

¹ *Дагестанский центр
грудной хирургии
(Махачкала, Россия)*

² *НМИЦ онкологии
им. Н.Н.Блохина МЗ РФ
(Москва, Россия)*

³ *Дагестанский
государственный
медицинский университет
(Махачкала, Россия)*

ВРАЧЕБНЫЕ ОШИБКИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ

З.А. Гасанбекова¹, Л.А. Мещерякова², С.А. Алиев³, В.В. Кузнецов²

MEDICAL ERRORS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MALIGNANT TROPHOBLASTIC TUMORS

З.А. Гасанбекова¹

Онкогинеколог,
соискатель РОНЦ им. Н.Н. Блохина;
Россия, Дагестан, Махачкала, ул. Амедхана Султана, 12а,
Тел.: 8 (903) 498-80-94,
E-mail: gasanbekova73@mail.ru.

Л.А. Мещерякова²

Доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник гинекологического отделения,
Россия, Москва, Каширское шоссе, 23.

С.А. Алиев³

Доктор медицинских наук, профессор,
кафедра онкологии,
факультет повышения квалификации
и профессиональной переподготовки специалистов,
Россия, Дагестан, Махачкала, пр. Расула Гамзатова, 1.

В.В. Кузнецов²

Доктор медицинских наук, профессор,
гинекологическое отделение.

Z.A. Gasanbekova¹

Oncogynecologist,
Postgraduate Student of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center;
Dagestan Center for Breast Surgery,
Russia, Dagestan, Makhachkala, Amedbana Sultana str., 12a.
Phone: 8 (903) 498-80-94, E-mail: gasanbekova73@mail.ru.

L.A. Meshcheryakova²

Doctor of Medicine,
Senior Researcher of Gynecological Department,
Russia, Moscow, Kashirskoe Shosse, 23.

S.A. Aliev³

Doctor of Medicine, Professor,
Department of Oncology,
Faculty of Professional Development
and Professional Retraining of Specialists,
Dagestan State Medical University,
Russia, Dagestan, Makhachkala, Rasula Gamzatova pr., 1.

V.V. Kuznetsov²

Doctor of Medicine, Professor,
Gynecological Department.

Цель. В данной статье отражены результаты ретроспективного исследования, проведенного с целью экспертной оценки медицинских ошибок при злокачественных трофобластических опухолях, их прогнозирования и предупреждения.

Материал и методы. В основу работы положен ретроспективный анализ клинических данных 115 пациенток со злокачественными трофобластическими опухолями, прошедших диагностический и лечебный этапы в медицинских учреждениях регионов России в период с 1993 по 2014 гг. Исследование включало изучение частоты, структуры, а также причин диагностических и лечебно-тактических ошибок, допущенных врачами неспециализированных региональных клиник.

Результаты. Итогом ошибочной диагностики и тактики стали: частота метастазирования – 49 (43%) наблюдений, что в 2,3 раза выше метастазирования при своевременной диагностике; частота летальности – 16 (14%) наблюдений, что в 7 раз превысило летальность в специализированной клинике; резистентность опухоли к химиотерапии – 71 (62%) наблюдение, что в 5 раз выше резистентности при стандартном лечении; частота гистерэктомий – 55 (48%) наблюдений, что в 16 раз превышает частоту гистерэктомий в специализированной клинике.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют актуальность проведенного исследования и дают основание считать, что данное заболевание продолжает оставаться проблемой для всех звеньев практического здравоохранения и нуждается в оптимизации диагностики и лечения в медицинских учреждениях регионов.

Ключевые слова: трофобласт, опухоль, хориокарцинома, пузырный занос, хорионический гонадотропин, химиотерапия.

Aim. This article reflects the results of a retrospective study conducted with the purpose of expert evaluation of medical errors in malignant trophoblastic tumors, their prediction and prevention.

Material and methods. The work is based on a retrospective analysis of the clinical data of 115 patients with malignant trophoblastic tumors who underwent diagnostic and treatment stages in medical institutions in the regions of Russia between 1993 and 2014. The study included a study of the frequency, structure, as well as the causes of diagnostic and therapeutic – tactical errors committed by doctors of non-specialized regional clinics.

Results. The result of erroneous diagnostics and tactics became: the frequency of metastasis – 49 (43%) of observations, which is 2,3 times higher than metastasis with timely diagnosis; frequency of lethality – 16 (14%) of observations, which is 7 times higher than the lethality in a specialized clinic; tumor resistance to chemotherapy – 71 (62%) observation, which is 5 times higher than the resistance in standard treatment; the frequency of hysterectomies – 55 (48%), which is 16 times higher than the frequency of hysterectomies in a specialized clinic.

Conclusion. The results demonstrate the relevance of the study and give grounds to believe that this disease continues to be a problem for all parts of practical health care and needs to optimize diagnosis and treatment in medical institutions in the regions.

Keywords: trophoblastic, tumors, choriocarcinoma, bladder skeleton, chorionic gonadotropin, chemotherapy.

Введение

Среди новообразований женских половых органов злокачественные трофобластические опухоли (ЗТО) встречаются в 1% наблюдений. Это уникальные опухоли человека, характеризующиеся высокой злокачественностью, быстрым распространенным метастазированием и при этом – высокой частотой излечения с помощью противоопухолевой лекарственной терапии даже при наличии отдаленных метастазов [1]. Успехи, достигнутые в лечении больных с трофобластическими опухолями (ТО), являются примером будущего онкологии, так как уже сегодня принципиально решены актуальные проблемы диагностики и терапии этого заболевания [2]. Многолетний мировой опыт планирования лечения с учетом группы риска возникновения резистентности опухоли по шкале ВОЗ показал превосходные результаты стандартной химиотерапии (ХТ) 1 линии, позволяющей достичь высокой выживаемости больных (100% с низким риском и 90% и более больных с высоким риском) [1].

Вместе с тем на практике нередки такие явления, как запоздалая диагностика трофобластической опу-

холи, проведение неадекватной химиотерапии (ХТ), несоблюдение современных алгоритмов диагностики и мониторинга в процессе лечения, что способствует возникновению резистентных форм опухоли и гибели потенциально излечимых больных [2–9]. Все еще наблюдаются случаи, когда длительность латентного периода превышает 4 месяца, а продолжительность клинических симптомов – более 6 месяцев. В этих наблюдениях временные показатели становятся уже факторами риска и начинают оказывать свое отрицательное влияние на результаты проводимого лечения [2].

Имеющийся на сегодняшний день внушительный арсенал методов исследований более чем информативен для постановки диагноза ЗТО. Однако для своевременного использования возможностей данных методов со стороны врача необходимы онкологическая настороженность, тщательное изучение акушерско-гинекологического анамнеза пациентки, опыт в визуализации данной патологии и ведение диагностического поиска в соответствии с разработанными в РОНЦ им. Н.Н. Блохина и рекомендованными МЗ РФ стандартами [10].

