $p<0,05$ ) развивалась при проведении лечения по схеме ЕМА-СО - 31 (12,7%) из 243 курсов, чем при использовании производных платины - 18 (8,4%) из 213 курсов. Лейкопения 3 ст. была на 48 (22,5%) курсах при платиновых комбинациях и на 66 (27,2%) курсах при проведении терапии по схеме ЕМА-СО ( $p<0,05$ ). Развитие лейкопении 4 степени было зафиксировано на 14 (5,8%) из 243 курсов при использовании комбинации ЕМА-СО и ни на одном курсе с производными платины. Анализ частоты встречаемости лейкопении 4 степени не показал достоверных различий между сравниваемыми режимами.

Таблица 4.

Гематологическая токсичность в зависимости от используемого режима химиотерапии

Изучаемые показатели	Степень токсичности			
	1	2	3	4
	Абс. Отн.(%)	Абс. Отн.(%)	Абс. Отн.(%)	Абс. Отн.(%)
Режимы с производными платины (N=213 курсов)				
Анемия	67 (31,4%)	48 (22,5%)	18 (8,4%)	18 (8,4%)*
Лейкопения	46 (21,6%)	33 (15,5%)	48(22,5%) *	-
Нейтропения	23 (10,8%)	28 (13,1%)	21 (9,8%)	23 (10,8%)
Тромбоцитопения	70 (32,8%)	25 (11,7%)	6 (2,8%)	-
Режим ЕМА-СО (N=243 курса)				
Анемия	53 (21,8%)	95 (39,1%)	18 (7,4%)	31 (12,7%) *
Лейкопения	14 (5,8%)	77 (31,7%)	66 (27,2%) *	14 (5,8%)
Нейтропения	14 (5,8%)	42 (17,3%)	34 (13,9%)	67 (27,6%)
Тромбоцитопения	43 (17,7%)	-	38 (15,6%)	5 (2,1%)

Примечание:\* -  $p<0,05$  при сравнении режимов лечения.

Объединив частоту возникновения крайних степеней гематологической токсичности (4 ст.) в двух сравниваемых режимах, представляем диаграмму, из

которой видно, что токсичность режима ЕМА-СО значительно выше, чем при схеме с использованием производных платины (рис.2).

В связи с тем, что при проведении химиотерапии по схеме ЕМА-СО частота встречаемости крайних степеней токсичности достаточно высока, то начало очередного курса химиотерапии нередко откладывалось до улучшения показателей крови, на фоне которых было возможно дальнейшее продолжение лечения. Подобная отсрочка могла способствовать прогрессированию заболевания, поскольку при терапии злокачественных форм трофобластической болезни крайне важным является своевременное начало очередных курсов химиотерапии.

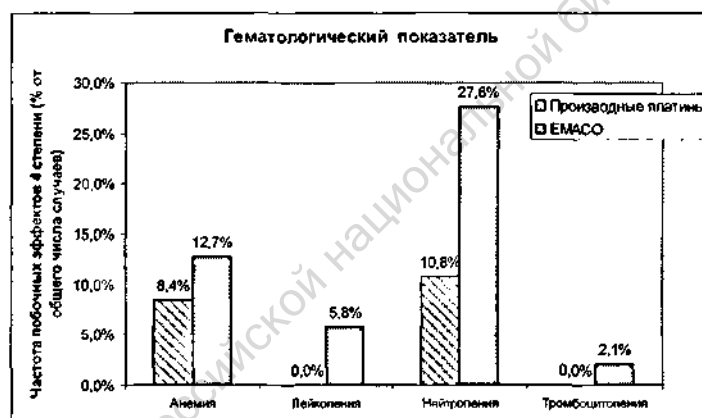


Рис. 2. Частота возникновения тяжелых побочных эффектов гематологической токсичности сравниваемых режимов ПХТ.

Изменения биохимических показателей крови в сравниваемых группах пациенток незначительно отличались друг от друга (рис. 3).

