

На правах рукописи

ГАСАНБЕКОВА ЗАРЕМА АБДУЛМЕДЖИДОВНА

**ОШИБКИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Мещерякова Людмила Александровна

Официальные оппоненты:

Толокнов Борис Олегович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Урманчеева Адилля Феттеховна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «26» сентября 2019 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2019 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Среди злокачественных опухолей женской репродуктивной системы трофобластические опухоли встречаются в 1% наблюдений. Редкость заболевания побудила специалистов онкогинекологов всего мира к созданию специализированных трофобластических центров, где данная патология изучалась на протяжении многих десятилетий. За эти годы на базе центров разработаны и внедрены в практику стандартизированные алгоритмы диагностики и лечения злокачественных трофобластических опухолей (ЗТО), что позволило достичь значительных успехов в данном разделе онкологии. В нашей стране единственным центром по оптимизации диагностики и лечения трофобластических опухолей (ТО) является отделение комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, где результаты лечения данной категории больных сопоставимы с результатами мировых трофобластических центров.

Успехи, достигнутые в лечении больных с трофобластическими опухолями, являются примером будущего онкологии, так как уже сегодня принципиально решены актуальные проблемы диагностики и терапии этого заболевания (Бохман Я.В. 2002).

Однако многие вопросы оказания помощи больным ЗТО в регионах нашей страны остались нерешенными, что приводит к высокой частоте инвалидизации молодых социально активных женщин и высокой частоте летальности от потенциально излечимой болезни. Картина сложившейся ситуации особенно наглядна в регионах с высокой фертильностью.

Прежде всего это относится к своевременной диагностике заболевания. Ранняя диагностика трофобластических опухолей затруднена из-за совокупности факторов, лежащих в основе врачебных ошибок, возникающих в процессе диагностического поиска.

Только у половины больных 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 (Вишневская Е.Е. 2008). В связи с этим назрела острая необходимость в тщательном разборе структуры и причин диагностических ошибок с целью их профилактики.

Немало проблем и ошибок в региональных медицинских центрах возникает на лечебно-тактическом этапе, что неизбежно приводит к отсрочке начала стандартной химиотерапии, прогрессированию процесса и возникновению резистентности опухоли к адекватной химиотерапии. В нашей стране большая часть больных с резистентной ТО жертвы неправильного начала лечения. Именно эти пациентки имеют наиболее неблагоприятный прогноз заболевания (Мещерякова Л.А., 2005; Ngan S. et al., 2007).

Во многих регионах нашей страны в стационарах онкологического профиля опыт врачей в лечении ЗТО весьма скромный, что сопряжено с допущением ряда лечебно-тактических ошибок. Итогом подобного подхода является возникновение диссеминированной формы заболевания и необходимости лечения пациенток за пределами региона в специализированном центре. Вместе с тем данные специализированного центра свидетельствуют о том, что до обращения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России у каждой третьей больной первичный диагноз был ошибочным, каждой четвертой пациентке ранее проводилась нестандартная химиотерапия в других лечебных учреждениях, каждая пятая больная подверглась каким-либо хирургическим вмешательствам, в том числе и гистерэктомии, в репродуктивном возрасте. Предварительный анализ показал, что прогноз больных, подвергшихся нестандартному лечению до обращения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, оказался крайне неблагоприятным (Мещерякова Л.А. и соавт., 2004, 2012).

Большинство работ, посвященных трофобластическим опухолям, освещают современные успехи в диагностике и лечении, молекулярно-биологические аспекты заболевания, разработку терапевтических мишеней. Но чрезвычайно малое количество публикаций отражают врачебные ошибки, допущенные на различных этапах оказания медицинской помощи больным ЗТО, а также возникшие опасности и осложнения.

Все выше изложенное демонстрирует актуальность экспертного исследования, а именно: изучение структуры и причин диагностических и лечебно-тактических ошибок с целью разработки организационных мероприятий профилактики врачебных ошибок при ЗТО. Мировой опыт и опыт гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России свидетельствуют о единственно правильном пути решения возникшей критической ситуации – создание специализированных центров по диагностике и лечению трофобластических опухолей в различных регионах нашей

страны, с внедрением в практику центров мирового опыта, адаптации стандартизированных подходов к возможностям регионов и налаживанию взаимобратной связи с ведущим в России центром по лечению трофобластических опухолей.

Цель исследования

Оптимизировать диагностику и тактику лечения больных злокачественными трофобластическими опухолями в условиях медицинских центров регионов Российской Федерации на основании анализа клинических ошибок.

Задачи исследования

1. Провести анализ организации медицинской помощи больным злокачественными трофобластическими опухолями в онкологическом диспансере Республики Дагестан.

2. Изучить частоту и структуру диагностических и лечебно-тактических ошибок у больных трофобластическими опухолями в онкологическом диспансере Республики Дагестан.