Необходимо обратить внимание и на возможность проведения химиотерапии ЗТО онкологами других лечебных учреждений [11, 12]. Недостаток опыта ведения пациенток с ЗТО в различных клинических ситуациях, отсутствие алгоритмов лечения ЗТО, адаптированных к условиям региональных онкологических центров с учетом материально-технической базы, все это приводит к ошибочным действиям на этапе дебюта заболевания и, как правило, к необратимым последствиям, как для самой женщины, так и для общества в целом.

Статистика результатов лечения ЗТО в регионах нашей страны свидетельствует о колоссальном количестве диагностических и лечебно-тактических ошибок при данной патологии [8, 10, 11]. Катастрофические цифры инвалидизации пациенток, резистентности опухоли к химиотерапии, развившейся в результате ошибочной тактики и, как следствие, высокий уровень летальности при ЗТО в регионах нашей страны, демонстрируют приоритетность данного исследования.

Цель исследования

Оптимизировать диагностику и тактику лечения больных злокачественными трофобластическими опухолями в условиях регионов страны на основании анализа клинических ошибок.

Материал и методы

В основу работы положен ретроспективный анализ клинико-морфологических данных 115 пациенток со злокачественными трофобластическими опухолями. В исследование включены 47 пациенток, зарегистрированных и прошедших лечение в гинекологическом отделении республиканского онкологического диспансера (РОД) города Махачкалы в период с 1993 по 2014 гг. и 68 пациенток, подвергшихся нестандартному лечению в других лечебных учреждениях (в различных регионах России) и, впоследствии,

госпитализированных в гинекологическом отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1994 по 2014 гг.

I группа – 47 пациенток, подвергшихся лечению ЗТО в Республиканском онкологическом диспансере Дагестана (РОД). II группа – 68 больных, у которых обращению в РОНЦ предшествовали диагностические и тактические ошибки, допущенные клиницистами различных лечебных учреждений РФ. Возраст больных колебался от 16 до 57 лет. Исходом предшествующей беременности были: пузырный занос – у 47 (41%) больных, аборт – у 43 (37%) пациенток, роды – у 23 (20%), эктопической беременности – 2 (2%). Интервал от окончания беременности до появления признаков заболевания варьировал от 1 месяца до 15 лет. На основании полученных данных, по шкале факторов ВОЗ (2000), оценена степень риска развития резистентности опухоли. Пересмотрено стадирование заболевания в соответствии с критериями объединенной классификации трофобластических новообразований FIGO и ВОЗ (2000):

а) I группа (РОД): I стадия – 29 (69%) больных, II стадия – 6 (13%) больных, III стадия – 12 (26%) больных, IV стадия – не установлена;

б) II группа (РОНЦ): I стадия – 30 (44%) больных, II стадия – 1 (2%) больных, III стадия – 29 (43%) больных, IV стадия – 8 (12%).

Результаты

Первичное обследование и мониторинг в процессе и после лечения в региональных центрах не осуществлялись стандартно для всех пациенток. Проведенный анализ выявил низкий уровень контроля титра β -хорионического гонадотропина после эвакуации содержимого полости матки в результате развившегося пузырного заноса или аномальных беременностей.

Установлено, что определение титра хорионического гонадотропина осуществлялось еженедельно

Таблица 1.

Частота и структура ошибок I и II групп пациенток (n=115)

Этапы ошибок	Частота абс. %	Исход абс. (%)
Диагностические ошибки	5 (4)	<ul style="list-style-type: none"> • Излечены в регионах – 2 (40). • Излечены в другом центре – 3 (60). • Летальность – 0.
Тактические ошибки	49 (43)	<ul style="list-style-type: none"> • Излечены в регионах – 25 (51). • Излечены в другом центре – 18 (37). • Исчезли из под наблюдения – 2 (4). • Летальность – 4 (8).
Ошибки на обоих этапах (диагностические + тактические)	61 (53)	<ul style="list-style-type: none"> • Излечены в регионах – 5 (8). • Излечены в другом центре – 45 (74). • Исчезли из-под наблюдения – 3 (5). • Летальность – 8 (13).

(в соответствии со стандартом) только в 18% наблюдений, в 11% наблюдений – эпизодически, и в 55% наблюдений контроль титра β -ХГ не производился. Отсутствие динамического контроля титра β -ХГ привело к отсрочке постановки диагноза ЗТО и начала адекватного лечения у 76 (66%) пациенток, у 46 (40%) больных – сроком от 3 месяцев до 2-х лет.

Только в 52 (45%) наблюдениях зафиксирован исходный (до начала лечения) уровень основного маркера биологической активности трофобласта. В 37 (32%) наблюдениях ХГ не определен ни на одном этапе. В 78 (68%) наблюдениях мониторинг ХГ осуществлялся в ходе лечения и только в 56 (49%) наблюдениях соответствовал стандарту.

Ошибки диагностического характера, допущенные врачами региональных клиник, выявлены в 66 (57%) наблюдениях. В 5 (4%) наблюдениях они имели изолированный характер и в 61 (53%) наблюдении сочетались с лечебно-тактическими.

Из таблицы 1 следует, что наиболее часто встречаются комбинированные ошибки – 53%, включающие оба этапа оказания медицинской помощи больным. Данный факт свидетельствует о том, что диагностические ошибки влекут за собой ошибки лечебно-тактические, что формирует порочный круг. Только 8% пациенток из этой группы удалось излечить в региональных центрах. 74% излечены в специализированном учреждении. Обращает внимание, что в этой группе самый высокий уровень летальности – 13%. Судьба 5% пациенток неизвестна.

В настоящем исследовании также проведен анализ частоты и структуры ошибок, допущенных при интерпретации основных инструментальных методов исследований при ЗТО. Подобные ошибки имели место в 41 (36%) наблюдении. Из них рентгенологи-

ческие ошибки установлены в 11 (10%) наблюдениях, структура их представлена в таблице 2.

В 27 (25%) наблюдениях, то есть у каждой четвертой пациентки, оказался ошибочным ультразвуковой диагноз, представленный в таблице 3.

При анализе высокоточных методов исследований выявлено, что выполненная в 3 наблюдениях МР-томография головного мозга имеет ошибочные заключения. Обнаруженные очаги интерпретированы как гемангиома в 1 наблюдении и метастаз из невыявленного первичного очага в 2 наблюдениях. По поводу диагностических находок больным проведена трепанация черепа в 2 наблюдениях, что в результате привело к появлению новых метастазов и ухудшило клиническую ситуацию.

На базе центрального референсного учреждения, которым является патологоанатомическое отделение РОНЦ им. Н.Н. Блохина, произведен пересмотр гистологических препаратов 72 (63%) больных, полученных в региональных лабораториях. В результате выявлены грубые морфологические ошибки в 27 (38%) наблюдениях, классифицируемые как гиподиагностика – 17 (24%) наблюдений, и гипердиагностика – 10 (14%) наблюдений.

Во всех 17 (100%) наблюдениях морфологическая гиподиагностика привела к отсрочке постановки правильного клинического диагноза, и заболевание прогрессирувало.

Различные виды патологической беременности, остатки эмбриональной ткани, воспалительные процессы эндометрия ошибочно интерпретированы как ЗТО, то есть в этих наблюдениях имела место гипердиагностика, характеристика которой представлена в таблице 5.

