

Диагностика и лечение злокачественной трофобластической опухоли: ошибки, опасности, осложнения (обзор литературы)

З.А.Гасанбекова^{✉1}, С.А.Алиев¹, Л.А.Мещерякова², В.П.Козаченко², В.В.Кузнецов²

¹ГБУ РД «Научно-клиническое объединение "Дагестанский центр грудной хирургии"» Минздрава Республики Дагестан. 367010, Россия, Махачкала, пр. Амет-хан Султана, д. 12а;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

✉gasanbekova73@mail.ru

Ранняя диагностика злокачественных трофобластических опухолей (ЗТО) и их возможных осложнений имеет важное значение для своевременного и успешного лечения заболевания с сохранением молодым женщинам репродуктивной функции. В настоящей статье отражены принципы постановки диагноза, основанные на комплексном подходе, также современные методы лечения ЗТО, в первую очередь химиотерапия, режимы которой на сегодняшний день стандартизированы. К сожалению, имея четкие алгоритмы диагностики и лечения, мы продолжаем сталкиваться с разного рода ошибками, как на этапе диагностического поиска, так и на этапе лечения ЗТО. Наиболее значимые ошибки, допускаемые клиницистами в основных разделах на пути постановки диагноза и тактики ведения больных, обсуждаются в рамках статьи. Актуальность проблемы очевидна, так как ценой подобных ошибок являются не только потеря репродуктивного потенциала, но и неоправданная гибель молодых женщин от потенциально излечимой болезни.

Ключевые слова: трофобластические опухоли, хориокарцинома, пузырный занос, хорионический гонадотропин, химиотерапия.

Для цитирования: Гасанбекова З.А., Алиев С.А., Мещерякова Л.А. и др. Диагностика и лечение злокачественной трофобластической опухоли: ошибки, опасности, осложнения (обзор литературы). Современная Онкология. 2017; 19 (3): 35–41.

Review

Diagnosis and treatment of malignant trophoblastic tumors: errors, dangers, complications (review of the literature)

Z.A.Gasanbekova^{✉1}, S.A.Aliev¹, L.A.Meshcheryakova², V.P.Kozachenko², V.V.Kuznetsov²

¹Scientific and Clinical Association "Dagestan Center for Breast Surgery". 367010, Russian Federation, Makhachkala, pr. Amet-khan Sultana, d. 12a;

²N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

✉gasanbekova73@mail.ru

Abstract

Early diagnosis of malignant trophoblastic tumors (MTT) and their possible complications is important for the timely and successful treatment of the disease while preserving young women's reproductive function. This article reflects the principles of diagnosis based on an integrated approach, as well as modern methods of treating MTT, primarily chemotherapy, regimens of which have been standardized to date. Unfortunately, having clear algorithms for diagnosis and treatment, we continue to face various kinds of errors, both at the stage of diagnostic search and at the stage of treatment of MTT. The most significant errors allowed by clinicians in the main sections on the way of diagnosis and management of patients are discussed within the framework of the article. The urgency of the problem is obvious, because at the cost of such errors are not only the loss of reproductive potential, but also the unjustified death of young women from a potentially curable disease.

Key words: trophoblastic tumors, choriocarcinoma, gall bladder, chorionic gonadotropin, chemotherapy.

For citation: Gasanbekova Z.A., Aliev S.A., Meshcheryakova L.A. et al. Diagnosis and treatment of malignant trophoblastic tumors: errors, dangers, complications (review of the literature). Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (3): 35–41.

Злокачественные трофобластические опухоли (ЗТО) – термин, используемый для обозначения неопластических процессов, происходящих в ворсинах хориона и трофобласте. Это понятие включает 4 клинических состояния, каждое с разными степенями распространения и инвазии: инвазивный пузырный занос (ПЗ), хориокарциному, трофобластическую опухоль плацентарного ложа (ТОПЛ), эпителиоидную трофобластическую опухоль (ЭТО) [1].

В соответствии с последней гистологической классификацией опухолей тела матки Всемирной организации здра-

воохранения (ВОЗ) от 2003 г. к гестационной (обусловленной беременностью) трофобластической болезни относятся следующие новообразования (табл. 1).

Морфологический код указан в соответствии с Международной классификацией болезней, биологическое поведение опухоли закодировано следующим образом: 0 – доброкачественные опухоли, 3 – злокачественные опухоли и 1 – пограничные.

Ранняя диагностика ЗТО является неоспоримым залогом успеха в лечении и сохранении молодым женщинам репродуктивной функции.

Таблица 1. Международная гистологическая классификация трофобластической болезни (ВОЗ, 2003)

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

В диагностике ЗТО важное значение придается правильному сбору анамнеза, учету жалоб пациентки и гинекологическому осмотру. Однако на основании этих данных можно только заподозрить трофобластическую опухоль (ТО).

