

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина»**

Министерство здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

МАСЛЕННИКОВ АЛЕКСАНДР ФЕДОРОВИЧ

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Мещерякова Людмила Александровна

Москва — 2021 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	2
Глава 1 Современное представление о хирургическом лечении трофобластической болезни (обзор литературы)	10
Глава 2 Материалы и методы исследования	40
Глава 3 Особенности течения зто у больных, подвергшихся хирургическим вмешательствам до начала стандартной химиотерапии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина	50
3.1 Характеристика больных I группы	50
3.2 Лечение больных ЗТО I группы	60
3.2.1 Лечение больных I группы с низким риском резистентности	60
3.2.2 Лечение больных с высоким риском резистентности	61
3.3 Лечение больных группы сравнения (группа 2).....	66
Глава 4 Роль хирургического этапа в комбинированном лечении больных ЗТО ..	72
Заключение	112
Выводы	117
Клинические рекомендации	119
Список сокращений	122
Список литературы	124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Злокачественные трофобластические опухоли (ЗТО) — редкие и уникальные опухоли человека, всегда ассоциированные с беременностью, встречаются у женщин преимущественно репродуктивного возраста. ЗТО обладают высокой злокачественностью и быстрым метастазированием в отдаленные органы, а также высокой чувствительностью к противоопухолевой лекарственной терапии. Своевременная диагностика и стандартная противоопухолевая терапия, как правило, позволяют достичь 98% излечения больных, независимо от стадии заболевания.

ЗТО могут развиваться как во время, так и после завершения беременности, даже спустя годы. По данным межрегионального Центра в Шеффилде (Великобритания), в 50% наблюдений ЗТО развиваются после пузырного заноса (ПЗ), в 25% после родов и в 25% наблюдений — после абортов и эктопической беременности [27]. Тщательное динамическое наблюдение после удаления ПЗ с еженедельным мониторингом сывороточного уровня бета-хорионического гонадотропина позволяет в ранние сроки распознать начало заболевания [51].

Клинические проявления трофобластической болезни хорошо изучены и представлены в медицинской литературе. Современный алгоритм диагностики и тактика ведения больных ЗТО разработан в ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России и внедрен в отечественную практику еще 25 лет назад. Ранняя диагностика ЗТО и стандартная химиотерапия, планируемая индивидуально в соответствии с риском резистентности опухоли (по шкале FIGO, 2000), создает большие возможности для быстрого излечения пациенток с сохранением им репродуктивной функции [13, 14].

Несмотря на это, зачастую в нашу клинику обращаются больные ЗТО, диагноз у которых установлен после хирургического вмешательства, чаще всего — после гистерэктомии. Это, как правило, является результатом допущенных клиницистами диагностических и тактических ошибок, частота которых в РФ при

данной патологии составляет 36%, и в 49% этим больным выполняется гистерэктомия до начала стандартной химиотерапии [3, 9]. У второй категории больных постановке правильного диагноза предшествуют различные хирургические вмешательства на других (кроме матки) органах по поводу так называемой «первичной опухоли». Среди них нефрэктомия, лобэктомия легкого, спленэктомия, трепанация черепа и другие. Наш предварительный анализ показал: течение болезни и прогноз у пациенток, подвергшихся хирургическим вмешательствам до начала стандартной химиотерапии, хуже в сравнении с пациентками, лечение которых начато стандартной химиотерапией [12].

Существует еще один дискуссионный вопрос. Так, в некоторых зарубежных клиниках рекомендуют выполнять гистрэктомия женщинам с ПЗ старше 45 лет, обосновывая это снижением риска злокачественной трансформации ПЗ в дальнейшем по сравнению с больными после традиционной эвакуации ПЗ [37, 80, 81, 84]. Наше предварительное исследование демонстрирует негативные последствия для больных при таком подходе: появление метастазов опухоли в малом тазу и легких.

В соответствии с современной концепцией лечение больных ЗТО всегда должно начинаться с химиотерапии, режим которой определяется на основании оценки риска развития резистентности опухоли по шкале факторов прогноза FIGO (2000). Частота достижения полной ремиссии с помощью первой линии стандартной химиотерапии у больных с низким риском составляет 90%, с высоким — до 87% [13, 63, 78]. Одной из наиболее сложных проблем является лечение больных с резистентностью опухоли к стандартной химиотерапии первой и второй линий. У части больных стандартная химиотерапия не позволяет достичь излечения. Пациентки с высоким риском и резистентностью к двум линиям стандартной химиотерапии нуждаются в индивидуальном подходе в выборе тактики. Прогноз в этой группе больных наиболее неблагоприятный. В таких наблюдениях зачастую встает вопрос о выполнении дополнительного хирургического вмешательства по удалению резистентной опухоли. Изучению места и роли хирургического вмешательства у больных с резистентностью ЗТО

активно обсуждается клиницистами ведущих тробластических центров в мире. Тем не менее, крупных исследований, посвященных данной проблеме, нет, так как большинство больных ЗТО излечиваются только с помощью химиотерапии. Очевидно, что своевременное решение о хирургическом удалении резистентной опухоли может дать больной дополнительный шанс к выздоровлению [34, 62, 86], а запоздалое может ухудшить прогноз [13, 25].

Дискуссионным остается вопрос оптимального объема хирургического вмешательства, хирургического доступа и условий выполнения операций у больных с резистентностью ЗТО. Дискутируется и необходимость удаления «остаточной опухоли» после завершения консолидирующих циклов химиотерапии [13, 58, 89].

Еще одним важным вопросом является изучение перспектив хирургического лечения при локальных рецидивах ЗТО (как первичной опухоли матки, так и солитарных метастазов). По литературным данным и нашему опыту, у части больных хирургический метод дает шанс на выздоровление. Небольшой мировой опыт четких критериев для выбора этого метода не дает, что требует дальнейшего изучения [13, 27, 63].

К настоящему времени в нашей клинике накоплен самый большой в РФ клинический опыт диагностики и лечения злокачественных форм тробластической болезни. В гинекологическом отделении с 1996 года проведено стандартизованное лечение 570 больным с диагнозом ЗТО, 116 (20%) из них подверглись дополнительному хирургическому вмешательству на разных этапах: до начала стандартной химиотерапии и в период проведения химиотерапии в нашем учреждении. Анализ накопленного клинического материала позволит дать оценку роли хирургических вмешательств у больных ЗТО до начала стандартной химиотерапии, их влияния на течение болезни и прогноз, а также позволит разработать показания к хирургическому вмешательству у больных в период проведения им химиотерапии, определить условия выполнения и оптимальный объем хирургического вмешательства.

Цель исследования

Оценка роли хирургических вмешательств у больных злокачественными трофобластическими опухолями.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинического течения болезни в группе пациенток, подвергшихся различным хирургическим вмешательствам до начала стандартной противоопухолевой терапии.

2. Провести анализ результатов хирургического этапа у больных ЗТО, выполненного в период проведения им химиотерапии.

3. Дать оценку роли, места и объема хирургического вмешательства у больных ЗТО в процессе стандартной химиотерапии и после ее завершения.

4. Провести сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных ЗТО в зависимости от наличия хирургического компонента.

5. Разработать научно-обоснованные рекомендации по хирургическому лечению больных ЗТО.

Научная новизна

Впервые на большом клиническом материале проведен анализ различных хирургических вмешательств, выполненных больным ЗТО до начала стандартной химиотерапии в региональных клиниках РФ, их влияние на течение болезни и прогноз.

Впервые в России на уникальном клиническом материале изучена роль дополнительного к стандартной химиотерапии хирургического метода лечения ЗТО, установлены показания к операции, оптимальные сроки и условия для ее выполнения, оптимальный объем хирургического вмешательства и обоснована дальнейшая тактика ведения больных.

Впервые в РФ разработаны научно-обоснованные клинические рекомендации и определена стратегия хирургического этапа в лечении ЗТО.

Теоретическая и практическая значимость

Внедрение в клиническую практику разработанных рекомендаций по хирургическому лечению ЗТО позволит оптимизировать лечение и прогноз у больных ЗТО, сократив частоту необоснованных хирургических вмешательств до начала стандартной химиотерапии. Разработанная стратегия хирургического лечения при резистентности и рецидивах ЗТО позволит оптимизировать результаты лечения в этой наиболее прогностически сложной группе больных.

Методы и методология исследования

В основу нашей научной работы вошли данные ретроспективного анализа 570 историй болезней пациенток разными формами ЗТО, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, в период с 1996 по 2019 гг. В настоящем исследовании изучены данные 116 пациенток, которые дополнительно подверглись различным хирургическим вмешательствам.

Диагноз ЗТО всем пациенткам устанавливался в соответствии с рекомендациями ВОЗ и FIGO 2000.

Обследование всех пациенток выполнялось в соответствии с выработанными в гинекологическом отделении нашей клиники рекомендациями. Стадирование ЗТО проводилось в соответствии с классификацией FIGO, ВОЗ (2000 г.) и классификацией факторов риска резистентности опухоли. Лечение всех пациенток в нашей клинике начиналось со стандартных схем химиотерапии, режим определялся исходя из групп риска резистентности по шкале FIGO, ВОЗ, 2000 г. Уровень ХГЧ (основной критерий эффективности терапии) контролировался в ходе лечения еженедельно. Лечение продолжалось до нормализации уровня ХГЧ (с проведением трех профилактических курсов) либо до установления признаков резистентности опухоли. При наличии резистентности к химиотерапии I линии повторно выполнялось полное обследование пациентки, в которое входил весь перечень обследований, как при первичном обращении больной в клинику. Группа риска резистентности определялась вновь у больных с низким риском, исходя из новой суммы баллов, затем планировалась II линия химиотерапии.

При выявлении резистентности в процессе лечения режимы химиотерапии менялись, а в некоторых случаях у пациенток возникала стойкая гематологическая токсичность, лимитирующая дальнейшую химиотерапию. У части больных с резистентностью локальной опухоли или ее метастазов хирургическое лечение имело определенный успех. Но больные с распространенными формами ЗТО, у которых удаление всех опухолевых очагов одновременно не представлялось возможным, подвергались лучевой терапии или радиохирургии. В эту группу включены 41 пациентка, хирургическое лечение которых проводилось в нашей клинике в процессе стандартного лечения в связи с резистентностью.

Хирургическое лечение, как известно, выполненное до начала стандартной химиотерапии не только увеличивает шанс возникновения резистентности опухоли, но и ухудшает прогноз болезни. Для изучения влияния хирургического вмешательства до начала химиотерапии на течение ЗТО мы разделили всех больных на группы и сравнили результаты лечения. В I группу вошли 75 пациенток, лечение которых было начато с хирургического и выполнялось в клиниках по месту жительства. В связи с неэффективностью лечения эти пациентки обращались в нашу клинику. В группу сравнения вошли истории болезни 454 пациенток, лечение которых в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина начато со стандартных схем химиотерапии.

Изучив полученные результаты путем проведения математического анализа, мы смогли определить роль и место хирургического лечения у больных ЗТО.

Положения, выносимые на защиту

1. Хирургические вмешательства у больных ЗТО ассоциированы с ухудшением клинического течения болезни и прогноза.
2. Течение трофобластической болезни и результаты лечения лучше у больных, лечение которых начато стандартной химиотерапией в специализированной клинике.
3. Ведущими причинами высокой частоты гистерэктомии у больных ЗТО до начала стандартного лечения являются ошибки клиницистов региональных

клиник, обусловленные редкостью данной патологии и недостаточным уровнем знаний.

4. Основными показаниями к хирургическому лечению при ЗТО является резистентность опухоли и локальный рецидив при наличии определенных условий.

5. Удаление резистентной или рецидивной ЗТО путем резекции пораженного органа в пределах здоровых тканей является оптимальным.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертация выполнена на самом большом в РФ клиническом материале, включающем данные историй болезни 570 больных злокачественными трофобластическими опухолями, проходивших лечение в нашей клинике. Количество использованного материала в работе достаточно для решения поставленных задач, получения достоверных данных и формулировки выводов. Статистический анализ материала выполнялся в соответствии со стандартными алгоритмами вариационной статистики с помощью пакета программ Statistica 10.

Результаты, полученные в нашем исследовании, разработаны и внедрены в клиническую практику онкологического отделения хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, в Клинические рекомендации АОР 2018-2020гг., Рекомендации RUSSCO 2018-2020гг., Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020г.

Результаты исследования были опубликованы в нескольких научных журналах и доложены на следующих конгрессах и конференциях:

1. XXII Российский онкологический конгресс, 13-15 ноября 2018 года, г. Москва
2. Центрально- и Восточно- Европейская школа онкологии, 23-24 октября 2020 года, г. Москва
3. Московский онкологический форум, 17-22 мая 2021 года, г. Москва

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Этиология и патогенез, клиническое течение и диагностика трофобластических опухолей

Термин «трофобластическая болезнь» (ТБ) включает в себя несколько связанных между собой различных форм патологического состояния трофобласта: простой пузырьный занос (ПЗ), инвазивный ПЗ, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа (ТОПЛ), эпителиоидная трофобластическая опухоль (ЭТО) и смешанные формы опухолей.

Инвазивный ПЗ, метастатический ПЗ, хориокарцинома, ТОПЛ, ЭТО являются злокачественными формами ТБ. Возникнуть ЭТО может, как во время текущей беременности, так и после ее завершения (роды, искусственный и самопроизвольный аборт, эктопическая беременность). Но, чаще всего (50%), ЭТО развивается после ПЗ [6, 10, 13].

Впервые Gregorini в 1795 году описал больную с метастатическим поражением легких после удаления ПЗ. В 1895 году Marchand впервые установил, что трофобластическая опухоль (ТО) развивается из хориального эпителия и связана с беременностью. В 1896 году К.П. Улезко-Строганова подтвердила морфологическое сходство между клетками опухоли и эпителием ворсин хориона. В том же году М.Н. Никифоров предложил назвать эту опухоль хорионэпителиомой.

В процессе изучения заболевания были выявлены высокая злокачественность и частые смертельные исходы пациенток с хорионэпителиомой, вследствие чего выделили ее в отдельную форму — опухоли трофобласта. В результате исследований была установлена общность гистологической структуры опухолей трофобласта и путей метастазирования [13].

Термин «трофобластические опухоли» («трофобластические неоплазии» (ТН), классификация Международная федерация гинекологии и акушерства (FIGO 2000)) объединяет 2 различных биологических процесса: персистенция в организме матери трофобластических клеток после завершения беременности (феномен наиболее часто встречается после частичного или полного ПЗ) и трофобластическая малигнизация (инвазивный ПЗ, хориокарцинома, ТОПЛ, ЭТО).

Эмбриогенетически за счет пролиферации трофобласта формируются клеточные тяжи, называемые первичными ворсинами. Эти выросты увеличивают глубину проникновения зародыша. Злокачественная трансформация элементов трофобласта может встречаться как во время беременности, так и после ее завершения. ТО составляют 1% онкогинекологических опухолей и поражают женщин преимущественно репродуктивного возраста. Возникновение опухоли возможно как во время беременности, так и после её завершения, но наиболее часто это происходит после полного ПЗ. ТО отличает высокая злокачественность, быстрое отдаленное метастазирование и при этом высокая частота излечения только при помощи химиотерапии даже при отдаленных метастазах. После излечения сохраняется репродуктивная функция у абсолютного большинства молодых женщин. ТО возникают в результате малигнизации различных элементов трофобласта (цито-, синцитиотрофобласта, промежуточных клеток), что обязательно ассоциируется с беременностью. ЗТО могут развиваться во время беременности, после родов, аборта, внематочной беременности, но чаще — после ПЗ, являющегося результатом генетических нарушений беременности [10].

Большинство женщин репродуктивного возраста обращаются с жалобами на нарушение менструального цикла (аменорею, ациклические кровяные выделения, олигоменорею, маточные кровотечения различной интенсивности и продолжительности). Более редко являются жалобы на боли внизу живота, в грудной клетке, кашель, кровохарканье, головную боль, различные проявления токсикоза беременных, возможны явления тиреотоксикоза. В некоторых случаях пациентки самостоятельно обнаруживают метастазы во влагалище или опухоль малого таза, пальпируемую через переднюю брюшную стенку. Так же частым

симптомом ТО является наличие тека-лютеиновых кист яичников, которые могут достигать больших размеров, и в некоторых случаях возможен перекрут ножки, что приводит к развитию клинической картины «острого живота» [18].

По данным Национального Института рака Украины, кисты яичников диагностируются у 40% больных ТО. В большинстве случаев кисты формируются после эвакуации ПЗ (107 больных, 87,7%) и локализуются в одном яичнике (81 больная, 66,4%). Как правило, кисты яичников диагностируются у больных с полным ПЗ и регрессируют в течение 8-16 недель после эвакуации пузырной ткани. Перекручиванию ножки кисты (*torsio pedunculi*) способствует подвижность кисты и длина ее ножки. Чаще перекручиваются кисты средних размеров на длинной тонкой ножке [19].

ЗТО могут развиваться как во время, так и после завершения беременности, даже спустя много лет. Диагностика ТБ при наличии беременности имеет определенные трудности. Основными критериями для подтверждения диагноза ТО может быть отсутствие снижения уровня хорионического гонадотропина (ХГ) в крови женщины после 12 недели беременности. Также оценивается динамика роста другого гормона беременности — альфа-фетопротеина (АФП), уровень которого в норме с 11 недели начинает прогрессивно повышаться. Если уровень ХГ увеличивается после 11 недели беременности, при этом отмечается уменьшение уровня АФП, можно думать о развитии ТБ. При этом концентрация ХГ в сыворотке крови значительно выше соответствующей данному сроку нормы.

Исследование Horn L. et al., проведенное в 1997 году и включающее 158 больных, показало: в настоящее время нет более патогномичных генетических или молекулярно-биологических маркеров чем определение уровня ХГ крови, который указывает на агрессивное течение полных ПЗ. Всем больным после удаления ПЗ должен подвергаться тщательный мониторинг — еженедельное определению сывороточного уровня ХГ [52].

Важное прогностическое значение имеет морфологическая форма ТО. В клинической практике используется гистологическая классификация ВОЗ, принятая в 1983 году и пересмотренная в 2000 году (с учетом новых данных,

полученных благодаря широкому внедрению иммуногистохимических исследований, изучению экспрессии различных молекулярно-биологических маркеров), она отражает патоморфологическую структуру ТО.

Гистологическая классификация трофобластической болезни (ВОЗ, 2003):

1. ПЗ:
 - а) полный ПЗ;
 - б) частичный ПЗ;
2. инвазивный ПЗ;
3. хориокарцинома;
4. ТОПЛ;
5. ЭТО.

В связи с этим следует помнить о необходимости тщательного исследования и сохранения морфологического материала, полученного при диагностическом выскабливании матки, удалении метастазов из не выявленного очага у молодых женщин.

В 2000 году ВОЗ и FIGO приняты современные критерии диагноза ТН.

Критерии постановки диагноза при ЗТО:

- плато или увеличение уровня β -ХГ в сыворотке крови после удаления ПЗ в 3 последовательных исследованиях в течение 2 недель (1, 8, 15-й дни исследования);
- повышенный уровень ХГ через 6 месяцев и более после удаления ПЗ;
- гистологическая верификация опухоли (хориокарцинома, ТОПЛ, ЭТО).

Таким образом, самым ранним признаком развития ТО является увеличение сывороточного уровня β -ХГ при динамическом контроле у пациенток с беременностью в анамнезе. Поэтому всем женщинам с различными нарушениями менструального цикла и беременностью в анамнезе следует определять сывороточный уровень ХГ. Молодым пациенткам с выявленными метастазами неясной этиологии обязательно следует определять уровень ХГ.

Первичное обследование больных ТО заключается в определении сывороточного уровня ХГ, проведение гинекологического осмотра,

ультразвуковая компьютерная томография (УЗКТ) органов малого таза, рентгенологическое исследование легких. При наличии метастазов в легких дополнительно необходимо выполнить: рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ) головного мозга с контрастированием, УЗКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства; при метастатическом поражении головного мозга — магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастированием. В случае выявления высокого уровня ХГ при отсутствии визуализируемой опухоли пациентке следует выполнить РКТ легких [10].

В странах Европы ТБ составляет 0,6-1,1:1000 беременностей; в США — 1:1200 беременностей; в странах Азии и Латинской Америки — 1:200 беременностей; в Японии — 2:1000 беременностей. Частота возникновения различных форм ТБ по данным одного из самых крупных трофобластических центров (межрегиональный Центр в Шеффилде, Великобритания): полный ПЗ — 72,2%, частичный ПЗ — 5%, хориокарцинома — 17,5%, другие формы — 5,3%.

Эпидемиология ТО в России изучена недостаточно, официальной статистикой учитываются лишь ее злокачественные формы [9]. Об истинной частоте заболевания судить сложно еще и потому, что регистрируются далеко не все случаи прерывания беременности, а также не весь материал, полученный при диагностических выскабливаниях по поводу маточных кровотечений, медицинских и самопроизвольных аборт, подвергается гистологическому исследованию.

Ежегодно в РФ регистрируется от 120 до 125 случаев ТО, что составляет от 0,16 до 0,20 на 100 тысяч женского населения [11].

Основным методом лечения ЗТО в настоящее время является химиотерапия стандартными схемами, которые позволяют достичь полного выздоровления большинства пациенток без применения дополнительных методов лечения. Успех химиотерапии определяется соблюдением важных условий: лечение должно проводиться строго в специализированном учреждении, которое должно располагать современными возможностями диагностики и опытом лечения этой категории пациенток; лечение должно быть начато стандартной химиотерапией

I линии. Режим определяется принадлежностью пациентки к группам риска развития резистентности опухоли, по шкале FIGO (2000) с учетом результатов обследования: — ≤ 6 баллов -группа низкого риска; — ≥ 7 баллов группа высокого риска резистентности; больным, получавшим ранее нестандартные режимы химиотерапии, после определения группы риска следует начать стандартную химиотерапию, схемы представлены в таблице 1; кровотечение из опухоли не является противопоказанием к началу химиотерапии, которую необходимо проводить одновременно с интенсивной кровоостанавливающей терапией; неконтролируемое кровотечение из матки может быть остановлено с помощью селективной эмболизации маточных артерий [13].

Таблица 1 — Стандарты химиотерапии 1-й линии

Низкий риск резистентности	Высокий риск резистентности
MtxFA	EMA-CO*
Метотрексат, 50 мг в/м в 1, 3, 5, 7-й дни. Фолинат кальция (Лейковорин), 6 мг в/м в 2, 4, 6, 8-й дни, через 30 ч после введения метотрексата. Интервал между курсами 14 дней считая с 1-го дня предыдущего курса	Этопозид, 100 мг/м ² в/в в 1, 2-й дни. Дактиномицин, 500 мкг в/в 1, 2-й дни. Метотрексат, 100 мг/м ² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м ² в 1-й день. Фолинат кальция (Лейковорин), 15 мг в/м через 24 ч после введения метотрексата, затем каждые 12 ч, всего 4 дозы. Циклофосфамид, 600 мг/м ² в/в в 8-й день. Винкристин, 1 мг/м ² в/в в 8-й день. Интервал между курсами 14 дней считая с 1-го дня предыдущего курса
Альтернативный режим Дактиномицин, 500 мкг в/в с 1-го по 5-й день. Интервал между курсами 14 дней считая с 1-го дня предыдущего курса	
* Лечение в 1-2-й дни проводят с обязательной гидратацией (до 2 л), введением раствора гидрокарбоната натрия и противорвотных средств.	

Несмотря на успех химиотерапии в отношении достижения ремиссии у пациенток с ЗТО высокого риска, хирургическое лечение зачастую играет важную роль. Примерно в половине случаев пациенткам с ЗТО высокого риска (стадия II-IV по FIGO и количество баллов >7) в процессе лечения потребуются операция с целью удаления резистентного очага или лечения осложнений. Хирургическое лечение в процессе химиотерапии, особенно гистерэктомия и резекция легкого, используются наиболее часто, чтобы удалить резистентные очаги у пациенток с рецидивами ЗТО. К вопросу о гистеротомии стоит подходить очень осторожно, когда у пациентки нет данных за наличие отдаленных метастазов, и она желает сохранить репродуктивную функцию. Хирургическое вмешательство актуально при возникновении витальных осложнений или как метод остановки неконтролируемого кровотечения. Таким образом, операция рассматривается в следующих ситуациях: удаление резистентного локального очага в матке или отдаленных солитарных метастазов, неконтролируемое кровотечение из опухоли, перфорация органа растущей опухолью, для восстановления проходимости кишечника, причиной которой явился метастаз опухоли, а также для устранения сдавления мочевыводящих путей, лечение инфекции [10].

Основным способом лечения пациенток с доброкачественной формой ТБ (полный и частичный ПЗ) является операция в объеме вакуум-аспирации содержимого полости матки с контрольным выскабливанием стенок. Этот метод наиболее эффективен и безопасен. Сопроводительная терапия окситоцином повышает эффективность метода и предупреждает маточное кровотечение. Некоторые авторы не рекомендуют повторное применение окситоцина в связи с его влиянием на повышение тонуса матки и риска выхода трофобластической ткани за пределы матки из-за высокого внутриматочного давления. Это повышает риск развития персистирующей трофобластической опухоли (ПТО) и даже летальных эмболий [84].

Как правило, вакуум аспирация с последующим выскабливанием полости матки рекомендуется большинству женщин, поскольку этот метод не влияет на дальнейшую фертильность. Техника выполнения заключается в механическом

расширении канала шейки матки, откачивание с помощью электрического вакуум аспиратора содержимого полости матки и последующее выскабливание. Некоторые авторы рекомендуют расширять цервикальный канал с помощью расширителей Гегара до тех пор, пока диаметр канюли не будет соответствовать количеству недель беременности. Данную манипуляцию рекомендовано проводить под контролем ультразвукового исследования (УЗИ), чтобы снизить риск перфорации матки и проследить отсутствие остатков ПЗ в полости [69].

В недавнем исследовании с участием 219 женщин, Flam и соавторы показали, что время расширения цервикального канала не влияет на риск развития ПТО. Однако установлено, что на развитие ПТО влияет размер матки. По возможности следует избегать длительного расширения цервикального канала, чтобы снизить риск эмболизации сосудов матки трофобластическими клетками [44].

Частота осложнений при раздельном диагностическом выскабливании (РДВ) у пациенток с размером матки менее 16 недель беременности очень низка. В своем исследовании Mungan и другие представили данные о 310 женщинах, перенесших РДВ, частота перфорации матки составила 0,6%. В случае перфорации матки следует немедленно прекратить выскабливание и выполнить лапароскопию или лапаротомию для оценки места перфорации. Одновременно следует увеличить скорость инфузии окситоцина. Если гемостаз удовлетворительный и прилегающие органы не повреждены, эвакуацию можно безопасно завершить под прямой визуализацией. Однако для остановки кровотечения может потребоваться восстановление места перфорации или гистерэктомия, особенно если место перфорации происходит в области глубокой инвазии ТО миометрия [67, 69].

Некоторые ученые рекомендуют проводить повторное выскабливание матки при возникновении ПТО [42]. Schlaerth и др. в 1990 году в своем исследовании показали, что у большинства их больных после повторного выскабливания при ПЗ не было какого-либо эффекта, или наблюдалось незначительное уменьшение ХГ с последующим ростом. Всего у 20% пациенток уровень хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) нормализовался и

наступала спонтанная ремиссия после повторной процедуры. Похожим образом, другие исследователи отметили, что повторное РДВ после первичной эвакуации было эффективно только у 10% пациенток или же для морфологической верификации ЗТО [33, 43].

Однако существуют авторы, которые против рутинного использования этого метода [79]. В 2004 году Pezeshki и др. представили 10-летнее исследование, в которое вошло 544 больных с ПТО в Соединенном Королевстве, каждой из них выполнялось 2 или 3 выскабливания. В итоге, 68% пациенток (n=344) с повторным РДВ не требовалась дальнейшая химиотерапия. Из 60 больных, которым выполнялось 3 выскабливания, 60% (28 больных) не нуждались в дальнейшем лечении. Больным с уровнем ХГЧ в анализе мочи свыше 1500 МЕ/л после очередного РДВ проводили послеоперационную химиотерапию [33, 72].