Наглядность представленной таблицы очевидна. За злокачественную трофобластическую опухоль

Таблица 2.

Структура и частота рентгенологических ошибок (n=11)

Ошибочный диагноз	Частота абс. %	Тактика регионов, последствия
Пневмония	2 (18)	Антибактериальная терапия, отсрочка диагностики ЗТО от 3 до 5 месяцев, прогрессирование заболевания.
Рак легкого	2 (18)	Лобэктомия, пульмонэктомия. Прогрессирование заболевания. 1 пациентка умерла.
Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии	1 (9)	Терапия тромбоэмболии. Анамнез заболевания 16 лет.
Метастазы ЗТО в легких не обнаружены (гиподиагностика)	5 (45)	Неверное стадирование, неверная оценка риска резистентности. Резистентность к неадекватному режиму ХТ, прогрессирование заболевания.
Метастазы рака молочной железы	1 (9)	Комбинированная ХТ. Резистентность опухоли к неадекватному режиму ХТ. Исход летальный.

Таблица 3.

Структура и частота ошибочных ультразвуковых диагнозов (n=27)

Ошибочный диагноз	Частота абс. %	Тактика регионов. Последствия
Не обнаружены очаги ЗТО в матке	3 (11)	Наблюдение. Отсрочка постановки диагноза.
Трубная беременность	4 (15)	Хирургическая тактика. Отсрочка постановки диагноза ЗТО. Обнаружение новых метастазов, диссеминация процесса.
Рак печени	1 (4)	Хирургическое лечение. Прогрессирование заболевания.
Простой пузырный занос	4 (15)	Нет оценки риска резистентности. Неадекватные режимы ХТ. Прогрессирование заболевания.
Прогрессирующая шеечная беременность	1 (4)	Экстирпация матки. Появление метастазов в легких, параметриях.
Гиперплазия эндометрия	2 (7)	Гормонотерапия. Отсрочка постановки диагноза ЗТО.
Не обнаружены метастазы в печени, почках	3 (11)	Неверное стадирование, неверная оценка риска резистентности. Применение неадекватных режимов ХТ.
Не диагностирована ЗТО во время беременности	2 (7)	Пролонгирование беременности. Прогрессирование заболевания.
Плацентарный полип	2 (7)	Повторные выскабливания. Отсрочка постановки диагноза.
Миома матки	4 (15)	Хирургическое лечение. Появление новых метастазов. 1 пациентка умерла.
Рак почки	1 (4)	Хирургическое лечение. Диссеминация процесса. Пациентка умерла.

Таблица 4.

Частота и структура морфологической гиподиагностики (n=17)

Морфологическая ошибка	Частота абс. %	Тактика регионов абс.
Пузырный занос	6 (35)	<ul style="list-style-type: none"> • кесарево сечение – 1. • неадекватная ХТ – 3. • наблюдение – 2.
Децидуальная ткань	4 (24)	<ul style="list-style-type: none"> • наблюдение – 4.
Эндометрит с воспалением и инфильтрацией	2 (12)	<ul style="list-style-type: none"> • противовоспалительная терапия – 2.
Неразвивающаяся беременность	3 (18)	<ul style="list-style-type: none"> • кюретаж полости матки + наблюдение – 3.
Трубная беременность	2 (12)	<ul style="list-style-type: none"> • тубэктомия, наблюдение – 2.

Таблица 5.

Частота и структура морфологической гипердиагностики (n=10)

Истинный морфологический диагноз (пересмотр в РОНЦ)	Частота абс. %	Объем лечения, фертильность
Нарушенная трубная беременность	2 (20)	Операция + ХТ (5–6 курсов). Фертильность утрачена.
Частичный и полный пузырный занос	3 (30)	Операция + ХТ (6 курсов). Фертильность утрачена.
Остатки плодного яйца	1 (10)	Операция + ХТ (4 курса). Фертильность утрачена.
Наличие децидуальной ткани	2 (20)	Операция + ХТ (6 курсов). Фертильность утрачена.
Синцитиальный эндометрит	1 (10)	Операция + ХТ (5 курсов). Фертильность утрачена.
Гладкомышечная ткань с некрозом	1 (10)	Операция + ХТ (3 курса). Фертильность утрачена.

ошибочно приняты: варианты нарушенной и неправильно развивающейся беременности, а также – воспалительные процессы эндометрия.

Также выявлены ошибочные морфологические варианты злокачественных опухолей. К примеру, ЗТО интерпретировано как аденокарцинома тела матки –

1 наблюдение, низкодифференцированный рак почки – 1наблюдение. Морфологические варианты ЗТО – трофобластическая опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль – ошибочно приняты за хориокарциному в 3-х наблюдениях.

Таблица 6.

Классификация структуры и частоты диагностических ошибок при ЗТО

Структура	Частота (абс.)	%
Клинико-anamnestические	81	70
Морфологические	32	44
Ошибки при инструментальных методах исследований	41	36
Несоблюдение алгоритма диагностики ЗТО:		
• не определен титр ХГ;	76	66
• нет морфологического исследования биоптата после выскабливания полости матки;	26	30
• не выполнены все инструментальные методы исследований согласно показаниям.	63	55
Неверное стадирование	52	45
Неверная оценка или нет оценки риска резистентности	88	77

Таблица 7.

Ошибки клинического диагноза и их последствия

Ошибочный диагноз	Тактика регионов	Последствия для больной	Исход
Рак легкого	Лобэктомия легкого	Метастазы ЗТО в легком, в головном мозге. Резистентность опухоли к химиотерапии.	Летальный
	Пулumonэктомия	Метастазы в легком, в головном мозге.	Излечение
Рак почки	Нефрэктомия	Диссеминация процесса. Резистентность опухоли к химиотерапии.	Летальный
Метастаз из не выявленного первичного очага	Трепанация черепа	Появление новых метастазов.	Излечение
	Нефрэктомия	Множественные метастазы в легких, в печени.	Излечение
Трубная беременность	Тубэктомия	Появление метастазов в легких.	Излечение
Миома матки	Гистерэктомия	Комбинированная химиотерапия.	Излечение
	Консервативная «миомэктомия»	Диссеминация ЗТО. Резистентность опухоли.	Летальный
Пузырный занос	Нестандартная химиотерапия	Прогрессирование заболевания. Рецидивы.	Излечение
	Нестандартная химиотерапия	Рецидив через 2 года. Резистентность опухоли.	Летальный
	Гистерэктомия	Через 12 лет рецидив в культе влагалища, метастаз в стенке мочевого пузыря, легких. Резистентность опухоли.	Летальный
«Опухоль матки»	Гистерэктомия + нестандартная химиотерапия	Метастазы в легких, резистентная опухоль. Комбинированное лечение 24 месяца.	Летальный
Тромбоэмболия легочной артерии	Лечение в специализированной клинике	Анамнез составил 16 лет.	Излечение

Таким образом, в 32 (44%) наблюдениях имел место ошибочный морфологический диагноз. 63 (55%) пациенткам анализируемых групп не проведено полноценного инструментального обследования, что повлекло за собой неверное стадирование заболевания и заниженную оценку риска резистентности опухоли к химиотерапии, следовательно, ошибочную тактику лечения. Следует отметить, согласно ретроспективному анализу документации двух групп больных, стадирование ЗТО в 52 (45%) наблюдениях не соответствовало критериям объединенной классификации трофобластических новообразований FIGO и ВОЗ (2003), вследствие этого ошибочно. Оценка риска резистентности опухоли, являющаяся основным критерием выбора режима стандартной химиотерапии, не произведена или произведена неверно в 88 (77%) наблюдениях, что также во всех наблюдениях привело к неадекватной тактике. Структура диагностических ошибок, допущенных клиницистами различных медицинских учреждений, представлена в таблице 6.