3. Провести анализ клинических ошибок у больных злокачественными трофобластическими опухолями, подвергшихся нестандартному лечению до обращения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

4. Оценить влияние диагностических и тактических ошибок на прогноз заболевания и определить наиболее значимые факторы негативного прогноза

5. Разработать научно-обоснованные рекомендации по оптимизации ранней диагностики и лечению больных злокачественными трофобластическими опухолями для региональных онкологических центров.

6. Разработать практические рекомендации по организации работы Регионального трофобластического центра в Республике Дагестан.

Методология и методы исследования

Основой научного исследования послужили клинико-морфологические данные 115 пациенток со злокачественными трофобластическими опухолями. Для проведения анализа в соответствии с поставленными задачами все пациентки разделены на 2 группы:

I группа — 47 пациенток, зарегистрированных и прошедших лечение в гинекологическом отделении республиканского онкологического диспансера города Махачкалы (РОД) в период с 1993 по 2014 годы;

II группа — 68 больных, у которых обращению в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России предшествовали различного рода диагностические и тактические ошибки, допущенные в других региональных клиниках РФ. Эти больные составили 1/5 часть от 345 пациенток, получивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1996 по 2014 годы.

Данное исследование носит ретроспективный характер и включает два этапа:

- анализ методов и оценка эффективности диагностики и лечения ЗТО в неспециализированных региональных медицинских стационарах. Анализ ошибок;
- отчёт с «точки возврата»: изучение тактики ведения и результатов коррекции лечения пациенток с ЗТО в ведущем онкологическом центре по лечению ТО. «Цена» ошибок.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием современных технологий: компьютерной программы электронных таблиц Microsoft Excel, Statistica for Windows v.10 Ru, SPSS 13.0 for Windows. Достоверность различий значений средних показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Научная новизна

Впервые на большом клиническом материале проведён анализ диагностических и тактических ошибок, допущенных у больных злокачественными трофобластическими опухолями в учреждениях регионального здравоохранения. Впервые продемонстрировано влияние ошибок клиницистов на прогноз болезни. Впервые разработаны научно-обоснованные клинические рекомендации по оптимизации диагностики и лечения злокачественных трофобластических опухолей в условиях регионального онкологического диспансера. Впервые разработаны практические рекомендации по организации работы регионального трофобластического центра.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные данные позволят разработать и внедрить в клиническую практику региональных медицинских учреждений РФ рекомендации по оптимизации ранней диагностики и лечения злокачественных трофобластических опухолей, а также создать

на базе медицинского учреждения онкологического профиля Республики Дагестан региональный трофобластический центр Северо-кавказского федерального округа (СКФО).

Личный вклад

Составление протоколов исследований, сбор и обработка данных, анализ полученных результатов и оформление диссертационной работы выполнены автором лично.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – онкология и областям исследования п.3. «Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики» и п.6. «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов».

Положения, выносимые на защиту

1. Диагностические и тактические ошибки при трофобластических опухолях встречаются с высокой частотой, как в РОД РД, так и в других региональных клиниках РФ.
2. Существующий на сегодняшний день методический уровень региональных клиник РФ в разделе лечения и мониторинга ЗТО полностью противоречит современной концепции и имеет крайне негативные последствия (высокая частота летальности, потеря фертильности и социального статуса молодых женщин).
3. Как в РОД РД, так и в других региональных клиниках РФ, имеет место высокий уровень хирургической активности при ЗТО, что достоверно ухудшает течение заболевания и является одним из факторов негативного прогноза.
4. Отсутствие стандартного подхода в лечении ЗТО в регионах РФ, применение нестандартных или неадекватных режимов химиотерапии, приводит к высокой частоте резистентности опухоли и является важным фактором негативного прогноза.
5. Коррекция лечения ЗТО в специализированном центре у пациенток, ранее подвергнутых нестандартным методам лечения, не позволяет добиться высокой частоты излечения и сохранения фертильности.
6. Очевидна необходимость срочной реорганизации медицинской помощи больным злокачественными трофобластическими опухолями в региональных клиниках

РФ и создания специализированного трофобластического центра в регионе высокой фертильности, которым является Республика Дагестан.

Внедрение результатов исследования

Внедрены в клиническую практику региональных медицинских учреждений РФ рекомендации по оптимизации ранней диагностики и лечения злокачественных трофобластических опухолей, создан проект Регионального трофобластического центра СКФО на базе медицинского учреждения онкологического профиля Республики Дагестан.

Апробация результатов

Представленная когорта является репрезентативной, проведен детальный анализ частоты и структуры ошибок, их причин и последствий, выявлены основные факторы негативного прогноза. Материалы и результаты диссертации представлены на XXII Российском онкологическом конгрессе (13-15 ноября 2018 года).