Хотя эффективность повторного выскабливания полости матки у больных персистирующей трофобластической болезнью (ПТБ) (9,4-68%) доказана в некоторых исследованиях, не следует забывать, что при повторных выскабливаниях риск перфорации матки и маточного кровотечения становится выше, и это зачастую приводит к удалению матки у молодых пациенток. Помимо этого, пациентки с ремиссией после повторного выскабливания не освобождаются от дальнейшего мониторинга. По данным ряда ученых, ПТБ развивается в 4-10% случаев после эвакуации частичного ПЗ и в 15-20% случаев после полного ПЗ. Большой разброс частоты развития ПТБ после частичных ПЗ может быть обусловлен трудностью их патоморфологической диагностики [15].

Самое большое проспективное исследование было проведено в Шеффилдском трофобластическом центре в 2004г. С 1991 года по 2000 год в Центре зарегистрировано 4075 больных с ТБ. Среди них в 606 (15%) наблюдениях диагностирована ПТО на основании высокого уровня ХГЧ, метроррагии, наличии опухоли в матке по данным УЗИ или других неспецифических гинекологических симптомов. Из 606 больных 544 проводились повторные выскабливания полости матки. После этого 368 (68%) больных дальнейшее лечение не проводилось [72]. В ретроспективном исследовании Schlearth J.B. и соавт. доказана эффективность

повторного выскабливания матки у 16% исследуемых пациенток [79]. Trommel и др. в своей работе показали, что 9,4% женщинам (8 из 85) не проводилась химиотерапия после повторного выскабливания полости матки по поводу ПТО. У двоих пациенток возникло маточное кровотечение и еще у двоих диагностирована перфорация матки; осложнения купированы консервативно [87].

Некоторые авторы в своей работе показали, что у 77% больных при наличии остаточной ткани во время повторного выскабливания признаков ПТБ нет, а у 14% пациенток без остатков ткани ПЗ имелись признаки ПТО, что потребовало проведение им химиотерапии [17].

Yamamoto и др. представили данные исследования, в котором участвовали 173 женщины с диагнозом ТО проходившие лечение с января 2002 года по август 2019 года в Университете Нагоя, Япония. Был проведен ретроспективный анализ данных двух групп пациенток: 105 больным проведено однократное выскабливание (группа сравнения) и 68 наблюдений, где выполнялось повторное выскабливание (исследуемая группа). Обычно второе выскабливание проводилось примерно через 7 дней после первого. Пациенткам в выборочной группе проводилось второе выскабливание при наличии данных УЗИ о наличии остатков ПЗ в полости матки. Сравнивались социально-клинические факторы между исследуемой группой и группой сравнения, а также между вылеченными пациентками и пациентками, у которых развилась ЗТО.

Частота ПТО составила 15,2% в основной группе и 20,6% в выборочной группе, но разница была не значимой ($p=0,364$). Среднее количество баллов FIGO было значительно выше в группе сравнения, чем в исследуемой ($p=0,033$). Наличие полного ПЗ, срок беременности и уровень ХГЧ до лечения ≥ 200000 мМЕ/мл были основными факторами риска развития ПТО у пациенток с ПЗ. Частота возникновения ЗТО не изменилась, но оценка риска резистентности была выше в группе сравнения, чем в исследуемой группе. Авторы пришли к выводу, что обычно повторное выскабливание не требуется [91].

В нашей клинике выполнено ретроспективное исследование историй болезни 141 пациентки за период с 1996-2012 год. По результатам исследования

выявлено, что каждое повторное выскабливание после ПЗ достоверно ухудшает прогноз болезни: увеличение размеров ПТО, появление отдаленных метастазов в легких, увеличение частоты резистентности опухоли к химиотерапии [17].

После операции обязательным является гистологическое исследование операционного материала. В дальнейшем — еженедельное наблюдение за сывороточным уровнем ХГЧ. При возникновении плато или увеличении уровня ХГЧ пациентки повторно обследуются и планируется лекарственное лечение, которое является высокоэффективным и позволяет достичь полного выздоровления 100% пациенток при развитии у них ПТО.

Отсутствие гистологической верификации ЗТО у пациентки после выскабливания не является показанием к повторным выскабливаниям. Рост уровня ХГЧ в динамике при отсутствии развивающейся беременности — говорит о возникновении ЗТО. Дополнительные методы обследования (УЗИ, компьютерная томография (КТ) легких) уточняют клиническую картину. Так же повторное выскабливание матки могут приводить к перфорации ее стенок, маточным кровотечениям и выполнению экстренной гистерэктомии у молодых пациенток, лишаящих их фертильной функции.

В настоящее время абдоминальная гистеротомия редко выполняется в качестве первичного лечения ПЗ. Исторически сложилось так, что абдоминальная гистеротомия выполнялась в связи с отсутствием вакуум-аспиратора в клинике. Кроме того, гистеротомия сопровождается большим хирургическим риском по сравнению с аспирационным кюретажем, а так же повышенной операционной кровопотерей. Процедура включает вертикальный разрез матки для эвакуации ПЗ, что позволяет женщинам, которым требуется кесарево сечение избежать угрозы разрыва матки. Это важный фактор, который следует учитывать, поскольку большинство женщин с ПЗ находятся в репродуктивном возрасте. Кроме того, сообщалось о повышении частоты ПТО после гистеротомии по сравнению с аспирационным кюретажем. Так, Curry и др. сообщили, что только 64% (18 из 24) пациенток достигли ремиссии после гистеротомии по сравнению с 81% (243 из 299) после аспирационной эвакуации [32]. В последнее время использование

абдоминальной гистеротомии для эвакуации ПЗ было рекомендовано только в случае наличия живого плода и по акушерским показаниям, таким как предлежание плаценты, недоношенность, тазовое предлежание или HELLP синдром [22, 61, 69, 70].

Tow в своей работе показал, что у 3 (33%) из 9 больных, которым выполнялась гистеротомия по поводу ПЗ, возникла ЗТО, что значительно чаще, чем в группе больных, кому выполнялась вакуум-аспирация и контрольный кюретаж [86].

Гистерэктомия с маточными трубами может быть рассмотрена, как первичное лечение ПЗ у женщин старше 40 лет, не заинтересованных в сохранении детородной функции [20]. Операция может выполняться, как с помощью лапаротомии, так и лапароскопическим или вагинальным доступом, в зависимости от размера матки и опыта хирурга в этой технике. В дополнение к удалению ПЗ, гистерэктомия позволяет не использовать постоянную контрацепцию и исключает возможность местной инвазии клеток трофобласта в миометрий, как источника ПТО, уменьшая риск последующей химиотерапии. Аналогичным образом Zhao и другие в своей работе показали, что частота ПТО у пациенток старше 40 лет перенесших гистерэктомию, значительно ниже, чем у больных, которым по поводу полного ПЗ проводилось РДВ (11% против 37%, $p=0,004$) [92].

Напротив, Giorgione и др. сообщили, что у женщин с ПЗ в возрасте старше 40 лет первичная гистерэктомия не снижает частоту ПТО по сравнению с РДВ (58% против 30%, соответственно, $p=0,094$). Более того, они также обнаружили, что гистерэктомия не снижает количество курсов химиотерапии для лечения ЗТО, хотя 42% (5 из 12) их пациенток, перенесших первичную гистерэктомию, достигли полной ремиссии после операции. Тем не менее, после гистерэктомии по поводу ПЗ, постоянный мониторинг ХГЧ важен для всех пациенток, поскольку гистерэктомия полностью не исключает возможности возникновения ПТО [48].

Таким образом, мнения клиницистов относительно способа удаления ПЗ остаются противоречивыми до сих пор.

Яичники можно сохранить, даже если присутствуют тека-лютеиновые кисты, поскольку эти кисты обычно регрессируют в течение нескольких месяцев после эвакуации ПЗ, по мере снижения уровня ХГЧ [65]. Однако при наличии крупных и симптоматических текалютеиновых кист яичников можно рассмотреть возможность аспирации их содержимого для уменьшения объема и облегчения симптомов. Тека-лютеиновая киста может вызывать такие осложнения, как перекрут или разрыв. Лечение таких состояний возможно с помощью лапароскопического доступа. У большинства женщин в пременопаузе, перенесших гистерэктомию по поводу ПЗ, яичники могут быть сохранены, поскольку ЗТО крайне редко метастазирует в яичники, и эти опухоли обычно не являются гормонозависимыми [26].

El-Lamie и др., представили работу, в которой 120 больным с ПЗ выполнялась гистерэктомию. Всем пациенткам с нематастатической опухолью (25%) химиотерапия после операции не проводилась. 82% больных в группе низкого риска с наличием отдаленных метастазов, излечены комбинированным методом (гистерэктомию + монокимиотерапия) [35].

Отечественные ученые [8] полагают, что гистерэктомию у больных с ПТО, выполненная до начала химиотерапии, ухудшает прогноз болезни.

Ряд авторов рекомендуют выполнение гистерэктомии при ПЗ у больных старше 40 лет. Они считают, что удаление матки при ПЗ уменьшает общий риск возникновения ЗТО примерно до 3,5%, против 20% после вакуума аспирации [32]. Однако, в нескольких исследованиях показано увеличение количества случаев ЗТО у пациенток старшего возраста [24, 88].

Clark R.M. и др. из трофобластического центра в Новой Англии выполнили ретроспективный анализ лечения 98 пациенток, которые подверглись гистерэктомии в связи с ПЗ. В исследуемой группе ремиссии удалось достичь у 83 (85%) больных, а 47 (48%) пациенткам, после операции назначалась химиотерапия. В группе больных, получавших лечение до 1980 года (49 наблюдений), у 15 (31%) больных лечение было начато с гистерэктомии, как первый и окончательный метод лечения, 14 (29%) пациенткам гистерэктомию

выполнялась в связи резистентностью опухоли, у 14 (29%) больных показанием к операции послужило маточное кровотечение и 6 (11%) пациенткам гистерэктомия была выполнена по другим причинам. 9 (64%) больных, которым операция проводилась в связи с резистентностью - достигли ремиссии. В группе больных, лечение которых проводилось после 1980 года (49 пациенток), с помощью гистерэктомии ремиссии достигли 24 (49%) больные: 19 (39%) пациенткам операция проводилась в связи с резистентностью, 4 (8%) больным в связи с кровотечением и 2 (4%) по другим причинам. 16 (85%) пациенток с резистентной ТО достигли ремиссии после гистерэктомии. В поздние годы отмечается значительное уменьшение хирургических вмешательств по поводу кровотечения. В группе пациенток, проходивших лечение с 1959 года по 1980 год, 14 (29%) пациенток подверглись гистерэктомии в связи с кровотечением и всего лишь 4 (8%) из 49 больным гистерэктомия выполнялась по тем же показаниям как и в поздней группе ($p=0,02$). Проведя анализ этих данных, можно заключить, что число гистерэктомий по жизненно важным показаниям значительно уменьшилось по сравнению с предыдущими десятилетиями. А хирургическое лечение продолжает играть важную роль при резистентных формах ЗТО [31].

Чаще всего кровотечения из матки возникают преимущественно при локализации узла опухоли в шейке матки. А так же нередки кровотечения из интерстициального или субмукозно расположенных узлов опухоли.

Наиболее частыми источниками кровотечения бывают метастазы во влагалище, печени, почках, легких. Кроме того, описаны случаи с кровотечением из метастаза хориокарциномы в стенке желудка, в селезенке, стенке тонкой кишки, головном мозге, параметрии.

Ранее хирургическое лечение экстренных состояний при ЗТО часто выполнялось в больших объемах: гистерэктомия, зачастую — с придатками матки, удаление метастатически измененного органа (нефрэктомия, спленэктомия, пульмонэктомия), редко — резекция, то в настоящее время доказана возможность выполнения органосохранных объемов, что очень важно у молодых женщин с маточным кровотечением из опухоли [7, 25].

До сих пор ряд авторов рекомендует выполнение гистерэктомии, доказывая ее преимущества. Так, Xiang и др. в своем исследовании показали, что из 18 больных, кому была гистерэктомия выполнялась по поводу перфорации стенки опухоли и кровотечения, ремиссии удалось достичь в 17 наблюдениях, количество курсов химиотерапии в этой группе составило 7,6 [90].

Elias и др. провели 2 исследования, посвященные вопросам в лечении пациенток старше 40 лет. В группе из 82 пациенток в возрасте от 40 до 49 лет у 53% больных, которым выполнялась вакуум аспирация, развилась ЗТО, в группе больных которым изначально выполнялась гистерэктомия ЗТО не развилось ни у одной женщины [36]. В другой работе из 22 женщин старше 50 лет, у 60%, кому выполнялась вакуум аспирация (n=15), в дальнейшем развилась ЗТО, тогда как у оставшихся пациенток, которым была выполнена гистерэктомия (n=7), ЗТО не развилась ни в одном случае.

На наш взгляд, этот подход дискуссионен, как и проведение гистерэктомии при ПЗ лапароскопически. Предварительный анализ показал негативные последствия таких вмешательств в виде увеличения частоты диссеминированных форм ПТО и развития резистентности опухоли [13].

Большая работа по изучению факторов прогноза ЗТО, проводилась в нашей клинике в 2012-2019 году. Доказано, что хирургическое лечение проведенное до начала стандартной химиотерапии является одним из двух негативных факторов прогноза [1, 2].

Исторически — хирургическое лечение ЗТО являлось золотым стандартом. В 60-е годы прошлого столетия в онкологическом центре выживаемость больных после гистерэктомии не превышала 20%. С началом лечения метотрексатом и началом эпохи химиотерапии результаты лечения стали лучше: выживаемость увеличилась до 50%, но гистерэктомия по-прежнему занимает важное место в комбинированном лечении таких пациенток [4, 16].

В 80-90-е годы прошлого столетия в ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина" Минздрава России, являющимся ведущим онкологическим центром страны, разрабатываются различные режимы комбинированной химиотерапии

ЗТО. При этом по-прежнему сохраняется высокая хирургическая активность, частота гистерэктомии достигает 30%, а выживаемость больных — 70-78%.

С 1996 года принципы диагностики и тактика лечения ЗТО в нашем учреждении полностью пересмотрены. Разработанные современные стандарты диагностики и лечения ЗТО позволили достичь высокой выживаемости больных (до 98%), сократив частоту гистерэктомии до 3%. Внедрение в клиническую практику органосохраняющей хирургии при резистентности опухоли позволило выполнять экономные операции и сохранять молодым женщинам репродуктивную функцию [10].

Основным методом лечения ЗТО в настоящее время является противоопухолевая лекарственная терапия. Стандартная химиотерапия позволяет достичь полного выздоровления у абсолютного большинства больных без применения дополнительных методов лечения. А основными показаниями к хирургическому лечению больных ЗТО относятся: не купируемое консервативным путем кровотечение из опухоли, перфорация пораженного органа опухолью и лекарственная резистентность первичной опухоли или метастазов либо другие urgentные ситуации (пререкрут «ножки» или нарушение целостности тека-лютеиновой кисты).

Однако, несмотря на высокую эффективность современных режимов химиотерапии, у части больных (12-24%) развивается лекарственная резистентность опухоли, проводится химиотерапия II линии, не всегда дающая желаемые результаты. Таким больным нередко требуется поиск дополнительных возможностей лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия). Важно так же определить оптимальное время выполнения такого вмешательства, так называемое «хирургическое окно».

Некоторые исследователи продолжают сообщать о пользе гистерэктомии как первый этап лечения пациенток с некоторыми формами ЗТО, особенно когда опухоль находится в матки без наличия метастазов. Brewer et al. в 1963 году представил данные лечения 122 больных с хориокарциномой, кому выполнялась гистерэктомия[29]. Приведены данные о 70 женщинах (57,4%) с локализованной

опухолью с 5-летней выживаемостью 41,5% по сравнению с 19,2% у больных с метастатической формой опухоли. Следует отметить, что метастатическую форму опухоли в этом исследовании можно было диагностировать только с помощью биопсии опухоли или рентгенологического исследования, что указывает на более высокую долю пациенток с метастатическим заболеванием, чем сообщалось. Hammond и др. сообщили, что общий уровень устойчивой ремиссии составил 100% у 194 пациенток с заболеванием низкого риска [49]. Из них 83,5% хотели сохранить репродуктивную функцию, а 89% смогли избежать гистерэктомии. Все 32 пациентки, которым была проведена первичная гистерэктомия с последующей монотерапией метотрексатом или дактиномицином, достигли полной ремиссии. У этих пациенток была более короткая продолжительность и более низкая общая доза химиотерапии, что эквивалентно примерно одному циклу химиотерапии по сравнению с аналогичными пациентками с заболеванием низкого риска, получавшими только химиотерапию. Похожим образом Suzuka и др. показали, что у больных, проходивших лечение этопозидом в связи с ЗТО низкого риска, общая доза препарата была ниже, чем в группе пациенток с локализованным заболеванием, кому в процессе лечения была выполнена гистерэктомия, по сравнению с пациентками, получавшими только химиотерапию, что было равно одному курсу химиотерапии [81]. Однако такого эффекта не было у больных с ЗТО низкого риска и наличием метастазов, где аналогичные дозы этопозида назначались больным, которым выполнялась гистерэктомия или проводилась только химиотерапия.

Ряд авторов считают, что у женщин, не заинтересованных в сохранении репродуктивной функции, гистерэктомия может рассматриваться, как альтернатива химиотерапии для лечения локальных форм ЗТО низкого риска [28, 39]. В 2018 году Volze и соавторы, сообщили, что 82,4% (61 из 74) пациенток, которым выполнялась гистерэктомия по поводу локальной ЗТО низкого риска, достигли нормализации ХГЧ без проведения консолидирующей химиотерапии [28]. В этом исследовании количество баллов FIGO 5-6 и гистология хориокарциномы указывали на более высокий риск необходимости

послеоперационной химиотерапии. При первичном лечении ЗТО низкого риска гистерэктомия была выполнена примерно у 25% пациенток [76]. Таким образом, исследователи делают вывод: гистерэктомия на первом этапе лечения может быть предложена женщинам, не желающим сохранять фертильность, с локальной формой опухоли или с наличием солитарных метастазов.

У.К. Eysbouts и другие [39] из Неймегенского медицинского центра, Нидерланды, в ретроспективном исследовании проведенном в период с 1977 года по 2012 год показали, что 118 больным (16,5% от всех больных с ЗТО) на разных этапах лечения выполнялась гистерэктомия. Основная часть больных была в группе низкого риска — 74,3%, ПТО выявлена у 73,5% больных и опухоль ограниченная маткой, была у 65,1% пациенток. После операции 66,2% больных с ограниченной маткой опухолью достигли ремиссии и 15,8% больных с диссеминированной формой опухоли так же были вылечены при помощи гистерэктомии. У пациенток с локальной опухолью, которым на первом этапе выполнялась операция, продолжительность лечения (3,2 недели против 8 недель соответственно) и количество курсов были меньше (1,2 курса против 5,8 курсов соответственно), чем в контрольной группе. Однако лишь две трети больных с локализованной в матке опухолью смогли вылечиться после гистерэктомии. В то время как химиотерапия позволяет достичь полной ремиссии почти 100% больных с I стадией ЗТО. Авторы заключили: первичная гистерэктомия может рассматриваться в основном у больных старше 40 лет не заинтересованных в репродуктивной функции и имеющих локальную опухоль. Для больных с метастатической ЗТО смысл гистерэктомии заключается в удалении химиорезистентной опухоли, что в дальнейшем может улучшить выживаемость.

Для пациенток с ЗТО высокого риска первичная гистерэктомия оказалась неэффективной в целях уменьшения курсов химиотерапии или повышения показателей излечения [49]. По сравнению с пациентками с локальными формами опухоли или метастатической ТО низкого риска не удивительно, что гистерэктомия играет гораздо меньшую роль, поскольку у таких пациенток чаще наблюдается диссеминированная болезнь. Проведение полихимиотерапии у

пациенток с диссеминированными формами играет важную роль в лечении для этих больных.

В исследовании Feng F.Z. и др., в группе из 50 больных с ЗТО высокого риска, которым проводилась химиотерапия I линии — ЕМА-СО, в период между 1986 и 2005 годом, 24 (48%) пациенткам проведено 28 различных хирургических вмешательств, таких как: гистерэктомия (17), резекция легкого (5), тубэктомия (1), удаление опухоли матки (1), резекция тонкой кишки (1), ушивание паренхимы печени или стенки матки вызванной перфорацией (2), эмболизация маточных артерий (1). Выжила 21 (87,5%) из 24 пациенток, которым выполнялись операции с целью комбинированного лечения ЗТО высокого риска. Пятнадцати (88%) из 17 больных выполнялась гистерэктомия, 4 (80%) из 5 больных выполнялась резекция легких по поводу резистентных метастазов, еще 4 больные, которым было выполнено ушивание стенки матки, эмболизация маточных артерий, резекция тонкой кишки или тубэктомия по поводу кровотечения, а также пациентка, которой было выполнено удаление опухоли матки по поводу резистентной хориокарциномы, достигли ремиссии. Это исследование показало важность хирургического этапа при стойкой лекарственной резистентности очагов опухоли, а также при необходимости быстрой остановки кровотечения [40, 41].

Следует подчеркнуть, что современные возможности остановки маточных кровотечений путем селективной эмболизации маточных артерий позволило в разы сократить частоту гистерэктомии у больных ЗТО.

Vilos и соавторы в 2015 году доложили клиническое наблюдение, в котором больной по поводу ПЗ выполнялась гистерэктомия. Через пару лет, по поводу кровотечения из метастаза хориокарциномы во влагалище выполнялась эмболизация маточных артерий. В дальнейшем больная была излечена при помощи химиотерапии [89].

Особое значение гистерэктомия приобретает в лечении химиорезистентных ЗТО низкого риска. По мнению ряда авторов, у больных с локализованной маткой опухолью или единичными метастазами низкого риска и резистентностью к первой линии химиотерапии, гистерэктомия может привести к выздоровлению

без необходимости комбинированной химиотерапии. При ЗТО высокого риска у некоторых больных с небольшим размером опухоли матки так же может быть рассмотрена гистерэктомия [39, 60, 73, 76].

Doornlipis и др. в своем исследовании представили результаты лечения 25 пациенток с ЗТО, направленных на хирургическое лечение в больницу Чаринг-Кросс в Лондоне. У этих больных был резистентный к химиотерапии рецидив опухоли. Среди них было 9 больных с хориокарциномой (36%), 6 с ТОПЛ (24%) и 10 с ПЗ (40%). Исследователи показали, что общая выживаемость составила 88%; Три случая смерти имели место у пациенток с распространенным процессом и повышением уровня ХГЧ после гистерэктомии. Как продемонстрировало лондонское исследование, гистерэктомия при диссеминированном процессе, вряд ли окажет существенный эффект на выживаемость пациенток с высоким риском или рецидивом ТО. Химиотерапия при наличии отдаленных метастазов является залогом успеха после выполнения гистерэктомии у этих пациенток [34].

Эти результаты соответствовали данным Mutch и соавт.: у 14 пациенток, которым была выполнена гистерэктомия по поводу рецидива ТО, стойкой ремиссии достигли лишь 83% пациенток [68].

В исследовании Шеффилдского госпиталя зарегистрировано 8860 больных с ТБ. Из них 672 (7,1%) больных получали химиотерапию и 62 (0,71%) выполнялась гистерэктомия. Наиболее частым показанием к гистерэктомии была резистентность опухоли к химиотерапии — 22 из 62 пациенток (35,5%). На втором месте гистерэктомия выполнялась по поводу кровотечения — 21 из 62 (33,9%) больных. Гистерэктомия по ургентным показаниям выполнена 22 (35,5%) больным. Среднее значение баллов по FIGO составило 6,5. По частоте встречаемости морфологические виды опухоли были: хориокарцинома (23), инвазивный ПЗ (10) и ТОПЛ (9). 31 больная получала химиотерапию в послеоперационном периоде, 93,5% выздоровели, у 7 больных был выявлен повторный рецидив, 3 были излечены и 4 умерли [21].

В Пекинском национальном медицинском колледже проведено исследование, в которое вошли 42 больные, 32 (76%) из которых в процессе

лечения достигли маркерной ремиссии, у 10 больных встречалась лекарственная резистентность. Наиболее часто, она выявлялась у больных с метастазами за пределами легких и влагалища и у больных, чья предшествующая беременность закончилась не пузырьным заносом. Были установлены факторы, указывающие на неудачное лечение: уровень ХГЧ крови до операции — более 10 мМЕ/мл, ХГЧ не нормализовался во время химиолечения, возраст старше 35 лет и количество режимов химиотерапии на дооперационном этапе более или равно 4. Больные, у которых выявлено 3 и более факторов, характеризуются неблагоприятным прогнозом. Поэтому операция таким пациенткам не показана [40].

Отдельное место занимают редкие формы ТО. Например, ТОПЛ часто склонно к глубокой инвазии миометрия, что часто приводит к перфорации стенки матки и кровотечению. Гистерэктомия в таком случае проводится по витальным показаниям. При глубокой (более 50%) инвазии миометрия показано проведение тазовой лимфаденэктомии. Но, не исключена возможность выполнения гистерорезекции с последующей химиотерапией [66].

Так, Papadopoulos и соавторы обнаружили, что две трети их больных достигли ремиссии после гистерэктомии, если ТОПЛ была локализована маткой. Их данные совпали с данными других исследователей. При отсутствии данных за наличие метастазов опухоли и отсутствии инвазии в миометрий опухоль может быть удалена гистерорезектоскопически или при помощи выскабливания стенок матки у пациенток находящихся в репродуктивном возрасте [71].

Amandine Moutte и Muriel Doret в своем исследовании провели ретроспективный анализ в трофобластическом центре в Лионе, Франция в период с 2000 года по 2011 год и описали клинические и гистологические ошибки в диагностике двух редких типов ЗТО: ЭТО и ТОПЛ. Были проанализированы истории болезней 22 пациенток с ЭТО и ТОПЛ. Клиническая картина этих двух опухолей заключалась в ациклических кровянистых выделениях из половых путей (55%) или в виде аменореи (27%), средний уровень ХГЧ был 205 мМЕ. 7 из 22 пациенток (32%) исходно был поставлен диагноз внематочная беременность. Средний возраст больных составил 35 лет, а средняя продолжительность

латентного периода между предыдущей беременностью и постановкой диагноза ЭТО или ТОПЛ составила 12 месяцев. Первичный гистологически верифицированный диагноз оказался неверным у 7 из 18 (39%) пациенток. У 5 из 7 пациенток (28%) имели место большие расхождения при пересмотре препаратов. Авторы пришли к выводу, что гистерэктомия может являться первым этапом лечения этих опухолей, а неправильная диагностика может усложнить дальнейшую схему лечения. На наш взгляд, небольшое количество наблюдений за редкими ЭТО не позволяет сформулировать правильные рекомендации и требует дальнейшего изучения данной темы с привлечением собственных данных [66].

Essel K.G. и другие в своей работе сравнили показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) больных с ТОПЛ, ЭТО и смешанной формой опухоли, в зависимости от наличия остаточных проявлений болезни после операции. В исследовании 9 пациенткам с ТОПЛ было выполнено 15 операций; у 4 пациенток (44,4%) безрецидивный период составил в среднем 195,5 месяцев. Этим 4 пациенткам была выполнена гистерэктомия (n=2), краниотомия (n=1) и резекция параспинальной опухоли (n=1). Двум из 4-х больных проводилась послеоперационная химиотерапия. Одна больная в процессе лечения перенесла несколько операций. Из 15 операций, выполненных по поводу ТОПЛ, рецидив был выявлен после 11 (73,3%), в среднем через 2,5 месяца после операции (период наблюдения 0,5-27,5 месяца). Локализацией рецидива были легкие (n=5), мультифокальное поражение (n=4), параспинальная опухоль (n=1) и один рецидив не был задокументирован (n=1). Медиана БРВ составила 4,1 месяца, а медиана ОВ — 63,8 месяца. У пациенток с полным удалением опухоли результаты лечения были лучше, чем у больных с остаточной опухолью, но разница была статистически незначимой. У больных с полным удалением опухоли ремиссия наступила после 3 (37,5%) из 8 операций. Медиана наблюдения составила в среднем 280,0 месяцев (период наблюдения 9,1-305,7 месяцев). В группе пациенток с остаточными проявлениями болезни ремиссии удалось достичь после 1 (14,3%) из 7 операций, безрецидивный период составил 111 месяцев. Медиана БРВ составила 16,2 месяца у больных с полным удалением опухоли по сравнению с

1,6 месяцами у пациенток с остаточными проявлениями ($p=0,15$). Медиана ОВ существенно не отличалась (41,0 и 63,8 месяца соответственно, $p=0,31$). Пациентки с ТОПЛ имели худшие показатели БРВ и ОВ по сравнению с персистирующими ЗТО, инвазивным ПЗ и хориокарциномой.