Результатом многоэтапного диагностического поиска является постановка клинического диагноза, который оказался ошибочным в 57% наблюдений. В представленных наблюдениях неверными являлись заключения разных этапов диагностики (анамнестический, инструментальный, морфологический), что в результате сформировало ошибочный клинический диагноз и привело к неадекватной тактике ведения пациенток (наблюдение, хирургические вмешательства, пролонгирование беременности, гормонотерапия).

Наиболее значимые ошибки при постановке клинического диагноза в анализируемых группах представлены в таблице 7.

Лечебно-тактические ошибки

С диагностической и лечебной целью эвакуация содержимого полости матки осуществлена в 87 (76%) наблюдениях. Материал не направлен на гистологическое исследование в 26 (30%) наблюдениях. В 17 (15%) наблюдениях пренебрежение морфологическим исследованием привело к отсрочке постановки правильного диагноза сроком от 3 до 18 месяцев. Клиницисты избрали тактику ведения пациенток согласно ошибочно установленному диагнозу, что привело к рецидивам кровотечений и необходимости повторных выскабливаний в 32 (28%) наблюдениях, из них в 17 (53%) наблюдениях впоследствии отмечено появление новых отдаленных множественных метастазов.

В 47% наблюдений повторные выскабливания полости матки осложнились профузным кровотечением и/или угрозой перфорации матки, что явилось абсолютным показанием к гистерэктомии.

Результатом неоднократных интервенций в полость матки у 1/2 больных также явилось появление новых отдаленных метастазов. Количество курсов химиотерапии, необходимых для достижения стойкой

маркерной ремиссии, в данной группе больных возросло в среднем в 2 раза. В 1/4 наблюдений в результате резистентности опухоли возникла необходимость в альтернативных режимах химиотерапии.

На этапе лечения в региональных центрах хирургическая активность в обеих группах составила 72 (63%) наблюдения, гистерэктомии имели место в 55 (48%) наблюдениях. Операции, выполненные по поводу опухолевых очагов экстрагенитальных локализаций, а также аднексэктомии и тубэктомии, кесарево сечение составили 17 (15%) наблюдений. То есть 2/3 больных на этапе лечения в региональных лечебных учреждениях подверглись хирургическому вмешательству: две трети из них до начала стандартной химиотерапии. Половина пациенток лишились фертильности. Высокая хирургическая активность при ЗТО привела к прогрессированию заболевания в 72% наблюдений (2/3 больных), летальность при этом составила 11%. Резистентность к стандартным режимам ХТ 1 линии у пациенток после хирургического вмешательства отмечена в 9 (69%) наблюдениях.

Ошибки химиотерапии в лечении злокачественных трофобластических опухолей в региональных центрах составили 96% наблюдений. Нестандартная химиотерапия проводилась в 2 раза чаще, чем стандартная (68% и 32% соответственно). Вместе с тем проведение стандартной химиотерапии сопровождалось нарушением режима в виде неадекватности (редукции) доз, несоблюдением методики введения препаратов, удлинением интервалов между курсами в 88% наблюдений. Подобный подход позволил достичь ремиссии только у 32% пациенток в условиях регионов. В 62% наблюдений в результате резистентности опухоли к устаревшим или неадекватным «стандартным» режимам химиотерапии заболевание прогрессировало, в 6% установлен рецидив заболевания. В этих наблюдениях возникла необходимость лечения в специализированном учреждении. Итогом грубых ошибок химиотерапии в региональных центрах явился летальный исход 11% пациенток.

Ошибки, допущенные только на лечебном этапе, составили 43% наблюдений, а частота излечений ЗТО в регионах достигла всего 51%. При этом первым этапом лечения была необоснованно предпринята гистерэктомия у пациенток с локальным опухолевым очагом в матке. Необоснованные гистерэктомии привели к потере фертильности социально активных женщин. 37% больных для спасения жизни потребовалось лечение в специализированном центре. Летальность в этой группе больных составила 4%. Судьба еще 4% пациенток неизвестна.

Частота излечений в группе больных РОД (I группа) составила 68%, что значительно ниже результатов специализированных трофобластических центров – 98%. Потенциальная и реальная летальность в группе РОД достигла 32%, что в 16 раз выше летальности в специализированном центре (2%).

Согласно проведенному анализу II группы, на этапе лечения в региональных медицинских центрах в 90% наблюдений заболевание на фоне проводимой терапии прогрессировало, ремиссия ЗТО достигнута только в 10% наблюдений, которая впоследствии прервана рецидивом заболевания.

Ошибочный подход привел к возникновению катастрофических цифр резистентности опухоли к проводимой терапии во II группе больных – 87%, что в 7,3 раза выше развития резистентности к химиотерапии при стандартизованной тактике лечения в РОНЦ (общая резистентность у первичных больных составляет 12%).

Поздняя диагностика и нестандартная тактика лечения привели к возникновению существенного признака «точки катастрофы» – прогрессированию заболевания. Данный факт свидетельствует о том, что при выбранном подходе потенциальная летальность во II группе на этапе лечения в региональных клиниках достигает 100%. Для спасения жизни этих пациенток возникла необходимость госпитализации в специализированное по лечению трофобластических опухолей гинекологическое отделение РОНЦ им. Н.Н. Блохина. И лишь колоссальные усилия специалистов РОНЦ позволили вылечить 87% из них.

Результаты коррекции лечения в РОНЦ

63% пациенток анализируемых групп с прогрессированием заболевания выехали на лечение за пределы регионов, 68 (59%) госпитализированы в специализированное отделение РОНЦ. 78% больных на момент поступления в РОНЦ имели высокий риск резистентности опухоли и нуждались в комбинированной высокодозной химиотерапии в результате диагностических и лечебно-тактических ошибок, допущенных в региональных клиниках. Согласно анализу методов и результатов коррекции лечения II группы больных в гинекологическом отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина излечить удалось 100% больных с ЗТО низкого риска резистентности и лишь 83% высокого риска. При этом резистентность опухоли составила 24%, что в 2 раза выше таковой при своевременной диагностике и стандартизованном лечении. Необходимость в проведении альтернативных режимов ХТ возникла в 29% наблюдений, поисковых (экспериментальных) режимов – в 8%. В 11% наблюдений проведена смена от 3 до 8 режимов ХТ.