Клиническая картина ЗТО вариабельна и зависит от исхода беременности, в результате которой развилась болезнь, от временного интервала, прошедшего от беременности до болезни, также от гистологической принадлежности опухоли и наличия метастазов.

В большинстве случаев ТО сопровождается ациклическими вагинальными кровотечениями разной степени интенсивности, не поддающимися медикаментозной коррекции и носящими рецидивирующий характер. Перфорация матки может привести к внутрибрюшному кровотечению и картине «острого живота» [2]. Однако, по данным S.Khoo, более 50% пациентов с ЗТО не имеют никаких клинических симптомов и диагноз ставится только на основании плато или увеличения сывороточного уровня β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) после эвакуации ПЗ [3]. Согласно данным Я.В.Бохмана, кровянистые выделения разного характера при развитии хориокарциномы встречаются в 80% случаев. Указанный симптом более чем у 1/4 больных возникает непосредственно или в ближайшее время после родов, аборта (в том числе самопроизвольного), ПЗ; почти у 1/2 больных – после длительной задержки менструаций, у 1/4 больных – в межменструальном периоде и в отдельных случаях кровотечение продолжается после менструаций. Как исключение симптом может возникнуть у женщин в менопаузе [4].

Симптоматика одной из форм ЗТО ТОПЛ неспецифична и вариабельна. Это может быть аменорея либо кровотечение, в том числе в менопаузальном периоде; разрыв матки, боли в животе [5, 6], признаки вирилизации, нефротический синдром [7] или симптомы, связанные с метастатическим поражением органов [8].

Клинические проявления ЭТО могут развиваться спустя годы после последней беременности. Первым проявлением опухоли могут быть отдаленные метастазы при отсутствии признаков поражения матки [9].

Таким образом, при всех видах ЗТО возможно как нарушение менструального цикла, так и бессимптомное течение, либо клиническая картина связана с метастатическим поражением того или иного органа, в связи с этим непатогномонична для ЗТО. Но этот факт не оправдывает огромное количество ошибок, допускаемых клиницистами при постановке диагноза.

Многие больные с ТО подвергаются длительному и часто многоэтапному обследованию в женских консультациях и гинекологических стационарах. Женщины в течение длительного периода ошибочно получают антибактериальную и гормональную терапию по поводу предполагаемых воспалительных процессов и нарушения функции яичников [10].

По данным Л.А.Мещеряковой (2016 г.), из 345 больных, подвергшихся лечению в РОНЦ им. Н.Н.Блохина с 1996 по 2013 г., в 86 (28%) наблюдениях госпитализации предшествовали разные диагностические ошибки: в 28 наблюдениях ТО расценивали как неразвивающуюся беременность, в 4 наблюдениях – как трубную беременность (выполнена тубэктомия), в 2 наблюдениях – как шеечную беременность (выполнена гистерэктомия), в 1 наблюдении – как рак поч-

ки (нефрэктомия). Подобные клинические ошибки приводили к серьезным последствиям для больных. Наиболее часто устанавливался ошибочный диагноз «дисфункциональное маточное кровотечение», проводилось длительное неэффективное лечение, в некоторых случаях приводившее к кровотечению и хирургическим вмешательствам (гистерэктомия у молодых женщин) [5].

Одним из сложных разделов в проблеме диагностики ТО является интерпретация морфологического исследования. Гистологическая форма ТО не только имеет важное прогностическое значение, но и определяет тактику лечения в отдельных наблюдениях [11]. В связи с этим необходимо учитывать морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-биологические особенности нормального трофобласта и разных форм ЗТО.

Стоит отметить, что информативность классического морфологического исследования при ЗТО низка. В 30–40% случаев ТО неправильно интерпретируется морфологами как плацентарный полип, децидуальная ткань, гиперплазия эндометрия или некроз слизистой. Происходит это вследствие больших некротических изменений в опухоли, а также вследствие интрамурального расположения опухолевого узла без поражения слизистой эндометрия. Все это затушевывает истинную морфологическую картину [12].

По данным Л.А.Мещеряковой (2016 г.), из 86 (28%) наблюдений с предшествующими обращениями в РОНЦ им. Н.Н.Блохина диагностическими ошибками морфологические ошибки установлены в 37 (12%) наблюдениях [5].

Наряду с недооценкой злокачественности процесса морфологами нередки случаи и гипердиагностики. По результатам пересмотра на базе патологоанатомического отделения РОНЦ им. Н.Н.Блохина 16 гистологических препаратов тканей, удаленных по поводу «ЗТО» в одном из регионов нашей страны, морфологические ошибки обнаружены в 10 (62,5%) наблюдениях. Объектом гистерэктомии послужили в 2 наблюдениях нарушенная трубная беременность, 3 – частичный и полный ПЗ, 1 – остатки плодного яйца, 2 – наличие децидуальной ткани, 1 – синцитиальный эндометрит, 1 – гладкомышечная ткань с некрозом. Ценой подобных ошибок явились как необоснованные хирургические вмешательства с выполнением гистерэктомии молодым пациенткам, так и необоснованное проведение комбинированной химиотерапии (ХТ) здоровым женщинам [13].