Тринадцать пациенткам со смешанной опухолью было выполнено 19 операций. У четырех пациенток (30,8%) безрецидивный период составил 58,7 месяцев. Этим 4 пациенткам выполнена гистерэктомия ($n=2$) и резекция легкого ($n=2$); Одной из 4 больных проводилась послеоперационная химиотерапия. Двое из 4 пациенток в процессе лечения перенесли более 1 операции. После 15 (78,9%) из 19 проведенных операций был выявлен рецидив заболевания в среднем через 4,5 месяца после хирургического вмешательства (0,4-36,0 месяцев).

Локализациями рецидивной опухоли были легкие ($n=5$), несколько органов ($n=4$), маркерный рецидив ($n=3$), печень ($n=2$) и 1 рецидив не был задокументирован. Среди всех пациенток со смешанной формой опухоли медиана БРВ составила 5,6 месяца, а медиана ОВ — 41,1 месяца. После 3 (27,3%) из 11 операций с полным удалением опухоли, пациентки были излечены. Медиана наблюдения в среднем составила 58,5 месяцев (диапазон 15,9-119 месяцев). В группе больных, где операция проводилась с остаточными проявлениями из 8 пациенток в процессе лечения достигла ремиссии только 1, безрецидивный период у нее составил 39,0 месяцев (диапазон 8,3-101,2 месяца). Тем не менее, средняя БРВ была 5,6 месяцев у пациенток с полным удалением опухоли и 8,3 месяцев у пациенток с остаточными проявлениями ($p=0,68$). Медиана ОВ была значительно выше у пациенток с полным удалением опухоли (101,2 и 39,1 месяцев, соответственно, $p<0,05$). Пациентки со смешанной опухолью имели худшие БРВ и ОВ по сравнению с ПТО, инвазивным ПЗ и хориокарциномой.

Одной пациентке с ЭТО, локализованной в матке, была выполнена гистерэктомия с последующими 4 курсами ЕМА-СО, через 45,1 месяца в процессе наблюдения у больной не было данных за рецидив.

Так же сравнивались результаты лечения пациенток с ТОПЛ, смешанной формой ТО или ЭТО, у которых возник рецидив ранее или позднее 48 месяцев после предшествующей беременности. Пациентки, которые обратились с рецидивом, возникшим спустя 48 месяцев от предшествующей беременности, имели более короткую медиану БРВ (4,6 против 11,1 месяцев, $p=0,1$) и более короткую медианную ОВ (36,1 против 51,2, $p=0,04$) [31].

Гистерэктомия является обсуждаемым методом лечения при редких формах ЗТО, таких как ТОПЛ или ЭТО [79, 90]. В отличие от других форм ЗТО, уровень ХГЧ обычно значительно ниже, и эти опухоли плохо реагируют на обычные схемы химиотерапии. Таким образом, гистерэктомия является рекомендуемым методом лечения локализованного заболевания, и у отдельных пациенток может быть рассмотрено удаление изолированных отдаленных метастазов, особенно в легких. Около двух третей пациенток с локальной формой ТОПЛ только после гистерэктомии достигают выживаемости от 90% до 100% [38].

В недавнем большом исследовании, включающем 54 больных с ЭТО или смешанной ТОПЛ/ЭТО, две трети больных имели I стадию болезни по FIGO. Все пациентки, которым проводилось хирургическое лечение, выжили по сравнению с 71% пациенток, которым проводилось комбинированное лечение. Четыре летальных исхода при I стадии болезни наблюдались у пациенток с интервалом ≥ 48 месяцев от предшествующей беременности (у одной пациентки интервал неизвестен), что следует считать плохим прогностическим фактором ЭТО [46].

При ТОПЛ и ЭТО частота метастазов в тазовых лимфатических узлах составляет приблизительно 5-15% при опухолях I клинической стадии [20, 59]. Следовательно, следует рассмотреть возможность биопсии тазовых лимфатических узлов во время гистерэктомии при локализованных формах ЭТО и ТОПЛ, особенно при глубокой инвазии или больших размерах опухоли.

Gadducci и соавторы в своем исследовании привели показатели смертности при редких опухолях: для ТОПЛ он составил от 6,5 до 27% и для ЭТО — от 10 до 24,2%. Стадия болезни, длительный интервал между предшествующей беременностью и манифестацией болезни, а также наличие светлых клеток в

гистологическом материале являются важными прогностическими факторами, как при ТОПЛ, так и при ЭТО. Гистерэктомия может быть единственным методом лечения на ранних стадиях заболевания, в то время как проведение послеоперационной химиотерапии должно рассматриваться у пациенток с такими факторами, как интервал от предшествующей беременности более 4 лет, глубокая инвазия миометрия или поражение серозного слоя матки. Режимы ЕМА-ЕР и ТР/ТЕ являются предпочтительными схемами в этой ситуации. Иммуногистохимическое исследование иногда показывает экспрессию EGFR, VEGF, MAPK, PDGF-R и PD-L1, поэтому такое исследование необходимо выполнять при резистентности редких трофобластических опухолей [47].

Органосохраняющая резекция матки может быть рассмотрена у некоторых женщин с локальной формой ЗТО, которые хотят сохранить детородную функцию. В нескольких работах описано использование резекции миометрия в сочетании с метропластикой, как метода лечения локальных форм ТОПЛ и ЭТО. В исследовании, включающем 5 пациенток с ТОПЛ, которым на первом этапе выполнялось удаление локальной опухоли матки, только у одной больной удалось достичь ремиссии, четырем другим пациенткам в дальнейшем была выполнена гистерэктомия [75].

В другом исследовании из 22 больных с инвазивным ПЗ, гистерорезекция выполнялась пациенткам с длительной регрессией ХГЧ и обнаруженной локальной опухолью в матке после эвакуации ПЗ [56]. У всех пациенток была локальная форма болезни, что было выявлено с помощью УЗИ органов малого таза, ангиографии и КТ. 7 (32%) из этих пациенток потребовалась послеоперационная химиотерапия в связи с отсутствием регресса сывороточного ХГЧ. В этом исследовании также отмечалось, что репродуктивная функция у этих пациенток оказалась аналогична пациенткам, получавшим только химиотерапию. Следовательно, в связи с хорошими результатами лечения пациенток с ЗТО при помощи химиотерапии, разумно рассматривать гистерорезекцию только в случае стойкой резистентности локальной опухоли.

В литературе гистерорезекция с метропластикой была описана и для лечения перфорации матки, сопровождающейся острой болью и шоком, во время химиотерапии ЗТО [25, 64]. Позже эти пациентки успешно выносили беременность. Однако этот метод следует использовать с осторожностью, учитывая локализацию поражения и объем резекции, необходимые для достижения ремиссии. Пациентки, которым планируется выполнение гистерорезекции, должны быть тщательно обследованы на предмет наличия отдаленных метастазов, а также им показано УЗИ с ЦДК, МРТ и гистероскопия. Использование срочного гистологического исследования необходимо для оценки границ резекции. Пациентки с низкими значениями ХГЧ и опухолью размером менее 2-3 см с большей вероятностью будут излечены после операции [56].

В процессе лечения больных ЗТО высокого риска может возникнуть резистентность, что потребует хирургического вмешательства, особенно при изолированном поражении легких [45, 57]. Кроме того, лапаротомия может потребоваться для остановки кровотечения из других органов, таких как печень, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), почки и селезенка. В одном исследовании почти 50% пациенток ЗТО высокого риска потребовалось хирургическое вмешательство для достижения ремиссии. Однако у больных с диссеминированными резистентными формами ТО, удаление опухоли вряд ли принесет пользу [62].

Резекция легкого может быть выполнена с помощью видео-торакоскопии или торакотомии [57]. Среди всех операций по удалению метастазов ЗТО, этот объем в настоящее время выполняется наиболее часто. К счастью, большинству пациенток не требуется резекция легкого, потому что большинство из них можно вылечить только с помощью химиотерапии. Примечательно, что данные рентгенологических методов исследования отстают от уровня ХГЧ: у некоторых пациенток сохраняется остаточная визуализируемая «опухоль» в течение месяцев или лет после завершения химиотерапии [82, 83].

Общий риск рецидива при метастатической ТО низкого риска обычно составляет менее 5% [68]. Пациентки с остаточной опухолью после стабилизации

уровня ХГЧ и завершения лечения, имеют более высокий риск рецидива [82]. У таких больных должен регулярно контролироваться уровень ХГЧ, а операция по удалению остаточной опухоли после завершения им не требуется [5, 74].

Известно, что у женщин фертильного возраста и хотя бы одной беременностью в анамнезе с явными признаками множественного поражения неизвестного происхождения, особенно при наличии метастазов в легких, печени, головном мозге или почках, необходимо в первую очередь исключить ЗТО путем определения сывороточного уровня ХГЧ. Если у больных с высокими значениями ХГЧ исключена беременность, гистологическая верификация таким больным не требуется. Тем не менее, в некоторых исследованиях у таких пациенток нередко выполняют резекцию легкого и только после получения гистологического заключения устанавливают диагноз. Течение и прогноз болезни у них оказался хуже [3].

Одним из актуальных направлений в хирургии ЗТО является удаление резистентных очагов опухоли. Наиболее частой локализацией метастазов ЗТО являются легкие. Легочные метастазы встречаются у 70% пациенток, а 90% из них излечиваются с помощью химиотерапии. Неэффективность лечения бывает связана с низкой концентрацией препарата в очаге опухоли из-за центрального некроза или наличия множественных метастазов [41].

Хирургическое лечение на первом этапе может быть рассмотрено в первую очередь у пациенток с единичными метастазами в легких и низким уровнем ХГЧ. Анализ единичных исследований в литературе указывает на то, что хирургические вмешательства (атипическая резекция легких, лобэктомия) позволяют вылечить 66-85% пациенток с метастазами резистентными к химиолечению. Неоценимая роль хирургического лечения в лечении этой группы пациенток обусловлена возможностью удаления резистентных метастазов опухоли, малочувствительных к химиотерапии [54, 55].

На предоперационном этапе обязательно проводится полное обследование пациентки, с целью исключения отдаленного поражения других органов. У больных с отдаленными или множественными метастазами в обоих легких

резекция легкого мало целесообразна. Если после резекции легкого определяется быстрое снижение уровня ХГЧ, в течение 1-2 недель, прогноз у таких больных более благоприятный [43].

В исследовании Margaux J. Kanis 15 (26%) из 58 больных с ЗТО высокого риска, выполнялась резекция легкого. Средний возраст пациенток был 29 лет (медиана наблюдения 19-37 лет). У 12 пациенток выявлена III стадия по FIGO и у 3 больных — IV. Сумма баллов по FIGO составляла от 5 до 20 (в среднем 10 баллов). У 11 больных (73%) не было ПЗ в предшествующей беременности. Еще 8 больным выполнялись другие операции после резекции легкого. Количество режимов химиотерапии на предоперационном этапе варьировало от 1 до 10 (в среднем 4), и количество циклов было от 2 до 32 (в среднем 14). Уровень ХГЧ крови до операции составлял от 2 до 2786 мМЕ/мл (в среднем 177). Исследователи показали, что резекция легких у больных с резистентными метастазами ЗТО являлась важным аспектом при лечении 26% пациенток с ЗТО высокого риска, 73% из которых достигли ремиссии после операции [57].

Еoh К.Ж. и соавторы сообщили, что излечены 28 (87%) из 32 пациенток, которым выполнены операции: 11 пациенток — в связи с резистентной к химиотерапии опухолью, 12 пациенткам — по поводу кровотечения из опухоли. 9 (81%) из 11 пациенток с резистентностью, которым операция выполнена по жизненным показаниям, излечены. Все три пациентки с резистентными метастазами хориокарциномы в легких достигли ремиссии после резекции легкого. Восемь пациенток, которым так же была выполнена операция по поводу резистентности опухоли, продолжили химиотерапию. 21 пациентке выполнена гистерэктомия, у 19 (90%) из них достигнута ремиссия.

Авторы пришли к заключению: хирургическое лечение, особенно гистерэктомия и резекция легкого по поводу резистентности опухоли, а также для остановки кровотечения, играет важную роль в лечении больных ЗТО и дает дополнительный шанс на выздоровление пациенткам с лекарственной резистентностью опухоли [37]. С этим мнением нельзя не согласиться.

Yang Cao и др. в своем исследовании в 2009 году, провели ретроспективный анализ лечения 62 больных, которым выполнялись операции на легких. Все наблюдения разделены на 3 группы: группа А (10 пациенток) — пациентки с рецидивами опухоли, группа В (28 пациенток) — резистентные опухоли и в группу С вошли 25 пациенток с частичным эффектом и остаточными проявлениями болезни в легких. Одной из больных лобэктомия выполнялась дважды, и она одновременно была учтена в группах А и В. Среди этих групп выделены к сравнению такие факторы, как: средний возраст, предшествующая беременность, количество баллов по FIGO, количество курсов химиотерапии до операции, уровень ХГЧ до операции, размер опухоли, количество метастазов в легких, морфологическая верификация, результаты лечения и прогноз. Пропорция больных с высоким риском резистентности опухоли в группах составила: 90%, 82% и 44% соответственно. Достигли ремиссии: 90%, 79% и 100%, частота рецидивов: 2,8%, 15% и 0 соответственно. Гистологическая верификация в удаленном материале встречалась чаще в группах рецидивирующих и химиорезистентных больных (А — 60%, В — 36%, С — 12%). В группе химиорезистентных форм наблюдалось большее число предоперационных курсов ХТ (А — 3, В — 7, С — 5) и наиболее высокий уровень предоперационного титра ХГЧ (А — 50%, В — 61%, С — 12%) [30].

Хирургическое лечение при резистентности отдаленных метастазов ЗТО является важным аспектом в комбинированном лечении наиболее неблагоприятной с точки зрения прогноза группы больных с исходно высоким риском резистентности опухоли. Своевременное принятие решения о хирургическом этапе дает дополнительный шанс на выздоровление.

Метастазы в головном мозге встречаются у 8-15% пациенток ТО. При этом лечение основано первоначально на комбинации лучевой терапии с химиотерапией для предотвращения кровоизлияния, неврологических осложнений и смерти. В случаях повышенного внутричерепного давления краниотомия показана для декомпрессии и стабилизации центральной нервной

системы. Другим показанием является удаление изолированных метастазов, резистентных к химиотерапии [62, 77].

Доказано, что пациентки, прошедшие химиотерапию в течение одной недели после краниотомии, стали менее склонными к рецидивам по сравнению с теми, кто подвергся химиотерапии позже, чем через неделю после операции [49].

В заключении, следует отметить, что больные с метастазами ЗТО в головном мозге потенциально излечимы. Залогом успеха является раннее выявление церебральных метастазов, раннее начало и интенсивное лечение с помощью стандартных схем химиотерапии. Так же в настоящее время стал возможен высокоэффективный радиохирургический метод лечения резистентных церебральных метастазов [13].

Изучив мировой опыт лечения ЗТО, накопление и анализ большого клинического материала в нашей клинике можно сделать выводы о важной роли хирургического лечения больных с резистентной к химиотерапии первичной или метастатической опухоли. Но не до конца изучена актуальность, эффективность и прогностическая значимость хирургических вмешательств у пациенток с ЗТО до начала стандартного лекарственного лечения. Более того, исследования, выполненные в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, показывают негативные последствия таких операций, относя их к клиническим ошибкам, крайне отрицательно влияющим на течение болезни и прогноз [2, 3, 13].

Тщательное изучение и анализ собственного опыта современного лечения больных ЗТО, накопленного в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 1996 года, позволит ответить на многие не до конца решенные вопросы о роли и месте хирургического вмешательства у больных.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе проведен ретроспективный анализ 570 историй болезни пациенток с различными формами ЗТО, проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, за период с 1996 года по 2019 год.

Для настоящего исследования отобраны 116 историй болезни пациенток, подвергшихся хирургическим вмешательствам на разных этапах.

Из них мы выделили 2 группы больных.

К первой мы отнесли 75 больных, которым хирургическое лечение было выполнено в других лечебных учреждениях, до обращения пациенток в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и начала стандартной химиотерапии. Основными показаниями к хирургическому вмешательству были следующие:

- 1) кровотечение из первичного очага или распадающихся метастазов опухоли;
- 2) перфорация органа опухолью, сопровождающееся внутрибрюшным кровотечением или гемотораксом;
- 3) выявление мозговых нарушений у пациенток с церебральными метастазами;
- 4) кишечная непроходимость;
- 5) обнаружение опухоли в различных органах, легких, печени, головном мозге, почках, селезенке, что было расценено как самостоятельное заболевание пораженного органа.

У части больных, лечение которых начато нестандартными схемами химиотерапии в других лечебных учреждениях, отсутствие эффекта было расценено как резистентность опухоли и показание к операции.

Вторая группа состояла из 41 пациентки, которым операция потребовалась в период проведения стандартной химиотерапии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в качестве дополнительного метода лечения.

Для сравнения особенностей клинического течения ЗТО у больных, ранее подвергшихся хирургическим вмешательствам и пациенток, лечение которых

начато в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина стандартной химиотерапией, мы изучили некоторые характеристики 454 больных — группа сравнения, лечение которых начато в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина стандартной химиотерапией.

Возраст больных группы сравнения варьировал от 15 до 54 лет. Средний возраст составил 34 года. Результаты морфологического исследования у больных группы сравнения представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Результаты морфологического исследования пересмотренных препаратов у больных группы сравнения

Гистологический тип опухоли	Количество наблюдений абс. (%), n=454
ПЗ	273 (60%)
Инвазивный ПЗ	3 (0,7%)
Хориокарцинома	55 (12%)
ЭТО	8 (1,8%)
ТОПЛ	10 (2,2%)
Без верификации	105 (23,3%)

Распределение больных по стадиям и риску резистентности (FIGO, 2003) приведены в таблице 3.

Таблица 3 — Распределение больных группы сравнения по стадиям и риску резистентности опухоли (FIGO, 2003)

Стадия заболевания и риск резистентности опухоли	Количество наблюдений абс. (%), n=454
I	302 (66,5%)
II	15 (3,3%)
III	126 (27,8%)
IV	11 (2,4%)
Низкий риск резистентности	342 (75%)
Высокий риск резистентности	112 (25%)

В 82 (18%) наблюдениях больным группы сравнения до обращения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проводилась химиотерапия различными режимами.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина всем больным группы сравнения начата химиотерапия стандартными режимами в соответствии с группой риска резистентности.

Обследование всех больных выполнялось в соответствии с разработанным в гинекологическом отделении алгоритмом и включало:

- определение сывороточного уровня β -ХГЧ;
- УЗИ органов малого таза;
- рентгенография органов грудной полости.

При выявлении метастазов в легких дополнительно проводились:

- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
- КТ легких (для уточнения количества, размеров и локализации метастазов);
- КТ или МРТ головного мозга с контрастированием.

Морфологическое исследование (пересмотр гистологических препаратов), выполнено 100 больным в соответствии с морфологической классификацией FIGO 2003 (Таблица 4).

Таблица 4 — Гистологическая классификация FIGO 2003

Гистологический тип	Морфологический код
ПЗ:	
а) полный	9100/0
б) частичный	9103/0
Инвазивный ПЗ	9100/1
Хориокарцинома	9100/3
ТОПЛ	9104/1
ЭТО	9105/3

Изученный морфологический материал получен в результате:

- выскабливания полости матки;
- резекции или удаления органов;
- биопсии опухолей.

Среди больных изучаемой группы из 115 пациенток данные морфологического исследования получены лишь у 100 (Таблица 5).

Таблица 5 — Гистологические формы опухолей пациенток

Гистологические формы опухолей	Количество наблюдений абс. (%), n =100
ПЗ	29 (28,7%)
Инвазивный ПЗ	10 (9,9%)
Хориокарцинома	48 (47,5)
ЭТО	2 (1,9%)
ТОПЛ	8 (7,9)
Опухоль не обнаружена	4 (3,9)

Как видно из таблицы 5, у 6 пациенток морфологическое исследование не проводилось в виду отсутствия гистологических препаратов.

Диагноз ЗТО у всех больных устанавливался в соответствии с рекомендациями ВОЗ и FIGO 2000:

- плато или рост сывороточного уровня ХГ в 3-х последующих исследованиях в течение 14 дней после удаленного ПЗ;
- гистологическое подтверждение ЗТО;
- наличие визуальной опухоли и прогрессивного увеличения уровня ХГ;
- повышенный титр ХГ более 6 месяцев после эвакуации ПЗ.

Стадирование ЗТО и планирование лечения всех больных в нашей клинике осуществлялось в соответствии с классификацией ТО (FIGO 2003) (Таблица 6).

Таблица 6 — Классификация трофобластических опухолей (FIGO, 2003)

Стадия	Локализация опухоли			
I	Опухоль в пределах матки			
II	Новообразование распространяется за пределы матки, но ограничено половыми органами (придатки, широкая связка матки, влагалище)			
III	Метастазы в легких в сочетании или без поражения половых органов			
IV	Другие метастазы			
Количество баллов	0	1	2	4
Возраст, годы	не больше 40 лет	больше 40 лет		
Исход предшествующей беременности	ПЗ	аборт	роды	
Интервал*, мес	менее 4	4-6	7-12	более 12
Уровень ХГ, мМЕ/мл	менее 1000	1000- 10 000	10 000- 100 000	более 100 000
Наибольшая опухоль, включая опухоль матки, см	менее 3	3-5	более 5	
Локализация метастазов	легкие	селезенка, почка	ЖКТ	печень, головной мозг
Количество метастазов		1-4	5-8	более 8
Предыдущая химиотерапия	—	—	1 препарат	2 и более

Лечение всех больных начато стандартными режимами химиотерапии, представленными в таблице 7.

Таблица 7 — Стандартные режимы химиотерапии в зависимости от риска резистентности

Риск резистентности	Низкий	Высокий
Химиотерапия I линии	<p>MtxFA: Метотрексат 50 мг в/м в 1,3,5,7 дни Фолинат кальция (Лейковорин) 6 мг в/м в 2,4,6,8 дни через 30 часов после введения метотрексата Интервал между курсами 14 дней, считая с первого дня предыдущего курса</p> <p>Альтернативный режим: Дактиномицин 500 мкг в/в с 1 по 5-й дни. Интервал между курсами 14 дней, считая с 1-го дня предыдущего курса</p>	<p>ЕМА-СО: Этопозид 100 мг/м² в/в в 1,2-й дни Дактиномицин 500 мкг в/в в 1,2-й дни Метотрексат 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м² в 1-й день Фолинат кальция (Лейковорин) 15 мг в/м через 24 часа после начала введения метотрексата, затем каждые 12 часов, всего 4 дозы Циклофосфамид 600 мг/м² в 8-й день Винкристин 1 мг/м² в 8-й день Интервал между курсами 14 дней, считая с 1-го дня предыдущего курса</p>
Химиотерапия II линии	<p>Дактиномицин 500 мкг в/в с 1 по 5-й дни. Интервал между курсами 14 дней, считая с первого дня предыдущего курса</p> <p>Альтернативный режим: Mtx/FA; ЕМА-СО</p>	<p>ЕМА-ЕР: Этопозид 100 мг/м² в/в в 1,2, 8-й дни Дактиномицин 500 мкг в/в в 1,2-й дни Метотрексат 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 1000 мг/м² в 1-й день</p>

		Фолинат кальция (Лейковорин) 30 мг в/м через 24 часа после начала введения метотрексата, затем каждые 12 часов, всего 8 доз Цисплатин 60-100 мг/м ² в/в в 8-й день Интервал между курсами 14 дней, считая с первого дня предыдущего курса Альтернативный режим: EP Цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день Этопозид 100 мг/м ² в/в в с 1 по 5-й дни Интервал между курсами 21 день, считая с 1-го дня предыдущего курса
--	--	---

При сумме баллов ≤ 6 устанавливался низкий риск резистентности. Всем пациенткам с низким риском назначалась химиотерапия в режиме MtxFA.

При сумме баллов ≥ 7 устанавливался высокий риск. Лечение всех больных с высоким риском начиналось химиотерапией в режиме EMA-CO.

Лечение проводилось до нормализации уровня ХГ, затем — дополнительно — 3 профилактических курса в аналогичном режиме, либо до появления плато или роста уровня ХГ (признак резистентности опухоли).

Для оценки эффективности химиотерапии применялись следующие критерии, представленные в таблице 8.

Таблица 8 — Критерии эффективности химиотерапии у больных трофобластическими опухолями

Исследуемые параметры	Уровень ХГ в сыворотке крови*	Оценка первичной опухоли	Оценка метастазов опухоли	Менструальный цикл
Сроки мониторинга	еженедельно 1,8,15 и т.д. дни химиотерапии	каждые 2 курса**	каждые 2 курса**	постоянное ведение менограммы
Эффективное лечение	снижение более 10%	уменьшение размеров опухоли	уменьшение размеров и/или количества метастазов	прекращение ациклических кровянистых выделений; возможно восстановление менструального цикла
Резистентность (неэффективное лечение)	снижение менее 10%, плато, увеличение	увеличение размеров опухоли***	увеличение размеров, появление новых метастазов	ациклические кровянистые выделения сохраняются (могут и отсутствовать)
<p>* — показатели уровня ХГ перед началом каждого курса химиотерапии — основной критерий эффективности химиотерапии; ** — УЗИ и рентгенологический контроль осуществляется до нормализации состояния пораженных органов, далее — только по показаниям (обязательно полное обследование при резистентности опухоли); *** — стабилизация размеров опухоли может встречаться как при эффективном лечении, так и при развитии резистентности</p>				

В процессе химиотерапии осуществляется контроль токсичности.

Оценка токсичности химиотерапии производится в соответствии со стандартной шкалой токсичности (ВОЗ).

При оценке эффективности химиотерапии применялись следующие критерии резистентности ЗТО:

– увеличение уровня ХГ во время или по окончании химиотерапии (до 6 месяцев);

– плато или снижение уровня ХГ менее 10%, зафиксированное при 3-х последующих исследованиях в течение 10 дней;

– увеличение или стабилизация размеров и структуры первичной опухоли и/или метастазов при повышенном уровне ХГ;

– появление новых метастазов опухоли на фоне отрицательной динамики сывороточного уровня ХГ.

Другие схемы химиотерапии, которые применялись у больных с резистентностью ЗТО представлены в таблице 9.

Таблица 9 — схемы химиотерапии III и других линий

Режим химиотерапии	Схема, дозы препаратов
ТР/ТЕ	Паклитаксел 135 мг/м ² в 1 и 15 день Цисплатин 60 мг/м ² в 1 день Этопозид 150 мг/м ² в 15 день Повторение курсов с 29 дня химиотерапии
ГА/МТХ	Метотрексат 1,5 г/м ² в/в 30-минутная инфузия в 1 день, 5-фторурацил 1,5 г/м ² в/в 30-минутная инфузия через 1 час от введения метотрексата. Лейковорин 30 мг в/м через 24 часа от введения метотрексата, затем каждые 6 часов (12 доз) Доксорубин 30 мг/м ² , в/в в 15 день. Повторение курса с 29 дня химиотерапии
PVB	Цисплатин 100 мг/м ² в 1 день Винбластин 6мг/м ² в/в струйно в 1 день, Блеомицин 15 мг в/м 1-4 дни. Повторение курса с 21 дня химиотерапии
PAВ	Цисплатин 100 мг/м ² в 1 день Доксорубин 40 мг/м ² в/в в 1 день, Блеомицин 15 мг в/в в 1-4 дни, Преднизолон 1 мг/кг внутрь, 1-5 дни Повторение курса с 21 дня химиотерапии

При выявлении резистентных форм ЗТО в процессе лечения выполнялась смена режима химиотерапии, что в некоторых случаях приводило к стойкой гематологической токсичности. У таких пациенток не удалось достичь

нормализации маркера даже с редукцией дозы химиопрепаратов, хирургия была вынужденной мерой в их лечении. Однако при диссеминированных формах ЗТО, при невозможности удаления всех опухолевых проявлений применялась лучевая терапия.