В 22% наблюдений госпитализация в РОНЦ, а значит, и адекватная стандартная химиотерапия проведены спустя 1 год после манифестации заболевания. В результате 1/3 из этих наблюдений завершились летальным исходом. Летальность в этой группе оказалась в 4,4 раза выше, чем в группе с анамнезом заболевания до 1 года.

Хирургическое лечение при резистентности опухолевых очагов к стандартным и альтернативным режимам химиотерапии выполнено в 21% наблюдений.

Необходимость в гистерэктомии возникла в 9%, что в 3 раза выше, чем в группе с изначально верной тактикой.

Летальный исход после коррекции лечения в группе РОНЦ (II группа) составил 13%, что в 6,5 раз выше летальности при стандартном лечении первичных больных ЗТО.

Только колоссальные усилия специалистов гинекологического, химиотерапевтического, радиологического, реанимационного отделений РОНЦ позволили вылечить 87% пациенток данной группы.

Обсуждение

«Хорошо лечит тот, кто хорошо диагностирует» – изречение целителей древности не потеряло своей актуальности и в настоящее время.

По данным Вишневской Е. (2008), только у половины больных с ТО при первом посещении врача диагноз устанавливается в первые 3 месяца правильно, у 38% – в сроки до 6 месяцев, и у 12% – от 6 месяцев до полутора лет [12]. В нашем исследовании выявлено, что поздняя диагностика имела место у 42% пациенток, у 32% – в сроке от 3 до 6 месяцев, и у 10% – в сроке от 6 месяцев до двух лет.

Наиболее частой отправной точкой для появления диагностической ошибки является погрешность сбора и/или неверная интерпретация анамнеза, а также недооценка его роли в диагностическом поиске. По мнению С.П. Боткина, «собираение фактов или исследование больного должно проводиться с известной руководящей идеей, без которой легко впасть в ошибки, недосмотры и, потеряв массу времени, прийти к ложным заключениям».

Согласно литературным источникам, при трофобластической опухоли, сопровождающейся таким симптомом, как кровянистые выделения из половых путей, ошибочно диагностируют: неполный аборт, маточное кровотечение, дисфункцию яичников, миому матки, плацентарный полип, эндометрит [12].

Проведенное нами исследование выявило, что самым частым ошибочным клинико-анамнестическим диагнозом при ЗТО являются дисфункциональные маточные кровотечения – 40%, на втором месте доброкачественный вариант трофобластической опухоли – пузырный занос 14%, почти с равной частотой ЗТО ошибочно принимают за нарушенную маточную беременность – 9%, трубную беременность – 6% и миому матки – 5%, неразвивающуюся беременность – 4%. Причина этого – неполное, поверхностное обследование, недостаточность опыта врачей в наблюдении за данной категорией больных и, конечно, предположение о наличии не онкологического заболевания, а наиболее часто встречающегося.

В данном исследовании не случайно уделяется большое внимание клинико-анамнестическому диагнозу, так как ошибка, допущенная на этом этапе (в анализируемых группах она составила 70%), влечет за собой ошибочный алгоритм всего диагностического

поиска, а значит и отсрочку постановки правильного диагноза.

Даже небольшое промедление с началом лечения способствует метастазированию [2]. По данным Allen S.D. et al. (2006), метастазы при ЗТО регистрируются в 19% наблюдений [13]. По результатам нашего анализа двух групп больных, постановке диагноза ЗТО, которой предшествовали разного рода диагностические ошибки, частота метастазирования составила 49%, что в 2,6 раза выше, чем в наблюдениях с ранней диагностикой.

Истоки ошибок диагностики ЗТО находятся в основном на первых этапах обращения больных при незнании врачом редких форм злокачественных опухолей и при отсутствии онкологической настороженности, что влечет игнорирование простых, доступных, но обязательных методов обследования, которым является β -ХГ. Но в какой клинической ситуации врач обязан включить в протокол обследований титр ХГЧ? Здесь на помощь приходит качественный сбор анамнестических сведений с акцентом на состояние, предшествовавшее развитию заболевания.

По данным Goldstein D.P. и Berkowits R.S. (2012), развитию ЗТО предшествуют: пузырный занос – в 50% случаев, аборт – в 25%, нормальная беременность и роды – 22,5%, эктопическая беременность – в 2,5% [14]. В проведенном нами исследовании ЗТО развилось после пузырного заноса в 41% наблюдений, явилось исходом абортов (артифициальных и самопроизвольных) в 37% наблюдений, родов – 20%, и эктопической беременности – в 2% наблюдений. Из приведенных данных следует, что вероятность возникновения ЗТО существует при любых патологических либо физиологических беременностях или родах.

По данным Бохмана (2002), роды, если они предшествовали хориокарциноме, утяжеляют течение заболевания. Так, среди умерших больных фактор риска «роды» был почти в 3 раза чаще, чем у излеченных (27,6% и 9,3%) [2]. Данные нашего исследования согласуются с представленными данными: среди умерших роды предшествовали развитию заболевания в 50%, и в 17% – среди излеченных, что также в 3 раза чаще.

Таким образом, врач первичного звена, акушер-гинеколог, должен помнить, что при патологически протекающем послеродовом периоде необходимо исключить ЗТО путем динамической оценки уровня ХГЧ в сыворотке крови пациенток, избегая инвазивных методов диагностики и лечения таких состояний.

Из вышеизложенного сделан вывод о том, что клинико-анамнестическая картина, характеризующаяся наличием ациклических кровянистых выделений из половых путей у женщин с беременностью в анамнезе, вне зависимости от исхода беременности, интервала после ее завершения и репродуктивной активности женщины, должна являться абсолютным показанием к определению титра ХГЧ в сыворотке крови на первых этапах диагностического поиска.

Повторное выскабливание полости матки, целесообразность которого до настоящего времени остается дискуссионной, по-прежнему частое явление. Григорова Т.М. (1985) отмечала прямую зависимость между частотой повторных выскабливаний матки и частотой метастазирования [15]. В нашем исследовании повторные выскабливания полости матки выполнялись в 32 (28%) наблюдениях, впоследствии в 17 (53%) из них отмечено появление отдаленных множественных метастазов.

Также спорным остается вопрос зависимости количества курсов ХТ от повторных выскабливаний. В исследовании, проведенном Trommel N.E. et al., группе пациентов без повторного выскабливания требовалось шесть курсов ХТ, в отличие от больных, получавших вторую процедуру и пять курсов ХТ для достижения ремиссии [16]. Согласно полученным нами данным, у 23 (72%) пациенток, подвергшихся повторным выскабливаниям, риск развития резистентности опухоли к химиотерапии соответствовал высокой оценке, и для достижения стойкой ремиссии в этих наблюдениях понадобилось от 6 до 12 курсов комбинированной химиотерапии (ЕМА-СО), а два наблюдения завершились летальным исходом. При низком риске резистентности понадобилось от 6 до 18 курсов химиотерапии для достижения стойкой ремиссии. В 25% наблюдений возникла необходимость в альтернативных режимах ХТ.

