

ПРИЧИНЫ И ИСХОДЫ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ПАЦИЕНТОК ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

И.А. Курмуков, А.М. Пронина, И.В. Тихонова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, Москва

Цель исследования. Определить причины критических состояний (КС) пациенток с резистентной трофобластической болезнью (РТБ) и непосредственные результаты лечения.

Материал. Обследованы пациентки, поступившие в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) специализированного онкологического центра с 2007 по 2017 г.

Результаты. Причинами КС 6 пациенток с РТБ были прогрессирование заболевания и осложнения противоопухолевого лечения. Длительность лечения в ОРИТ составила в среднем 4 (от 1 до 33) сут; летальность — 67%. Неблагоприятный исход был связан с осложнениями противоопухолевого лечения, прогрессированием резистентного к лечению варианта болезни и прогрессированием коморбидной патологии.

Заключение. Своевременная диагностика и курация КС у пациенток с РТБ подразумевают сотрудничество онкогинекологов с intensivists и другими привлекаемыми при необходимости специалистами, имеющими достаточный опыт в лечении соответствующих синдромов КС, протекающих на фоне лекарственной токсичности, опухолевого поражения внутренних органов и высокой вероятности декомпенсации сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: хориокарцинома, резистентная трофобластическая опухоль, критическое состояние, интенсивная терапия.

CRITICAL CONDITIONS IN PATIENTS WITH MALIGNANT TROPHOBLASTIC TUMOR OF HIGH RISK: ROOT CAUSE ANALYSIS AND IMMEDIATE TREATMENT OUTCOMES AT THE DEPARTMENT OF EMERGENCY RESUSCITATION AND INTENSIVE CARE OF THE SPECIALIZED ONCOLOGIC CENTER FOR THE PERIOD 2007-2017

I.A. Kurmukov, A.M. Pronina, I.V. Tikhonova

Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study — is to assess the causes of critical conditions (CC) of patients with refractory trophoblastic disease (RTD) and immediate treatment outcomes.

Materials. Patients admitted to the Department of Emergency Resuscitation and Intensive Care (DERIC) for the period from 2007 to 2017.

Results. Progression of the disease and complications following anticancer therapy caused critical condition (CC) of 6 patients with refractory trophoblastic disease (RTD). Treatment duration at the Department of Emergency Resuscitation and Intensive Care (DERIC) was 4 (from 1 to 33) days; mortality rate — 67%. Adverse outcome was associated with the complications of anticancer therapy, progression of treatment-resistant variant of the disease and progression of comorbid pathology.

Conclusions. Modern diagnosis and management of critical condition in patients with refractory trophoblastic disease (RTD) require cooperation between gynecologic oncologists, intensive care and other specialists involved, if necessary, and sufficient expertise in the treatment of relevant syndromes of critical condition (CC), occurring against the backdrop of drug toxicity, tumorous lesions of internal organs and high probability of decompensation of concomitant disorders.

Keywords: choriocarcinoma, refractory trophoblastic tumour, critical condition, intensive therapy.

Введение

Прогноз выздоровления и жизни женщин со злокачественной трофобластической болезнью значительно улучшился со времени первых протоколов системного лекарственного противоопухолевого лечения метотрексатом (60-е годы XX в.): выживаемость увеличилась с 25 до 100% при заболевании низкого риска и до 87–91% при высоком риске химиорезистентности [1]. Однако летальность остается хоть и редким, но по-прежнему постоянно присутствующим исходом этого заболевания при самой современной медицинской помощи. Важнейшими факторами безуспешного лечения в странах с развитой медицинской помощью являются неадекватная начальная терапия, распространенность заболевания ко времени диагностики и началу лечения и резистентность опухоли к противоопухолевым препаратам и их комбинациям [2]. В научной медицинской периодике, как правило, констатируются конечные результаты лечения, тогда как сведения о развитии у больных с трофобластической болезнью состояний, требующих проведения интенсивной терапии (к сожалению, далеко не всегда эффективной), представлены минимально. Целью представляемого анализа серии наблюдений является определение спектра расстройств, ставших причиной госпитализации в терапевтическое отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) пациенток с резистентной трофобластической опухолью, и возможности их непосредственной коррекции.