Хирургические вмешательства у больных в период проведения химиотерапии в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина выполнялись как с лечебной, так и с профилактической целью.

У 41 пациентки (группа 2) выполнены следующие операции:

- органосохранная гистеротомия, иссечение опухоли;
- гистерэктомия;
- торакоскопическая резекция легкого;
- лапароскопическая резекция печени;
- аднексэктомия;
- краниотомия;
- спленэктомия;
- резекция большого сальника.

Для анализа и подсчета результатов разработан кодификатор, включающий 97 параметров.

При проведении анализа амбулаторных и стационарных историй болезни учитывались такие факторы, как возраст больной, количество беременностей, размер первичной опухоли, ее метастазов и их локализация, уровень гормона β -ХГЧ до и после проведенной операции, объём хирургического лечения, показания к проводимой операции, наличие остаточной опухоли, отдаленные результаты.

Статистический анализ материала проводился с использованием программы Microsoft Excel и программы Statistica 10.

Достоверность полученных результатов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$: вероятность ошибки менее 5% или точность исследования 95%.

ГЛАВА 3

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗТО У БОЛЬНЫХ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХИРУРГИЧЕСКИМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ ДО НАЧАЛА СТАНДАРТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н.БЛОХИНА

3.1 Характеристика больных I группы

В I группу вошли 75 пациенток, которым до обращения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и начала стандартного лечения выполнены различные хирургические вмешательства в других лечебных учреждениях.

Возраст больных варьировал от 15 до 54 лет (средний возраст составил 35,7 лет). Распределение больных по возрасту представлены в таблице 10.

Таблица 10 — Распределение больных по возрасту

Возраст больных, лет	< 20	20-24	25-29	30-34	35-39	40 и старше
Количество абс. (%), n=75	2 (2,7%)	4 (5,3%)	17 (22,7%)	16 (21,3%)	11 (14,7%)	25 (33,3%)

Из таблицы 10 видно, что хирургическим вмешательствам чаще (44%) подвергались пациентки в репродуктивном возрасте (от 25 до 34 лет) и старше 40 лет (33%).

Основными причинами высокой хирургической активности как среди больных репродуктивного возраста, так и у больных перименопаузального периода оказались различные диагностические и тактические ошибки клиницистов.

Мы изучили анамнестические данные больных I группы.

Данные об исходе предшествующей ЗТО беременности представлены в таблице 11.

Таблица 11 — Исход предшествующей ЗТО беременности

Исход предшествующей беременности	Количество наблюдений, абс. %, n=75
Роды	20 (27%)
Медицинский аборт	14 (19%)
Самопроизвольный аборт	8 (11%)
Эктопическая беременность	9 (12%)
ПЗ	22 (28%)
Неразвивающаяся беременность	2 (3%)

Как видно из таблицы 11, чаще хирургическим вмешательствам подвергались пациентки после ПЗ и родов.

Это свидетельствует о высокой частоте клинических ошибок в этой группе больных.

Длительность анамнеза заболевания варьировала от 1 до 168 месяцев от завершения последней беременности до манифестации клинической картины, составляя в среднем 7 месяцев.

Распределение больных по стадиям и риску резистентности опухоли при первичном обследовании в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина представлено в таблице 12.

Таблица 12 — Распределение больных по стадиям FIGO (2003)

Стадия	Количество наблюдений, абс. (%), n=75
I	16 (21,3%)
II	5 (6,7%)
III	28 (37,3%)
IV	26 (34,7%)
Низкий риск	27 (36%)
Высокий риск	48 (64%)

Как видно из таблицы 12, в данной группе больных преобладают пациентки с III и IV стадиями болезни и высоким риском резистентности опухоли.

К моменту обращения в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина и постановки диагноза 78% больных имели распространенную болезнь, 72% больных имели отдаленные метастазы опухоли.

В таблице 13 представлены данные морфологического исследования удаленных тканей у больных I группы.

Таблица 13 — Данные результатов морфологического исследования

Данные морфологического исследования	Количество наблюдений абс. (%), n=75
ПЗ	11 (14,7%)
Инвазивный ПЗ	12 (16%)
Хориокарцинома	40 (53,3%)
ЭТО	4 (5,3%)
ТОПЛ	5 (6,7%)
Без верификации	3 (4%)

При анализе морфологического материала, оказалось, что у половины больных первой группы диагностирована хориокарцинома, в 12% наблюдений — редкие опухоли трофобласта, а треть больных подверглись гистерэктомии в связи с ПЗ.

Анализ историй болезни показал, что наиболее частым объёмом хирургического вмешательства являлась гистерэктомия, на втором месте — удаление придатков матки в связи с подозрением на эктопическую беременность и резекция легкого при подозрении на опухоль легкого.

Объёмы операций, выполненные до начала стандартной химиотерапии, приведены в таблице 14.

Таблица 14 — Характеристика объёмов хирургических вмешательств

Название операции	Количество наблюдений абс. (%), n=75
Гистерэктомия	37 (49,3%)
Надвлагалищная ампутация матки	6 (8%)
Удаление опухоли матки	5 (6,7%)
Удаление метастаза влагалища	1 (1,3%)
Аднексэктомия	2 (2,7%)
Тубэктомия	6 (8%)
Пульмонэктомия	1 (1,3%)
Лобэктомия легкого	4 (5,3%)
Резекция легкого	4 (5,3%)
Нефрэктомия	3 (4%)
Спленэктомия	1 (1,3%)
Ушивание перфорации органа	1 (1,3%)
Резекция печени	2 (2,7%)
Трепанация черепа	2 (2,7%)

Как видно из таблицы 14, более половины всех больных (56%) еще на диагностическом на этапе подверглись гистерэктомии, в большинстве своем — неоправданной, ятрогенной, в результате допущенных клинических ошибок.

Четырем пациенткам были выполнены комбинированные операции, такие как аднексэктомия и нефрэктомия, нефрэктомия и резекция печени, резекция легкого и надвлагалищная ампутация матки, тубэктомия с ушиванием перфорации опухолью капсулы печени. Все эти вмешательства также потребовались в связи с допущенными ранее диагностическими ошибками.

В 24% наблюдений пациенткам выполнены различные хирургические вмешательства на паренхиматозных органах и головном мозге. Во всех этих наблюдениях поводом к операции у молодых женщин послужил неверный предварительный диагноз.

Показания к операции и объемы хирургического вмешательства представлены в таблице 15.

Таблица 15 — Показания к операции и объём хирургического вмешательства у больных I группы

Показания к операции абс. (%), n=75	Объём вмешательства	Число наблюдений
Кровотечение n=25 (33,3%)	Гистерэктомия	21
	Надвлагалищная ампутация матки	4
Перфорация органа n=8 (10,7%)	Гистерэктомия	4
	Надвлагалищная ампутация матки	1
	Спленэктомия	1
	Тубэктомия	1
	Ушивание перфорационного дефекта	1
Ошибки в диагностике n= 40 (53,3%)	Гистерэктомия	11
	Резекция легкого	4
	Лобэктомия легкого	3
	Пульмонэктомия	1
	Нефрэктомия	3
	Краниотомия	2
	Аднексэктомия	2
	Резекция печени	2
	Тубэктомия	5
	Иссечение метастаза влагалища	1
	Надвлагалищная ампутация матки	1
	Удаление опухоли матки	5
«Резистентность» опухоли к нестандартной химиотерапии n=2 (2,7%)	Гистерэктомия	1
	Лобэктомия легкого	1

Изучив анамнез болезни пациенток данной группы, мы установили, что в группе больных, которым операции выполнялись по экстренным показаниям (профузное кровотечение, перфорация органа), основной причиной развития неотложного состояния больной являлась поздняя или ошибочная диагностика болезни. С другой стороны, обращают на себя внимание чрезмерные объемы операции (гистерэктомия у молодых пациенток, пульмонэктомия, лобэктомия легкого), что также свидетельствует об ограниченных знаниях клиницистов дифференциальной диагностики. Все это привело к выполнению калечащих операций у молодых женщин.

При обследовании в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина установлено, что среди больных, ранее подвергшихся хирургическим вмешательствам, размеры первичной опухоли матки варьировали от 0,9 до 7,5 см.

У 21 больной опухоль в матке не определялась, в 43 наблюдениях матка была удалена и в одном наблюдении в матке определялись только патологически расширенные сосуды.

Метастазы в легких были выявлены у 54 (72%) пациенток, размеры их варьировали от 0,2 до 9 см.

Метастатическое поражение печени диагностировано в 15 (20%) (у каждой пятой пациентки!) наблюдениях, размеры их варьировали от 0,9 до 13,5 см.

Метастазы в головном мозге диагностированы у 7 (9,3%) пациенток, размерами от 0,4 до 1,8 см. Метастазы в культе влагалища встречались у 10 (13%) пациенток.

Уровень β -ХГЧ при обращении в клинику варьировал в пределах от 33 до 2 800 000 мМЕ/мл.

Из 75 больных изучаемой группы 20 (26,7%) в послеоперационном периоде в других лечебных учреждениях проводилась химиотерапия, преимущественно нестандартными режимами, что так же способствовало в дальнейшем развитию резистентности опухоли.

Стандартная химиотерапия проводилась лишь 12% больных.

Все это привело к отсрочке адекватного лечения и прогрессированию болезни.

Данные о вариантах ранее проведенной химиотерапии представлены в таблице 16.

Таблица 16 — Химиотерапия у больных I группы до обращения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Характеристика химиотерапии	Число пациенток абс. (%)	Среднее количество курсов	Отсрочка стандартного лечения, мес
Стандартная	9 (12%)	7,5	3
Нестандартная	20 (26,7%)	5	3
Химиотерапия не проводилась	46 (61,3%)	—	—

Проведение дополнительной химиотерапии после операции в результате привело к отсрочке стандартного лечения в среднем на 3 месяца.

Поводом для обращения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина у большинства пациенток явилось прогрессирование болезни.

Поскольку лечение больных ЗТО планируется в соответствии с принадлежностью к одной из двух групп риска резистентности, мы разделили всех больных, ранее подвергшихся хирургическим вмешательствам, на 2 группы, чтобы детально изучить особенности и результаты лечения этих больных.

Из 75 больных 27 (36%) пациенток имели низкий риск резистентности опухоли и 48 (64%) пациенток — высокий риск.

В группе низкого риска метастатическое поражение легких встречалось у 5 (18,6%) пациенток, в одном из 5 наблюдений было сочетанное поражение легких и культы влагалища. В 4-х наблюдениях имелись множественные метастазы в легких и в одном — солитарный метастаз. Размеры метастазов в легких варьировали от 0,2 до 1,5 см в диаметре.

У одной пациентки выявлен метастаз в параметрии и в одном наблюдении — метастаз во влагалище.

У 17 пациенток матка была удалена, в 6 наблюдениях опухоль матки при поступлении в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина не визуализировалась. У четырех пациенток размер опухоли матки вирировал от 2,1 до 6,6 см.

Объемы хирургических вмешательств, выполненных у больных с низким риском до начала стандартной химиотерапии, представлены в таблице 17.

Таблица 17 — Объёмы хирургических вмешательств (группа низкого риска)

Объём операции	Число наблюдений абс. (%), n=27
Гистерэктомия	12 (44,5)
Надвлагалищная ампутация матки	5 (18,5%)
Удаление опухоли матки	3 (11,1%)
Тубэктомия	5 (18,5%)
Удаление метастаза влагалища	1 (3,7%)
Резекция легкого	1 (3,7%)

Чаще всего пациенткам в других клиниках выполнялась гистерэктомия/надвлагалищная ампутация матки — в 63% наблюдений.

Показанием к хирургическому лечению преимущественно являлось обнаружение опухоли — 15 (56%) наблюдений и кровотечение — в 11 (40%) наблюдений. Перфорация органа и метастаз из не выявленного очага — по 1 наблюдению.

В подгруппе из 48 пациенток с высоким риском резистентности ранее в других лечебных учреждениях выполнялись хирургические вмешательства с большим разнообразием объёмов (Таблица 18).

Таблица 18 — Объёмы хирургических вмешательств у больных с высоким риском

Объём операции	Число наблюдений, абс. (%), n=48
Гистерэктомия	25 (52%)
Надвлагалищная ампутация матки	1 (2%)
Удаление опухоли матки	2 (4,2%)
Аднексэктомия	2 (4,2%)
Тубэктомия	1 (2%)
Пулumonэктомия	1 (2%)
Лобэктомия легкого	4 (8, 3%)
Резекция легкого	3 (6, 3%)
Трепанация черепа	2 (4,2%)
Ушивание перфорации органа	1 (2%)
Резекция печени	2 (4,2%)
Нефрэктомия	3 (6,3%)
Спленэктомия	1 (2%)

Четырем пациенткам выполнялось вмешательство на 2-х органах.

Показаниями к операциям послужили: диагностируемая опухоль — 20 (42%) наблюдений, кровотечение — 16 (33%) наблюдений, перфорация органа опухолью или ее метастазами — 7 (15%) наблюдений, резистентность первичной опухоли — 2 (4%) наблюдения, резистентность метастаза опухоли — 1 (2%) наблюдение, эктопическая беременность — 1 (2%) наблюдение, метастаз без первично выявленного очага — 1 (2%) наблюдение.

Дополнительно 4 (8%) больным после операции проводилась нестандартная химиотерапия.

Абсолютное большинство больных группы высокого риска к моменту обращения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина имели распространенную болезнь, у половины из них кроме метастазов в легких выявлены другие отдаленные метастазы.

Данные о локализации метастазов ЗТО в момент обращения в НМИЦ онкологии представлены в таблице 19.

Таблица 19 — Локализация метастазов опухоли у больных ЗТО с высоким риском

Локализация метастазов опухоли	Количество наблюдений, абс. (%), n= 48
Изолированное поражение легких	14 (29,2%)
Метастазы в легких в сочетании с одной локализацией	Головной мозг — 4 (8,3%) Печень — 2 (4,2%) Яичники — 1 (2%) Параметрии — 2 (4,2%) Лимфоузлы средостения — 2 (4,2%) Культя влагалища — 2 (4,2%) Стенка влагалища — 1 (2%) Клетки опухоли в спинномозговой жидкости — 1 (2%) Стенка мочевого пузыря — 1 (2%)
Метастазы в печени	1 (2%)
Метастазы в печени в сочетании с метастазами в ЖКТ	1 (2%)
Метастаз в яичнике	1 (2%)
Сочетанное поражение 3 органов	8 (16,7%)
Сочетанное поражение 4 органов	1 (2%)
Сочетанное поражение 5 органов	5 (10,4%)
Сочетанное поражение 6 органов	1 (2%)

Очевидно, что столь значительное распространение опухолевого процесса имело негативное влияние на течение болезни и прогноз.

3.2 Лечение больных злокачественными трофобластическими опухолями

I группы

Лечение всех больных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина начато стандартными схемами химиотерапии в соответствии с группой риска резистентности.

Три пациентки (4%) после неадекватного лечения обратились в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с рецидивом опухоли, в 63 (84%) наблюдениях установлено прогрессирование болезни, 9 (12%) пациенткам после хирургического лечения проводилась неадекватная химиотерапия, что привело к лекарственной резистентности.

Таким образом все 75 пациенток, подвергшихся ранее хирургическим вмешательствам в региональных клиниках, обратились в НМИЦ онкологии с прогрессированием болезни.

3.2.1 Лечение больных I группы с низким риском резистентности

Возраст больных с низким риском варьировал от 15 до 54 лет, составляя в среднем 32 года.

Установлено, что 30% больных с низким риском имели распространенную болезнь (Таблица 20).

Таблица 20 — Распределение больных с ЗТО низкого риска по стадиям

Стадия	Количество наблюдений, абс. (%), n=75
I	16 (21,3%)
II	5 (6,7%)
III	28 (37,3%)
IV	26 (34,7%)
Низкий риск	27 (36%)
Высокий риск	48 (64%)

Лечение всех 27 пациенток I группы с низким риском резистентности в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина начиналось с монокимиотерапии метотрексатом (Таблица 21).

Таблица 21 — Эффективность химиотерапии у больных с низким риском резистентности

Режим ХТ	Количество больных	Среднее количество курсов	Средняя продолжительность лечения, мес.	Результат абс. (%), n=27	
				излечено	резистентность
I линия MtxFA	27	6,5	3,5	26 (96,3%)	1 (3,7%)
II линия Дактиномицин	1	5	2,5	1 (100%)	—

Таким образом, 26 (96,3%) из 27 пациенток с низким риском удалось вылечить с помощью химиотерапии первой линии.

У одной пациентки с резистентностью ремиссия достигнута после 5 курсов химиотерапии II линии дактиномицином.

Таким образом, все 100% больных изучаемой группы с низким риском излечены в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Длительность наблюдения — от 3 лет до 20 лет.

За весь период наблюдения ни у одной пациентки этой группы не зарегистрировано рецидивов опухоли.

Несмотря на успешное лечение ЗТО у больных с низким риском резистентности, очевидно, что радикальность операций, выполненных до начала стандартного лечения, привело к пожизненной утрате фертильности у молодых женщин.

3.2.2 Лечение больных с высоким риском резистентности

В эту группу больных вошли 48 пациенток, подвергшихся хирургическому лечению до начала стандартной химиотерапии.

Возраст больных в этой группе варьировал от 25 до 57 лет, составляя в среднем 34 года (Таблица 22).

Таблица 22 — Распределение больных по стадиям FIGO (2003)

Стадия	Количество наблюдений, абс. (%), n=48
I	0
II	2 (4%)
III	20 (42%)
IV	26 (54%)

Все пациентки группы высокого риска к моменту обращения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина имели распространенную болезнь, в 96% наблюдений — отдаленные метастазы, у половины из них — с поражением различных паренхиматозных органов и центральной нервной системой.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина лечение всех пациенток начиналось стандартными схемами химиотерапии. Эффективность лечения представлена в таблице 23.

Таблица 23 — Эффективность химиотерапии I линии у больных с высоким риском резистентности

Режим химиотерапии I линии	Количество больных	Среднее количество курсов	Средняя продолжительность лечения, мес	Результат	
				излечено	резистентность
ЕМА-СО	44	7,4	3,7	33 (75%)	11 (25%)
ЕМА-ЕР	4	7	4,1	3 (75%)	1 (25%)

Как видно из таблицы 23, лечение 44 больных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина начато с химиотерапии в режиме ЕМА-СО, среднее количество курсов до ремиссии составило 7,4 месяца. В 11 наблюдениях в ходе лечения возникла резистентность опухоли, что потребовало смены режима химиотерапии.

В 29% наблюдений в послеоперационном периоде проводилась нестандартная химиотерапия в других лечебных учреждениях. Лечение этих

4 пациенток было начато с химиотерапии в режиме ЕМА-ЕР, среднее количество курсов составило 7, продолжительность лечения 2,7 месяца. Излечены 3 из 4 пациенток. Одно наблюдение закончилось летальным исходом в связи с развившейся множественной лекарственной резистентностью опухоли, так же в процессе лечения пациентке потребовалось 2 хирургических вмешательства с целью удаления резистентной опухоли.

В процессе химиотерапии, лечение откладывалось более чем на 3 дня в связи с панцитопенией у 7 больных.

Всего из 48 больных 36 излечены при помощи I линии химиотерапии, у 12 (25%) развилась лекарственная резистентность, в связи с чем менялся режим химиотерапии или выполнялось хирургическое лечение.

В трех наблюдениях у больных развилась множественная лекарственная резистентность. В процессе лечения все пациентки были подвергнуты дополнительным хирургическим вмешательствам или лучевой терапии. Одной из трех пациенток сначала выполнялась резекция легкого по поводу резистентного метастаза в легком, в послеоперационном периоде отмечен рост ХГ. Затем в связи с признаками тонкокишечной непроходимости, вызванной метастазом опухоли, выполнялась резекция тонкой кишки.

В двух из 3-х наблюдений пациенткам в связи с прогрессированием опухоли и метастатическим поражением головного мозга проводилась лучевая терапия без видимого эффекта.

Так же применялись поисковые режимы химиотерапии, такие как:

- Цисплатин + винбластин + блеомицин;
- Гемзар + капецитабин.

Только 36 (75%) из 48 пациенток I группы с высоким риском резистентности излечены с помощью химиотерапии I линии, в 12 (25%) наблюдениях развилась резистентность опухоли к I линии химиотерапии.

После перехода на II линию химиотерапии излечено 4 пациентки: в 3-х наблюдениях — после дополнительного хирургического вмешательства в связи с резистентностью опухоли к двум линиям химиотерапии, в одном наблюдении —

после дополнительной комбинированной операции с резекцией легкого и резекцией печени в связи с резистентностью солитарных метастазов; две другие пациентки излечены после дополнительной резекции легкого.

Достичь полной ремиссии после проведенного хирургического лечения по поводу резистентности опухоли к I линии химиотерапии удалось лишь в 1 наблюдении.

У 9 пациенток в последствии выявлен рецидив опухоли.

Всего из 48 пациенток первой группы с высоким риском резистентности в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина излечены 41 (85,4%) пациентка.

Три пациентки до сих пор продолжают лечение в связи с рецидивирующим течением хориокарциномы (от 1 года до 5 лет).

Четыре пациентки умерли от прогрессирования болезни.

В таблице 24 представлены результаты лечения больных ЗТО в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ранее подвергшихся хирургическим вмешательствам в региональных клиниках РФ.

Таблица 24 — Результаты лечения больных, подвергшихся хирургическому лечению до начала стандартной химиотерапии

Результат лечения	Риск резистентности		Группа 1 абс. (%) n=75
	низкий, n=27	высокий, n=48	
Излечены I линией химиотерапии	26 (96,3%)	36 (75%)	62 (82,7%)
Резистентность	1 (3,7%)	12 (25%)	13 (17,3%)
Рецидив опухоли	–	12 (25%)	12 (16%)
Излечено	27 (100%)	41 (85,4%)	68 (91%)
Летальность	–	4 (8,3%)	4 (5,3%)

В качестве наглядной иллюстрации клинического течения ЗТО у больной после хирургического вмешательства на первом этапе представляем следующее наблюдение.

Пациентка Т., 45 лет впервые обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в декабре 2018 года с диссеминированной послеродовой хориокарциномой.

Из анамнеза: в октябре 2018 года 4-е срочные роды. После родов стали беспокоить ациклические кровянистые выделения из половых путей. В связи с чем выполнено РДВ полости матки. Гистологическое заключение: хориокарцинома. В связи с повторными эпизодами кровотечения из половых путей больная госпитализирована в гинекологический стационар г. Москвы, где ей выполнено МРТ малого таза с контрастированием, по результатам которого обнаружено увеличение размеров матки до 77x76x97 мм за счет опухолевого узла в области дна матки размерами 64x47x61 мм.

Пациентке выполнена экстирпация матки придатками. Во время операции выявлено метастатическое поражение печени, произведена биопсия метастаза левой доли печени. Гистологическое заключение: хориокарцинома. Через месяц после операции больная обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где обследована.

По результатам МРТ головного мозга в правом полушарии (в лобной и теменно-затылочных долях) определяются образования с участками кровоизлияний, с перифокальным отеком (размер перифокального отека в лобной области 3,4x3,2 см, в теменно-затылочной области 5,4x3,5 см). Размеры образований в правой лобной области 2,1x1,4 см, в правой теменно-затылочной области 2,2x1,6 см, 0,8x0,5 см, 1,8x1,3 см. В левой теменной доле два очага размерами 2-3 мм, в правой лобной доле — 1,5 см, в правой теменной доле участок накопления контраста 16x4 мм. При МРТ органов брюшной полости в нижнем сегменте правой почки выявлено объемное образование размерами 4,6x3,9x4,5 см. В паренхиме верхнего сегмента правой почки и нижнего сегмента левой почки метастазы размерами 1,1x1,0 см и 0,9x0,5 см. По рентгенографии ОГК, преимущественно в средних отделах легких, выявляются центрально и субплеврально расположенные множественные метастазы размерами от 2,5 см до 4,9 см. Уровень ХГ крови 696420 мМЕ/мл.

Пациентка экстренно госпитализирована в гинекологическое отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В день поступления начата химиотерапия «спасения» на фоне активной декомпрессионной терапии. Проведено 3 еженедельных цикла химиотерапии цисплатин/этопозид (EP). При контрольной КТ головного мозга отмечена положительная динамика в виде уменьшения очагов в лобной доле справа до 1,3x1,2 см в затылочной доле справа 1,8x1,4 см; уменьшение периферического отека. Отмечено прогрессивное снижение уровня ХГЧ на фоне лечения.

Однако при исследовании органов грудной полости у больной выявлена ТЭЛА крупных ветвей без каких-либо значимых клинических проявлений, уменьшение размеров и количества метастазов в легких. Проводилась антикоагулянтная терапия. Далее больной проведено 4 курса химиотерапии в режиме ЕМА-СО, уровень ХГЧ снизился до 204 мМЕ/мл и стабилизировался. В связи с плато маркера решено изменить схему лечения на ЕМА-EP (II линия). В результате проведено 11 курсов (4 из них — консолидирующие). Достигнута маркерная ремиссия. Пациентка здорова. Время наблюдения составляет 15 месяцев.

Таким образом, данное клиническое наблюдение демонстрирует типичные ошибки клиницистов, допущенные в диагностике ТБ у женщины после родов, тактике ведения больной (неоправданное выполнение пангистерэктомии молодой женщине). Все это способствовало длительной отсрочке специализированного лечения, быстрому распространению высокозлокачественной хориокарциномы, появлению множественных церебральных метастазов, повышающих риск летальности. Только благодаря лечению в высокоспециализированном центре, обладающем большим положительным опытом, удалось достичь полной ремиссии и выздоровления пациентки с крайне плохим прогнозом.

3.3 Лечение больных группы сравнения (группа 2)

Чтобы дать оценку роли хирургического вмешательства, выполненного до начала стандартной химиотерапии, у больных ЗТО, мы сравнили две группы

больных: 1 группа — пациентки с хирургическим вмешательством до начала химиотерапии и 2 группа — пациентки, лечение которых начато в НМИЦ онкологии стандартной химиотерапией.

В группу 2 — группа сравнения — включены 454 пациентки, лечение которых начато в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина со стандартной химиотерапии.

Возраст больных в этой группе варьировал от 15 до 54 лет (средний возраст 34 года).

Данные пересмотра гистологических препаратов представлены в таблице 25.

Таблица 25 — Результаты морфологического исследования в группе сравнения

Морфологическое заключение	Количество наблюдений абс. (%), n=454
ПЗ	273 (60%)
Инвазивный ПЗ	3 (0,7%)
Хориокарцинома	55 (12%)
ЭТО	8 (1,8%)
ТОПЛ	10 (2,2%)
Без верификации	105 (23,3%)

Как видно из таблицы 25, наиболее часто предшественником ЗТО являлся ПЗ.

Распределение больных группы сравнения по стадиям и риску резистентности FIGO (2003) приведены в таблице 26.

Таблица 26 — Распределение больных по стадиям и риску резистентности опухоли, FIGO (2003)

Стадия заболевания и группа риска резистентности опухоли	Количество наблюдений, абс. (%), n=454
I	302 (66,5%)
II	15 (3,3%)
III	126 (27,8%)
IV	11 (2,4%)
Низкий риск резистентности	342 (75%)
Высокий риск резистентности	112 (25%)

При анализе оказалось, что в группе сравнения большая часть больных имела I стадию заболевания (66,5%) и низкий риск резистентности (75%).

Чтобы дать оценку роли хирургических вмешательств у больных ЗТО до начала стандартной химиотерапии, мы сравнили две группы больных по их характеристикам.