Вместе с тем у большей части больных диагноз ТО ставится на основании данных морфологического исследования. Роль данного исследования возрастает при изучении удаленных метастазов опухоли. Часто это является ключом к постановке диагноза у пациенток со стертой картиной болезни, а также у пациенток в менопаузе [14].

Главная концепция остается неизменной: обязательно тщательное морфологическое исследование удаленных тканей женщин репродуктивного возраста с целью раннего выявления трофобластических неоплазий [9].

Ведущую роль в дифференциальной диагностике опухолей, локализующихся в плаценте, играет определение свободной β -субъединицы ХГЧ. Если свободная β -субъединица ХГЧ составляет более 35% от общего ХГЧ, то в 100% случаев это позволяет утверждать, что речь идет об опухоли, а не о ложноположительном подьеме ХГЧ. Превосходство доли свободной β -субъединицы ХГЧ более 80% свидетельствует о том, что опухоль имеет плацентарное происхождение и является злокачественной [15].

Критерием диагноза трофобластических новообразований после ПЗ, принятым Международной федерацией акушеров-гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO) в 2000 г., является увеличение уровня β -ХГЧ в сыворотке в 3 последовательных исследованиях в течение 2 нед (1, 7, 14-й дни) и через 6 мес и более после удаления ПЗ. В норме уровень ХГЧ нормализуется через 4–8 нед после операции.

Поскольку возникновению ЗТО наиболее часто предшествует ПЗ, обязательным условием ранней диагностики является еженедельный мониторинг сывороточного уровня ХГЧ до его нормализации и в течение как минимум 1 года ежемесячно – после. Отсутствие мониторинга ХГЧ после

эвакуации ПЗ в 12% наблюдений приводит к отсрочке постановки правильного диагноза ЗТО и начала лечения на 16,5 нед, в 6 раз чаще больные этой группы подвергаются гистерэктомии в связи с маточным кровотечением, 30% больных на момент постановки диагноза ЗТО имеют уже высокий риск резистентности опухоли и нуждаются в комбинированной ХТ (ЕМА-СО) [16].

Наиболее сложной является постановка диагноза ЗТО, развившейся на фоне беременности. Одним из критериев диагноза может быть отсутствие снижения уровня ХГЧ в сыворотке крови после 12 нед беременности. Кроме этого, целесообразно оценить динамику другого гормона беременности – α -фетопротеина, уровень которого в норме с 11 нед начинает прогрессивно увеличиваться. При этом концентрация ХГЧ в сыворотке крови в несколько раз выше соответствующей данному сроку нормы [9].

Измерение уровня β -ХГЧ в сыворотке крови имеет решающее значение и в оценке эффективности ХТ. Измерение ХГЧ остается на сегодняшний день маркером центрального контроля [17].

Таким образом, β -субъединица ХГЧ, являясь биологическим маркером функциональной активности трофобласта, играет роль основного критерия в дифференциальной диагностике между нормально протекающей беременностью и разными формами трофобластической болезни, между доброкачественным и злокачественным течением ТО. ХГЧ является прогностическим фактором ПЗ и имеет решающее значение в оценке эффективности ХТ и распознавании резистентных форм заболевания.

К сожалению, и сегодня нередко диагностические ошибки, связанные с игнорированием мониторинга ХГЧ, обладающего абсолютной специфичностью для ЗТО, на этапе диагностического поиска.

Среди клинических ошибок врачей можно выделить следующие:

- при длительных дисфункциональных маточных кровотечениях никогда не определяют уровень ХГЧ в крови у пациенток в репродуктивном возрасте;
- отсутствие контроля уровня ХГЧ после родов, после абортов после эктопической беременности у женщин с нарушением менструального цикла;
- выявление опухолевых образований в паренхиматозных органах (печень, почки, легкие, селезенка и др.), головном мозге у молодых женщин никогда не сопровождается исследованием уровня ХГЧ [5].

В последние годы в связи с расширением возможностей ультразвуковое исследование (УЗИ) считается важным дополнительным методом, применяемым вместе с динамическим определением уровня β -ХГЧ в плазме крови при ТО [18]. Внедрение ультразвуковой диагностики при раннем скрининге беременности позволило выявлять аномалии беременности, в том числе и ТО, до клинических проявлений.

Информативность УЗИ в диагностике ЗТО матки характеризуется следующими показателями: чувствительность – 90,7%, специфичность – 73,2%, точность – 85,1% [23].

Роль сонографии в диагностике трофобластических неоплазий возрастает в связи с участвующими в последние годы случаями атипических форм ТО без повышения или с незначительным повышением уровня β -ХГЧ. В литературе описаны наблюдения инвазивной ТО при относительно низких или нормальных уровнях β -ХГЧ после внематочной беременности или при ТОПЛ [20].