Публикации

Материалы диссертационных исследований изложены в 9 научных работах, из них 4 статьи в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа построена по традиционной схеме, изложена на 167 листах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, в том числе 4-х глав с собственными результатами исследования и выводов. Указатель литературы включает 163 источника: 32 отечественных и 131 зарубежных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование продемонстрировало высокую частоту ошибок диагностического и лечебно-тактического этапов ведения пациенток с ЗТО в медицинских учреждениях онкологического профиля регионов РФ, в практику которых не внедрены стандартизированные алгоритмы диагностики и лечения трофобластических опухолей. Устаревшие подходы неизбежно привели к разного рода ошибкам, частота и структура которых представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Частота и структура ошибок I и II групп пациенток (n=115)

Этапы ошибок	Частота абс.%	Исход абс. (%)
Диагностические ошибки (изолированные)	5 (4)	Излечены в регионах — 2 (40) Излечены в другом центре — 3 (60) Летальность — 0
Тактические ошибки	49 (43)	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)	Излечены в регионах — 5 (8) Излечены в другом центре — 45 (74) Исчезли из - под наблюдения — 3 (5) Летальность — 8 (13)

Из таблицы 1 следует, что наиболее часто встречаются комбинированные ошибки — 53%, включающие оба этапа оказания медицинской помощи больным. Обращает внимание, что в этой группе самый высокий уровень летальности — 13%. Судьба 5% пациенток не известна и может быть расценена как потенциальная летальность. Ошибки, допущенные только на лечебном этапе, составили 43% наблюдений, а частота излечений в регионах составила всего 51%. При этом первым этапом лечения была ошибочно предпринята гистерэктомия у пациенток в I стадии заболевания. Подобная тактика привела к необоснованному хирургическому удалению локального опухолевого очага, излечение которого на базе специализированных клиник в 98% наблюдений достигается применением стандартной химиотерапии. Вместе с тем, необоснованные гистерэктомии привели к потере фертильности социально активных женщин. 37% больных для спасения жизни потребовалось лечение в специализированном центре. Летальность составила 4%. Судьба неизвестна 4%.

Ошибки клинического диагноза имели место в 57 процентах наблюдений и явились результатом ошибок различных этапов диагностического поиска. Общая характеристика диагностических ошибок представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Общая характеристика диагностических ошибок

Структура	Частота	
	абс.	%
Клинико-anamнестические	81	70
Морфологические	32	44
Ошибки при инструментальных методах исследований	41	36
Несоблюдение алгоритма диагностики ЗТО:	76	66

Продолжение таблицы 2

не определён титр ХГ		
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

Ошибки клинико-anamнестического диагноза

Ошибки клинико-anamнестического диагноза составили 81 (70%) наблюдение. В результате проведенного исследования установлено, что самым частым ошибочным клинико-anamнестическим диагнозом является дисфункциональное маточное кровотечение - 40%, на втором месте доброкачественный вариант трофобластической опухоли – пузырьный занос - 14%, почти с равной частотой злокачественную трофобластическую опухоль ошибочно принимают за нарушенную маточную беременность - 9%, трубную беременность - 6% и миому матки - 5%, неразвивающуюся беременность - 4%. Структура и частота ошибок клинико-anamнестического диагноза в анализируемых группах представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Структура и частота ошибок клинико-anamнестического диагноза (n=81)

Диагноз	Частота абс. %
Дисфункциональное маточное кровотечение (ДМК)	32 (40)
Пузырный занос	11 (14)
Трубная беременность	5 (6)
Миома матки	4 (5)
Неразвивающаяся беременность	3 (4)
Эндометрит	2 (2)
Отслойка плаценты	1 (1)
Нарушенная маточная беременность	7 (9)
Прогрессирующая шейная беременность	1 (1)
Рак тела матки	1 (1)
Аменорея	3 (4)
Эпилепсия	1 (1)
Беременность	2 (2)
«Острый живот»	3 (4)
Образование брюшной полости	2 (2)
Образование головного мозга	3 (4)
Итого	81 (100)

Морфологические ошибки

Финальным этапом постановки диагноза в онкологии является гистологический диагноз. Правильно диагностированная опухоль, это и прицельная программа лечения данной опухоли и, как следствие, благоприятный прогноз.

На базе центрального референтного учреждения, которым является патолого-анатомическое отделение ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, произведён пересмотр 72 (63%) гистологических препаратов, полученных в региональных лабораториях. В результате пересмотра выявлены грубые морфологические ошибки в 27 (38%) наблюдениях, классифицируемые как гиподиагностика - 17 (24%) наблюдений и гипердиагностика - 10 (14%) наблюдений.

Частота и структура морфологической гиподиагностики представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Частота и структура морфологической гиподиагностики (n=17)

Морфологическая ошибка	Частота абс.%	Тактика регионов абс.
Пузырный занос	6 (35)	кесарево сечение — 1 неадекватная ХТ — 3 наблюдение — 2
Децидуальная ткань	4 (24)	наблюдение — 4
Эндометрит с воспалением и инфильтрацией	2 (12)	противовоспалительная терапия — 2
Неразвивающаяся беременность	3 (18)	кюретаж полости матки + наблюдение — 3
Трубная беременность	2 (12)	тубэктомия, наблюдение — 2

Во всех 17 (100%) наблюдениях, в результате отсрочки постановки правильного диагноза, заболевание прогрессировало, и пациентки направлены на лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 16 из них удалось излечить, одно наблюдение завершилось летальным исходом.