В таблице 27 представлены сравнительная характеристика больных ЗТО, подвергшихся хирургическим вмешательствам до начала химиотерапии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и больных, лечение которых начато с химиотерапии в нашей клинике.

Таблица 27 — Сравнительная характеристика двух групп больных ЗТО

Стадия	Количество наблюдений, абс. (%), n=75
I	16 (21,3%)
II	5 (6,7%)
III	28 (37,3%)
IV	26 (34,7%)
Низкий риск	27 (36%)
Высокий риск	48 (64%)

Представленные результаты сравнительного анализа показали: у больных, ранее подвергшихся хирургическим вмешательствам, в 2,4 раза чаще диагностируются диссеминированные формы ЗТО, при этом наиболее худший прогноз (IV стадия) установлен в этой группе в 14,5 раза чаще. Кроме того, две трети больных изучаемой группы (64%) имеют высокий риск резистентности опухоли и нуждаются в комбинированной химиотерапии, что в 2,6 раза чаще, чем больные, лечение которых начато с химиотерапии (25%). Полученные различия достоверны ($p < 0,05$).

Ниже представлены сравнительные результаты лечения двух групп больных: оперированных до начала стандартной терапии и больных, лечение которых начато с химиотерапии.

В группе сравнения из 454 пациентки в 82 (18%) наблюдениях больным до обращения в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина проводилась химиотерапия различными режимами. Напротив, в 1 группе 38,7% больных после хирургического вмешательства подверглись еще и неадекватной химиотерапии.

При обращении в нашу клинику всем больным начата химиотерапия стандартными режимами в соответствии с риском резистентности опухоли.

При резистентности первичной опухоли к двум линиям стандартной химиотерапии 14 (3%) больным выполнена дополнительная гистерэктомия.

Результаты лечения больных группы сравнения представлены в таблице 28.

Таблица 28 — Результаты лечения больных группы сравнения

Результаты лечения	Риск резистентности		Общее количество n=454
	низкий n=342	высокий n=112	
Излечены I линией химиотерапии	313 (91,5%)	80 (71%)	393 (87%)
Резистентность	29 (8,5%)	32 (29%)	61 (13%)
Рецидив опухоли	—	22 (19,7%)	22 (4,9%)
Излечено всего	342 (100%)	107 (95,5%)	449 (98,9%)
Летальность	—	5 (4,5%)	5 (1,1%)

Из общего числа больных излечены с помощью I линии химиотерапии 393 (87%) пациентки, у 61 (13%) наблюдалась резистентность опухоли к I линии химиотерапии. В 4,9% наблюдений выявлены рецидивы болезни. Всего излечено 98,9% больных группы сравнения, летальность составила 1,1%.

Сравнив общие результаты лечения двух групп больных, мы выявили следующие закономерности (Таблица 29).

Таблица 29 — Сравнительные результаты лечения двух групп больных

Результат лечения	Основная группа абс. (%), n=75	Группа сравнения абс. (%), n=454
Излечены с помощью химиотерапии I линии	62 (82,7%)	393 (87%)
Частота гистерэктомии	42 (56%)	14 (3%)
Резистентность	13 (17,3%)	61 (13%)
Рецидив опухоли	12 (16%)	22 (4,9%)
Всего излечено	68 (90,7%)	449 (98,9%)
Летальность	4 (5,3%)	5 (1,1%)

Представленные в таблице 29 данные свидетельствуют о худшем течении ЗТО в группе оперированных ранее больных по частоте резистентности ЗТО (на 4,3% выше), по частоте рецидивов болезни (в 3,6 раза выше) и по летальности (в 4,8 раза выше). Полученные различия достоверны, $p < 0,05$.

Обращает на себя внимание высокая частота рецидивов у больных, подвергшихся на первом этапе лечения хирургическим вмешательствам. У 3 больных с рецидивирующим течением хориокарциномы нам не удастся длительное время достичь полной ремиссии, что делает прогноз болезни у них сомнительным.

В целом в группе сравнения излечено 98,9% больных, в то время как в основной группе — на 8% меньше (90,7%).

Важной особенностью 1 группы является чрезвычайно высокая частота гистерэктомии, лишаящей молодую женщину возможности деторождения. 42 (56%) пациенткам 1 группы выполнена гистерэктомия преимущественно в

связи с диагностическими либо тактическими ошибками клиницистов. Лишь 7 (9%) из этих пациенток находились в перименопаузальном возрасте.

Анализ продемонстрировал, что ключевым моментом в выборе хирургического метода на первом этапе лечения больных в региональных клиниках является запоздалая диагностика ЗТО и отсутствие настороженности у акушера-гинеколога, итогом которых становится экстренная хирургическая ситуация, дальнейшее распространение болезни, влекущее за собой сложный путь лечения пациентки и огромные усилия большого коллектива специалистов, направленные на спасение таких больных.

В то же время абсолютному большинству больных ЗТО, лечение которых начато стандартно в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, сохранена репродуктивная функция. Частота гистерэктомии в нашей клинике составила 3%.

Таким образом, можно заключить: хирургическое вмешательство у больных ЗТО до начала стандартной химиотерапии является ятрогенным негативным фактором течения и прогноза ЗТО. Такое вмешательство должно быть максимально исключено из плана лечения больных с патологией трофобласта.

Оптимальным для пациенток ЗТО является начало лечения с помощью стандартной химиотерапии в соответствии с риском резистентности опухоли.

ГЛАВА 4

РОЛЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЭТАПА В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИМИ ОПУХОЛЯМИ

Как представлено выше, лечение 525 из 529 больных ЗТО в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина начиналось стандартной химиотерапией, которая планировалась в соответствии с группой риска резистентности опухоли по шкале FIGO. Исключение составили 4 пациентки, первичное лечение которых в НМИЦ онкологии было хирургическим.

В процессе проведения химиотерапии 36 (7%) больным дополнительно потребовалось выполнение различных хирургических вмешательств.

Анализ этих наблюдений представлен в настоящем исследовании.

Первая группа

Четыре пациентки с ЗТО, первичное лечение которых в НМИЦ онкологии было хирургическим (Таблица 30). У данных больных имели место ряд особенностей.

Так, у первой пациентки до обращения в НМИЦ онкологии длительное время проводилась нестандартная химиотерапия различными режимами, которая не позволила ей достичь полной ремиссии. Выполнив КТ легких, в нижних отделах с обеих сторон обнаружено по два субплевральных метастаза 0,9 до 2,0 см в диаметре. Других проявлений болезни не выявлено. На первом этапе решено выполнить резекцию нижней доли правого легкого с наибольшими очагами. После торакоскопической резекции легкого уровень ХГЧ снизился до 15 мМЕ/мл. Следующим этапом выполнена аналогичная операция с правой стороны. Уровень ХГЧ нормализовался.

При гистологическом исследовании обнаружена смешанная ТО из элементов хориокарциномы и эпителиоидной опухоли. В связи с нормализацией маркеров в послеоперационном периоде химиотерапия не проводилась. Пациентка излечена. Длительность наблюдения — 19 лет.

Таблица 30 — Характеристика больных ЗТО, подвергшихся в НМИЦ онкологии только хирургическому лечению (n=4)

	Возраст, лет	Исход беременности	Длительность анамнеза	Уровень ХГЧ/ПЛ	Локализация опухоли/максимальные размеры опухоли	Стадия FIGO	Предшествующее НМИЦ лечение	Показания к операции	Объем операции/ гистология	Результат
1	54	ПЗ	7 лет	286/0,002	легкие, 4 метастаза от 0,9 до 2 см	III	химиотерапия нестандарт. режимы, 18 мес	резистентность единичные мтс	резекция долей легких/ ХК+ЭТО	нормализация ХГЧ, излечена
2	26	замершая беременность, аборт	4 мес	35/0,008	матка 3 см в диаметре	I	не было	подозрение на ТОПЛ (клинически + УЗИ)	органосохраняющая гистерорезекция/ ТОПЛ	излечена
3	31	роды	2 мес	23/0,004	матка 5 см в диаметре	I	не было	подозрение на ТОПЛ (клинически + УЗИ), глубокая инвазия в миометрий, маточное кровотечение	ГЭ/ТОПЛ	излечена
4	35	аборт	7 мес	35/0,004	матка, тотальное поражение тела матки	I	не было	подозрение на ТОПЛ (клинически + УЗИ)	ГЭ/ТОПЛ	ремиссия 3 года рецидив летальный
ГЭ — гистерэктомия; ХК — хориокарцинома										

Другой пациентке выполнена органосохраняющая гистеротомия с иссечением опухоли в связи с клиническими признаками наличия у нее редкой формы трофобластической болезни ТОПЛ и желанием сохранить репродуктивную функцию. После подтверждения гистологического диагноза, нормализации уровня маркеров, дополнительная химиотерапия не проводилась. Пациентка излечена. Длительность наблюдения составляет 11 лет.

Третья пациентка с клиническими признаками ТОПЛ подверглась простой гистерэктомии в связи большим опухолевым образованием матки, занимающим все дно и переднюю стенку матки с инвазией в миометрий. В анамнезе у нее двое родов. После операции уровень маркеров нормализовался через неделю. Химиотерапия не проводилась. Пациентка излечена. Время наблюдения — 7 лет.

У четвертой пациентки с ТОПЛ ремиссия после гистерэктомии составила 3 года. Через 1 год у нее выявлен рецидив болезни в виде солитарного метастаза в легком. С учетом гистологической формы опухоли ТОПЛ, обладающей невысокой чувствительностью к химиотерапии, наличием солитарного метастаза в легком, как единственного проявления болезни, пациентке выполнена торакоскопическая резекция нижней доли левого легкого. Удален солитарный метастаз ТОПЛ в пределах здоровых тканей. Зафиксирована полная клиническая ремиссия. Спустя 7 месяцев от последней операции отмечено повышение маркера. При обследовании обнаружены множественные мелкие метастазы опухоли по плевре оперированного легкого, метастазы в лимфатических узлах средостения. Больной в течение 2,5 лет проводилась стандартная комбинированная химиотерапия с нестабильным эффектом. Развилась множественная лекарственная резистентность опухоли после нескольких линий химиотерапии, в том числе и поисковыми режимами. Больная умерла от прогрессирования болезни (метастазирование в головной мозг).

Таким образом, выбор хирургического метода в лечении больных первой группы определялся, прежде всего, клиническими данными: низким уровнем маркеров, наличием локальной опухоли и условий для ее адекватного удаления. Результаты морфологического заключения, быстрая нормализация уровней

маркеров после операции и отдаленные результаты подтверждают правильность выбранной тактики при наличии редких форм ТБ. Однако непредсказуемое течение редких форм ЗТО может опровергнуть и такой подход.

Вторая группа

37 больных, которым в процессе проведения стандартной химиотерапии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина потребовалось выполнение хирургического вмешательства, представляет особый интерес для анализа и формирования практических рекомендаций, поскольку это — наиболее клинически сложные наблюдения, потребовавшие принятия неординарных решений.

При изучении историй болезни, оперированных в нашей клинике пациенток, мы выделили 3 подгруппы больных в соответствии с показаниями к хирургическому вмешательству у них.

Подгруппа 1. Пациентки, лечение которых проводилось в период с 1996 года по 2000 год. Это — период накопления нового опыта лечения ТБ в соответствии с разработанным в гинекологическом отделении протоколом (1996 год).

Показанием к хирургическому вмешательству явилось наличие большой остаточной опухоли после достижения маркерной ремиссии и проведения 3-х консолидирующих курсов стандартной химиотерапии (в соответствии с протоколом). Таких наблюдений 4 (Таблица 31).

При анализе представленных наблюдений выявлены ряд особенностей. Все пациентки находились в репродуктивном возрасте. В трех из 4-х наблюдений развитию злокачественной ТО предшествовал полный ПЗ, в одном — трубная беременность. Обращает на себя внимание исходно высокий уровень ХГЧ, большие размеры первичной либо метастатической опухолей, диссеминированный процесс и высокий риск развития резистентности опухоли.

Таблица 31 — Характеристика больных ЗТО 1 подгруппы (n=4)

	Возраст, лет	Исход беременности	Длительность анамнеза, мес	Уровень ХГЧ исходный	Стадия FIGO	Предшествующее НМИЦ лечение	Лечение в НМИЦ	Локализация остаточ. опухоли / исходный размер опухоли	Размер остаточной опухоли, см	Объем операции	Гистологическое заключение до и после операции	Результат Длительность наблюдения
1	31	ПЗ	4	20 000	II	—	ЕМА-СО 6 курсов	передняя стенка влагалища/ 6 см	3	иссечение опухоли передней стенки влагалища	ИПЗ некроз	Излечена 22 года
2	23	ПЗ	18	126 000	III	нестандартная химиотерапия	ЕМА-СО 6 курсов	матка 4,5 см	3	органосохраняющая гистеро резекция	ПЗ некроз	Излечена 23 года
3	46	ПЗ	3	159 000	III	нестандартная химиотерапия	ЕМА-СО 6 курсов	матка 7 см	4	гистерэктомия	ХК некроз	Излечена 20 лет
4	20	эктопич. беременность	8	200 000	II	тубэктомия	ЕМА-СО 6 курсов	яичник 10 см	10	овариоэктомия	ХК некроз	Излечена 20 лет

ИПЗ — инвазивный пузырный занос, ХК — хориокарцинома

Всем больным на первом этапе лечения в нашей клинике проводилась стандартная химиотерапия для группы высокого риска ЗТО — режим ЕМА-СО, которая оказалась эффективной. У всех больных достигнута маркерная ремиссия после проведения 3-х циклов химиотерапии. Далее в соответствии с разработанным в гинекологическом отделении протоколом всем больным проведено дополнительно 3 консолидирующих курса химиотерапии в том же режиме. При контрольном обследовании отмечен полный лечебный эффект со стороны отдаленных метастазов (легкие). Поводом для хирургического вмешательства явилось наличие остаточной опухоли больших размеров (более 3 см) различной локализации (метастаз во влагалище, метастаз в яичнике, первичная опухоль матки) и относительно небольшой к тому времени опыт современного лечения, не позволяющий делать долгосрочный прогноз течения болезни при наличии большой остаточной опухоли.

В результате выполненных операций (иссечение опухоли влагалища, овариоэктомия, гистерорезекция и гистерэктомия) изучена морфологическая картина остаточной опухоли. Оказалось, во всех наблюдениях элементов опухоли не обнаружено, выявлен полный некроз.

Таким образом было установлено, что при достижении маркерной ремиссии и проведении адекватной консолидации у больных ЗТО наличие остаточной опухоли не является показанием к дополнительному хирургическому лечению.

В последующем показано, что активный мониторинг сывороточного уровня ХГЧ после завершения химиотерапии позволяет адекватно отслеживать течение ремиссии, констатировать полное выздоровление либо выявлять рецидив болезни.

Подгруппа 2. В данную подгруппу включены 19 пациенток, у которых показанием к хирургическому лечению явилась резистентность ТО к стандартной химиотерапии.

В 11 наблюдениях выполнено хирургическое вмешательство в связи с резистентностью первичной опухоли матки и в 8 наблюдениях оперированы пациентки с резистентными метастазами (Таблица 32).

Таблица 32 — Характеристика больных с резистентностью первичной опухоли (n=11)

	Возраст, лет	Исход беременности	Длительность анамнеза, мес	Стадия FIGO Риск резистентности	Предшествующее НМИЦ лечение	Лечение в НМИЦ, продолжительность	Уровень ХГЧ до / после операции	Размер резистентной опухоли, см	Объем операции	Лечение после операции	Гистологическое заключение до и после операции	Результат Длительность наблюдения
1	32	роды	8	I низкий	—	Mtx/FA 1 мес.	220/27	3	ГЭ	химиотерапия	нет ТОПЛ	Излечена 20 лет
2	20	спонтанный аборт	6	III высокий	—	EMA-CO Pt PVB 4 мес.	915/ 1270	3	ГР	химиотерапия	нет ХК	Прогрессирование Химиотерапия Излечена Роды через 3 и 5 лет 23 года
3	45	аборт	2	I высокий	—	EMA-CO EMA-EP 3 мес.	16/3	3	ГР	нет	нет некроз	Излечена 22 года

Продолжение таблицы 32

4	41	спонтанный аборт	23	I высокий	нестандартная химиотерапия	ЕМА-СО ЕР 4 мес.	28/5	2	ГЭ	нет	ПЗ	Излечена 21 год
											некроз	
5	26	спонтанный аборт	6	I низкий	нестандартная химиотерапия	Мtx/FA Дактиномицин ЕМА-СО 4 мес.	12/0	3	ГРС	нет	ПЗ	Излечена Роды через 2 и 4 года 8 лет
											ХК	
6	22	ПЗ	30	I высокий	неадекватная химиотерапия	ЕМА-СО ЕМА-ЕР 4 мес.	6600/ 1200	5	ГЭ*	химиотерапия	ПЗ	Прогрессирование резистентной опухоли Метастазирование в легкие Головной мозг Летальный
											ХК	
7	27	роды	3	I высокий	—	ЕМА-СО ЕМА-ЕР 2 мес.	26/0	3	ГЭ	нет	нет	Излечена 5 лет
											ЭТО	

Продолжение таблицы 32

8	30	роды	6	I высокий	неадек- ватная химио- терапия	ЕМА-ЕР 2 мес.	25/4,6	4	ГЭ	нет	ТОПЛ	Излечена 3 года
											ТОПЛ	
9	24	роды	3	I высокий	–	ЕМА-СО ЕМА-ЕР	105/7	3,5	ГЭ	нет	ЭТО	Излечена 3 года
											ЭТО	
1 0	51	ПЗ	2	I низкий	–	Мtx/FA Дакти- номицин 4 мес.	2500/ 620/ 1800	5	ГЭ*	хи- мио- тера- пия	ПЗ	Прогресси- рование Химио- терапия Излечена 3 года
											ХК	
1 1	20	спон- танный аборт	5	I высокий	ЕР**	ЕМА-СО ЕМА-ЕР 4 мес.	18/2	4	гисте- роре- зек- ция	–	нет	Излечена 3 года
											некроз	

* ГЭ — лапароскопическая экстирпация матки

** ЕР — химиотерапия «спасения» (цисплатин, этопозид) в связи с профузным маточным кровотечением

ГЭ — экстирпация матки; ГР — органосохраняющая резекция матки (иссечение опухоли в пределах здоровых тканей); ГРС — резекция субмукозно расположенной опухоли матки путём гистероскопии (гистерорезектоскопия);

ХК — хориокарцинома

Как показал анализ, абсолютное большинство больных данной подгруппы находились в репродуктивном возрасте. В 4 наблюдениях ЗТО предшествовали роды, в 5 — аборт и в 2-х — ПЗ.

Длительность анамнеза болезни у большинства пациенток превышала 2 месяца, а в двух наблюдениях составила 23 и 30 месяцев.

У одной пациентки исходно диагностирован распространённый опухолевый процесс с метастазами в легких (III стадия), у остальных 10 пациенток ЗТО исходно локализовалась в матке (I стадия).

Как уже сказано выше, у всех больных этой подгруппы развилась резистентность первичной опухоли к стандартным режимам химиотерапии: в большинстве наблюдений (8 из 11) — после двух линий химиотерапии для высокого риска.

В 7 из 11 наблюдений выполнена гистерэктомия. Данный объем операции обусловлен либо большими размерами опухоли, отсутствием возможности выполнения органосохраняющей операции, либо возрастом больной.

В 4 наблюдениях выполнена органосохраняющая гистерорезекция, иссечение опухоли матки в пределах здоровых тканей.

У одной пациентки резистентная опухоль матки локализовалась подслизисто. Этой больной выполнена гистерорезектоскопия, иссечение опухоли. После операции уровень ХГЧ нормализовался сразу. При гистологическом исследовании обнаружена хориокарцинома с некрозом. В послеоперационном периоде химиотерапия не проводилась, т.к. уровень ХГ нормализовался сразу после операции и при дальнейшем динамическом наблюдении не повышался. Спустя 2 года у пациентки наступила беременность, завершившаяся срочными родами. Вторая беременность и роды — спустя 4 года после лечения. Дети и женщина здоровы. Общее время наблюдения составило 8 лет от окончания лечения ЗТО.

У другой пациентки с исходно диагностированными метастазами в легких к моменту операции (после 3-х линий химиотерапии) достигнут полный лечебный эффект (по данным КТ) в легких, в то время как в матке опухолевое образование

3,5 см в диаметре сохраняло признаки активности процесса (по данным УЗИ), отмечалось плато ХГЧ. Однако выполнение данной пациентке органосохраняющей резекции матки с иссечением резистентной хориокарциномы не привело к достижению полной ремиссии, а лишь к частичному клиническому эффекту. Уровень ХГЧ после операции сначала снижался, а затем отметилась отрицательная динамика: рост маркера. Повторное обследование явных метастатических очагов не выявило. Решено было назначить новый поисковый режим химиотерапии (FAMtx), который оказался эффективным. Достигнута полная ремиссия болезни. Проведены консолидирующие циклы. В результате пациентка с крайне плохим прогнозом излечена после 4-х линий химиотерапии и хирургического этапа. Спустя 3 года у нее наступила беременность, завершившаяся срочными родами через естественные родовые пути. Вторая беременность и роды — через 5 лет от окончания лечения ЗТО. Дети и женщина здоровы. Время наблюдения от окончания лечения составило 23 года.

Таким образом, из 4 больных, которым выполнены органосохраняющая резекция матки в связи с резистентностью первичной опухоли, у двух в последующем произошли четверо родов естественным путем. Все 4 пациентки после комбинированного лечения с включением органосохраняющей резекции матки здоровы.

При детальном изучении данных клинических наблюдений установлено, что все 4 пациентки находились в репродуктивном возрасте, трое имели высокий риск резистентности и одна — низкий. Решение о выполнении хирургического вмешательства принималось в связи с плато ХГЧ на фоне химиотерапии второй линии у 2-х больных с высоким риском, у одной пациентки с высоким риском — после 3-х линий и у пациентки с исходно низким риском — также после 3 линий. Уровень ХГЧ накануне операции в 3 наблюдениях не превышал 100 мМЕ/мл, а в одном наблюдении соответствовал 915 мМЕ/мл. После выполнения органосохраняющих операций у 3-х пациенток уровень ХГЧ нормализовался и больше не повышался. Химиотерапия им не проводилась. У пациентки с уровнем ХГЧ накануне операции 915 мМЕ/мл после органосохраняющей гистерорезекции

зафиксирован рост маркера до 1250 мМЕ/мл. Ей потребовалось применение поискового режима химиотерапии для достижения ремиссии.

Достижение ремиссии у всех 4 (100%) больных в результате выполненной органосохраняющей гистерорезекции позволяет сделать вывод о целесообразности и безопасности выполнения такого объема вмешательства при резистентности локальной ТО матки как минимум к двум линиям стандартной химиотерапии, что позволяет не только излечить пациентку, но и сохранить ей возможность деторождения в дальнейшем. Важным условием для выполнения такой циторедукции, на наш взгляд, является адекватное лекарственное противоопухолевое лечение в соответствии с риском резистентности исключительно в условиях высокоспециализированной клиники, имеющей наибольший клинический опыт. Кроме того, следует убедиться в единственной локализации резистентной опухоли с помощью ПЭТ-КТ, размеры которой позволяли бы при иссечении опухоли сохранить тело матки, а также невысокий уровень ХГЧ (не более 100 мМЕ/мл).

У 9 из 11 больных, которым в качестве дополнительного лечения резистентной первичной опухоли выполнена гистерэктомия, в результате наступила полная ремиссия. Среди них 4 пациентки с редкими морфологическими формами ТБ: ЭТО и ТОПЛ. Всем пациенткам выполнялась гистерэктомия лапаротомным доступом с целью соблюдения абластичности операции.

Дополнительная химиотерапия после операции проводилась лишь одной из 9 больных, у которой не достигнута нормализация уровня ХГЧ после операции. В результате у всех 9 больных после дополнительной гистерэктомии наступила полная клиническая ремиссия, все пациентки излечены.

В 2 из 11 наблюдений пациенткам была выполнена лапароскопическая гистерэктомия в связи с резистентностью первичной опухоли (в одном наблюдении — после 2-х линий химиотерапии, в другом — после длительного неадекватного лечения и двух линий стандартной химиотерапии). В обоих наблюдениях отмечен лишь частичный клинический эффект в виде временного

снижения уровня ХГЧ, а затем — прогрессирование хориокарциномы, метастазирование в легкие. После проведения третьей линии химиотерапии одна из двух пациенток излечена. У второй пациентки достичь полной ремиссии с помощью химиотерапии не удалось. На фоне максимального эффекта и плато ХГЧ выполнено ПЭТ-КТ, выявлены несколько резистентных метастазов в легких. Принято решение о повторном хирургическом лечении (будет рассмотрено ниже).

Результат хирургического вмешательства оказался хуже у больных с лапароскопическим доступом. Различия относительно достоверны в связи с небольшим числом наблюдений ($p < 0,07$).

Таким образом, из 11 больных с резистентной первичной опухолью матки излечены 10 (91%) с помощью дополнительного хирургического компонента. Излечены все 3 пациентки с низким риском резистентности опухоли и 7 из 8 — с высоким риском.

Среди клинических особенностей у больных с эффективным хирургическим лечением оказалось, что у 8 из 11 больных, достигших ремиссии в результате операции, уровень ХГ накануне операции не превышал 200 мМЕ/мл. В трех наблюдениях с последующим прогрессированием уровень ХГ был от 900 до 6000 мМЕ/мл, что достоверно является важным фактором негативного прогноза ($p < 0,05$).

Интересным является размер резистентной опухоли, как фактор прогноза эффективности хирургического вмешательства. Так, у больных, достигших после операции полной ремиссии размеры опухоли находились в пределах от 2 до 4 см, у больных с дальнейшим прогрессированием — от 3 до 5 см в диаметре. Различия оказались достоверно значимыми ($p < 0,05$).

Трем из 10 больных после операции потребовалось проведение химиотерапии для достижения полного клинического эффекта. У всех морфологической формой резистентной опухоли была хориокарцинома.

Остальные пациентки подверглись только активному динамическому мониторингу ХГЧ.

Подводя итог анализу данной группы больных, можно заключить, хирургический компонент при резистентности первичной ЗТО является важным этапом в комбинированном лечении резистентных опухолей матки.

Хирургическое вмешательство (гистерорезекция, гистерэктомия) после двух линий стандартной химиотерапии, выполненное лапаротомным доступом, позволяет достичь полный клинический эффект, в то время, как лапароскопический доступ при выполнении гистерэктомии сопряжен с рисками дальнейшей диссеминации высоко агрессивной ТО. Различия в результатах оказались относительно достоверными из-за небольшого числа наблюдений ($p < 0,07$).

Проведенный анализ демонстрирует возможность выполнения органосохраняющих операций на матке при резистентности ЗТО, что позволяет не только вылечить больных, но и сохранить им репродуктивную функцию.

Как показало исследование, у большинства больных с локальной опухолью вопрос о хирургическом вмешательстве рассмотрен при развитии резистентности к двум линиям стандартной химиотерапии. Операция, выполненная в этот период, дала наилучшие результаты. Это время можно считать оптимальным «хирургическим окном» для больных с высоким риском, а для больных с низким риском резистентности — после трех линий химиотерапии.

В качестве иллюстрации важности хирургического этапа в лечении резистентной ТО представим следующее клиническое наблюдение.

Пациентка Г., 22 года, направлена в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в марте 2016 года для лечения ТО.