С внедрением в клиническую практику новых неинвазивных методов исследования, в том числе цветового доплеровского картирования, стало возможным раннее выявление опухолей, общей чертой которых является неопластогенез.

R.Agarwal и соавт. и P.Savoretto и соавт. в своих исследованиях показали, что цветовое доплеровское картирование может служить неинвазивным методом определения степени васкуляризации опухоли, позволяет значительно раньше выявить инвазию ткани трофобласта в миометрий и, таким образом, своевременно определить злокачественную природу опухоли. Авторы считают доплерографию быстрым, экономически выгодным и доступным методом. Однако рекомендуют использовать ультразвуковой сканер высокого

класса с хорошей доплерометрической чувствительностью и привлекать к исследованию специалистов с опытом оценки ТО [20–22].

Использование УЗИ для диагностики ТО является достаточно информативным на этапе выявления как первичной опухоли, так и метастатического поражения органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства. При ведении диагностического поиска необходимо учитывать совокупность клинико-анамнестических данных, показателей β -ХГЧ, плацентарный лактоген, а также визуализацию сонографического исследования с обязательным применением цветовой доплерометрии.

Несмотря на столь высокую информативность ультразвукового метода при ЗТО, ложные диагнозы нередки и в настоящее время. Ошибочные заключения представлены шестичерной беременностью (хориокарцинома), опухолью брюшной полости (метастазы хориокарциномы в печени, лимфатических узлах, брыжейке тонкой кишки), опухолью матки (хориокарцинома) [10]. Нередко ТО принимают за миому матки, саркому матки, плацентарный полип, узловые формы аденомиоза, остатки плодного яйца. Связано это с недостаточностью опыта специалистов женских консультаций и гинекологических стационаров в визуализации данной патологии.

При постановке диагноза ЗТО вторым этапом осуществляется углубленный диагностический поиск для определения степени распространения процесса с применением рентгенологического исследования органов грудной клетки, компьютерной томографии (КТ) легких и органов брюшной полости, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и, в отдельных наблюдениях, позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [23, 24].

Рентгенография органов грудной клетки является методом визуализации, рекомендуемым FIGO для оценки метастазов в легких. Тем не менее до 41% пациентов с визуализируемыми на КТ метастазами имеют рентгенограмму без патологических изменений [2].

Вместе с тем видимые на снимках изменения нередко интерпретируются ошибочно. При пересмотре рентгенограмм органов грудной полости в РОНЦ им. Н.Н.Блохина было отмечено, что метастазы ТО в легких расценивались в других лечебных учреждениях как тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, рак легкого, туберкулез, хотя эти больные имели анамнестические указания на прерывание беременности с последующим нарушением менструального цикла [14].

КТ является более чувствительным методом в сравнении с рентгенографией для диагностики метастазов в легких [2].

Метастазы в печени как результат запоздалой диагностики ЗТО являются одним из наиболее неблагоприятных прогностических факторов. Метастатические очаги в печени, как правило, не имеют существенных отличий от метастазов других опухолей с интенсивной васкуляризацией, поэтому дифференциальная диагностика затруднена [2]. Это объясняет большой процент ошибок на диагностическом этапе и неверный выбор хирургической тактики при обнаружении метастазов из не выявленного первичного очага.

При наличии метастазов в легких, в стенке влагалища или печени высок риск поражения центральной нервной системы. Для визуализации церебральных метастазов наиболее информативным методом является МРТ головного мозга [2, 24]. При ведении диагностического поиска без учета акушерско-гинекологического анамнеза у женщин репродуктивного возраста с опухолевыми очагами в головном мозге высока вероятность необоснованных трепанаций черепа, что значительно ухудшает прогноз [5, 13].

Применение МРТ органов малого таза оправдано при вагинальных метастазах и для оценки степени локальной инвазии, состояния параметральных областей и смежных к матке структур [23–25].

В последние годы свою актуальность в диагностике рецидивирующей и метастатической ТО продемонстрировали ПЭТ и ПЭТ/КТ.

Предварительные результаты показывают, что ПЭТ является высокоинформативным методом исследования в то-

1-я линия	2-я линия
Mtx/Fa Метотрексат 50 мг внутримышечно в 1, 3, 5, 7-й дни Лейковорин 6 мг внутримышечно во 2, 4, 6, 8-й дни, через 30 ч от введения метотрексата Повторение курсов с 15-го дня ХТ	Дактиномицин 500 мкг внутривенно в 1–5-й дни на фоне стандартной противорвотной терапии Повторение курсов с 15-го дня ХТ