По данным Мещеряковой Л.А. (2014), повторные выскабливания полости матки могут привести к перфорации органа, кровотечению и необходимости выполнения гистерэктомии молодой женщине [17]. Проведенное нами исследование согласуется с этими данными, так как выявило возрастание необходимости хирургического лечения (гистерэктомии) в результате повторных интервенций в полость матки: в 47% наблюдений манипуляция осложнилась профузным кровотечением и/или угрозой перфорации матки, что явилось абсолютным показанием к операции.

Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что у половины больных результатом повторных выскабливаний полости матки явилось появление отдаленных метастазов. Количество курсов химиотерапии, необходимых для достижения стойкой маркерной ремиссии, возросло в среднем в 2 раза. В ¼ наблюдений в результате резистентности опухоли возникла необходимость в альтернативных режимах ХТ. Почти в половине наблюдений повторные интервенции в полость матки привели к гистерэктомии. Все выше изложенное свидетельствует о том, что выполнение повторных выскабливаний полости матки с целью морфологической верификации трофобластической опухоли является ошибочной тактикой и должно быть пересмотрено клиницистами первичного звена.

Согласно литературным источникам, информативность классического морфологического

исследования при ЗТО низка. В 30–40% случаев трофобластическая опухоль неправильно интерпретируется морфологами как плацентарный полип, децидуальная ткань, гиперплазия эндометрия или некроз слизистой [12].

Морфологическая гиподиагностика неизбежно приводит к запоздалой постановке диагноза ЗТО. Во всех наблюдениях морфологическая гиподиагностика привела к отсрочке постановки диагноза ЗТО, прогрессированию заболевания, усилению кровотечения из половых путей, необходимости повторных выскабливаний или гистерэктомий, появлению новых метастазов.

Наряду с гиподиагностикой, пересмотр гистологических препаратов в нашем исследовании выявил наличие грубых морфологических ошибок, классифицируемых как гипердиагностика. Общепринято, что в онкологической практике гипердиагностика не является ошибкой, но проведенное исследование подвергает сомнению данную установку. Морфологическая гипердиагностика и, как результат, ошибочный клинический диагноз, повлекли не только необоснованные хирургические вмешательства с выполнением гистерэктомии молодым пациенткам, но и необоснованное проведение комбинированной химиотерапии потенциально здоровым женщинам. Если посмотреть на проблему только с точки зрения гипердиагностики и «перелечивания» ошибочно установленной трофобластической опухоли, то пострадавшие женщины и не подозревают, что стали жертвами. На самом деле, побочные эффекты, как физические, так и психологические значительно ухудшили качество и уменьшили продолжительность их жизни.

Таким образом, в проведенном исследовании установлено 44% ошибочных гистологических заключений, допущенных морфологами в региональных лабораториях. Данный факт свидетельствует о низкой квалификации и недостаточности опыта специалистов-морфологов регионов в верификации данной патологии.

Предвзятость и односторонность клинического мышления, имеющие место при сборе анамнеза, зачастую сохранялись и при изучении объективных симптомов, и при проведении лабораторно-инструментальных методов исследования. Углубленная диагностика с применением специальных методов исследований (УЗИ, рентген легких, КТ, МРТ, морфологическое исследование) в условиях регионов позволила сократить частоту ошибочного диагноза лишь на 13%. Причиной такого количества ошибочных заключений послужили в первую очередь весьма скромный опыт рентгенологов и врачей ультразвукового исследования регионов в диагностике ЗТО, отсутствие преемственности между специалистами в процессе ведения диагностического поиска, а также недостаточная техническая оснащенность региональных медицинских центров.

По данным Мещеряковой Л.А. (2016), из 345 больных, подвергшихся лечению РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 1996 по 2013 гг., в 28% наблюдений до госпитализации предшествовали различные диагностические ошибки [11]. Проведенный нами анализ клинического материала выявил частоту диагностических ошибок, допущенных врачами региональных клиник, а значит и задержку постановки диагноза ЗТО, равную 57% наблюдений, что в 2 раза превышает предыдущие данные. Вместе с тем, в рамках одного наблюдения на различных этапах постановки диагноза отмечено сочетание двух и более диагностических ошибок. При этом задержка в диагностике охватывает временной интервал от 2-х месяцев до 2-х лет. В этих наблюдениях отдаленные метастазы (не включая метастазы в легких) имели место в 27% наблюдений, общая частота метастазирования составила 49 (43%), что в 2,3 раза выше метастазирования при своевременной диагностике. Таким образом, задержка в диагностике ЗТО приводит к появлению отдаленных метастазов и ухудшению прогноза заболевания в 1/3 наблюдений.

Вопрос хирургического лечения ЗТО до начала стандартной терапии освещен в публикациях Мещеряковой Л.А. (2012): к моменту обращения в РОНЦ у 71% ранее оперированных больных диагностирована диссеминация опухоли (II, III, IV стадия). В группе больных, не подвергавшихся ранее хирургическим вмешательствам, диссеминированный процесс выявлен лишь в 27% наблюдений [18]. С помощью одной только операции редко удается достичь излечения больных. При метастазах это удается лишь в 2% случаев, а при локализации опухоли только в матке число подобных больных увеличивается до 40% [2].

В проведенном нами исследовании применение комбинированного лечения при ЗТО, включающего хирургическое вмешательство (гистерэктомию) первым этапом, позволило излечить в региональных центрах только 24% пациенток, из которых 88% имели локализованный первичный очаг в матке. Три (4%) пациентки исчезли из-под наблюдения с прогрессированием. В остальных 72% наблюдений результатом хирургического вмешательства (как гистерэктомий, так и операций на других органах) до начала адекватной стандартной химиотерапии явилось прогрессирование заболевания, появление новых метастазов и диссеминация процесса. 61% пациенток из группы оперированных на первом этапе лечения удалось излечить только в специализированном отделении РОНЦ. 7 пациенток излечить не удалось даже с помощью современных высокоспециализированных методов. Одна пациентка умерла, не выезжая за пределы региона. Таким образом, более половины больных анализируемых групп на этапе лечения в региональных лечебных учреждениях подверглись хирургическому вмешательству, 2/3 из них до начала стандартной химиотерапии, половина из них лишились фертильности. Частота гистерэктомий составила

48%, что в 16 раз превышает частоту гистерэктомий в специализированной клинике (3%, по данным Мещеряковой Л.А. 2005 [7]). Высокая хирургическая активность при ЗТО привела к прогрессированию заболевания в 72% наблюдений (2/3 больных), летальность при этом составила 11%.

Отдельные авторы сообщают, что гистерэктомия, в качестве первого этапа лечения, сокращает сроки госпитализации и количество курсов ХТ как у больных с неметастатической, так и с метастатической формой заболевания [19]. По данным Бохмана Я.В. (2002), необходимость проведения химиотерапии в последующем увеличивается в 2,5 раза у больных, подвергшихся на первом этапе лечения гистерэктомии [2].