В анамнезе 2 беременности: первая — 2014 год — срочные роды, вторая — 2015 год — срочные роды. После родов появились ациклические кровотечения, к врачу обратилась через 6 месяцев, в феврале 2016 года. В клинике г. Махачкала дважды выполнялось выскабливание полости матки. При гистологическом исследовании — плацентарный полип. Маточное кровотечение продолжалось и перешло в неукротимое. Уровень ХГЧ — 1 000 000 мМЕ/мл. Больная заочно консультирована экспертом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Рекомендована

и начата экстренная химиотерапия «спасения» в режиме EP (цисплатин/этопозид), на фоне которой стабилизировалась клиническая ситуация, кровотечение прекратилось. Больная доставлена в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. По данным УЗИ: матка увеличена до 12 недель беременности, в правых отделах матки определяется опухолевое образование размерами 7,2x5,3x5,6 см, достигающее до серозной оболочки, рядом — «выбухающий» узел, деформирующий серозную оболочку матки, диаметром до 2,2 см. Образование аваскулярное, с умеренным периферическим кровотоком. В стенке влагалища, справа — опухолевое образование 3,5x2,3 см, в параметральной клетчатке слева — узел диаметром 1,5 см. По данным КТ в легких без патологических изменений. Уровень ХГЧ от 22.04.2016 — 199 мМЕ/мл.

Установлен диагноз: ТО матки, метастазы в стенке влагалища справа и параметральной клетчатке слева, IV стадия, состояние в процессе химиотерапии «спасения» с выраженным клиническим эффектом.

Пациентка госпитализирована в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Всего проведено 6 курсов стандартной химиотерапии в режиме ЕМА-СО и 5 курсов ЕМА-EP (II линия) в связи с плато ХГЧ, свидетельствующего о резистентности опухоли. В результате маркерная ремиссия не достигнута, установилось плато и отмечено незначительное увеличение уровня ХГЧ. При повторном обследовании новых очагов опухоли не выявлено. В ранее определяемых опухолевых образованиях отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров очагов и снижения их васкуляризации (УЗИ).

Для уточнения локализации резистентной опухоли больной выполнено ПЭТ-КТ. В результате установлено: в области дна матки справа отмечается невысокая фиксация 18F-ФДГ (макс SUV 2,73) по периферии крупного узлового образования размерами до 3,2 см (Рисунок 1).

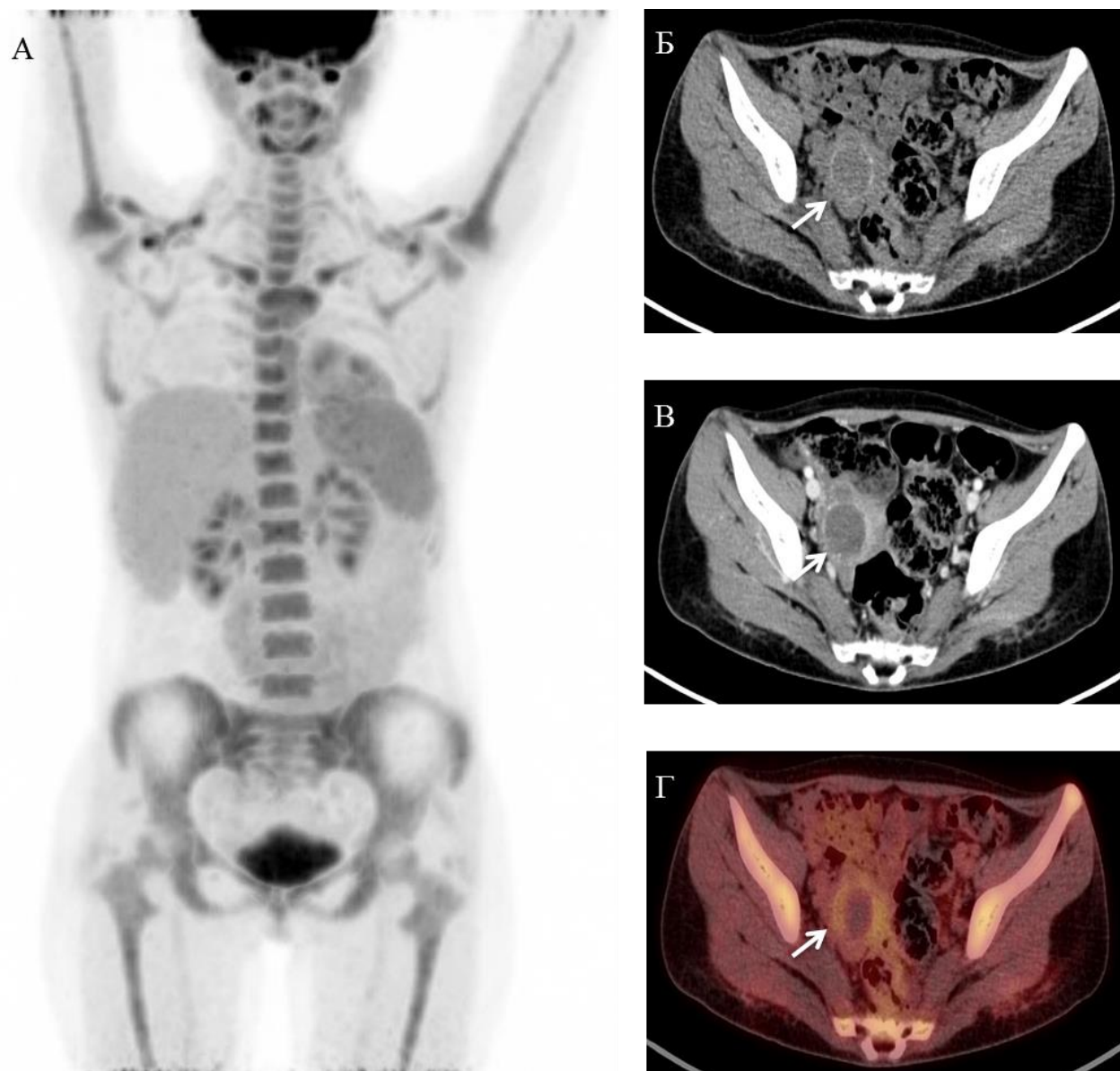


Рисунок 1 — Расположение рецидивного узла на данных ПЭТ

Таким образом, установлена локализация резистентного очага опухоли у больной с исходно местно-распространенным процессом в малом тазу.

Принято решение и выполнена органосохраняющая гистеротомия, иссечение резистентного узла матки в пределах здоровых тканей, тубэктомия справа (22.09.2016) (Рисунок 2).

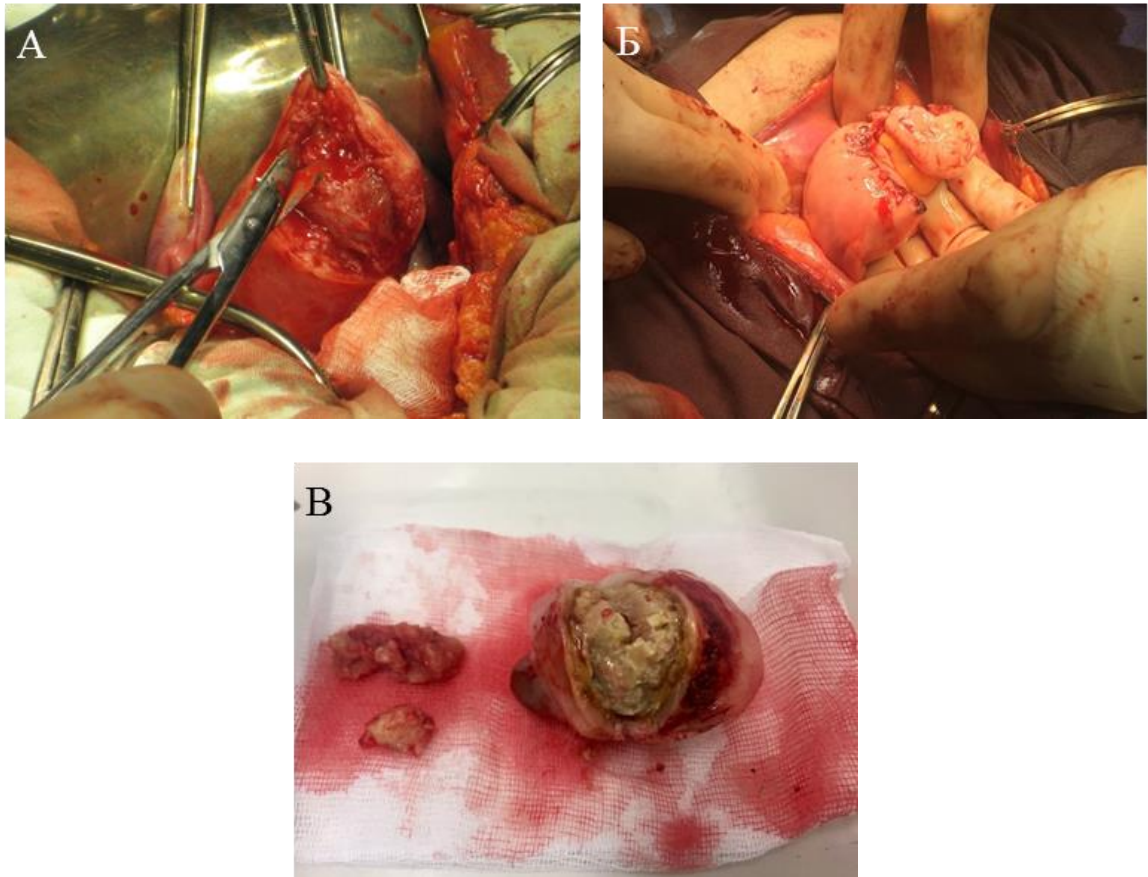


Рисунок 2 — Объем операции и макропрепарат

Гистологическое заключение: фрагменты миометрия с полостью, выполненной некротическими массами, кальцинатами, гемосидерофагами, без признаков опухолевого роста.

Несмотря на отсутствие в гистологических срезах элементов опухоли, в послеоперационном периоде уровень ХГЧ нормализовался и больше не повышался, что свидетельствовало об эффективности операции. Дополнительное лечение не проводилось. Пациентка здорова. Менструальная функция восстановилась полностью. Длительность наблюдения составила 4 года.

Далее рассмотрим клинические наблюдения, в которых хирургическое вмешательство выполнялось в связи с резистентностью метастазов ЗТО. Таких наблюдений — 8. Характеристика больных с резистентными метастазами ЗТО, подвергшихся дополнительному хирургическому лечению в нашей клинике, представлена в таблице 33.

Таблица 33 — Характеристика больных с резистентными метастазами ЗТО (n=8)

	Возраст, лет	Исход беременности	Длительность анамнеза	Стадия FIGO Риск резистентности	Предшествующее НМИЦ лечение	Лечение в НМИЦ, продолжительность	Уровень ХГЧ до / после операции	Размер резистентной опухоли/ локализация	Объем операции	Лечение после операции	Гистологическое заключение до и после операции	Результат Длительность наблюдения
1	22	ПЗ	30 мес	III высокий	неадекватная химиотерапия	ЕМА-СО ЕМА-ЕР 4 мес <u>гистерэктомия</u> ТР/ТЕ	144/78	2,5-1,5 см/ легкие	ТРДЛ	поисковые режимы гамма-нож	ПЗ ХК	Прогрессирование Церебральные мтс Летальный
2	57	ПЗ	15 лет	IV высокий	ГЭ химиотерапия	МА-СО FAMtx PVB ЛТ <u>операция</u> поисковые режимы 2,5 года	234/ 58/ 16/ 7/ рост	3 см/ стенка мочевого пузыря	иссечение опухоли и из стенки мочевого пузыря	поисковые режимы	ПЗ ЭТО	Прогрессирование Мтс в лёгких Летальный

3	28	роды	4 мес	III высо- кий	–	ЕМА-СО ЕМА-ЕР операция 8 мес	8/3	2 см/ легкое	ТРДЛ	ЕМА-ЕР консоли- дция	нет	Излечена Роды через 7 лет 13 лет
											ХК с некро- зом	
4	35	ПЗ	8 мес	III высо- кий	нестан- дартная химио- терапия	ЕМА-СО ЕМА-ЕР операция 4 мес	8/5	2 см /легкое 4 см/ яичник	ТРДЛ ОЭ***	нет	ПЗ	Излечена 13 лет
											некроз	
5	30	роды	6 мес	IV высо- кий	НЭ АЭ	ЕМА-СО операция 5 мес	9/2	1,5 см/ легкое	ТРДЛ	нет	ХК	Излечена 11 лет
											некроз	
6	30	роды	2 мес	IV высо- кий	СЭ	ЕМА-СО ЕМА-ЕР операция 6 мес	15/3	4 см/ легкое	ТРДЛ	нет	ХК	Излечена 9 лет Роды через 4 года
											некроз	
7	28	роды	4 мес	IV высо- кий	ГЭ	ЕМА-СО ЕМА-ЕР операция 5 мес	15/4	3 см/ легкое	ТРДЛ	нет	ХК	Излечена 9 лет
											некроз	

Продолжение таблицы 33

8	31	роды	9 лет	III высо- кий	гистеро- резекция	ЕМА-СО ЕМА-ЕР ТР/ТЕ поисковые режимы	116/50	4 см/ яичник	АЭ	поиско- вые режимы	ХК	Прогресси- рование
						2 операции 2,5 года	125/35	3 см/ pancreas	резекци я pancrea s		ЭТО	
<p>АЭ — аднексэктомия, ГЭ — гистерэктомия, ЛТ — лучевая терапия, НЭ — нефрэктомия, ОЭ — овариоэктомия, СЭ — спленэктомия, ТРДЛ — торакоскопическая резекция доли легкого, ХК — хориокарцинома</p>												

Анализируя клинические данные больных этой подгруппы, мы установили, что абсолютное большинство больных находилось в возрасте от 22 до 35 лет, одно исключение — пациентка в возрасте 57 лет. В 3 (38%) из 8 наблюдений предшествующая заболеванию беременность завершилась ПЗ, в 5 (62%) наблюдениях развитию ЗТО предшествовали роды.

Длительность анамнеза варьировала от 2 до 30 месяцев, в отдельных наблюдениях составила 9 и 15 лет.

У всех больных исходно установлен высокий риск резистентности опухоли; в половине наблюдений — III стадия, а в 4 наблюдениях — IV стадия болезни.

В 7 (88%) из 8 наблюдениях ранее, до обращения в нашу клинику, выполнялись различные хирургические вмешательства, а также проводились курсы нестандартной или неадекватной химиотерапии. Все это свидетельствовало о крайне неблагоприятном ожидаемом течении болезни.

Все пациентки в нашей клинике на первом этапе лечения подверглись стандартной химиотерапии ЕМА-СО. В связи с резистентностью опухоли проводилась химиотерапия II линии ЕМА-ЕР, третьей линии ТР/ТЕ и другими поисковыми режимами.

Показанием к хирургическому вмешательству явилась резистентность метастазов опухоли: в 6 наблюдениях — в лёгком (у одной пациентки — сочетание метастатического поражения лёгкого и яичника), в 1 наблюдении — в стенке мочевого пузыря, в 1 наблюдении — в яичнике, затем — в поджелудочной железе. Основным критерием резистентности ЗТО являлось плато персистирующего сывороточного ХГЧ.

Всем 6 больным с резистентностью лёгочных метастазов выполнена резекция легкого торакоскопическим доступом (в одном наблюдении дополнительно выполнено удаление метастатически измененного яичника). В 5 из 6 наблюдений после операции зафиксировано снижение уровня ХГЧ до нормы. Одной из 5 пациенток проведена консолидирующая химиотерапия (ЕМА-ЕР). Остальные в связи с нормализацией уровня ХГЧ после операции подверглись лишь динамическому контролю за уровнем ХГЧ.

При гистологическом исследовании удаленных резистентных метастазов ЗТО в большинстве наблюдений отмечен полный некроз опухоли. Однако повышенный до операции маркер нормализовался сразу после хирургического лечения. Это свидетельствовало о правильности выбранной тактики и позволило вылечить дополнительно 5 больных с крайне неблагоприятным прогнозом.

В одном из 6 наблюдений достичь маркерной ремиссии после резекции легкого не удалось. Эта пациентка 22 лет — с длительным (более 2 лет) анамнезом болезни, неадекватным лечением в регионарном лечебном учреждении, прогрессированием резистентной хориокарциномы. В онкологическом центре больной проводилась впоследствии стандартная химиотерапия (две линии, включая высокодозную терапию); в связи с резистентностью первичной опухоли матки дополнительно выполнена лапароскопическая гистерэктомия. Несмотря на все усилия, отмечено прогрессирование, метастазирование в легкие, резистентность к нескольким линиям химиотерапии. По результатам ПЭТ-КТ установлено наличие метаболически активных метастазов в легком. Решено выполнить резекцию доли легкого с резистентными очагами. После торакоскопической резекции легкого вновь отмечено прогрессирование, а позже — метастазирование хориокарциномы в головной мозг. Попытка контролировать церебральные метастазы с помощью гамма-ножа эффекта не дала. Больная умерла. Общая продолжительность лечения составила 2,5 года. Так, череда тактических ошибок клиницистов привела к трагической гибели молодой женщины от потенциально излечимой опухоли.

Таким образом, из 6 больных, подвергшихся торакоскопической резекции легкого по поводу резистентности метастазов хориокарциномы, излечены 5 (83%) больных. Правильно выбранное «хирургическое окно», высокая эффективность торакоскопической резекции легкого в пределах здоровых тканей, короткий послеоперационный период — все это позволило достичь полной ремиссии у 5 из 6 пациенток со сложным течением болезни и плохим прогнозом. На основании полученных результатов можно считать торакоскопическую резекцию легкого

оптимальным методом лечения резистентных легочных метастазов ЗТО при соблюдении определенных условий. К этим условиям следует отнести локальность опухолевого процесса, уровень ХГЧ не выше 1000 мМЕ/мл, отсутствие других локализаций опухоли (подтвержденное с помощью ПЭТ-КТ), наличие резерва для противоопухолевой терапии, что определяется опытом клиники.

В остальных двух наблюдениях ЗТО была представлена ЭТО. Оба наблюдения характеризовались крайне неблагоприятным течением, множественной лекарственной резистентностью опухоли и быстрым прогрессированием.

В одном наблюдении манифестация болезни случилась у пациентки 31 года спустя 9 лет после родов в виде локального интерстициального узла в матке. С диагнозом «миома матки» больной выполнена гистерорезекция в другом лечебном учреждении. При морфологическом исследовании удаленной опухоли — хориокарцинома. При этом уровень ХГЧ не превышал 25 мМЕ/мл. В НМИЦ онкологии начата стандартная химиотерапия ЕМА-СО с эффектом. После достижения ремиссии спустя 1 месяц зафиксирован рост маркера. Назначена химиотерапия в режиме ЕМА-ЕР. Также спустя 2 месяца после наступления ремиссии зафиксирован рост маркера. Обнаружен метастаз в левом яичнике. Выполнена аднексэктомия слева. Назначена химиотерапия ТР/ТЕ. Ремиссия не достигнута. Отмечено дальнейшее прогрессирование болезни. Выявлен солитарный метастаз опухоли в теле поджелудочной железы. Следующим этапом лечения выполнена резекция поджелудочной железы. Удален солитарный метастаз. При гистологическом исследовании выявлена редкая форма ТБ — эпителиоидная опухоль. В послеоперационном периоде проводилась химиотерапия поисковыми режимами. Отмечалось неконтролируемое прогрессирование болезни, метастазирование в легкие. Больная умерла через 2,5 года от постановки диагноза и начала лечения.

В другом наблюдении у **пациентки 57 лет** через 15 лет после ПЗ, выполнения гистерэктомии и нестандартной химиотерапии развилась клиника острой задержки мочи. По результатам обследования обнаружена опухоль в стенке мочевого пузыря до 9 см в диаметре. При цитологическом исследовании материала пункционной биопсии опухоли — хориокарцинома. Уровень ХГЧ — 1 500 000 мМЕ/мл. В легких выявлены множественные мелкие метастазы с обеих сторон. В нашей клинике пациентке начата химиотерапия ЕМА-СО. Достигнута маркерная ремиссия после 6 курсов, проведены консолидирующие циклы. Констатирована ремиссия. Остаточная опухоль 3,5 см в стенке мочевого пузыря. Спустя 2 недели отмечен рост ХГЧ, начата вторая линия химиотерапии (FAMtx). В связи с резистентностью опухоли выполнена смена режима на PVB. Следующим этапом решено провести лучевую терапию на область резистентного метастаза в стенке мочевого пузыря. Больной проведена дистанционная лучевая терапия в СОД 40Гр. Далее отмечалось нестабильное снижение уровня ХГЧ. Затем его рост. Решено выполнить хирургический этап: резекцию стенки мочевого пузыря с резистентным метастазом опухоли. При морфологическом исследовании установлена ЭТО. В дальнейшем проводилась химиотерапия различными поисковыми режимами в связи со множественной лекарственной резистентностью опухоли, прогрессированием метастазов в легких. Достичь ремиссии так и не удалось. Больная умерла от прогрессирования болезни спустя 2,5 года от начала лечения.

В целом исходно распространенная ЗТО (IV стадия), чрезвычайно агрессивное течение редкой ЭТО не позволили достичь полной ремиссии болезни, несмотря на применение всего арсенала современных возможностей лечения, включая лучевой и хирургический этапы. С другой стороны, возможно, следовало выполнить хирургическое вмешательство в более ранние сроки. Наш небольшой опыт подобного лечения в изучаемый период времени (2001 год) не позволил активно выбирать хирургический этап. С другой стороны, множественная лекарственная устойчивость опухоли у данной пациентки, скорее всего, не позволила бы полностью контролировать болезнь и достичь ремиссии.

Таким образом, из 8 больных, подвергшихся дополнительному хирургическому вмешательству в связи с резистентностью отдаленных метастазов ЗТО дополнительно излечены 5 (63%) больных с крайне неблагоприятным течением болезни и потенциально плохим прогнозом.

Мы выделили несколько наиболее характерных критериев успешного хирургического вмешательства при резистентности метастазов ЗТО.

У всех больных с успешным хирургическим этапом имели место лишь солитарные резистентные метастазы ЗТО в легком, невысокий уровень ХГЧ (менее 100 мМЕ/мл) к моменту операции, выполнение операции после неэффективности двух линий стандартной химиотерапии, что можно считать оптимальным временем принятия решения о хирургическом этапе лечения. Одной пациентке выполнена симультанная операция (резекция легкого и овариэктомия). Достигнута маркерная ремиссия.

Нормализацию уровня ХГЧ после операции следует считать эффективным критерием правильности выбора метода лечения. При стабильно нормальном уровне ХГЧ после операции необходимости в проведении химиотерапии не установлено. Так, ни у одной больной с нормализацией уровня ХГЧ после операции, не зафиксировано увеличение маркера в дальнейшем. Все пациентки излечены.

Группу с плохим прогнозом составили 2 больные с редким морфологическим типом опухоли — ЭТО, а также пациентка с резистентной хориокарциномой матки, подвергшаяся длительному неадекватному лечению ЗТО, что способствовало развитию множественной лекарственной устойчивости опухоли и дальнейшему прогрессированию. Выполнение хирургического этапа у данной пациентки (на фоне растущего ХГЧ, множественной лекарственной резистентности) оказалось неэффективным.

Таким образом, хирургический этап в лечении больных с резистентностью ЗТО является важным, как у больных с резистентностью первичной опухоли матки, так и при наличии резистентных метастазов ЗТО. В нашем исследовании

из 18 больных с помощью своевременно выполненного хирургического вмешательства дополнительно удалось вылечить 15 (83%) больных.

В качестве иллюстрации важности дополнительного хирургического вмешательства у больных с резистентными метастазами ЗТО приводим следующее клиническое наблюдение.

Больная С., 31 года, направлена в нашу клинику в октябре 2011 года для лечения ТО.

Из анамнеза: первая и единственная беременность завершилась 15 июня 2011 года преждевременными родами мертвым плодом на сроке беременности 35 недель. На 7-е сутки после родов в связи с признаками гематометры выполнено *abrasio cavi uteri*. Гистологическое заключение: децидуальная ткань. Пациентка выписана под наблюдение врача женской консультации. Метроррагии сохранялись. 9 сентября 2011 года появились острые боли в животе, больная госпитализирована в ГКБ №67 г. Москвы. При обследовании выявлен гемоперитонеум. Больная в экстренном порядке взята в операционную. При ревизии брюшной полости обнаружен разрыв капсулы селезенки, внутрибрюшное кровотечение, в связи с чем выполнена спленэктомия. Лишь после получения гистологического заключения установлен диагноз: метастаз хориокарциномы в селезенке. При дополнительном обследовании выявлено образование в левом легком размерами 8х5 см, гемоторакс слева. На 12 сутки после операции у больной появились жалобы на одышку, боли в правой половине живота. Уровень ХГ 150 000 мМЕ/мл. Пациентка переведена в экстренном порядке в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

При поступлении уровень ХГЧ от 31.10.2011: 3 628 000 мМЕ/мл. По результатам МРТ головного мозга с контрастированием: в левой лобно-теменной области выявлено 4 метастаза округлой формы, с ровными контурами, окруженные перифокальным отеком. Отмечается утолщение мягких тканей кончика носа, размерами 1,3х0,8 см — метастаз. По данным УЗИ: печень увеличена, в обеих долях множественные метастазы (в правой доле до 3,8 см, в левой до 6 см (подкапсульный очаг 3 см)). В малом тазу — без видимых

опухолевых изменений. По результатам КТ органов грудной и брюшной полостей: в нижней доле левого легкого определяется два метастаза, размерами 8x5,5 и 4,5x4 см, которые сдавливают легочную ткань. Левосторонний плеврит около 1,5 см толщиной. В ложе удаленной селезенки визуализируется метастаз размерами 4,5x3,5 см. Под левым куполом диафрагмы — множественные метастазы размерами до 1,3 см. В средней трети левой почки — метастаз 3 см в диаметре. Большинство описанных метастазов с обширными центральными зонами некроза.

Таким образом, установлен диагноз: трофобластическая хориокарцинома, множественные метастазы в левом легком, печени, головном мозге, левой почке, ложе удаленной селезенки, брюшной полости, мягких тканях кончика носа, IVB стадия. Крайне высокий риск резистентности опухоли.

Больной проведено 15 курсов химиотерапии в режиме ЕМА-СО и 2 курса химиотерапии ЕМА-ЕР с выраженным клиническим эффектом, после которых отмечено снижение уровня ХГЧ с 3 628 000 до 15 мМЕ/мл. Однако нормализация ХГЧ не достигнута, отмечалось незначительное увеличение его уровня. Для оценки состояния остаточных метастатических опухолей больной выполнено ПЭТ-КТ и выявлен единственный очаг опухоли, накапливающий ¹⁸F-ФДГ в области нижней доли левого легкого размерами до 4,5 см.

Следующим этапом лечения больной выполнена торакоскопическая резекция нижней доли левого легкого. Гистологическое заключение: полный лечебный патоморфоз. В послеоперационном периоде отмечена нормализация маркера, свидетельствующая об эффективно выполненном хирургическом лечении. Дополнительное лекарственное лечение не проводилось. При дальнейшем динамическом наблюдении уровень ХГЧ сохранялся в пределах нормы. В 2015 году у пациентки наступила беременность, которая благополучно завершилась самостоятельными родами здоровым ребенком. Пациентка и ребенок здоровы. Менструальная функция восстановилась полностью. Длительность наблюдения от окончания лечения ЗТО составляет 8 лет.

В данном наблюдении несмотря на прогностически чрезвычайно неблагоприятную клиническую ситуацию, нам удалось вылечить пациентку, в том числе и с помощью дополнительного хирургического вмешательства, связанного с необходимостью удаления резистентного метастаза в легком.

Подгруппа 3. В эту подгруппу включены 14 пациенток, подвергшихся дополнительному хирургическому лечению в связи с рецидивами ЗТО. Среди них — 5 пациенток с локальным рецидивом в матке и 9 пациенток с рецидивами ЗТО других локализаций (Таблица 34).

В группе больных с рецидивами ЗТО возраст варьировал от 31 до 44 лет. Предшествующая ЗТО беременность в 2 наблюдениях завершилась родами, в 2-х — ПЗ, в одном — самопроизвольным абортom. У всех больных отмечается большой интервал от окончания беременности до манифестации болезни: от 9 месяцев до 3 лет. У всех больных исходно установлена локальная болезнь (I стадия) и высокий риск резистентности. Все пациентки в НМИЦ онкологии подверглись стандартной химиотерапии на первом этапе. Во всех наблюдениях достигнута полная ремиссия болезни, проведены консолидирующие курсы химиотерапии.