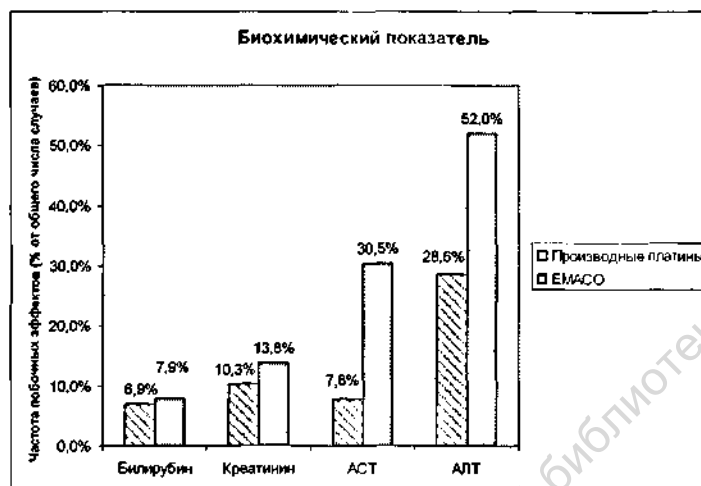


Рис. 3. Частота возникновения биохимической токсичности в сравниваемых группах (производные платины и ЕМА-СО).

В большинстве курсов у пациенток сравниваемых групп изменения по биохимическим показателям (АСТ, билирубин, креатинин) были в пределах I-II степеней токсичности. Третья степень токсичности по показателю АЛТ встречалась достоверно чаще в нашей работе при лечении пациенток по схеме ЕМА-СО - 9 (3,7%) курсов при сравнении с пациентками, лечение которым проводилось комбинированными режимами с производными платины - только на 1 курсе ( $p < 0,01$ ).

Клинические проявления токсичности проводимых режимов химиотерапии в виде тошноты и рвоты проявлялись в двух сравниваемых группах примерно в одинаковом числе курсов, однако несколько чаще у пациенток, которым лечение проводилось по схеме ЕМА-СО, статистически значимых различий между сравниваемыми группами не получено. Развитие стоматита различной степени выраженности чаще диагностировали у пациенток в группе ЕМА-СО по сравнению с основной группой ( $p < 0,01$ ), что обусловлено большими дозами метотрексата, побочным действием которого является отрицательное влияние на слизистую оболочку ротовой полости (рис.4).

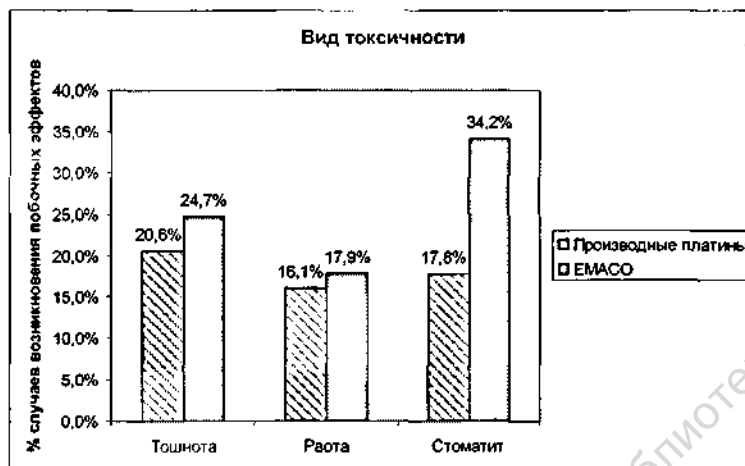


Рис. 4. Проявление негематологической токсичности в сравниваемых группах пациенток.

Полученные результаты лечения больных трофобластической опухолью свидетельствуют о том, что перспективными режимами полихимиотерапии распространенных форм заболевания являются комбинированные режимы с производными платины (ЦМДВ/КМДВ), что дает нам основание рекомендовать их для применения в практической работе онкологов. Кроме того, эти режимы могут служить резервом при возникновении резистентности опухоли к ранее проведенным в первой линии схемам химиотерапии, а так же применяться у больных с I и II стадиями трофобластической опухоли в качестве второй линии.

Дополнительным преимуществом изучаемых в исследовании режимов является их экономичность, заключающаяся в небольшом времени госпитализации пациенток с трофобластическими опухолями для проведения курса химиотерапии по схеме ЦМДВ/КМДВ (в среднем  $20,0 \pm 4,2$  дня), в то время как при режиме ЕМА-СО койко-день может достигать 30 и более дней.