Наряду с гиподиагностикой, пересмотр гистологических препаратов также выявил наличие грубых морфологических ошибок в 10 (24%) наблюдениях, классифицируемых как гипердиагностика. Приведённая ниже таблица 5 наглядно демонстрирует частоту и структуру истинного диагноза, принятого за ЗТО, и объёмы тактической агрессии, предпринятой в результате ошибки морфологов.

Таблица 5 — Частота и структура морфологической гипердиагностики (n=10)

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

Наглядность представленной таблицы очевидна. За злокачественную трофобластическую опухоль ошибочно приняты варианты нарушенной и неправильно развивающейся беременности, а также воспалительный процесс эндометрия.

Также в нашем исследовании выявлены ошибочные морфологические варианты злокачественных опухолей. К примеру, ЗТО интерпретировано как аденокарцинома тела матки — 1 наблюдение, низкодифференцированный рак почки — 1 наблюдение. Морфологические варианты ЗТО — трофобластическая опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль — ошибочно приняты за хориокарциному — 3 наблюдения. Как известно, все виды ЗТО имеют существенные различия в клиническом поведении, в склонности к местной инвазии, в путях метастазирования и, главное, - в терапевтических подходах. Поэтому точный морфологический диагноз важен для определения адекватной тактики.

Второй этап диагностического поиска, осуществлённый с применением лабораторно-инструментальных методов и морфологического исследования, сократил количество диагностических ошибок лишь на 13%.

Ошибки инструментальных методов исследований

Одним из основных методов диагностики метастатического поражения лёгких при ЗТО является рентгенологический. Наличие лёгочных метастазов свидетельствует о III стадии распространённости процесса, частота которой в анализируемых группах составила 41 (36%) наблюдение. Рентгенологическое исследование лёгких выполнено в

113 (98%) наблюдениях. Частота рентгенологических ошибок, составившая 11 (10%) наблюдений и их структура, представлены в таблице 6.

Таблица 6 — 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 лёгкого	2 (18)	Лобэктомия, пульмонэктомия. Прогрессирование заболевания. 1 пациентка умерла
Тромбоэмболия мелких ветвей лёгочной артерии	1 (9)	Терапия тромбоэмболии. Анамнез заболевания 16 лет.
Метастазы ЗТО в лёгких 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 «РМЖ» Резистентность опухоли к неадекватному режиму ХТ. Исход летальный

Из таблицы 6 следует, что наиболее частым в структуре рентгенологических ошибок является заключение об отсутствии лёгочных метастазов (гиподиагностика) — 45%. В равной степени метастазы ЗТО в лёгких приняты за рак лёгкого и воспалительный процесс в лёгких — по 18%.

Частота ультразвукового исследования составила 108 (94%) наблюдений.

Проведённым анализом двух групп пациенток установлено, что в 27 (25%) наблюдениях, то есть у каждой четвёртой пациентки, ультразвуковой диагноз оказался ошибочным. Полученные ошибочные ультразвуковые заключения классифицируются как гиподиагностика в 25 наблюдениях, в одном наблюдении метастаз трофобластической опухоли интерпретирован как первичный рак печени и в одном наблюдении как рак почки.

Результаты анализа представлены в таблице 7.

Таблица 7 — 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.
Неинвазивный ПЗ	4 (15)	Нет оценки риска резистентности. Неадекватные режимы ХТ. Прогрессирование заболевания.
Прогрессирующая шейная беременность	1 (4)	Экстирпация матки. Появление метастазов в лёгких, 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 диагностировано 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.

Из таблицы 7 видно, что наиболее часто при ультразвуковом исследовании трофобластическая опухоль принята за миому матки, трубную беременность, пузырный занос. Также при проведении данного исследования специалистами региональных клиник не диагностированы первичные очаги в матке, метастатические очаги в печени, в почках и не выявлена трофобластическая опухоль во время беременности в 8 (31%) наблюдениях. Во всех наблюдениях ошибки диагностики привели к отсрочке постановки диагноза ЗТО, неадекватной тактике ведения пациенток (наблюдение, хирургические вмешательства, пролонгирование беременности, гормонотерапия) и прогрессированию заболевания.

По анализу высокоточных методов исследований определено, что проведённая в 3 наблюдениях МР-томография головного мозга имела ошибочные заключения.

Обнаруженные очаги интерпретированы как гемангиома в 1 наблюдении и метастаз из невыявленного первичного очага в 2 наблюдениях. По поводу диагностических находок проведена трепанация черепа в 2 наблюдениях, что в результате привело к появлению новых метастазов и ухудшило клиническую ситуацию.

На наш взгляд, причины ошибок лабораторно-инструментальных методов исследований, допущенных в региональных клиниках при диагностике ЗТО, можно представить в виде схемы (рисунок 1).