Материал и методы

За 11 лет (2007–2017 гг.) в ОРИТ зарегистрировано поступление 12 пациенток с резистентной трофобластической опухолью. У шести из них причинами перевода в ОРИТ были: необходимость оценки функции жизненно важных систем, коррекция сопроводительного лечения и формирование сосудистого доступа в условиях коагулопатии. Состояние этих больных не требовало длительного лечения в условиях ОРИТ (лечение в ОРИТ менее 24 ч, отсутствие необходимости замещения функции жизненно важных органов); дальнейшее лечение

все они получали вне ОРИТ, из стационара выписывались с улучшением состояния и в представляемый анализ не включены. Проведение интенсивной терапии и лечение в ОРИТ более 1 сут потребовалось шести пациенткам. При повторных поступлениях в анализ длительности лечения в ОРИТ и исходов включено последнее поступление.

Результаты

Медиана возраста пациенток, критическое состояние которых требовало лечения в ОРИТ, составила 27,5 (от 23 до 44) лет. У двоих пациенток гистологически первично был верифицирован инвазивный пузырьный занос, у четверых — хориокарцинома. В связи с общей тяжестью состояния двоим пациенткам химиотерапия выполнялась в ОРИТ (одной из них в ОРИТ был проведен первый курс лечения, другой — два первых курса лечения). Длительность лечения в ОРИТ составила 4 (от 1 до 33) сут; летальность — 67%. Причины поступления пациенток в ОРИТ и результаты их лечения представлены в табл., наблюдения кодированы буквами латинского алфавита последовательно, в хронологическом порядке.

Лишь у двоих пациенток, у которых причиной критического ухудшения состояния стало опухолевое поражение головного мозга, мы получили удовлетворительный непосредственный результат лечения. У одной причиной нарушения сознания было очаговое поражение вещества головного мозга (пациентка В); у другой (пациентка С) — арезорбтивная гидроцефалия вследствие канцероматоза мозговых оболочек. В последнем случае восстановление сознания произошло после одномоментной эксфузии 90 мл ликвора (посредством вентрикулярного и люмбального дренирования); при этой же госпитализации в ОРИТ был проведен курс системной химиотерапии с интратекальным введением метотрексата. В последующем симптоматическую эксфузию ликвора проводили через имплантированный резервуар Оммая, соединенный с дренажем бокового желудочка головного мозга.

В одном случае смерть была непосредственно связана с множественным и прогрессирующим,

Характеристика заболевания трофобласта, полученное противоопухолевое лечение, причина перевода в ОРИТ и непосредственные результаты интенсивной терапии

Пациентка, возраст / Стадия (баллы) FIGO / Предшествующее лечение	Причина перевода / Лечение, проводившееся в ОРИТ	Исход
A, 23 / III (13) / Не проводилось	Тяжелая дыхательная недостаточность, гломерулонефрит с нефротическим синдромом / ИВЛ и 1-й курс полихимиотерапии (ЕМА-СО). Повторное поступление в ОРИТ (14-е сутки от начала лечения). Клиническая смерть, цитотоксическая тромбоцитопения, тяжелый геморрагический синдром (в том числе легочное и внутриплевральное кровотечение) / Сердечно-легочная реанимация, ИВЛ, лекарственная гемостатическая терапия	Разрешение тяжелой ОДН и перевод из ОРИТ на 10-е сутки от начала лечения. Кровотечение из распадающихся опухолевых узлов и смерть на 2-е сутки повторного поступления
B, 26 / IV (13) / 7 линий ПХТ	Повторные синкопальные состояния, судорожный синдром. Метастатическое поражение вещества головного мозга (два очага) / Симптоматическое лечение (противоотечная и противосудорожная терапия: глюкокортикостероиды, вальпроат натрия, диазепам)	Выписана из клиники; в последующем — локальная лучевая терапия
C, 25 / IV (15) / 6 линий ПХТ	Кома (арезорбтивная гидроцефалия) / Наружное люмбальное и вентрикулярное дренирование; полихимиотерапия в ОРИТ (гемзар, кселода, интратекальное введение метотрексата)	Выписана из клиники; в последующем — терапия гидроцефалии (амбулаторно)
D, 29 / IV (20) / 12 курсов ЕМА-СО	Фебрильная нейтропения, септический шок / Антибиотикотерапия, искусственная вентиляция легких, заместительная почечная терапия	Смерть на 32-е сутки лечения в ОРИТ
E, 44 / IV (16) / 5 линий ПХТ, лучевая терапия	Сопор, дыхательная недостаточность / Противоотечная терапия	Смерть на 3-и сутки лечения в ОРИТ
F, 31 / III (13) / 3 курса ПХТ (1-й и 2 курсы — ЕР, 3-й и 4-й — ЕМА-СО)	Тяжелая дыхательная недостаточность, декомпенсированная сердечная недостаточность («легочное сердце», легочная артериальная гипертензия) / ИВЛ, лекарственная терапия легочной гипертензии и сердечной недостаточности	Смерть на 5-е сутки лечения в ОРИТ