1-я линия	2-я линия
ЕМА-СО Этопозид 100 мг/м ² внутривенно капельно в 1 и 2-й день Дактиномицин 500 мкг внутривенно в 1 и 2-й день Метотрексат 100 мг/м ² внутривенно струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м ² в 1-й день Лейковорин 15 мг внутримышечно через 24 ч от введения метотрексата, затем каждые 12 ч, всего 4 дозы Циклофосфан 600 мг/м ² внутривенно капельно 30 мин в 8-й день Винкристин 1 мг/м ² внутривенно струйно – 8-й день Повторение курсов с 15-го дня ХТ*	ЕМА-ЕР Этопозид 100 мг/м ² внутривенно капельно в 1, 2, 8-й дни Дактиномицин 500 мкг внутривенно в 1, 2-й дни Метотрексат 100 мг/м ² внутривенно струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 1000 мг/м ² в 1-й день Лейковорин 30 мг внутримышечно через 24 ч от введения метотрексата, затем каждые 12 ч – 7 доз Цисплатин 60–100 мг/м ² в 8-й день Повторение курсов с 15-го дня ХТ
	ТР/ТЕ День 1-й: Дексаметазон 20 мг внутримышечно или внутрь за 12 и 6 ч до паклитаксела Димедрол 50 мг внутривенно струйно медленно за 30 мин до паклитаксела Циметидин 50 мг внутривенно струйно медленно за 30 мин до паклитаксела Паклитаксел 135 мг/м ² внутривенно капельно на 400 мл физраствора в течение 3 ч Маннитол 10% – 500 мл в течение 1 ч Цисплатин 60 мг/м ² в 800 мл физраствора в течение 3 ч Постгидратация – 1200 мл физраствора, 20 ммоль хлорида калия, 1 г сульфата магния в течение 2 ч День 15-й: Дексаметазон 20 мг внутримышечно или внутрь за 12 и 6 ч до паклитаксела Димедрол 50 мг внутривенно струйно медленно за 30 мин до паклитаксела Циметидин 50 мг внутривенно струйно медленно за 30 мин до паклитаксела Паклитаксел 135 мг/м ² внутривенно капельно на 400 мл физраствора в течение 3 ч Этопозид 150 мг/м ² в 800 мл физраствора в течение 1 ч Повторение курсов с 29-го дня ХТ

пической диагностике метастазов и определении степени распространения опухоли для контроля эффективности лечения и выявления рецидивирующей или остаточной опухоли после ХТ [24].

Все изложенные методы диагностики являются в большей или меньшей степени информативными для постановки диагноза ЗТО. Однако для своевременного использования возможностей данных методов со стороны врача необходимы онкологическая настороженность, тщательное изучение акушерско-гинекологического анамнеза пациентки и ведение диагностического поиска в соответствии с разработанными в РОНЦ им. Н.Н.Блохина и рекомендованными Минздравом России стандартами.

По данным Е.Е.Вишневецкой (2008 г.), только у 1/2 больных при первом посещении врача диагноз устанавливается в первые 3 мес правильно, 38% – в сроки до 6 мес и 12% – от 6 мес до полутора лет. При этом ошибочно диагностируют: неполный аборт, маточное кровотечение, дисфункцию яичников, миому матки, плацентарный полип, эндометрит. ЗТО редко диагностируют при беременности и после родов, поэтому показатель смертности в рассматриваемой группе высок [12].

Из-за необходимости универсального языка, общих критериев лечения в 2002 г. опубликована новая комбинированная система классификации для трофобластических неоплазий, включающая анатомическую классификацию с модифицированной балльной системой прогностических факторов риска, определенных ВОЗ (2003 г.). Прогностическая оценка позволяет определить потенциал развития резистентности опухоли к стандартной ХТ 1-й линии. Согласно этой системе опухоли могут быть классифицированы на 2 группы: ЗТО низкого риска, если оценка факторов 6 и менее, и высокого риска, если оценка 7 и более (FIGO Oncology Committee, 2002). Лечение планируется в соответствии с общим подсчетом факторов риска, который определяет вероятность развития устойчивости к монохимиотерапии [25–27].

ТОПЛ и ЭТО, имея отличное от хориокарциномы биологическое поведение, не подлежат системе подсчета очков факторов риска, но анатомическая классификация помогает адаптировать тактику лечения при данных формах ЗТО [25].

Многоцентровое исследование, включающее 12-летний опыт 10 трофобластических центров, продемонстрировало, что 21,8% из 5250 наблюдений с ЗТО, развившейся на фоне ПЗ, опухоль имеет низкий риск резистентности в 81,3%, высокий риск в 17,5% и морфологический вариант ТОПЛ – в 1,2% наблюдений [28].

Вместе с тем, имея в арсенале общепринятый подход градации риска резистентности, существуют медицинские центры онкологического профиля, игнорирующие данную методологию в практике ведения пациенток с ЗТО, что приводит к развитию резистентности опухоли и росту летальности [13].

Полвека назад, до введения ХТ для лечения ТО смертность при локализованных формах достигала 50%, чаще из-за кровотечения, сепсиса, эмболии или хирургических осложнений. При наличии метастазов смертность составляла 100% [1]. В настоящее время излечение ЗТО составляет более 90% даже при наличии метастазов [1, 26, 28, 29].