Рисунок 1 — Классификация причин ошибок лабораторно-инструментальных методов при ЗТО

Результатом многоэтапного диагностического поиска является постановка клинического диагноза, который в нашем исследовании оказался ошибочным в 57% наблюдений.

Наиболее значимые ошибки клинического диагноза в анализируемых группах представлены в таблице 8.

Таблица 8 — Ошибки клинического диагноза и их последствия

Ошибочный диагноз	Тактика регионов	Последствия для больной	Исход
Рак лёгкого	Лобэктомия	Метастазы ЗТО в лёгком, в головном мозге. Резистентность опухоли к химиотерапии	Летальный
	Пульмонэктомия	Метастазы в лёгком, в головном мозге	Излечение
Рак почки	Нефрэктомия	Диссеминация процесса. Резистентность опухоли к химиотерапии	Летальный

Ошибочный диагноз	Тактика регионов	Последствия для больной	Исход
Метастаз из невыявленного первичного очага	Трепанация черепа	Появление новых метастазов	Излечение
	Нефрэктомия	Множественные метастазы в лёгких, в печени	Излечение
Трубная беременность	Тубэктомия	Появление метастазов в лёгких	Излечение
Миома матки	Гистерэктомия	Комбинированная химиотерапия	Излечение
	Консервативная «миомэктомия»	Диссеминация ЭТО. Резистентность опухоли	Летальный
Пузырный занос	Нестандартная химиотерапия	Прогрессирование заболевания. Рецидивы	Излечены
	Нестандартная химиотерапия	Рецидив через 2 года. Резистентность опухоли	Летальный
	Гистерэктомия	Через 12 лет рецидив на культе. Резистентность опухоли	Летальный
«Опухоль матки»	Гистерэктомия + нестандартная химиотерапия	Метастазы в лёгких, резистентная опухоль. Комбинированное лечение 24 месяца	Летальный
Тромбоэмболия лёгочной артерии	Лечение в специализированной клинике	Анамнез составил 16 лет.	Излечена

В представленных наблюдениях неверными являлись заключения на различных этапах диагностического поиска (анамнестический, инструментальный, морфологический), что в результате и привело к ошибочному клиническому диагнозу.

Во всех 66 (57%) наблюдениях с ошибочным клиническим диагнозом произошла не только отсрочка постановки правильного диагноза от 2 месяцев до 2 лет, но и предпринята неверная тактика лечения. При отсутствии у врача онкологической настороженности, выбранная тактика ограничивалась консервативной терапией, наблюдением или хирургическим вмешательством.

Основу лечебно-тактических ошибок составляет неправильный подход при установленном диагнозе ЗТО, включающий хирургическое вмешательство первым этапом лечения и/или нестандартные режимы химиотерапии.

В нашем исследовании установлено, что хирургические вмешательства в обеих группах выполнены в 72 (63%) наблюдениях, представленных в таблице 9.

Таблица 9 — Анализ частоты и исходов хирургической активности в I и II группах (n=115)

Показания	Частота абс.%	Объем операции	Исход
Кровотечение из первичного очага	39 (34)	Гистерэктомия- 36 Лапароскопия (диагностическая) — 2 Кесарево сечение — 1	Излечены в регионах — 12 Излечены в спец. центре — 21 Исчезли из под наблюдения — 3 Летальный — 3
Диагностируемая опухоль	13 (11)	Гистерэктомия — 2 Гистерэктомия + тубэктомия — 1 Лобэктомия — 1 Пульмонэктомия — 1 Нефрэктомия — 1 Трепанация черепа -1 Тубэктомия — 2 Аднексэктомия — 1 Кесарево сечение — 1 Консервативная «миомэктомия» — 2	Излечены в регионах — 1 Излечены в спец. центре — 9 Летальный — 3
Угроза перфорации органа	7 (6)	Гистерэктомия — 6 Спленэктомия — 1	Излечены в регионах — 2 Излечены в спец. центре — 5 Летальный — 0
Метастаз из невыявленного первичного очага	2(2)	Трепанация черепа — 1 Резекция печени + лобэктомия лёгкого + нефрэктомия — 1	Излечены в регионах — 0 Излечены в спец. центре — 2 Летальный — 0
Резистентность опухоли к химиотерапии	11 (10)	Гистерэктомия — 10 Аднексэктомия — 1	Излечены в регионах — 2 Излечены в спец. центре — 7 Летальный — 2

Таблица наглядно демонстрирует, что применение комбинированного лечения при ЗТО, включающее хирургическое вмешательство первым этапом, позволило излечить в региональных центрах только 17 (24%) пациенток, из которых 15 (88%) имели локализованный первичный очаг в матке, то есть первую стадию заболевания. 3 (4%) пациентки исчезли из - под наблюдения, что можно расценить как летальный исход. В остальных 52 (72%) наблюдениях результатом хирургического вмешательства явилось прогрессирование заболевания, появление новых очагов опухоли и диссеминация процесса. 44 (61%) пациентки с прогрессированием заболевания после хирургического вмешательства в региональных клиниках излечены в специализированном отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России. 7 пациенток не удалось вылечить даже с помощью современных высокоспециализированных методов. 1 пациентка умерла, не выезжая за пределы региона. Таким образом, более половины больных анализируемых групп подверглись хирургическому вмешательству на этапе лечения в региональных лечебных учреждениях, ½ часть лишилась фертильности. Высокая хирургическая активность при ЗТО привела к прогрессированию заболевания в 72% наблюдений (2/3 больных), летальность при этом составила 11%.