Используемые сокращения: ПХТ — полихимиотерапия; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ОДН — острая дыхательная недостаточность; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

несмотря на противоопухолевую терапию, поражением вещества головного мозга и его отеком (пациентка Е).

Смерть двоих пациенток была непосредственно связана с проведенным противоопухолевым и сопроводительным лечением. У одной (пациентка А), с сопутствующим гломерулонефритом и нефротическим синдромом, массивное кровотечение из метастатических узлов легких и плевры возникло на фоне гематологической токсичности на 14-е сутки после начала первого курса лечения (карбоплатин, метотрексат, дактиномицин, винкристин) и привело к остановке кровообращения. Консервативный гемостаз был неэффективен, а хирургический — невозможен из-за множественности источников кровотечения и их локализации в обоих легких и плевральных полостях; несмотря на быстрое восстановление сердечной деятельности пациентка вскоре погибла от крово-

течения и геморрагического шока. У другой (пациентка D) опухолевое поражение привело к синдрому абдоминальной компрессии с субкомпенсированной печеночной и почечной недостаточностью, а очередной (12-й) курс лечения по протоколу ЕМА-СО осложнился нейтропеническим сепсисом с полиорганной недостаточностью (в том числе острым респираторным дистресс-синдромом). В течение 2 нед проводились искусственная вентиляция легких и заместительная почечная терапия. В течение следующих 2 нед, уже после разрешения тяжелой органной недостаточности, сохранялся геморрагический синдром и проводилось лекарственное гемостатическое лечение. К сожалению, исходом стала смерть от массивной тромбоэмболии легочной артерии.

Одна пациентка погибла в результате декомпенсации конкурирующего заболевания — рецидивирующей тромбоэмболии легочной

артерии с развитием тяжелой хронической тромбоэмболической легочной гипертензии и сердечной недостаточности (пациентка F). Это наблюдение представляет особый интерес в связи с ятрогенным генезом конкурирующей патологии, казуистическими затруднениями при дифференциальном диагнозе причин дыхательной и сердечной недостаточности и крайне негативным влиянием коморбидности на прогноз РТБ. Пациентка поступила в наше ОРИТ в тяжелом состоянии, обусловленном декомпенсированной дыхательной и сердечной недостаточностью. При ретроспективном анализе медицинской документации было установлено, что первые проявления — аменорея и персистирующая метроррагия — появились у пациентки через 2 мес после родов и почти за 3 года до диагностики трофобластической болезни привели к неконтролируемому использованию коагулянтов и антифибринолитиков, осложнившегося повторной тромбоэмболией легочной артерии. В последующем, в связи с прогрессирующей одышкой, неоднократно получала лечение по поводу «рецидивирующей двусторонней пневмонии», «туберкулеза легких», «гранулематоза», «васкулита» и «инфарктной пневмонии».

Через 2,5 года от начала заболевания, по результатам обследования в экспертном центре диагностики и лечения легочной гипертензии была диагностирована неоперабельная хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ). При повторном обследовании, потребовавшемся в связи с отсутствием эффекта лекарственного лечения легочной гипертензии (риоцигуатом и силденафилом), был выявлен высокий уровень бета-ХГЧ (70238 мМЕ/мл) и пациентка была направлена в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где и был установлен диагноз РТБ. Первые два курса полихимиотерапии были проведены в ОРИТ в режиме EP; лечение включало также постоянную респираторную поддержку, диуретики, введение добутрекса и допамина, дренирование плевральной полости и прием силденафила. В результате состояние пациентки несколько улучшилось, значительно уменьшился размер метастатических очагов в легких, в покое достаточная оксигенация поддер-

живалась без дополнительной ингаляции кислорода, а уровень бета-ХГЧ снизился до 450 мМЕ/мл. Однако по результатам повторного эхокардиографического исследования было зарегистрировано дальнейшее увеличение систолического давления в легочной артерии (с 70 до 84 мм рт. ст. за 14 дней). Была начата вторая линия противоопухолевой химиотерапии (в режиме ЕМА-СО), во время второго курса которой, вследствие неконтролируемой продолжавшимся приемом силденафила легочной гипертензии, наступила декомпенсация сердечной недостаточности, ставшая причиной фатального исхода.