ХТ является основным методом лечения инвазивного ПЗ и хориокарциномы в силу высокой чувствительности опухоли к лекарственной противоопухолевой терапии, особенно при раннем обнаружении и правильном планировании лечения. В настоящее время благодаря стандартизации лечения ЗТО, закономерному выбору режима ХТ в соответствии с оценочной шкалой развития риска резистентности опухоли достижение полного выздоровления у абсолютного большинства больных стало реальностью.

В табл. 2 представлены стандартные режимы ХТ ЗТО с низким риском резистентности.

Адекватным мониторингом эффективности ХТ считается еженедельный контроль сывороточного уровня ХГЧ и установление момента отсутствия необходимой скорости

снижения ХГЧ (плато ХГЧ) [17]. Лечение проводится до нормализации уровня ХГЧ с последующими 3 циклами консолидирующей ХТ в том же режиме. Либо – до возникновения плато ХГЧ с последующим пересмотром тактики лечения.

Пациенты с прогностической оценкой 7 и более имеют высокий риск развития резистентности, и поэтому вряд ли возможен полный ответ на монохимиотерапию.

После многих лет передового опыта были разработаны и стандартизованы схемы ХТ для эффективного лечения ЗТО высокого риска резистентности [26].

Устойчивость к ХТ или рецидив заболевания встречаются чаще у пациентов с высоким риском ЗТО [30]. В 20–30% наблюдений при ЗТО высокого риска развивается резистентность к режиму 1-й линии либо рецидив заболевания, но и у этой группы пациентов есть достаточно высокий шанс (75–80%) на выздоровление [31].

В табл. 3 представлены стандартные режимы ХТ для больных с высоким риском ЗТО.

ХТ должна быть продолжена до нормализации титров ХГЧ в крови, а затем необходимо проведение консолидирующих курсов. Последнее преследует цель уничтожить остаточные опухолевые клетки и свести к минимуму шансы рецидива [5, 32, 33].

Последние данные показывают, что число консолидирующих курсов ХТ зависит от клинической ситуации, морфологической принадлежности опухоли, концентрации ХГЧ до начала терапии, распространенности опухолевого процесса и темпов развития резистентности [32, 33]. В стандартной ситуации консолидация проводится в течение 6 нед (3 курса) и 8 нед (4 курса) при наличии метастазов в печени или головном мозге [25].

Хирургическое лечение

Одним из этапов диагностики и лечения ТО является эвакуация содержимого полости матки путем вакуум-аспирации с последующим кюретажем стенок матки под ультразвуковым контролем для обеспечения адекватного опорожнения содержимого полости и профилактики перфорации матки [25]. Клиницистам следует помнить, что для ЗТО морфологическая верификация не является обязательной. В связи с этим не следует добиваться получения дополнительного материала путем повторных выскабливаний, которые могут привести к перфорации органа, кровотечению и необходимости выполнения гистерэктомии молодой женщине [14]. Так, по данным М.Н.Тихоновской (2015 г.) повторные выскабливания полости матки у пациенток после эвакуации ПЗ удлиняют интервал до постановки диагноза ЗТО и начала ХТ в 2 раза (в сравнении с группой больных, неоднократно подвергшихся выскабливанию полости матки), в 2 раза чаще у этих больных выявляется опухоль матки диаметром более 3 см, в 3 раза чаще встречаются распространенные формы ЗТО и в 2,5 раза чаще развивалась резистентность ЗТО к стандартной ХТ [16].

Многие годы вопрос роли хирургического лечения ТО обсуждался специалистами. Прорыв противоопухолевой медикаментозной терапии, стандартизация лечения ЗТО вытеснили калечащие хирургические вмешательства (гистерэктомии). Такой подход не только улучшил выживаемость, но и позволил сохранить большинству женщин репродуктивную функцию [11].

Анализируя собственные данные, отечественные исследователи полагают, что хирургическое вмешательство, выполненное до начала ХТ, ухудшает течение болезни. По данным Л.А.Мещеряковой, у 10 из 11 больных, оперированных до начала ХТ, при обследовании в РОНЦ им. Н.Н.Блохина выявлены отдаленные метастазы и 3 пациентки впоследствии погибли от прогрессирования заболевания [34].

На большом клиническом материале проанализирована роль хирургических вмешательств, предшествовавших постановке диагноза ЗТО, которыми явились: гистерэктомии (n=31), гистеротомии (n=3), тубэктомии (n=6), иссечение «опухоли влагалища» (n=1), пульмонэктомия (n=1), лобэктомия (n=2), нефрэктомия (n=3), гемигепатэктомия (n=2), спленэктомия (n=1) и трепанация черепа (n=2). Анализ продемонстрировал прогрессирование заболевания (диссеми-

нация процесса и появление отдаленных метастазов, в том числе в паренхиматозных органах) в группе пациентов с хирургическими вмешательствами, выполненными до начала ХТ [5].