Другой частой лечебно-тактической ошибкой при злокачественных трофобластических опухолях является проведение нестандартной химиотерапии. В исследуемых группах химиотерапия проведена в 99 (86%) наблюдениях, из них устаревшие режимы использованы в 67 (68%), стандартные режимы лишь в 32 (32%) наблюдениях.

Частота различных режимов химиотерапии, результаты их применения в региональных центрах и исходы заболевания представлены в таблице 10.

Таблица 10 — Анализ результатов лечения в регионах и исходов заболевания в зависимости от режима химиотерапии (n=99)

Режим химиотерапии	Частота абс. (%)	Результат лечения. Исход заболевания
Стандартный	32 (32)	Излечены в регионах — 4 Резистентность опухоли (при нарушении режима) — 28 Излечены в специализированном центре (коррекция лечения) — 25 Исчезли из - под наблюдения — 0 Летальный — 3
Нестандартный	67 (68)	Излечены в регионах — 28 Рецидив заболевания после кратковременной ремиссии — 6 Резистентность опухоли — 33 Излечены в специализированном центре (коррекция лечения) — 26 Исчезли из - под наблюдения — 5 Летальный — 8

Из таблицы 10 видно, что нестандартная химиотерапия в региональных центрах проводилась в 2 раза чаще, чем стандартная. Резистентность опухоли к проводимым

режимам химиотерапии составила 62%, рецидив заболевания после кратковременной ремиссии — 6%.

При проведении стандартной химиотерапии нарушение режима в виде неадекватности (редукции) доз, удлинения интервалов между курсами отмечено в 28 (88%) наблюдениях, в связи с чем излечить в регионах удалось только 4 (13%) пациентки. В результате коррекции лечения в специализированном центре излечено 25 (78%) пациенток этой группы. Неадекватность стандартного режима ХТ, повлекшая за собой резистентность к альтернативным стандартным схемам, в 3 (9%) наблюдениях привела к летальному исходу.

При проведении нестандартных (устаревших) режимов химиотерапии в регионах излечены 28 (42%) пациенток.

В остальных 39 (58%) наблюдениях установлена резистентность опухоли к устаревшим режимам химиотерапии, либо возник рецидив после кратковременной ремиссии. При коррекции лечения в специализированном центре излечено 26 (39%) пациенток. Летальность в данной группе составила 8 (12%) наблюдений. 5 (7%) пациенток исчезли из - под наблюдения, что можно рассматривать как летальный исход, при этом летальность достигает 13 (19%) наблюдений.

Таким образом, ошибки химиотерапии в лечении злокачественных трофобластических опухолей в региональных центрах составили 95 (96%) наблюдений из 99. Подобный подход позволил излечить только 32% пациенток в условиях регионов. В 68% наблюдений в результате резистентности опухоли к устаревшим или неадекватным «стандартным» режимам химиотерапии заболевание прогрессировало, либо появился рецидив, и возникла необходимость лечения в специализированном учреждении. Итогом грубых ошибок химиотерапии в региональных центрах явилась гибель 11 (11%) пациенток.

Проведённое исследование демонстрирует плачевность результатов лечения ЗТО в региональных медицинских центрах. А, главное, анализ свидетельствует о том, что ни одну из 68 пациенток II группы в региональных медицинских учреждениях излечить не удалось. Для спасения их жизни возникла острая необходимость в коррекции лечения в специализированном центре. В таблице 11 приводим сравнительный анализ результатов лечения ЗТО в региональных клиниках и результатов коррекции лечения больных II группы в специализированном центре.

Обращает внимание чрезвычайно высокая частота гистерэктомий в РОД 62% против 38% во II группе. Это значит, что 2/3 женщин репродуктивного возраста утратили фертильность в результате ятрогенных действий. Кроме того, учитывая данные пересмотра гистологических препаратов, у большей части больных (10 из 17 пересмотров) диагноз ЗТО не подтвердился. Более того, этим больным проводилась «эффективная» химиотерапия, в результате чего наступило «выздоровление». Эти факты требуют глубокого пересмотра существующей в регионе высокой рождаемости тактики постановки диагноза и планирования лечения ЗТО.