Несмотря на это, в различные сроки после окончания лечения (от 2 месяцев до 3 лет) у больных зафиксирован рост маркера, свидетельствующий о рецидиве ЗТО.

По результатам обследования диагностированы локальные рецидивы ЗТО в матке у всех 5 больных.

Далее в 2-х наблюдениях выполнена органосохраняющая гистерорезекция с иссечением опухоли матки в пределах здоровых тканей. У одной из двух больных достигнута полная ремиссия в результате операции.

Это клиническое наблюдение представляем ниже.

Таблица 34 — Характеристика больных ЗТО с локальным рецидивом

	Возраст, лет	Исход беременности	Длительность аннамнеза	Стадия FIGO Риск резистентности	Предшествующее НМИЦ лечение	Лечение в НМИЦ, Срок возникновения рецидива	Уровень ХГЧ до / после операции	Размер резистентной опухоли	Объем операции	Лечение после операции	Гистологическое заключение до и после операции	Результат Длительность наблюдения
1*	32	роды	2,5 года	I высокий	—	ЕМА-СО 3 мес	115/7	2 см	ГР ГЭ		нет	Излечена 5 лет
			7 лет			ЕМА-ЕР 7 лет	15000/ 280	15 см	АЭ		ЕМА-ЕР	
2	30	ПЗ	3 года	I высокий	—	Mtx /FA 3 года	76/0	3 см	ГЭ	нет	нет	Излечена 20 лет
											некроз	
3	31	роды	3 года	I высокий	—	ЕМА-СО 21 мес	27/5	0,7 см	ГР	нет	нет	Излечена 3 года
											ЭТО	
4	44	аборт	9 мес	I высокий	нестандартная химиотерпия	ЕМА-СО 2 мес	764/12	?	ГЭ	ЕМА-ЕР	нет	Излечена 3 года
											ХК	

5**	35	ПЗ	12 мес	I высо- кий	нестан- дартная химио- терапия 9 курсов	ЕМА-СО Ремиссия 2 мес	230/27 1200/ 243	2,5 см	ГЭ РЛ	ЕМА- ЕР ТР/ТЕ поис- ковые режи- мы имму- ноте- рапия	ПЗ	Резистен- тность Мтс в легких Лечение продол- жается
											ХК	
<p>* — у пациентки развилось 3 рецидива болезни (дважды — ранний рецидив в матке и поздний — метастаз в яичнике) ** — у пациентки развилось 2 рецидива, две операции ГР — гистерорезекция; ГЭ — гистерэктомия; АЭ — аднексэктомия; РЛ — торакоскопическая резекция легкого, ХК — хориокарцинома</p>												

Пациентка С., 37 лет, в 2016 году направлена в нашу клинику для лечения ТО.

Из анамнеза: во время первой беременности в 2010 году, на сроке 7-8 недель по результатам УЗИ выявлен ПЗ в связи с чем выполнено раздельное диагностическое выскабливание полости матки. Гистологическое заключение — ПЗ. В последующем развилась ПТО, пациентке проведено 8 курсов химиотерапии Мtx/FA, достигнута ремиссия. В 2012 году вторая беременность окончилась срочными родами здоровым плодом. В июле 2014 года при самостоятельном контроле выявлено повышение уровня ХГЧ до 347 000 мМЕ/мл. При обследовании, по данным КТ, в С4 правого легкого выявлен солитарный метастаз 0,7 мм, по данным УЗИ — ТО матки диаметром 4 см. Пациентке назначена полихимиотерапия в режиме ЕМА-СО, после 14 курсов у больной отмечена полная клиническая ремиссия заболевания.

В мае 2016 года у пациентки вновь отмечено повышение ХГЧ до 15 мМЕ/мл, затем — до 35. По результатам ПЭТ-КТ в нашем учреждении, в октябре 2016 года в серозной оболочке верхней трети тела матки выявлено метаболически активное опухолевое образование 0,5 см в диаметре SUV 3,77. По поводу чего пациентке выполнена органосохранная гистерорезекция, удаление опухоли матки. При гистологическом исследовании — ЭТО. В послеоперационном периоде уровень ХГЧ нормализовался, дополнительное лечение не проводилось. Длительность наблюдения составляет 4 года.

У другой пациентки после органосохраняющей операции отмечен рост маркера, по данным УЗИ — диагностирована остаточная опухоль в матке. Выполнена повторная операция — гистерэктомия, проведены курсы химиотерапии (ЕМА-ЕР), достигнута полная ремиссия. При гистологическом заключении обнаружена смешанная опухоль из элементов ЭТО и хориокарциномы.

Интересным является факт повторного рецидива у данной пациентки спустя 7 лет в виде солитарного метастаза (15 см в диаметре) ЗТО в яичнике. Больной выполнена аднексэктомия на первом этапе. При морфологическом исследовании:

смешанная опухоль из элементов хориокарциномы и ЭТО. Затем в связи с плато ХГЧ проведена химиотерапия ЕМА-ЕР, достигнута полная ремиссия. Больная излечена. Время наблюдения составило 5 лет.

В 3-х наблюдениях в связи с локальным рецидивом ЗТО больным выполнена простая гистерэктомия. Всем трем больным проведена послеоперационная химиотерапия (ЕМА-СО, ЕМА-ЕР). Двое из 3-х больных излечены, одна пациентка в связи с прогрессированием болезни, метастазированием в лёгкие, продолжила химиотерапию. Этой больной потребовалось дополнительно выполнить торакоскопическую резекцию легкого с резистентным метастазом. В настоящее время лечение продолжается.

Таким образом, из 5 больных с локальными рецидивами ЗТО в матке после выполнения хирургического этапа и дополнительной химиотерапии у 4-х достигнута полная ремиссия и выздоровление. Одна пациентка продолжает лечение.

Во всех наблюдениях после операции проводилось мониторинг уровня ХГЧ. При нормализации его химиотерапия не проводилась. В случае плато ХГЧ назначалась химиотерапия для высокого риска резистентности, которая оказалась эффективной у большинства больных.

Из полученных в результате анализа данных следует важность хирургического этапа у больных с локальными рецидивами ЗТО, позволяющими достичь полной ремиссии с помощью дополнительной химиотерапии. Как показал опыт, у больных с локальным рецидивом ЗТО всегда следует рассматривать вопрос хирургического лечения.

Для пациенток, желающих сохранить фертильность, необходимо стремиться к выполнению органосохраняющей операции — гистерорезекции с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей. Вопрос о дополнительной химиотерапии решается индивидуально, по результатам динамики уровня ХГЧ после операции и данным гистологического заключения удаленной опухоли.

Так, в нашем исследовании химиотерапия потребовалась 3 из 5 больных с исходно высоким (более 1000) уровнем ХГЧ. В 2-х наблюдениях ХГЧ до операции был менее 100 мМЕ/мл и после операции быстро нормализовался. Химиотерапия им не проводилась.

В 9 наблюдениях у больных ЗТО диагностированы рецидивы болезни в виде отдаленных метастазов опухоли (Таблица 35).

Возраст в данной группе больных варьировал от 27 до 46 лет. Предшествующая ЗТО беременность в 5 наблюдениях завершилась ПЗ, в 3-х — абортom и в одном — родами.

Обращению в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина в 7 из 9 наблюдений предшествовали различные лечебные мероприятия: нестандартная химиотерапия и различные хирургические вмешательства (резекция легкого, аднексэктомия, нефрэктомия+ гемигепатэктомия).

У всех больных исходно при постановке диагноза установлены распространенные стадии ЗТО (в 6 наблюдениях — III, в 3-х — IV стадии).

Все пациентки в НМИЦ онкологии ранее подверглись стандартному лечению (химиотерапия ЕМА-СО, ЕМА-ЕР). У всех достигнута полная ремиссия.

В 7 из 9 наблюдений рецидивы болезни выявлены в сроки от 2 до 6 месяцев, в 2-х наблюдениях — спустя 3 года от окончания лечения.

Одной больной по поводу рецидива ЗТО при наличии двух локализаций опухоли (печень, легкое) лечение рецидива ЗТО на первом этапе было лекарственным (ЕМА-СО, ЕМА-ЕР). В связи с плато ХГЧ было решено выполнить симультанную операцию: торакоскопическую резекцию доли легкого и лапароскопическую резекцию метастаза в печени.

Далее представляем это клиническое наблюдение подробно.

Таблица 35 — Характеристика больных с рецидивами ЗТО различной локализации

	Возраст, лет	Исход беременности/ Время от окончания	Стадия FIGO Риск резистентности	Предшествующее НМИЦ лечение	Лечение в НМИЦ, Срок возникновения рецидива	Уровень ХГЧ до / после операции	Размер рецидивной опухоли/ локализация	Объем операции	Лечение после операции	Гистологическое заключение до и после операции	Результат Длительность наблюдения
1	44	аборт 2 года	IV	нефрэктомия гемигепатэктомия	ЕМА-СО 3 года	256/5	3 см/ легкое	ТРДЛ	нет	ХК	Излечена 15 лет
										ЭТО	
2	38	аборт 3 года	III	—	Гистерэктомия 3 года	40/5	2,5 см/ легкое	ТРДЛ	нет	ТОПЛ	Через год после операции — множественные мтс по плевре Несколько линий ХТ Метастазы в мозге Летальный
										ЭТО+ХК	

3	46	ПЗ 2,5 года	III	нестандартная химиотерапия	ЕМА-СО ЕМА-ЕР 2 мес	29/4		ТРДЛ	ЕМА-ЕР поисковые режимы	ПЗ	Множественная лекарственная резистентность опухоли Прогрессирование Метастазирование в головной мозг Летальный
										ХК	
4	35	роды 3 года	III	–	ЕМА-СО ЕМА-ЕР 2 мес	8/0	2 см/ легкое	ТРДЛ	нет	Нет	Излечена 8 лет
										ЭТО	
5	34	ПЗ 4 года	III	нестандартная химиотерапия	ЕМА-СО 3 мес	16/0	3 см/ легкое	ТРДЛ	нет	ПЗ	Излечена 15 лет
										ЭТО	
6	33	ПЗ 2 года	IV	нестандартная химиотерапия ГЭ	ЕМА-СО ЕМА-ЕР 6 мес	35/1	4 см/ печень 2 см/ легкое	ЛРП+ ТРДЛ	нет	ХК	Излечена 10 лет
										некроз	

7	35	ПЗ 2 года	III	нестандартная химиотерапия	ЕМА-СО 2 мес	120/1,2	2 см / легкое	ТРДЛ	нет	ПЗ	Излечена 4 года
										ЭТО	
8	27	ПЗ 2 года	IV	НАМ РДЛ химиотерапия	ЕМА-ЕР 3 мес.	215/3	2,5 см / легкое	ТРДЛ	нет	ХК	Излечена 5 лет
										ХК	
9	37	аборт 1,5 года	III	нестандартная химиотерапия Аднекс-эктомия РДЛ	ЕМА-СО ЕМА/ЕР ТР/ТЕ несколько рецидивов	215/28/4	2 см / головной мозг	краниотомия / удаление церебрального метастаза	поисковые режимы гамма-нож иммунотерапия	нет ХК	Рецидивирующее течение ЗТО Повторные курсы химиотерапии Гамма-нож — мтс в седалищной кости Иммунотерапия Лечение продолжается 5 лет

ТРДЛ — торакоскопическая резекция доли легкого, ЛРП — лапароскопическая резекция печени, ХК — хориокарцинома

Пациентка К., 34 лет, обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в феврале 2014 года для лечения рецидива ТО.

Из анамнеза: первая и единственная беременность окончилась самостоятельными родами в 2005 году. В мае 2009 года появились жалобы на аменорею, тест на беременность положительный. Гинекологом установлен диагноз: неразвивающаяся беременность малого срока. Выполнено выскабливание полости матки, при гистологическом исследовании обнаружена хориокарцинома. В региональной клинике пациентке проведено 2 курса неадекватной химиотерапии в режиме карбоплатин + этопозид с частичным эффектом и гистерэктомия с последующим проведением еще одного курса по той же схеме, достигнута ремиссия. В феврале 2014 года отмечен рост ХГЧ крови до 751 мМЕ/мл, больная обратилась в нашу клинику. При обследовании по данным КТ в С9 левого легкого выявлен метастаз размерами 3,3х2,7 см с участками распада; в С5 печени аналогичный по строению метастаз до 2 см в диаметре. С февраля по апрель 2014 года проведено 4 курса химиотерапии в режиме ЕМА-СО, развилось плато ХГЧ 16 мМЕ/мл, начата химиотерапия II линии (ЕМА-ЕР), проведено еще 2 курса, после которых снова отмечено плато маркера: ХГЧ 14 мМЕ/мл. По данным КТ констатирована стабилизация размеров метастазов в легком и печени. Учитывая наличие 2-х резистентных метастазов опухоли, стабилизацию ХГЧ на фоне двух линий стандартной химиотерапии, принято решение выполнить симультанную операцию в объеме торакоскопической резекции нижней доли правого легкого и лапароскопической резекции печени. При гистологическом исследовании удаленных тканей легкого и печени обнаружены массивные очаги некроза с признаками лечебного патоморфоза 4 степени. В послеоперационном периоде уровень ХГЧ нормализовался через неделю, что свидетельствовало о правильности выбранной хирургической тактики. Дополнительное лечение не проводилось. Пациентка здорова. Длительность наблюдения составила 6 лет.

Таким образом, своевременное принятие решения (неэффективная химиотерапия II линии) о хирургическом лечении больной с крайне

неблагоприятным прогнозом (IVB стадия) позволило достичь полной клинической ремиссии болезни и вылечить пациентку.

У 7 больных диагностированы рецидивы опухоли в виде солитарных метастазов в легком размерами от 2 до 3 см. Всем больным на первом этапе выполнена торакоскопическая резекция легкого. Во всех 7 наблюдениях отмечено снижение и нормализация уровня ХГЧ после операции, свидетельствующее об эффективности хирургического вмешательства.

При гистологическом исследовании в 5 наблюдениях рецидив ЗТО был представлен ЭТО (ранее — хориокарциномой). Полученные данные требуют дальнейшего изучения.

В 2-х наблюдениях установлена морфологическая форма рецидива ЗТО — хориокарцинома.

В связи с нормализацией уровня ХГЧ после удаления рецидивной опухоли химиотерапия больным не проводилась.

Однако спустя 4 месяца у одной пациентки со множественной лекарственной резистентностью и рецидивирующим течением болезни зафиксирован рост маркера, начата химиотерапия поисковыми режимами, которая оказалась неэффективной. Отмечено прогрессирование болезни, метастазирование резистентной хориокарциномы в головной мозг. Больная умерла. Общая продолжительность лечения составила 3 года.

У другой пациентки с верифицированной ТО смешанного характера (ТОПЛ и ЭТО) диагностирован повторный рецидив болезни через 1 год после торакоскопической резекции доли легкого (первый рецидив). Выявлена диссеминация опухоли по плевре оперированного легкого. Проводилась стандартная химиотерапия для резистентной ЗТО (ЕМА-ЕР, ТР/ТЕ) с частичным эффектом, затем — поисковые режим химиотерапии с частичным эффектом. Множественная лекарственная резистентность диссеминированной опухоли сложного морфологического строения сопровождалась прогрессированием болезни, метастазированием в головной мозг. Пациентка умерла.

Одна пациентка с рецидивирующей хориокарциномой так же подверглась дополнительному хирургическому вмешательству при выявлении у нее локальной рецидивной опухоли в головном мозге. Выполнена краниотомия, удаление опухоли. При морфологическом исследовании обнаружена хориокарцинома. В дальнейшем пациентке проводилась дополнительная лучевая терапия на ложе опухоли. Достигнута маркерная ремиссия. Однако, вновь зафиксирован рост маркера, выявлен новый очаг хориокарциномы в седалищной кости. После операции гамма-нож на область рецидивного метастаза в седалищной кости начата иммунотерапия с эффектом, которая проводится по настоящее время.

Таким образом, из 9 больных с рецидивами ЗТО в виде отдалённых метастазов с помощью дополнительного хирургического вмешательства удалось вылечить 7 (78%). Время наблюдения составило от 4 до 15 лет.

Вопрос дополнительного проведения химиотерапии больным с рецидивами ЗТО после операции, как показал наш опыт, решается индивидуально, по динамическому поведению сывороточного уровня ХГЧ. При нормализации последнего химиотерапия не проводится. Важно проводить тщательное и длительное динамическое наблюдение за уровнем ХГЧ после операции.

Представленные данные свидетельствуют о важности хирургического этапа при рецидивах ЗТО.

Как показал наш опыт, большое значение в выборе тактики лечения при рецидивах ЗТО имеют исходные данные клинической картины, предшествующее лечение, сроки возникновения и локализация опухоли, уровень маркера, условия для одномоментного удаления нескольких очагов. Немаловажную роль играет чувствительность рецидивирующей ЗТО к химиотерапии и возможности применения поисковых режимов.

Все это, на наш взгляд, осуществимо лишь в условиях специализированного Центра по лечению ТО. Наше исследование подтверждает своими результатами данную концепцию.

Дополнительно мы изучили клинические особенности у больных с успешным лечением. Успешным оказалось лечение рецидивов у больных с

наличием локального метастатического поражения (одного или двух органов), позволяющего выполнить одномоментное удаление всех рецидивных очагов опухоли, невысокий уровень ХГЧ (в пределах 100 мМЕ/мл) и резервы химиотерапии (в том числе и поисковых) режимов.

Таким образом, у больных с рецидивами ЗТО в виде солитарных метастазов опухоли различных локализаций следует всегда рассматривать возможность их удаления.

Подводя итог нашему исследованию, рассмотрим роль хирургического вмешательства на разных этапах лечения больных ЗТО (Таблица 36).

Таблица 36 — Роль хирургических вмешательств в комбинированном лечении больных злокачественными трофобластическими опухолями

Этап лечения		Результат	
		излечено	летальный
Самостоятельный метод лечения n=4	первичная опухоль	2 (67%)	1 (33%)*
	метастазы	1 (100%)	—
	всего	3 (75%)	1 (25%)*
Резистентность ЗТО n=19	первичная опухоль, n=11	10 (91%)	1 (9%)
	метастазы, n=8	5 (63%)	3 (37%)
	всего	15 (79%)	4 (21%)
Рецидивы ЗТО n=14	первичная опухоль	4 (80%)	1 (20%)
	метастазы	7 (78%)	2 (22%)*
	всего	11 (79%)	3 (21%)
Остаточная опухоль n=4	первичная опухоль	3 (100%)	—
	метастазы	1 (100%)	—
ВСЕГО n=41	первичная опухоль	20 (91%)	2 (9%)
	метастазы	14 (74%)	5 (26%)
	ВСЕГО	34 (83%)	7 (17%)*

* — 1 пациентке спустя 3 года после первичной операции выполнена резекция легкого по поводу рецидива, позже — прогрессирование, летальный исход

Как показало проведенное исследование, хирургический этап является важным в лечении больных с резистентными формами ЗТО и рецидивами.

Из таблицы 36 видно, что с помощью дополнительного хирургического вмешательства в нашей клинике излечено 34 (83%) пациентки: 20 из них — с первичной опухолью (резистентность, рецидив) и 14 — с метастатическим поражением легких и других органов резистентной или рецидивной опухолью. У всех этих больных прогноз расценивался, как крайне неблагоприятный в связи с особенностями течения болезни. Решение о хирургическом лечении для 83% пациенток данной группы оказалось жизненно важным, позволило достичь полной ремиссии и выздоровления. Следует подчеркнуть, что 71% этих больных находились в репродуктивном возрасте, а их излечение несомненно имело важное социальное значение.

Таким образом, своевременность принятия решения о хирургическом вмешательстве, выполнение операции в условиях высокоспециализированного Центра, как показал наш опыт, являются залогом успешного лечения пациенток со сложным течением болезни и крайне неблагоприятным прогнозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как известно, развитие ЗТО возможно, как во время беременности, так и после ее завершения. В своем исследовании Berkowitz приводит данные, где ЗТО развилась в 50% наблюдений после пузырного заноса, в 25% после родов и в 25% после аборт и эктопической беременности [27]. При анализе данных в нашей работе, ТО развивалось в 28% случаях после пузырного заноса и в 27% после родов, в 30% наблюдениях ТО развилась после аборт.

Следовательно, исход предшествующей беременности только косвенно указывает на риск возникновения ЗТО.

Лечение в нашей клинике всегда начиналось со стандартной химиотерапии. 100% пациенток первой группы с низким риском резистентности, чье лечение было начато с хирургического - достигли ремиссии, в то время как в исследовании El-Lamie только 82% аналогичных больных [35].

Хирургический этап, как уже говорилось ранее играет важную роль в лечении ЗТО и подходить к нему нужно осознано. Наиболее частым показанием к операции в I группе больных послужили ошибки в диагностике - 53%, что в большинстве случаев привело к задержке постановки правильного диагноза и появлению отдаленных метастазов. Так у 29% пациенток первой группы наблюдались изолированные поражения легких, а у 16% - сочетанное поражение 3х органов. На втором месте по наиболее частому показанию к хирургическому лечению до начала стандартной химиотерапии послужило кровотечение, в 33% наблюдений. Количество таких операций можно было избежать, при правильной консервативной гемостатической терапии, а в сложных случаях возможно даже проведение селективной эмболизации маточных артерий. В исследовании Clark R.M. и др. процент таких операций значительно ниже - 8% [31].

Частота гистерэктомий у пациенток I группы составила 56%, 44% женщин находились в репродуктивном возрасте. Ошибочная тактика лечения не только лишает пациенток фертильной функции, но и ухудшает прогноз течения болезни. У 37% пациенток лечение которых было начато с хирургического, до обращения в нашу клинику, была выявлена III стадия болезни, а у 34% - IV. 64% пациенток

вошли в группу высокого риска резистентности опухоли. В то время, как в группе сравнения, 66% пациенток имели I стадию болезни и в 75% случаев входили в группу низкого риска резистентности.

У 84% пациенток после операций на первом этапе лечения было выявлено прогрессирование болезни, несмотря на это, некоторые авторы рекомендуют гистерэктомию пациенткам с ТО низкого риска, чей возраст старше 40 лет, не заинтересованных в репродуктивной функции [29,76].

Некоторые авторы представили данные об уменьшении количества курсов химиотерапии и продолжительности лечения у пациенток в группе низкого риска, кому на первом этапе проводилось хирургическое лечение. В их исследовании больные получали 1,2 цикла химиотерапии в течение 3,2 недель [39]. В нашем исследовании пациентки с низким риском резистентности, чье лечение было начато с хирургического лечения получали в среднем 6,5 курсов химиотерапии на протяжении 3,5 месяцев.

Таким образом, проведя анализ характеристик больных I группы мы получили следующие данные: резистентность опухоли развивалась на 4,3% чаще у больных этой группы, чем в группе сравнения, частота рецидивов была 3,6 раза выше у больных, оперированных до начала стандартной химиотерапии. А процент летальности в этой группе был в 4,8 раза выше.

При лечении пациенток второй группы с редкими формами ЗТО, мы отметили, что 2 из 3 пациенток, которым гистерэктомию выполнялась как единственный метод лечения достигли ремиссии, что сопоставимо с данными Papadopoulos [71].

Больше всего операции в нашей клинике выполнялись пациенткам по поводу резистентности ЗТО. Так 10 из 11 пациенток с резистентностью первичной опухоли к стандартной химиотерапии достигли ремиссии после хирургического лечения. При резистентности метастазов опухоли, после операции выздоровели 63% пациенток. Всего вылечено 79% пациенток в подгруппе резистентности ЗТО. У пациенток с локальными рецидивами расположенными в матке 2 из 5 пациенток выполнялась органосохранная гистерорезекция, ремиссии удалось

достичь только у одной больной, другой потребовалось выполнение гистерэктомии. Летальность в этой подгруппе составила 20%.

Margaux J. Kanis в своей работе сообщил о том, что 73% пациенток с химиорезистентными метастазами в легких достигли ремиссии после хирургического лечения [57]. При анализе наших данных ремиссии удалось достичь у 83% пациенток. В подгруппе пациенток с резистентностью первичной опухоли или ее метастазами вылечить удалось 79% больных, что на 29% больше, чем в исследовании Lugaín и соавторов [62]. Всем пациенткам выполнялась торакоскопическая резекция легкого, этот объем можно считать оптимальным для лечения резистентных метастазов в легких.

В нашем исследовании в 5 наблюдениях выполнялась гистерэктомия по поводу рецидива ЗТО, 80% больных достигли ремиссии, что соответствует данным Mutch и соавторов [68]. Общая выживаемость в группе этих же пациенток составила 79%, на 9% меньше, чем в представленной работе Doumplis [34]. Это обусловлено непредсказуемым течением редких форм опухоли и неадекватным лечением пациенток до обращения в нашу клинику.

Таким образом, проведенное исследование по изучению роли хирургического метода в лечении больных злокачественными трофобластическими опухолями на уникальном клиническом материале продемонстрировало негативные последствия хирургических вмешательств, выполненных до начала стандартной химиотерапии в виде возрастания частоты распространенных форм ЗТО, частоты резистентности и рецидивов опухоли и снижению частоты полных ремиссий болезни. Кроме того, гистерэктомия, как преобладающая по частоте операция в нашем исследовании, является еще и социально значимой проблемой — лишения молодых женщин фертильности.

Напротив, в процессе стандартной химиотерапии, принципы которой разработаны и внедрены в практику в гинекологическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, при возникновении множественной лекарственной резистентности ЗТО своевременно применённый хирургический метод позволил вылечить дополнительную часть больных с плохим прогнозом. Хирургический

метод оказался важной составляющей успешного лечения рецидивов ЗТО. Кроме того, на уникальном клиническом материале доказана возможность и адекватность выполнения органосохраняющих операций как при первичной опухоли матки, так и при резистентных метастазах ЗТО в лёгких, печени и других органах. Проведенное исследование показало лучшие результаты при выполнении операции на матке лапаротомным доступом, а при хирургическом лечении резистентных метастазов — эндоскопическим путем.

По мере дальнейшего накопления опыта лечения редких форм ЗТО будут разработаны дополнительные критерии для определения места и объема хирургического вмешательства при данной патологии.

ВЫВОДЫ

1. У больных ЗТО, подвергшихся хирургическим вмешательствам до начала стандартной химиотерапии достоверно худшее течение болезни: у них в 2,4 раза чаще диагностируются диссеминированные формы опухоли и в 14,5 раза чаще устанавливается IV стадия болезни по сравнению с пациентками, лечение которых начато стандартной химиотерапией. У 64% больных, подвергшихся хирургическим вмешательствам до начала стандартной химиотерапии, прогнозируется высокий риск резистентности опухоли, отражая потенциально худшее течение. Это в 2,6 раза чаще, чем у больных, лечение которых начато с химиотерапии (25%) ($p < 0,05$).

2. Эффективность лечения больных, оперированных до начала стандартной химиотерапии, ниже: частота резистентности ЗТО в группе ранее оперированных больных — 17,3% против 13% у больных, лечение которых начато стандартной химиотерапией; частота рецидивов — в 3,6 раза выше, чем у больных, лечение которых начато стандартной химиотерапией (16% против 4,9%). Летальность в группе ранее оперированных больных в 4,8 раза выше, чем у больных, лечение которых начато стандартной химиотерапией (5,3% против 1,1%) ($p < 0,05$).

3. Отдаленные результаты лечения больных с хирургическим вмешательством до начала стандартной химиотерапии хуже, чем у больных, лечение которых начато стандартной химиотерапией (излечено 90,7% против 98,9%) ($p < 0,05$).

4. Показанием к хирургическому лечению при ЗТО является резистентность первичной опухоли или солитарных метастазов. Оптимальным «хирургическим окном» следует считать время после 2-х линий химиотерапии у больных с высоким риском и 3-х линий — у больных с низким риском. В результате дополнительного хирургического этапа излечено 15 (79%) из 19 больных с резистентностью.

5. Оптимальным объемом операции при резистентности ЗТО или локальном рецидиве опухоли (как первичной, так и метастатической) является

удаление опухоли путем резекции пораженного органа в пределах здоровых тканей. Излечено 83% больных после органосохраняющей резекции доли легкого (печени) и 100% больных после органосохраняющей гистерорезекции, что позволило 2 пациенткам впоследствии родить 4 здоровых детей.