Вместе с тем бесспорным остается факт необходимости хирургического удаления резистентных очагов опухоли, так как шансы на излечение больных после неэффективной ХТ 2-й линии значительно снижаются. Своевременное и адекватное удаление первичной или метастатической опухоли нередко приводит к полной ремиссии у больных с крайне неблагоприятным прогнозом [34].

В последние годы ведущие тробластические центры мира внедряли в практику хирургического лечения ЗТО органосохраняющие операции [34, 35], оптимальным объемом которых являются:

- гистеротомия с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей у женщин репродуктивного возраста;
- резекция пораженного органа с резистентным метастазом в пределах здоровых тканей.

Консервативная миометриальная резекция в сочетании с реконструкцией матки показана в группе тщательно отобранных пациенток с нематастатическим вариантом ЗТО, желающих сохранить репродуктивную функцию. Важным условием при гистеротомии является обязательная гистологическая оценка хирургического края [36].

В последние десятилетия стремительно развиваются и внедряются в хирургическую практику эндоскопические методики. Торакоскопические резекции легких, лапароскопические тубэктомии, лапароскопические резекции печени, кишечника и др. занимают важное место в комбинированном лечении больных с резистентной ТО. Данный раздел хирургии создал возможность для одномоментного удаления двух и более метастазов ТО разных локализаций.

Ранее одним из показаний к хирургическому лечению при ЗТО являлось кровотечение из половых путей. Внедрение малоинвазивных методов – катетеризации и эмболизации маточных артерий – позволяет контролировать кровотечение, что, в свою очередь, создает условия для проведения адекватной ХТ и обоснованного отказа от гистерэктомии [37].

До настоящего времени в нашей стране существуют регионы, где хирургическая активность при ЗТО достигает 62,5%, при этом в 46,2% наблюдений гистерэктомии выполнены без предшествующей попытки проведения ХТ и ни в одном наблюдении не выполняется органосохраняющая операция. Летальность 30% в обсуждаемой группе наглядно демонстрирует негативные последствия ошибочной тактики [13].

Прогностически неблагоприятными являются ЗТО с метастазированием в центральную нервную систему. Современные подходы лечения метастазов в головном мозге, включающие комбинированную ХТ в сочетании с облучением головного мозга, нейрохирургическое вмешательство на ранних этапах или стереотаксическую радиохирургию в комбинации с системной ХТ и интратекальным введением метотрексата, имеют схожие показатели излечения, достигающие 75% [38]. Лечение больных с церебральными метастазами должно проводиться только в условиях специализированной онкологической клиники, располагающей не только всеми современными диагностическими возможностями (рентгеновская КТ, МРТ, ПЭТ), но прежде всего опытом успешного лечения таких больных [11, 14, 17].

Внедрение эндоскопических методик, органосохраняющих операций, малоинвазивных методов для управления кровотечениями в сочетании со стандартизованным алгоритмом ХТ и лучевой терапией позволяет в ранние сроки достичь полного клинического ответа, в том числе и при метастатическом варианте ЗТО, сохранив женщинам репродуктивное здоровье как основу репродуктивного потенциала нации.

Особую группу составляют больные с резистентной ТО. При развитии резистентности ко 2-й, а впоследствии и к 3-й линии ХТ шансы на выздоровление значительно уменьшаются у больных с диссеминированной формой заболевания. Подобные наблюдения требуют персонализированно-

го подхода с применением поисковых режимов ХТ, основанных на молекулярно-генетическом тестировании опухоли.

По данным J.Yang и соавт., наиболее частыми причинами возникновения резистентности считаются: неадекватное планирование ХТ 1-й линии, нарушение режима стандартной ХТ (редукция дозы препаратов, увеличение интервалов между курсами, необоснованное сокращение продолжительности ХТ), необоснованная смена режимов ХТ, отказ от профилактических курсов ХТ и реже – биологические особенности опухоли [39].

В нашей стране явная доля больных с резистентной ЗТО формируется за счет неправильного начала лечения [10, 11, 40]. Именно эти пациентки имеют неблагоприятный прогноз заболевания [40]. Наиболее грозным фактором прогноза является проведение нестандартной ХТ. В исследовании Л.А.Мещеряковой (n=342) каждой 5-й пациентке до обращения в РОНЦ им. Н.Н.Блохина проводилась ранее нестандартная ХТ, которая оказалась неэффективной. Проведение нестандартных и/или неадекватных режимов ХТ способствует развитию резистентности опухоли, увеличению продолжительности лечения, повышенному риску рецидива болезни и ухудшению прогноза [5]. Необходимо обратить внимание и на возможность проведения ХТ ТО онкологами других лечебных учреждений [10]. Недостаток опыта ведения пациенток с ЗТО в разных клинических ситуациях, отсутствие алгоритмов лечения ЗТО, адаптированных к условиям региональных онкоцентров с учетом материально-технической базы – все это приводит к ошибочным действиям на этапе дебюта заболевания и, как правило, к необратимым последствиям как для самой женщины, так и для общества в целом.