Таблица 11 — Сравнительный анализ результатов лечения I и II групп больных после коррекции лечения в НМИЦ онкологии

Признак		I группа (РОД) (n=47)	II группа* (НМИЦ) (n=68)
Стадия	I	29 (62%)	30 (44%)
	II	6 (12%)	1 (1%)
	III	12 (26%)	29 (43%)
	IV	-	8 (12%)
Всего излечено		32 (68%)**	59 (87%)
Частота резистентности		16 (34%)	16 (24%)
Хирургическая активность		31 (66%)	14 (21%)
Летальность		8 (22%)**	9 (13%)
Фертильность утрачена		29 (62%)	32 (38%)
*представлены результаты после коррекции лечения в специализированном центре **у 10 (21%) больных группы РОД при пересмотре диагноз ТО морфологически и клинически не подтверждён.			

Частота резистентности опухоли в группе I в 1,4 раза выше таковой у больных II группы, несмотря на более значительное распространение опухолевого процесса у пациенток II группы. При этом летальность в группе РОД оказалась в 1,7 раза выше, чем во II группе больных, коррекция лечения которых осуществлялась в высокоспециализированном центре, которым является ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В таблице 12 приведены результаты основных показателей лечения ЗТО в региональных клиниках РФ и в специализированном центре ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование ярко демонстрирует, что

расхождение результатов диагностики и лечения ЗТО в региональных клиниках и специализированном центре достоверны. Результаты регионов катастрофичны и соответствуют показателям лечения ЗТО середины XX столетия.

Таблица 12 — Сравнительный анализ результатов лечения ЗТО региональных клиник и специализированного центра

Признак	Региональные центры (n=115)	Специализированный центр (n=345)	Достоверность
Летальность	22%	2%	p<0,001
Резистентность	62%	12%	p<0,0001
Хирургические вмешательства	63%	6%	p<0,00001
Утрата фертильности	48%	3%	p<0,00001
Рецидивы	10%	3%	p<0,05

В таблице 13 представлен сравнительный анализ результатов коррекции лечения II группы больных в специализированном центре ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России после предпринятой ошибочной тактики в регионах и результатов стандартного лечения первичных больных в том же центре.

Таблица 13 — Сравнительный анализ результатов коррекции ошибочной тактики и результатов лечения первичных больных в специализированном центре

Признак	Коррекция ошибочной тактики (n=68)	Первично стандартная тактика (n=345)	Достоверность
Летальность	13%	2%	p<0,001
Резистентность	24%	12%	p<0,05
Хирургические вмешательства	21%	6%	p<0,01
Утрата фертильности	9%	3%	p<0,05

Согласно таблице, расхождения в результатах лечения достоверно значимы и указывают на то, что даже специализированные центры не в силах достичь высоких показателей лечения у больных, ранее подвергшихся нестандартному лечению. Таким образом, очевидным является факт острой необходимости создания трофобластических центров на местах, особенно в регионах с высокой фертильностью.

ВЫВОДЫ

1. Частота диагностических ошибок в РОД составила 36% наблюдений. В структуре преобладали ошибки клинико-anamnestического диагноза (36%), морфологические ошибки (24%). Установлена неоспоримая связь диагностических ошибок с тактическими, в структуре которых: отсутствие мониторинга хорионического гонадотропина после удаления пузырного заноса или патологической беременности (72%), отсутствие морфологического исследования удалённых тканей (21%), неполное инструментальное обследование (34%).

2. Чрезвычайно высокий уровень (62%) гистерэктомий у молодых женщин в РОД РД как способа лечения ЗТО, применение нестандартных режимов химиотерапии (79%), отсутствие оценки риска резистентности опухоли до начала химиотерапии (81%) полностью противоречат современной концепции лечения ЗТО.

3. Установлена высокая частота диагностических и тактических ошибок в других регионах РФ: каждый третий морфологический диагноз — ошибочный, отсутствие мониторинга титра хорионического гонадотропина на диагностическом этапе в 44%, хирургические вмешательства до начала стандартной химиотерапии выполнены в 49% наблюдений (общая частота хирургических вмешательств в группе — 60%).

4. Низкий методический уровень в разделе лечения и мониторинга ЗТО (68% нестандартных режимов химиотерапии, в 90% отсутствие консолидирующих курсов химиотерапии, отсутствие мониторинга хорионического гонадотропина во время лечения — 22%) в региональных клиниках способствовал в 90% наблюдений прогрессированию заболевания и в 10% — рецидивированию ($p < 0,05$).

5. Установлен высокий уровень хирургической активности в региональных клиниках РФ 63% ($p < 0,00001$), что достоверно привело к прогрессированию заболевания у 2/3 больных. Резистентность опухоли к стандартной химиотерапии 1 линии после хирургического вмешательства установлена в 69%. Летальность составила 11%.

6. Комбинированное лечение больных с ЗТО в региональных клиниках РФ с включением нестандартных или неадекватных режимов химиотерапии привело к резистентности опухоли в 62% наблюдений ($p < 0,0001$), рецидивам в 10% наблюдений ($p < 0,05$).