Обсуждение

В медицинской литературе последних лет, посвященной исследованию злокачественных трофобластических опухолей, представлены, как правило, конечные результаты лечения (излеченность, атрибутивная летальность); на причинах развития критических состояний пациенток и непосредственных результатах лечения таких состояний внимание акцентируется редко [3]. Вместе с тем вопрос своевременной диагностики и курации неотложных и критических состояний этой немногочисленной, но чрезвычайно перспективной с точки зрения прогноза жизни группы онкологических больных является важным как с этической, так и с экономической позиции.

Дифференциация лечения в группах низкой и высокой резистентности опухоли трофобласта к монохимиотерапии, стадирование и балльная оценка рисков проводятся в соответствии с периодически обновляемыми и дополняемыми рекомендациями Международной федерации гинекологии и акушерства (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, FIGO) [4]. Пациентки с показателем FIGO более 7 баллов имеют высокий риск развития резистентности к системной монохимиотерапии. В таких случаях в качестве терапии первой линии обычно используется относительно малотоксичный режим полихимиотерапии, включающий этопозид, метотрексат, дактиномицин, циклофосфан и винкристин (ЕМА-СО). Несмотря на высокую эффективность ЕМА-СО, примерно в 30–40%

случаев развивается прогрессирующее или рецидив болезни. В этих случаях назначается многокомпонентная химиотерапия, включающая препараты платины. В рекомендациях FIGO (Cancer Report, 2012 г.), касающихся трофобластической болезни высокого риска резистентности, при неэффективности комбинированного режима ЕМА-СО предлагается использовать протокол ЕР-ЕМА (этопозид, цисплатин, затем этопозид, метотрексат и дактиномицин); при устойчивости опухоли к ЕМА-ЕР предполагается применение и других химиотерапевтических схем: ТР/ТЕ (паклитаксел, цисплатин/паклитаксел, этопозид), паклитаксел и 5-фторурацил, ICE (ифосфамид, цисплатин, этопозид) или ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин) [5–7]. Соответственно этому, у пациенток с резистентной трофобластической болезнью, поступающих в ОРИТ, потенциально может присутствовать самая разнообразная токсичность, свойственная используемым в процессе лечения препаратам и их комбинациям.

Хорошо документировано, что нарушение изложенных принципов химиотерапии у пациенток с метастатическим поражением, иным, чем легкие или влагалище, риск развития прогрессирующей (или рецидивирования) злокачественной трофобластической болезни значительно возрастает. Более того, несмотря на потенциальную лекарственную токсичность такого лечения, оно, с одной стороны, эффективно, а с другой — редко сопровождается фатальными осложнениями. Так, в последнее время летальность при злокачественной трофобластической болезни в странах с высоким показателем приверженности рекомендациям FIGO не только невысока, но и обусловлена, в большей степени, прогрессирующим резистентным к лечению опухолям, но не осложнениями лечения [1, 2]. Отчасти это может быть связано со «смягчением агрессивности» начальных курсов противоопухолевой терапии при вариантах опухолевого поражения со значительной массой опухолевой ткани. Такой подход был использован, в частности, у пациентки F; к сожалению, несмотря на очевидный противоопухолевый эффект и отсутствие фатальных осложнений химио-

терапии, наличие у этой молодой женщины выраженной неоперабельной ХТЭЛГ (прогноз при которой значительно хуже, чем при РТБ [8]) не позволило достичь значимого увеличения продолжительности ее жизни.

Не менее важную роль в снижении летальности при РТБ, по-видимому, играют тщательный контроль состояния больных в период между курсами лечения (т.е. во время проявления токсичности лечения), раннее выявление и коррекция нарушений еще до развития обусловленного ими критического состояния, а также соответствующая модификация последующего лечения. В представленной нами серии модификация первого курса химиотерапии пациентке А или инициирование интенсивной терапии до развития септического шока у пациентки D могли позитивно сказаться на непосредственных результатах лечения.