В нашем исследовании больным, подвергшимся хирургическому вмешательству до начала стандартной терапии, потребовалось от 2 до 5 курсов химиотерапии для достижения ремиссии при первой стадии, при метастатическом варианте ЗТО – от 3 до 15 курсов, из них в 2/3 наблюдений потребовалось 4 и более курсов ХТ для достижения ремиссии. Данный факт также свидетельствует о том, что выполнение хирургического вмешательства до начала стандартной ХТ увеличивает курсовую продолжительность химиотерапии как при локализованной форме ЗТО, так и при метастатическом ее варианте.

Резистентность к стандартным режимам ХТ 1 линии у пациенток после хирургического вмешательства отмечена в 9 (69%) наблюдениях. Следовательно, хирургическое лечение не только отодвигает сроки начала стандартной ХТ, но и ассоциируется с резистентностью опухоли.

Проведенный анализ наглядно продемонстрировал ошибочную тактику в разделе хирургического лечения ЗТО в региональных медицинских центрах с проявлением хирургической активности и хирургической агрессии, особенно в отношении пациенток репродуктивного возраста. Причиной этого явились: ошибочные клинические диагнозы, проведение неадекватных режимов химиотерапии, повторные выскабливания полости матки и глубокое заблуждение клиницистов, не имеющих опыта лечения ЗТО, в том, что при любом объеме маточного кровотечения необходима гистерэктомия. В практику региональных центров до сих пор не внедрены высококвалифицированные органосохраняющие операции, позволяющие не только излечить химиорезистентные формы ЗТО, но и сохранить женщинам репродуктивное здоровье.

Лечебно-методические ошибки в лекарственной терапии, как самостоятельного метода, связаны с применением малоэффективных противоопухолевых препаратов, а также с нарушением методики и режима их введения [20], что в нашем исследовании обусловлено невысоким уровнем подготовки врачей, отсутствием необходимого клинического опыта лечения ЗТО.

По данным Yang J. et al., наиболее частыми причинами возникновения резистентности при ЗТО считаются: неадекватное планирование химиотерапии 1 линии, нарушение режима стандартной химиотерапии (уменьшение дозы препаратов, увеличение интервалов между курсами, необоснованное сокращение продолжительности химиотерапии), необоснованная смена режимов химиотерапии, отказ от профилактических курсов химиотерапии и редко – биологические особенности опухоли [6]. Главной причиной резистентности по-прежнему остается нестандартная химиотерапия 1 линии [21].

По данным Мещеряковой Л.А. (2005), в ретроспективной группе больных, пролеченных в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1982 г. по март 1996 г. (до внедрения стандартного лечения в практику РОНЦ), выживаемость при низком риске резистентности составила 91%, частота резистентности – 34%, частота гистерэктомий – 45%; при высоком риске – выживаемость составила 55%, частота резистентности – 62%. Внедрение в клиническую практику РОНЦ современных режимов химиотерапии впервые позволило достичь 100% излечения больных с низким риском резистентности I–III стадией болезни только с помощью лекарственной терапии и излечения 92% больных с высоким риском резистентности ЗТО [7].

По результатам нашего исследования, ошибки химиотерапии в лечении ЗТО в региональных центрах составили 96% наблюдений. Нестандартная химиотерапия позволила излечить только 32% пациенток в условиях регионов. В 62% наблюдений в результате резистентности опухоли к устаревшим или неадекватным «стандартным» режимам химиотерапии заболевание прогрессировало, в 6% установлен рецидив заболевания. В этих наблюдениях возникла необходимость лечения в специализированном учреждении. Итогом грубых ошибок химиотерапии в региональных центрах явилась гибель 11% пациенток.

Таким образом, можно констатировать, что уровень диагностики и лечения ЗТО в регионах РФ сегодня отстает на 25 лет от современных стандартов.

Согласно литературным источникам, опыт применения стандартных режимов химиотерапии в специализированных трофобластических центрах продемонстрировал частоту резистентности опухоли не более 15% даже при наличии отдаленных метастазов [1, 22–25]. Частота резистентности опухоли к нестандартным (устаревшим) режимам и неадекватным «стандартным» режимам химиотерапии, применявшимся для лечения ЗТО в региональных центрах, составила 62%, что в 4 раза выше резистентности при стандартной тактике лечения.

Заключение

Проведенный ретроспективный анализ выявил серьезные недостатки в организации медицинской помощи в регионах, низкий уровень диагностики

на догоспитальном этапе, а в ряде наблюдений и в стационарах, в том числе хирургических, высокую частоту морфологических ошибок такой агрессивной опухоли как ЗТО. Это дает основание считать, что данное заболевание продолжает оставаться проблемой для всех звеньев практического здравоохранения и нуждается в оптимизации диагностики и лечения в медицинских учреждениях регионов. Лечебно-тактические ошибки чаще встречаются в наблюдениях, когда больные с ЗТО получают лечение не в специализированных онкологических стационарах, а в гинекологических отделениях. В результате нередко осуществляются неадекватные, необоснованные операции, нарушаются основные принципы лечения. Также ошибки лечебного этапа (хирургические вмешательства, устаревшие режимы химиотерапии, неадекватность режима стандартной химиотерапии) нередки в учреждениях онкологического профиля. Это неизбежно сказывается на

результатах лечения, социальных и финансовых потерях.

При этом, несмотря на успехи современной онкологии в лечении ЗТО, даже специализированные трофобластические центры не в силах достичь высоких результатов излечения и сохранения фертильности у пациенток с прогрессированием заболевания, возникшим в результате поздней диагностики и неадекватного лечения устаревшими методами.

Все изложенное свидетельствует о необходимости повышения профессиональной подготовки гинекологов и онкологов, внедрения последних достижений и стандартизированных алгоритмов диагностики и лечения трофобластических опухолей в медицинскую практику регионов.

Представленные результаты анализа четко демонстрируют острую необходимость создания региональных трофобластических центров в регионах высокой рождаемости, каким является Республика Дагестан.