7. Лечебно-тактические ошибки, допущенные в региональных клиниках, привели к высокой частоте резистентности опухоли к стандартным режимам химиотерапии при

коррекции лечения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (24%) ($p < 0,05$), необходимости выполнения хирургических вмешательств (21%) ($p < 0,01$), гистерэктомий (9%) ($p < 0,05$).

8. Высокий уровень летальности (22%) ($p < 0,001$) свидетельствует о критическом состоянии здравоохранения республики Дагестан в разделе трофобластических опухолей и требует срочной реорганизации медицинской помощи в регионе высокой рождаемости, предполагающей создание специализированного регионального центра по диагностике и лечению трофобластической болезни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ РЕГИОНАЛЬНОГО ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

Мы решили продемонстрировать ситуацию в регионах нашей страны, свидетельствующую о том, что назрела острая необходимость внедрения опыта ведущего трофобластического центра РФ в региональные онкологические службы, адаптации стандартизированных подходов к возможностям регионов и налаженной взаимобратной связи с ведущим в России центром по лечению трофобластических опухолей. Поэтому в задачи нашего исследования входила разработка научно-обоснованных рекомендаций по оптимизации ранней диагностики и лечения больных злокачественными трофобластическими опухолями для региональных учреждений онкологического профиля на примере онкологического диспансера Республики Дагестан. А также разработка практических рекомендаций по организации работы Регионального Северо — Кавказского трофобластического центра на территории республики Дагестан, как региона с самой высокой фертильностью.

Чтобы добиться прорыва в результатах лечения ЗТО в республике необходимо:

- совершенствовать работу онкологической и неонкологической служб региона
- наладить преемственность между онкологами и гинекологами, с введением в практику разбора ошибок, допущенных в диагностике и тактике ведения больных с ТО
- повышать осведомлённость акушеров-гинекологов (персонала первого звена диагностического этапа) в течении локальных и метастатических форм трофобластических опухолей. Дополнить программу повышения квалификации врачей акушеров-гинекологов расширенным теоретическим материалом по трофобластическим опухолям с включением методических рекомендаций по ранней диагностике и разбором наглядных ошибок клинических диагнозов.

- создать на территории республики Дагестан специализированный трофобластический центр как региональное подразделение единого трофобластического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

По завершении исследования нами была начата работа по формированию собственной концепции специализированного трофобластического центра, согласованной с общими направлениями развития здравоохранения. Многоуровневая система оказания медицинской помощи призвана обеспечить качество лечения и экономическую целесообразность стратегии обслуживания пациента. Первый уровень начинается с врача акушера-гинеколога, определяющего начальный этап диагностического поиска. Наличие ЗТО превышает полномочия врача первого уровня, дообследование и лечение данной категории больных в компетенции онколога, специализирующегося на лечении ЗТО.

С целью совершенствования медицинской помощи женщинам с ЗТО необходимо максимально приблизить работу центра к федеральным нормативам с учётом территориальных особенностей и разработать схемы маршрутизации.

Помимо организации центра как структурной единицы важным вопросом является подготовка медицинских кадров, основой практической деятельности которых будет внедрение стандартизированных алгоритмов диагностики и лечения ЗТО на территории СКФО. В настоящее время подобную профессиональную подготовку возможно получить только в условиях специализированного по лечению ЗТО отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В последнее время в России активно развивается региональная сеть телемедицины.

Посредством телемедицины региональный трофобластический центр получит возможность консультации пациентов в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ведения единой электронной истории болезни, автоматизированную обработку результатов лабораторно-инструментальных исследований, включая экспертную морфологическую оценку, то есть получения компетентного «второго мнения» (second opinion) путём удалённого межрегионального консультирования.

Основной целью данного проекта является интеграция в единое целое разрозненной информации о больных с трофобластическими опухолями на территории

СКФО, получение пациентками высококвалифицированной медицинской помощи, что позволит приблизить результаты лечения ЗТО в Республике Дагестан к результатам специализированных трофобластических центров.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Гасанбекова, З.А.** К вопросу о лечении трофобластической болезни / З.А. Гасанбекова, С.А. Алиев // Проблемы репродукции. — 2013. — Т.19, №1. — С. 33-34.
2. **Гасанбекова, З.А.** Опыт республиканского онкологического диспансера в лечении злокачественных трофобластических опухолей: пути совершенствования / З.А. Гасанбекова, С.А. Алиев, Л.А. Мещерякова, В.В. Кузнецов // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2014. — №2. — С. 73-78.
3. **Гасанбекова, З.А.** Диагностика и лечение злокачественной трофобластической опухоли: ошибки, опасности, осложнения (обзор литературы) / З.А. Гасанбекова, С.А. Алиев, Л.А. Мещерякова, В.В. Кузнецов // Современная онкология. — 2017. — Т. 19. — №3. — С 35-41.
4. **Гасанбекова, З.А.** Врачебные ошибки в диагностике и лечении злокачественных трофобластических опухолей / З.А. Гасанбекова, Л.А. Мещерякова, С.А. Алиев, В.В. Кузнецов // Практическая онкология. — 2018. — Т. 19, № 3. — С. 257-269