В нашей серии наблюдений критические состояния пациенток со злокачественными опухолями трофобласта оказались обусловлены широким спектром причин: от стремительной прогрессии и смерти менее чем через 1 мес от установления диагноза (пациентка А) или неуклонного прогрессирующего заболевания, несмотря на последовательное проведение нескольких линий химиотерапии, лучевое и хирургическое лечение (пациентка Е) — до варианта с длительно проводившимся успешным лечением и внезапным рецидивом в виде метастатического поражения головного мозга (пациентка В); от совокупности выраженных и многообразных побочных осложнений противоопухолевого лечения (пациентка D) — до осложнений болезни при длительном отсутствии непосредственной лекарственной токсичности лечения (арезорбтивная гидроцефалия при канцероматозе мозговых оболочек, пациентка С) или при декомпенсации сердечной недостаточности, связанной с коморбидным состоянием (хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, пациентка F). При всем своем разнообразии причины ухудшения состояния у пациенток с резистентной к монотерапии злокачественной трофобластической болезнью естественным образом делятся на три категории: связан-

ные с прогрессированием заболевания, осложнениями противоопухолевой химиотерапии и декомпенсацией сопутствующих заболеваний. Определение в каждом конкретном случае ведущей причины критического состояния позволяет, наряду с синдромным, выбрать наиболее подходящий вариант противоопухолевого и сопроводительного лечения.

Заключение

Своевременная диагностика и курация критических состояний у пациенток с резистент-

ными трофобластическими опухолями подразумевает сотрудничество онкологов (онкогинекологов) с intensivистами, неврологами, лучевыми диагностами и другими привлекаемыми при необходимости специалистами, имеющими достаточный опыт в дифференциальной диагностике и лечении соответствующих синдромов критических состояний, протекающих на фоне лекарственной токсичности, опухолевого поражения внутренних органов и высокой вероятности декомпенсации сопутствующих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lybol C., Centen D., Thomas C., ten Kate-Booij M., Verheijen R., Sweep F., et al. Fatal cases of gestational trophoblastic neoplasia over four decades in the Netherlands: a retrospective cohort study // BJOG. 2012; 119: 1465–1472.
2. Stevens F.T., Katzorke N., Tempfer C., Kreimer U., Bizjak G.I., Fleisch M.C., et al. Gestational Trophoblastic Disorders: An Update in 2015 // Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015; 75(10): 1043–1050.
3. Гасанбекова З.А., Алиев С.А., Мецьякова Л.А., Козаченко В.П., Кузнецов В.В. Диагностика и лечение злокачественной трофобластической опухоли: ошибки, опасности, осложнения (обзор литературы) // Современная онкология. — 2017. — № 3. — С. 35–41.
4. Froeling F.E., Seckl M.J. Gestational trophoblastic tumours: an update for 2014 // Curr Oncol Rep. 2014; 16(11): 408.
5. Lurain J.R., Nejad B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia // Gynecol Oncol. 2005; 97(2): 618–623.
6. Ngan H.Y., Kohorn E.I., Cole L.A., Kurman R.J., Kim S.J., Lurain J.R., et al. Trophoblastic disease // Int J Gynaecol Obstet. 2012; 119(2): 130–136.
7. Мецьякова Л.А., Карселадзе А.И., Козаченко В.П., Кузнецов В.В., Мецьяков А.А., Чекалова М.А. Практические рекомендации по лечению злокачественных трофобластических опухолей // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2017. — N3, S2. — С. 181–189.
8. Lewczuk J., Piszko P., Jagas J., Porada A., Wojciak S., Sobkowicz B., et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism // Chest. 2001; 119: 818–823.]

АВТОРЫ

Курмуков Илдар Анварович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отделение реанимации и интенсивной терапии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115448, Москва, Каширское шоссе, 23, e-mail: kurmukovia@gmail.com

Kurmukov Ildar A., Ph.D., Leading Researcher, Intensive Care Unit № 2 of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 23, e-mail: kurmukovia@gmail.com

Пронина Анна Михайловна, врач, отделение реанимации и интенсивной терапии №2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115448, Москва, Каширское шоссе, 23, e-mail: belmar9@yandex.ru

Pronina Anna M., M.D., Intensive Care Unit № 2 of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 23, e-mail: belmar9@yandex.ru

Тихонова Ирина Викторовна, врач, отделение реанимации и интенсивной терапии №2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115448, Москва, Каширское шоссе, 23, e-mail: typh@mail.ru

Tikhonova Irina V., M.D., Intensive Care Unit № 2 of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 23, e-mail: typh@mail.ru