6. Высокая эффективность хирургического лечения резистентной ЗТО обеспечивается при условии одномоментного удаления всех опухолевых очагов, невысоком уровне ХГЧ (менее 100мМЕ/мл), размерах опухоли не более 3 см ($p < 0,05$).

7. При локальных рецидивах ЗТО следует всегда ставить вопрос о целесообразности и возможности хирургического лечения (в комбинации с химиотерапией или без нее, в зависимости от динамических показателей ХГЧ и гистологического заключения). В результате дополнительного хирургического лечения излечены 11 (79%) из 14 больных с рецидивами ЗТО.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лечение всех больных ЗТО должно начинаться стандартными режимами химиотерапии в зависимости от расчёта индивидуального риска резистентности опухоли по шкале FIGO (2014).

2. Следует избегать хирургических вмешательств при ТБ до начала стандартной химиотерапии.

3. При планировании гистерэктомии, ассоциированной с аномальным маточным кровотечением, или наличием опухолевого образования в матке, необходимо выполнить серологическое исследование на общий ХГЧ (за исключением витальных показаний к операции) у женщин репродуктивного возраста с беременностью в анамнезе (в течение 1 года).

4. Кровотечение из ТО не препятствует химиотерапии, а является абсолютным показанием к началу химиотерапии, которая должна проводиться незамедлительно и одновременно с интенсивной гемостатической терапией.

5. Лечение больных с индивидуально рассчитанным **высоким риском** резистентности ТО необходимо проводить только в условиях специализированной клиники, располагающей всеми возможностями современной диагностики ТБ. Специалисты такой клиники должны иметь положительный опыт лечения этой категории больных, владея методикой проведения современных режимов химиотерапии ТО и коррекции возможных осложнений. Больные с низким риском без кровотечения могут лечиться амбулаторно.

6. Лечение больных с резистентностью к стандартной химиотерапии и рецидивами ЗТО следует проводить только в условиях специализированного трофобластического центра, обладающего значительным клиническим опытом такого лечения.

Основные показания к хирургическому лечению ТО

1. Кровотечение из первичной опухоли или метастаза, угрожающее жизни больной и неконтролируемое с помощью интенсивной гомеостатической терапии.

2. Разрушение опухолью стенки матки или другого органа.

3. Резистентность первичной опухоли (при единственной локализации опухоли — в матке) к стандартной химиотерапии II линии у больных с высоким риском и III линии у больных с низким риском резистентности.

4. Резистентность солитарных метастазов опухоли к стандартной химиотерапии II линии при следующих условиях:

- пациентка должна иметь невысокий риск для хирургического вмешательства;
- отсутствует первичная опухоль и метастазы в других органах (ПЭТ-КТ);
- при наличии двух разных локализаций резистентной опухоли следует оценить возможность удаление резистентных очагов во время одной операции (симультанные операции);
- уровень ХГЧ в сыворотке крови не превышает 100 мМЕ/мл;
- есть возможность для проведения химиотерапии после операции.

Оптимальный объём операции у больных ЗТО

1. Хирургическое лечение первичной опухоли матки.

Органосохраняющая гистерорезекция, удаление опухоли в пределах здоровых тканей — операция выбора для молодых пациенток, желающих сохранить репродуктивную функцию.

Органосохраняющая гистерорезекция может быть выполнена в следующих клинических ситуациях:

- разрушение опухолью стенки матки (перфорация матки);
- резистентность первичной опухоли матки к химиотерапии II-III линии.

Гистерэктомия больным старше 45 лет может быть выполнена в следующих клинических ситуациях:

- разрушение опухолью стенки матки;
- резистентность первичной опухоли матки к химиотерапии II-III линии;
- с профилактической целью у больных с I стадией болезни, не имеющих в дальнейшем возможности активного мониторинга ХГЧ (после проведения от 1-2 курсов профилактической химиотерапии).

При профузном кровотечении, не контролируемом с помощью интенсивной гемостатической терапии и угрожающем жизни пациентки, выполняется эмболизация маточных артерий, а при неэффективности метода — лапаротомия, перевязка маточных артерий или гистерэктомия независимо от возраста больной.

2. Хирургическое лечение при резистентных метастазах трофобластической опухоли.

- резекция органа с резистентной (рецидивной) опухолью в пределах здоровых тканей (расширение объёма операции нецелесообразно).

Условия для выполнения операции больным ТО

1. Хирургическое лечение должно выполняться только в высокоспециализированном онкологическом центре экспертного уровня, обладающим большим опытом лечения больных ЗТО.

2. Пациентка должна быть тщательно обследована, включая МРТ головного мозга (при распространённом опухолевом процессе) и ПЭТ-КТ, результаты обсуждены консилиумом с участием экспертов.

3. Необходимо в день операции исследовать уровень ХГ, в последующем — еженедельно (по плану).

4. В послеоперационном периоде в максимально ранние сроки (5-7 сутки) следует решить вопрос о проведении больной современной стандартной химиотерапии, планируемой в соответствии со шкалой FIGO (2014).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФП	— альфа-фетопротеина
АЭ	— аднексэктомия
АЭ	— аднексэктомия
БРВ	— безрецидивная выживаемость
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ГР	— гистерорезекция;
ГРС	— гистерорезектоскопия
ГЭ	— гистерэктомия
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЗТО	— злокачественная трофобластическая опухоль
КТ	— компьютерная томография
ЛРП	— лапароскопическая резекция печени
ЛТ	— лучевая терапия,
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НЭ	— нефрэктомия
ОВ	— общая выживаемость
ОЭ	— овариоэктомия,
ПЗ	— пузырьный занос
ПТБ	— персистирующая трофобластическая болезнь
ПТО	— персистирующая трофобластическая опухоль
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
ПЭТ-КТ	— позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
РДВ	— раздельное диагностическое выскабливание
РКТ	— рентгеновская компьютерная томография
РЛ	— торакоскопическая резекция легкого
РОД	— разовая очаговая доза
СОД	— суммарная очаговая доза
СЭ	— спленэктомия

ТБ	— трофобластическая болезнь
ТН	— трофобластические неоплазии
ТО	— трофобластическая опухоль
ТОПЛ	— Трофобластическая опухоль плацентарного ложа
ТРДЛ	— торакоскопическая резекция доли легкого
ТЭЛА	— Тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ	— ультра-звуковое исследование
УЗКТ	— ультразвуковая компьютерная томография
ХГ	— хорионический гонадотропин
ХГЧ	— хорионического гонадотропина человека
ХК	— хориокарцинома
ЭТО	— эпителиоидная трофобластическая опухоль
ЕМА-СО	— режим химиотерапии (этопозид, метотрексат, дактиномицин, лейковорин, циклофосфан, винкристин)
ЕМА-ЕР	— режим химиотерапии (этопозид, метотрексат, дактиномицин, лейковорин, цисплатин)
β -ХГЧ	— β -субъединица хорионического гонадотропина человека
FIGO	— Международная федерация гинекологии и акушерства
МА-СО	— модификация режима ЕМА-СО (без этопозида)
Mtx/FA	— режим химиотерапии (метотрексат/лейковорин)
ТР-ТЕ	— режим химиотерапии (таксол, цисплатин, этопозид)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Быстрицкая, Д.А. Трофобластические опухоли: к вопросу о классификации и факторах прогноза (часть II) / Д.А. Быстрицкая, М.Н. Тихоновская, Л.А. Мещерякова и др. // Российский онкологический журнал. — 2014. — № 3. — С. 33-35.
2. Быстрицкая, Д.А. Факторы прогноза злокачественных трофобластических опухолей: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Быстрицкая Дарья Александровна. — М., 2020. — 144 с.
3. Гасанбекова, З.А. Ошибки в диагностике и лечении злокачественной трофобластической опухоли: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Гасанбекова Зарема Абдулмеджидовна. — М., 2019. — 166 с.
4. Григорова, Т.М. Трофобластическая болезнь / Т.М. Григорова. — М.: Медицина, 1985. — С. 156.
5. Жарова, А.С. Современные возможности лечения резистентных трофобластических опухолей и рецидивов / А.С. Жарова, Л.А. Мещерякова, А.Ф. Масленников и др. // Доктор.Ру — 2020. — Т.19, № 1 — С. 55-61.
6. Жордания, К.И. Беременность и трофобластическая болезнь / Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, В.Н. Серов и др. // Акушерство. Национальное руководство — 2018. — С. 695-705.
7. Козаченко, В.П. Диагностика и лечение трофобластических опухолей матки / В.П. Козаченко, Б.О. Толокнов, В.Ф. Савинова и др. // Вопросы онкологии. — 1982. — № 5. — С. 97-103.
8. Мещерякова, Л.А. Трофобластические опухоли: возможности хирургического лечения / Л.А. Мещерякова, В.П. Козаченко // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. — 2003. — № 4. — С. 36-42.
9. Мещерякова, Л.А. Трофобластическая болезнь: ошибки в диагностике и прогноз / Л.А. Мещерякова, В.П. Козаченко, М.А. Чекалова и др. // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 4. — С. 50-55.

10. Мещерякова, Л.А. Злокачественные трофобластические опухоли: современная диагностика, лечение и прогноз: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / Мещерякова Людмила Александровна. — М., 2005. — 313 с.

11. Мещерякова, Л.А. Стандартное лечение трофобластической болезни / Л.А. Мещерякова // Практическая онкология. — 2008. — Т. 9, № 3. — С. 160-170.

12. Мещерякова, Л.А. Хирургические вмешательства у больных злокачественными трофобластическими опухолями до начала стандартной терапии / Л.А. Мещерякова, В.В. Кузнецов, В.П. Козаченко и др. // Тезисы II Конференции Общества специалистов онкологов по опухолям органов репродуктивной системы. — М., 2012. — С. 46.

13. Мещерякова, Л.А. Трофобластическая болезнь / Л.А. Мещерякова, В.П. Козаченко, В.В. Кузнецов // Клиническая онкогинекология. — 2016. — С. 324-367.

14. Мещерякова, Л.А. Трофобластическая болезнь. / Л.А. Мещерякова // Онкогинекология. Национальное руководство. — М.: «ГЭОТАР-Медиа, 2019. — С. 273-293.

15. Савинова, В.Ф. Диагностика и лечение хорионэпителиомы матки: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / Савинова В.Ф. — М., 1971. — 343 с.

16. Тихоновская, М.Н. Персистирующие трофобластические опухоли / М.Н. Тихоновская, Д.А. Быстрицкая, В.В. Кузнецов // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2013. — № 1-2. — С. 52-59.

17. Тихоновская, М.Н. Персистирующие трофобластические опухоли (диагностика и лечение): дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Тихоновская Мария Николаевна. — М., 2015. — 166 с.

18. Толочков, Б.О. Трофобластическая болезнь // Онкология: Справочник практического врача / Б.О. Толочков, Е.Е. Перилова; под ред. чл.корр. И.В.Поддубной. — М.: МЕДпресс информ, 2009. — 496с

19. Цип, Н.П. Хирургический метод в лечении трофобластических опухолей. / Н.П. Цип, Л.И. Воробьёва // Практическая онкология. — 2008. — Т.9, № 3. — С. 179-184.

20. Abu-Rustum, N.R. Gestational Trophoblastic Neoplasia, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / N.R. Abu-Rustum, C.M. Yashar, S. Bean et al. // J. Natl. Compr. Canc. Netw. — 2019. — Vol. 17. — P. 1374-1391.

21. Alazzam, M. Role of hysterectomy in managing persistent gestational trophoblastic disease / M. Alazzam, B.W. Hancock, J. Tidy // J. Reprod. Med. — 2008.— Vol. 53, N 7. — P. 519-524.

22. Albayrak, M. Complete mole coexistent with a twin fetus / M. Albayrak A. Ozer, O.F. Demir et al. // Arch. Gynecol. Obstet. — 2010. — Vol. 281. — P. 119-122.

23. Aydiner, A. The roles of surgery and EMA/CO chemotherapy regimen in primary refractory and non-refractory gestational trophoblastic neoplasia / A. Aydiner, S. Keskin, S. Berkman // J. Cancer Res. Clin. Oncol. — 2012. — Vol.138, N 6. — P. 971-977.

24. Bandy, L.C. Malignant potential of gestational trophoblastic disease at the extreme ages of reproductive life / L.C. Bandy, D.L. Clarke-Pearson, C.B. Hammond // Obstet Gynecol. — 1984. — Vol. 64, N 3. — P. 395-399.

25. Behtash, N. Successful pregnancy after localized resection of perforated uterus in choriocarcinoma and a literature review / N. Behtash, S. Ansari, F. Sarvi // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2006. — Vol. 16, Supp. 1. — P. 445-448.

26. Berkowitz, B.J. Ovarian conservation in placental site trophoblastic tumor / B.J. Berkowitz, J.G. Jones, I.R. Merkatz et al. // Gynecol. Oncol. — 1990. — Vol. 37. — P. 239-243

27. Berkowitz, R.S. Current management of gestational trophoblastic disease / R.S. Berkowitz, D. P. Goldstein // Gynecol. Oncol. — 2009. — Vol. 112, N 3. — P. 654-662.

28. Bolze, P.A. First-line hysterectomy for women with low-risk non-metastatic gestational trophoblastic neoplasia no longer wishing to conceive / P.A. Bolze,

M. Mathe, T. Hajri, B. You et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2018. — Vol. 150. — P. 282-287

29. Brewer, J.I. Choriocarcinoma. Absolute 5 year survival rates of 122 patients treated by hysterectomy / J.I. Brewer, R.T. Smith, G.B. Pratt // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1963. — Vol. 85. — P. 841-843

30. Cao, Y. Surgical resection in the management of pulmonary metastatic disease of gestational trophoblastic neoplasia / Y. Cao, Y. Xiang, F. Feng et al // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2009. — Vol. 19, N 4. — P. 798-801.

31. Clark, R.M. The evolving role of hysterectomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center / R.M. Clark, N.S. Nevadunsky, S. Ghosh et al. // *J. Reprod. Med.* — 2010. — Vol. 55, N 5-6. — P. 194-198.

32. Curry, S.L. Hydatidiform mole: diagnosis, management, and long-term follow up of 347 patients / Curry, S.L., C.B. Hammond, L. Tyrey et al. // *Obstet Gynecol.* — 1975. — Vol. 45, N 1. — P. 1-8.

33. Doll, K.M. The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia / K.M. Doll, J.T. Soper // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2013. — Vol. 68, N 7. — P. 533-537.

34. Doumplis, D. A review of the management by hysterectomy of 25 cases of gestational trophoblastic tumours from March 1993 to January 2006 / D. Doumplis, K. Al-Khatib, K. Sieunarine et al. // *BJOG.* — 2007. — Vol. 114, N 9. — P. 1168-1171.

35. El-Lamie, I.K. Experience on the Gynaecologic Oncology Unit at Ain Shams University in the treatment of gestational trophoblastic Tumours / I.K. El-Lamie, N.A. Sheeta, S.K. Abou-Loz // *Int. J. Gynaecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 10, N 6. — P. 488-496.

36. Elias, K.M. Complete hydatidiform mole in women aged 40 to 49 years / K.M. Elias, M. Shoni, M. Bernstein et al. // *J Reprod Med.* — 2012. — Vol. 57, N 5-6. — P. 254-258.

37. Eoh, K.J. Role of surgical therapy in the management of gestational trophoblastic neoplasia / K.J. Eoh, Y.S. Chung, G.W. Yim et al. // *Obstet. Gynecol. Sci.* — 2015. — Vol. 58, N 4. — P. 277-283.

38. Essel, K.G. Complete Resection Is Essential in the Surgical Treatment of Gestational Trophoblastic Neoplasia / K.G. Essel, A. Shafer, A. Bruegl et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2018. — Vol. 28, N 8. — P.1453-1460.

39. Eysbouts, Y.K. The added value of hysterectomy in the management of gestational trophoblastic neoplasia / Y.K. Eysbouts, L.F.A.G. Massuger, J. IntHout et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2017. — Vol. 145, N 3. — P536-542.

40. Feng. F.Z. Efficacy of surgical management combined with chemotherapy in the treatment of drug-resistant gestational trophoblastic neoplasm / F.Z. Feng, Y. Xiang, Y. Cao et al. // *Zhonghua Fu Chan KeZaZhi.* — 2008. — Vol. 43, N 10. — P. 728-31.

41. Feng. F.Z. Surgical management of chemotherapy-resistant gestational trophoblastic neoplasia / F.Z. Feng, Y. Xiang // *Expert. Rev. Anticancer Ther.* — 2010. — Vol. 10, N 1. — P. 71-80.

42. Fisher, P.M. Gestational trophoblastic diseases and their treatment / P.M. Fisher, B.W. Hancock // *Cancer Treat. Rev.* — 1997. — Vol. 23, N 1. — P. 1-16.

43. Flam, F. The value of endometrial curettage in the follow-up of hydatidiform mole / F. Flam, V. Lundstrom // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* — 1988. — Vol. 67, N 7. — P. 649-651.

44. Flam, F. Medical induction prior to surgical evacuation of hydatidiform mole: is there a greater risk of persistent trophoblastic disease? / F. Flam, V. Lundstrom, F. Pettersson // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1991. — Vol. 42. — P. 57-60.

45. Fleming, L. The changing role of thoracotomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center / L. Fleming, L. Garrett, W.B. Growdon, M. Callahan et al. // *J. Reprod. Med.* — 2008. — Vol. 53. — P. 493-498.

46. Frijstein, M.M. Management and prognostic factors of epithelioid trophoblastic tumors: Results from the International Society for the Study of

Trophoblastic Diseases database / M.M. Frijstein, C.A.R. Lok, N.E. van Trommel et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2019. — Vol.152, N 2. — P. 361-367.

47. Gadducci, A. Placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor: Clinical and pathological features, prognostic variables and treatment strategy / A. Gadducci, S. Carinelli, M.E. Guerrieri, G.D. Aletti // *Gynecol. Oncol.* — 2019. — Vol. 153, N 3. — P. 684-693.

48. Giorgione, V. Role of surgery in the management of hydatidiform mole in elderly patients: a single-center clinical experience / V. Giorgione, A. Bergamini, R. Cioffi, F. Pella et al. // *Int. J. Gynecol. Canc.* — 2017. — Vol. 27. — P. 550-553.

49. Hammond, C.B. The role of operation in the current therapy of gestational trophoblastic disease / C.B. Hammond, J.C. Jr. Weed, J.L. Currie et al. // *Obstet. Gynecol.* — 1980. — Vol. 136. — P. 844-858.

50. Hanna, R.K. The role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease / R.K. Hanna, J.T. Soper // *Oncologist.* — 2010. — Vol. 15, N 6. — P. 593-600.

51. Hextan, Y.S. Update on diagnosis and management of gestational trophoblastic disease / Hextan Y.S. Ngan, M.J.Seckal, R.S.Berkowitz et al. // *Int. J. Gynecol. Obstet. Oct.* — 2015. — Vol.123. — P. 79-85.

52. Horn, L.C. Clinicopathologic analysis of gestational trophoblastic disease-report of 158 cases / L.C. Horn, K. Bilek // *Gen. Diagn. Pathol.* — 1997. — Vol. 143, N 2-3. — P. 173-178.

53. Horowitz, N.S. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: biology, natural history, and treatment modalities / N.S. Horowitz, D.P. Goldstein, R.S. Berkowitz // *Gynecol. Oncol.* — 2017. — Vol. 144. — P. 208-214

54. Jones, W.B. Thoracotomy in the management of gestational choriocarcinoma / W.B. Jones, K. Romain, R.A. Erlandson et al. // *Cancer.* — 1993. — N 72. — P. 2175-2181.

55. Jones, W.B. The role of surgery in management of gestational trophoblastic disease / W.B. Jones, J. Wolchok, J.L. Lewis // *Int. J. Gynaecol.Cancer.* — 1996. — N 6. — P. 261-266.

56. Kanazawa, K. Clinical evaluation of focal excision of myometrial lesion for treatment of invasive hydatidiform mole / K. Kanazawa, M. Sasagawa, T. Suzuki, S. Takeuchi // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* — 1988. — Vol. 67. — P. 487-492.

57. Kanis, M.J. Pulmonary Resection in the Management of High-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia / M.J. Kanis, J.R. Lurain // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2016. — Vol. 4 — P. 796-800.

58. Kohorn, E.I. Worldwide survey of the results of treating gestational trophoblastic disease / E.I. Kohorn // *J. Reprod. Med.* — 2014. — Vol. 59, N 3-4. — P. 145-153.

59. Lan, C. Placental site trophoblastic tumor: lymphatic spread and possible target markers / C. Lan, Y. Li, J. He, J. Liu // *Gynecol. Oncol.* — 2010. — Vol. 116. — P. 430-437.

60. Lehman, E. Salvage surgery for chemorefractory gestational trophoblastic disease / E. Lehman, D.M. Gershenson, T.W. Burke et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1994. — Vol. 12. — P. 2737-2742.

61. Lipi, L.B. A challenging case of twin pregnancy with complete hydatidiform mole and co-existing normal live fetus — a case report and review of the literature / L.B. Lipi, L. Philp, A.K. Goodman // *Gynecol. Oncol. Rep.* — 2010. — Vol. 31. — P. 100519.

62. Lurain, J.R. Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia / J.R. Lurain, D.K. Singh, J.C. Schink // *J. Reprod. Med.* — 2006. — Vol. 51, N 10. — P. 773-776.

63. Lurain, J.R. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia / J.R. Lurain // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 204, N 1. — P. 11-18.

64. Marian Lobo, R. Management of acute haemorrhage following chemotherapy for invasive molar pregnancy by embolization and conservative fertility-sparing surgery / R. Marian Lobo, M. Taha, J. Jeremy Herod et al. // *Gynecol. Oncol. Rep.* — 2020. — Vol. 32. — P. 100556.

65. Montz, F.J. The natural history of theca lutein cysts / F.J. Montz, J.B. Schlaerth, C.P. Morrow // *Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 72, N 2. — P. 247-251.

66. Moutte, A. Placental site and epithelioid trophoblastic tumours: diagnostic pitfalls / A. Moutte, M. Doret, T. Hajri et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2013. — Vol. 128, N 3. — P. 568-572.

67. Mungan, T. Hydatidiform mole: clinical analysis of 310 patients / T. Mungan, E. Kuscu, T. Dabakoglu et al. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — Vol. 52. — 1996. — P. 233-236.

68. Mutch, D.G. Recurrent gestational trophoblastic disease. Experience of the Southeastern Regional Trophoblastic Disease Center. / D.G. Mutch, J.T. Soper, C.J. Babcock et al. // *Cancer.* — 1990. — Vol. 66. — P. 978-982.

69. Ngu, S.F. Surgery including fertility-sparing treatment of GTD / S.F. Ngu, H.Y.S. Ngan // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2020. — S. 1521-6934(20)30154-1.

70. Ogura, T. Complete mole coexistent with a twin fetus / T. Ogura, H. Katoh, S. Satoh et al. // *J. Obstet. Gynaecol.* — 2006. — Res. 32. — P. 593-601.

71. Papadopoulos, A.J. Twenty-five years clinical experience with placental site trophoblastic tumors / A.J. Papadopoulos, M. Foskett, M.J. Seckl et al. // *J. Reprod. Med.* — 2002. — N 47 — P. 460-464.

72. Pezeshki, M. The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease / M. Pezeshki, B.W. Hancock, P. Silcocks et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — N 95. — P. 423-429.

73. Pisal, N. Role of hysterectomy in management of gestational trophoblastic disease / N. Pisal, C. North, J. Tidy, B. Hancock // *Gynecol. Oncol.* — 2002. — Vol. 87. — P.190-192.

74. Powles, T. Residual lung lesions after completion of chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: should we operate? / T. Powles, P. Savage, D. Short et al. // *Br. J. Canc.* — 2006. — Vol. 94. — P. 51-54.

75. Saso, S. Placental site trophoblastic tumours and the concept of fertility preservation / S. Saso, J. Haddad, P. Ellis, I. Lindsay et al. // *BJOG*. — 2012. — Vol. 119. — P. 369-374.

76. Roberts, J.P. Treatment of low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors with single-agent chemotherapy / J.P. Roberts, J.R. Lurain // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 174. — P. 1917-1923.

77. Seckl, M.J. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Oxford journals Medicine and Health* / M.J. Seckl, N.J. Sebire, R.A. Fisher et al. // *Ann. Oncol.* — 2013. — Vol. 24, Suppl. 6. — P. 39-50. doi: 10.1093/annonc/mdt345.

78. Seckl M. J., Gestational trophoblastic disease / M.J. Seckl, N.J. Sebire, R.S. Berkowitz // *Lancet*. — 2020 — Vol. 376. — P. 717-729.

79. Schlaerth, J.B. Diagnostic and therapeutic curettage in gestational trophoblastic disease / J.B. Schlaerth, C.P. Morrow, M. Rodriguez // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1990. — Vol. 162, N 6. — P. 1465-1470.

80. Sita-Lumsden, A. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumors following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009 / A. Sita-Lumsden, D. Short, I. Lindsay et al. // *Br. J. Cancer*. — 2012. — Vol. 107, N 11. — P. 1810-1814.

81. Suzuka, K. Adjuvant hysterectomy in low-risk gestational trophoblastic disease / K. Suzuka, H. Matsui, Y. Litsuka et al. // *Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 97. — P. 431-434.

82. Suzuki, T. Metastatic lung choriocarcinoma resected nine years after hydatidiform mole / T. Suzuki, A. Kitami, G. Hori et al. // *Scand. Cardiovasc. J.* — 1999. — Vol. 33. — P. 180-182.

83. Tidy, J.A. Presentation and management of choriocarcinoma after nonmolar pregnancy / J.A. Tidy, G.J. Rustin, E.S. Newlands et al. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1995. — Vol. 102. — P. 715-719.

84. Tidy, J.A. Gestational trophoblastic disease: A study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy / J.A. Tidy, A.M. Gillespie, N. Bright et. al. // *Gynecol. Oncol.* — 2000 — Vol. 78, N 3, (Pt. 1). — P. 309-312.

85. Tjalma, W.A. The role of hysterotomy in the management of gestational trophoblastic neoplasia / W.A. Tjalma, J.B. Vermorken // *Int. J. Gynaecol. Cancer.* — 2006. — Vol. 16, N 2. — P. 882-883.

86. Tow, W.S. The place of hysterotomy in the treatment of hydatidiform mole / W.S. Tow // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* — 1967. — Vol. 7, N 2. — P. 97-98.

87. Trommel, N.E. Second curettage in persistent trophoblastic disease (PTD): the need for univocal definition of PTD / N.E. Trommel, C.M. Thomas, L.F. Massuger et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2005. — Vol. 99, N 1. — P. 250-251.

88. Tsukamoto, N. Gestational trophoblastic disease in women aged 50 or more / N. Tsukamoto, T. Iwasaka, Y. Kashimura et al. // *Gynecol. Oncol.* — 1985. — Vol. 20, N 1. — P. 53-61.

89. Vilos, A.G. Uterine artery embolization for uterine arteriovenous malformation in five women desiring fertility: pregnancy outcomes / A.G. Vilos, J. Hollett-Caines, C. Rajakumar et al. // *Hum. Reprod.* — 2015. — Vol. 30, N 7. — P. 1599-1605.

90. Xiang, Y. The role of hysterectomy in the therapy of gestational trophoblastic tumor / Y. Xiang, X. Yang, J. Du et al. // *Chin. Med. Sci. J.* — 2000. — Vol. 15, N 1. — P.45-8.

91. Yamamoto, E. Evaluation of a routine second curettage for hydatidiform mole: a cohort study / E. Yamamoto, K. Nishino, K. Niimi et al. // *Int. J. Clin. Oncol.* — 2020. — Vol. 25, N 6. — P.1178-1186.

92. Zhao, P. Comparison of different therapeutic strategies for complete hydatidiform mole in women at least 40 years old: a retrospective cohort study / P. Zhao, Q. Chen, W. Lu // *BMC. Canc.* — 2017. — Vol. 17. — article № 733.