Имеет значение при проведении химиотерапии и необходимое постоянное присутствие для наблюдения за пациенткой медицинского персонала во время внутривенного введения препаратов (например, длительная инфузия

метотрексата при проведении лечения по схеме ЕМА-СО). Все это учитывается при выборе схемы проводимого лечения.

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что при доброкачественной форме трофобластической болезни (пузырный занос) в большинстве случаев достаточно наблюдения пациентки у акушера-гинеколога с еженедельным контролем урона ХГЧ, а при наличии определенных разработанных нами показаний – проведения химиотерапии. Данным пациенткам на первом этапе проводится монокимиотерапия метотрексатом, затем, при сохранении признаков трофобластической опухоли и развитии резистентности – полихимиотерапия комбинированными режимами с производными платины. Применение комбинаций химиопрепаратов с использованием Карбоплатина или Цисплатина при лечении трофобластических опухолей показало одинаковую эффективность этих режимов по сравнению со стандартной схемой ЕМА-СО у данного контингента больных. Кроме того, они являются менее токсичными по сравнению с режимом ЕМА-СО, а так же не требуют длительной госпитализации, так как более просты в техническом исполнении медицинским персоналом, что позволяет их использовать в амбулаторных условиях онкологической сети.

## ВЫВОДЫ

1. После хирургического удаления пузырного заноса, большинству пациенток (76,3%) показано только динамическое наблюдение акушерами-гинекологами без проведения специфического лечения, необходимость которого определяет онкогинеколог.
2. Наблюдение и лечение пациенток, перенесших пузырный занос, онкогинекологами показано не более чем у 23,7% больных при наличии следующих критериев:
  - неснижаемый уровень ХГЧ или его рост после 8-недельного периода, прошедшего с момента удаления опухоли;

- появление патологических образований в полости матки и/или легких на любом этапе при еженедельном диспансерном наблюдении за больной на фоне неснижаемого или растущего уровня  $\beta$ -ХГЧ;
  - наличие тека-лютеиновых кист яичников более 10 см в диаметре
3. Комбинированная химиотерапия с включением Карбоплатина или Цисплатина является высокоэффективной и умеренно токсичной при лечении всех стадий трофобластических опухолей.
  4. При I-II стадиях трофобластической опухоли, резистентной к метотрексату, применение комбинации Цисплатин-Этопозид или Карбоплатин-Этопозид в качестве второй линии химиотерапии позволяет добиться 100% выживаемости.
  5. При трофобластических опухолях III-IV стадии высокого прогностического риска лекарственные комбинации Цисплатин-Метотрексат-Дактиномицин-Винкристин (ЦМДВ) или Карбоплатин-Метотрексат-Дактиномицин-Винкристин (КМДВ) используются в первой линии лечения и позволяют достичь 90,5% выживаемости.
  6. Эффективность режима комбинированной химиотерапии ЦМДВ/КМДВ у больных с трофобластической болезнью III-IV стадии, резистентных к первой линии бесплатиновой химиотерапии, составляет 85,7%.
  7. Сравнительный анализ режимов химиотерапии включающих производные платины (КМДВ/ЦМДВ) с бесплатиновыми режимами (ЕМА-СО) показал меньшую гематологическую, гастроинтестинальную и почечную токсичность первых по сравнению со вторыми, при одинаковой их эффективности и показателях трехлетней выживаемости, что позволяет рекомендовать режимы КМДВ/ЦМДВ для широкого клинического применения в амбулаторных условиях.

#### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентки после хирургического удаления пузырного заноса должны наблюдаться акушерами-гинекологами при условии еженедельного контроля показателя ХГЧ до его нормализации.

2. При повышении уровня ХГЧ в течение 8 недель после вакуум-аспирации пузырного заноса необходимо выполнить ультразвуковое исследование органов малого таза и рентгенографию органов грудной клетки, а так же направить пациентку к онкогинекологу для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения.

3. При злокачественных формах трофобластической болезни рекомендуется проведение противоопухолевой терапии комбинациями, включающими производные платины:

- Цисплатин/Карбоплатин+Этопозид – I-II стадия, низкий риск, 2 линия (резистентность к монокимнотерапии Метотрексатом)
- Цисплатин/Карбоплатин+Метотрексат+Дактиномицин+Винкристин – III-IV стадия, высокий риск (1 линия)
- Цисплатин/Карбоплатин+Метотрексат+Дактиномицин+Винкристин – III-IV стадия, высокий риск, 2 линия (при резистентности к бесплатиновым режимам, в том числе и ЕМА-СО).

#### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Маркина И.В., Толокнов Б.О., Манзюк Л.В., Махова Е.Е. Эффективность и токсичность цисплатина в химиотерапии больших трофобластической опухоли //Материалы XXXI итоговой конференции молодых ученых МГМСУ. - Москва. - 2009. - С. 219.
2. Толокнов Б.О., Мартышина Я.В., Махова Е.Е., Маркина И.В. Трофобластическая болезнь и беременность //Материалы Российской конференции по онкогинекологии. - Москва. - 2009.- С. 47.
3. Толокнов Б.О., Мартышина Я.А., Махова Е.Е., Маркина И.В. Беременность и роды у пациенток, перенесших трофобластическую болезнь //Материалы X Юбилейного всероссийского форума «Мать и Дитя». - Москва. - 2009. - С. 216-217.
4. Толокнов Б.О., Славина Е.Г., Кадагидзе З.Г., Махова Е.Е., Маркина И.В. Иммуный статус у пациенток с трофобластической болезнью //Опухоли женской репродуктивной системы. Маммология/онкогинекология - Москва. - 2009. - №1-2. - С. 63-67.
5. Толокнов Б.О., Мартышина Я.В., Махова Е.Е., Маркина И.В. Трофобластическая болезнь и беременность //Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. Материалы Российской конференции по онкогинекологии. - Москва. - 2009. - №2 - С. 90.
6. Лисаев Д.А., Толокнов Б.О., Махова Е.Е., Захарова Т.И., Маркина И.В. Особенности клиники, диагностики и лечения трофобластической опухоли плацентарного ложа //Опухоли женской репродуктивной системы. Маммология/онкогинекология. - Москва. - 2010. - №1. - С. 63-67.
7. Маркина И.В., Толокнов Б.О., Манзюк Л.В., Махова Е.Е. Современные принципы лечения больших трофобластической опухоли // Сборник научных трудов VI съезда онкологов и радиологов стран СНГ. - Душанбе.- 2010. - С. 263.
8. Маркина И.В., Толокнов Б.О., Манзюк Л.В., Махова Е.Е., Лисаев Д.А. Карбоплатин в лечении больших трофобластической опухоли // Материалы



XXXII Итоговой конференции молодых ученых МГМСУ. - Москва. - 2010. - С. 250.

9. Толокнов Б.О., Маркина И.В., Махова Е.Е., Мартышина Я.В., Лисаев Д.А. Репродуктивная функция пациенток, перенесших трофобластическую болезнь // Материалы XI Всероссийского форума «Мать и Дитя». - Москва. - 2010. - С. 240.

10. Маркина И.В., Толокнов Б.О., Манзюк Л.В., Махова Е.Е. Современная стратегия лечения трофобластических опухолей // Материалы Всероссийской научно-практической конференции "Современное состояние диагностики, лечения и реабилитации в онкогинекологии" с международным участием 2-3 сентября 2010г. - Санкт-Петербург. - 2010. - Стр.84.

11. Маркина И.В., Толокнов Б.О., Манзюк Л.В., Махова Е.Е., Кормош Н.Г. Препараты платины в лечении трофобластических опухолей // Опухоли женской репродуктивной системы. Маммология/онкогинекология. - Москва. - 2010. - №4. - С.112-117.

12. Чистяков С.С., Сельчук В.Ю., Гребенникова О.П., Манзюк Л.В., Паявиди Ю.Г., Титова Г.В., Толокнов Б.О., Юрьева Т.В., Платонова Е.В., Маркина И.В., Никушкина И.Н. Опухоли женской репродуктивной системы. // Учебное пособие, под ред. С.С.Чистякова. - М., Медицинское информационное агентство, 2011. - 221с.

13. Маркина И.В., Махова Е.Е., Толокнов Б.О., Сельчук В.Ю., Лисаев Д.А. Особенности ведения пациенток, перенесших пузырный занос. // Материалы XXIV Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». - Москва. - 2011. - Стр. 228-229.

---

Из фондов Российской национальной библиотеки

Отпечатано в РИО МГМСУ

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Заказ № 704. Тираж 100 экз.



2011A  
15605  
71-15804

Из фондов Российской национальной библиотеки