Список литературы

1. Мещерякова Л.А. Стандартное лечение трофобластической болезни // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 3. – С. 160–170.
2. Бохман Я.В. Трофобластические опухоли // Руководство по онкогинекологии. 2009.
3. Шалеканов К.К. Факторы прогноза у больных хориокарциномой матки: автореф. дисс. канд. мед. наук. – М., 1990; 111.
4. Чекалова М.А. Ультразвуковая диагностика злокачественных заболеваний тела матки: автореф. дисс. д-ра. мед. наук. – М., 1999.
5. Jones W. Treatment of high-risk gestational trophoblastic disease. VII World Congr. on GTD. Hong Kong. – 1994. – Vol. 33. – № 11.
6. Yang J., Xiang X., Wan X., Yang X. Recurrent gestational trophoblastic tumor: management and risk factors for recurrence // Gynecol Oncol. – 2006. – Vol. 103, № 2. – P. 587–590.
7. Мещерякова Л.А. Злокачественные трофобластические опухоли: современная диагностика, лечение и прогноз: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Москва, 2005.
8. Мещерякова Л.А., Козаченко В.П., Чекалова М.А. с соавт. Трофобластическая болезнь: ошибки в диагностике и прогноз // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 4. – С. 50–55.
9. Ngan S., Seckl M.J. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update // Curr. Opin. Oncol. – 2007. – Vol. 19, № 5. – P.486–491.
10. Гасанбекова З.А., Алиев С.А., Мещерякова Л.А., Кузнецов В.В. Диагностика и лечение злокачественной трофобластической опухоли: ошибки, опасности, осложнения (обзор литературы) // Современная онкология. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 35–41.
11. Мещерякова Л.А., Козаченко В.П., Кузнецов В.В. Трофобластическая болезнь // Клиническая онкогинекология. – 2016. – С. 324–367.
12. Вишневская Е.Е. Трофобластические опухоли // МедВестник 2008. [Электронный ресурс] – URL: http://www.medvestnik.by/ru/sovremennii_podxod/view/trofoblasticheskie-opuholi-5353-2008/.
13. Alen C.D., Lim A.K., Secki M.J. et al. Radiology of gestational trophoblastic neoplasia // Clinical Radiology. – 2006. – Vol. 61, № 4. – P. 301–313.
14. Goldstein D.P., Berkowitz R.S. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. // Hematol Oncol Clin North Am. – 2012. – Vol. 26, № 1. – P. 111–31.
15. Григорова Т.М. Трофобластическая болезнь // М.: «Медицина». – 1985. – С. 156.
16. Trommel N.E., Massuger L.F. et al. The curative effect of a second curettage in persistent trofoblastik disease: A retrospective cohort survey // Gynecol Oncol. – 2005. – № 99. – P. 6–13.
17. Мещерякова Л.А. Трофобластическая болезнь. // Опухоли женской репродуктивной системы – 2014. – № 4. – С. 75–82.
18. Мещерякова Л.А., Кузнецов В.В., Козаченко В.П. Тезисы II Конференции Общества специалистов онкологов по опухолям органов репродуктивной системы. 2012: 46.
19. Suzuka K., Matsui H., Iitsuka Y. et al. Adjuvant hysterectomy in low-risk gestational trophoblastic disease // Obstet Gyntcol. – 2001. – Vol. 97. – № 431–434.
20. Чисов И.И., Трахтенберг А.Х. Ошибки в клинической онкологии // «ГЭОТАР-Медиа». – 2009. – С. 10–27.

21. Мещеряков А.А. Лечение резистентных трофобластических опухолей // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 3. – С. 171–178.
22. Lurain J.R., Schink J.C. Importance of salvage therapy in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia // J Reprod Med. – 2012. – Vol. 57, № 5–6. – P. 212–24.
23. Lurain J.R., Schink J.C., Nejad B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia // Gynecol Oncol. – 2005. – Vol. 97. – P. 618–623.
24. Piura E., Piura B. Brain metastases from gestational trophoblastic neoplasia: review of pertinent literature // Eur J Gynecol Oncol – 2014. – Vol. 35. – P. 359–367.
25. Ngan H.Y., Koborn E.I., Kole L.A. Trophoblastic disease // International Journal of Gynecology and Obstetrics. – 2012. – P. 130–136.

References

1. Meshcheryakova L.A. Standard treatment of trophoblastic disease. Prakticheskaya onkologiya. 2008; 9(3): 160-170. (In Russ).
2. Bokhman Ya.V. Trophoblastic tumors. Rukovodstvo po onkoginekologii. 2009. (In Russ).
3. Shalekanov K.K. Factors of prognosis in patients with uterine choriocarcinoma: abstract. diss. cand. of med. Moscow, 1990; 111. (In Russ).
4. Chekalova M.A. Ultrasound diagnosis of malignant diseases of the body of the uterus: abstract. diss. cand. of med. Moscow, 1999. (In Russ).
5. Jones W. Treatment of high-risk gestational trophoblastic disease. VII World Congr. on GTD. Hong Kong 6–9 Nov. 1994; 33.
6. Yang J., Xiang Y., Wan X., Yang X. Recurrent gestational trophoblastic tumor: management and risk factors for recurrence. Gynecol Oncol. 2006; 103(2): 587-590.
7. Meshcheryakova L.A. Malignant trophoblastic tumors: modern diagnostics, treatment and prognosis: abstract. diss. cand. of med. Moscow, 2005. (In Russ).
8. Meshcheryakova L.A., Kozachenko V.P., Chekalova M.A. et al. Trophoblastic disease: errors in diagnosis and prognosis. Akusherstvo i ginekologiya. 2004; 4: 50-55. (In Russ).
9. Ngan S., Seckl M.J. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. Curr Opin. Oncol. 2007; 19(5): 486-491.
10. Gasanbekova Z.A., Aliyev S.A., Meshcheryakova L.A., Kuznetsov V.V. Diagnosis and treatment of malignant trophoblastic tumors: errors, dangers, complications (literature review). Sovremennaya onkologiya. 2017; 19(3): 35-41. (In Russ).
11. Meshcheryakova L.A., Kozachenko V.P., Kuznetsov V.V. Trophoblastic disease. Klinicheskaya onkoginekologiya. 2016: 324-367.
12. Vishnevskaya Ye.Ye. Trophoblastic Tumors. MedVestnik. 2008. Available at: http://www.medvestnik.by/ru/sovremennii_podxod/view/trofoblasticheskie-opuholi-5353-2008/. (In Russ).
13. Alen C.D., Lim A.K., Secki M.J. et al. Radiology of gestational trophoblastic neoplasia. Clinical Radiology. 2006; 61(4): 301-313.
14. Goldstein D.P., Berkowitz R.S. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. Hematol Oncol Clin North Am. 2012; 26(1): 111-31.
15. Grigorova T.M. Trophoblastic disease. Moscow, Meditsina, 1985: 156. (In Russ).
16. Trommel N.E., Massuger L.F. et al. The curative effect of a second curettage in persistent trofoblastik disease: A retrospective cohort survey. Gynecol Oncol. 2005; 99: 6-13.
17. Meshcheryakova L.A. Trophoblastic disease. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy. 2014; 4: 75-82. (In Russ).
18. Meshcheryakova L.A., Kuznetsov V.V., Kozachenko V.P. Abstracts of the 2nd Conference of the Society of Oncologists on Tumors of the Reproductive System. 2012; 46. (In Russ).
19. Suzuka K., Matsui H., Litsuka Y. et al. Adjuvant hysterectomy in low-risk gestational trophoblastic disease. Obstet Gynecol. 2001; 97: 431-434.
20. Chisov I.I., Trakhtenberg A.H. Errors in clinical oncology. GEOTAR-Media, 2009; 10-27. (In Russ).
21. Meshcheryakov A.A. Treatment of resistant trophoblastic tumors. Prakticheskaya onkologiya. 2008; 9(3): 171-178. (In Russ).
22. Lurain J.R., Schink J.C. Importance of salvage therapy in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. J Reprod. Med. 2012; 57(5-6): 212-24.
23. Lurain J.R., Schink J.C., Nejad B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. Gynecol Oncol. 2005; 97: 618-623.
24. Piura E., Piura B. Brain metastases from gestational trophoblastic neoplasia: review of pertinent literature. Eur. J. Gynecol. Oncol. 2014; 35: 359-367.
25. Ngan H.Y., Koborn E.I., Kole L.A. Trophoblastic disease. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2012; 130-136.