Запоздалая диагностика ЗТО, плачевные результаты лечения в прошлом, редкость данной опухоли побудили специалистов к созданию единой базы данных больных с ТО для возможности отслеживать клиническое поведение, результаты лечения и частоту рецидивов данного вида опухоли. Создание единой базы имело как практический, так и академический интерес.

В 1973–75 гг. в Великобритании открылись 3 трофобластических центра, где начаты системная регистрация и лечение всех больных ТО. Позже такие специализированные организации появились и в других странах. На базе центров проводились разработка оптимальных режимов ХТ и стандартизация диагностики и лечения ТО. Результаты подобного подхода не заставили долго ждать. Мировой опыт показал, что стандартизованный подход обеспечивает достаточный высокий уровень выживаемости больных с ЗТО при минимальной хирургической активности.

В нашей стране единственным центром по оптимизации диагностики и лечения ТО является гинекологическое отделение РОНЦ им. Н.Н.Блохина. Благодаря более чем 60-летнему успешному опыту работы отделения женщины многих регионов России с ТО получили высококвалифицированную помощь. Но это лишь малая часть пациенток, имевших возможность лечиться в высокоспециализированном учреждении.

Статистика в регионах нашей страны свидетельствует о том, что назрела острая необходимость внедрения опыта мировых трофобластических центров в региональные онкологические службы, адаптации стандартизованных подходов к возможностям регионов и налаженной взаимнообратной связи с ведущим в России центром по лечению ТО.

Литература/References

- Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203 (6): 531–9.
- Alen CD, Lim AK, Secki MJ et al. Radiology of gestational trophoblastic neoplasia. *Clinical Radiology* 2006; 61 (4): 301–13.
- Kboo SK, Sidbu M et al. Persistence and malignant sequelae of gestational trophoblastic disease: clinical presentation, diagnosis, treatment and outcome. *J Obstet Gynaecol* 2010; 50 (1): 81–6.
- Бохман Я.В. Трофобластические опухоли. Руководство по онкогинекологии. 2009. / Bokhman Ia.V. Trofoblasticheskie opukholi. Rukovodstvo po onkoginekologii. 2009. [in Russian]
- Мещерякова Л.А., Козаченко В.П., Кузнецов В.В. Трофобластическая болезнь. *Клин. онкогинекология*. 2016; с. 324–67. / Meshcheriakova LA, Kozachenko VP, Kuznetsov VV. Trofoblasticheskaia bolezn'. *Klin. onkoginekologija*. 2016; s. 324–67. [in Russian]
- Chen Y, Zhang X, Xie X. Clinical features of 17 cases of placental site trophoblastic tumor. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 115: 204–510. 10.1016/j.ijgo.2011.06.008
- Hymen DM et al. Placental site trophoblastic tumor: analysis of presentation, treatment and outcome. *Gynecol Oncol* 2013; 129 (1): 58–62.
- Wright JD, Powell MA, Horowitz NS et al. Placental site trophoblastic tumor presenting with a pneumothorax during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100 (P. 2): 1141–4. 10.1016/s0029-7844(02)02328-1
- Мещерякова Л.А. Трофобластические опухоли. Лекции по онкогинекологии под ред. М.И.Давыдова, В.В.Кузнецова, 2009; с. 330–47. / Meshcheriakova LA. Trofoblasticheskie opukholi. Leksii po onkoginekologii pod red. M.I.Davydova, V.V.Kuznetsova, 2009; s. 330–47. [in Russian]
- Мещерякова Л.А., Козаченко В.П., Чекалова М.А. и др. Трофобластическая болезнь: ошибки в диагностике и прогноз. *Акушерство и гинекология*. 2004; 4: 50–5. / Meshcheriakova LA, Kozachenko VP, Chekalova MA. i dr. Trofoblasticheskaia bolezn': oshibki v diagnostike i prognoz. *Akusherstvo i ginekologija*. 2004; 4: 50–5. [in Russian]
- Мещерякова Л.А. Стандартное лечение трофобластической болезни. *Практ. онкология*. 2008; 9 (3): 160–70. / Meshcheriakova LA. Standartnoe lechenie trofoblasticheskoj boleznj. *Prakt. onkologija*. 2008; 9 (3): 160–70. [in Russian]
- Вишневская Е.Е. Трофобластические опухоли. *МедВестник (Электронный ресурс)*. 2008. http://www.medvestnik.by/ru/sovremennii_podxod/view/trofoblasticheskie-opuboli-5353-2008/
- Вишневская Е.Е. Трофобластические опухоли. *МедВестник (Электронный ресурс)*. 2008. http://www.medvestnik.by/ru/sovremennii_podxod/view/trofoblasticheskie-opuboli-5353-2008/. [in Russian]
- Гасанбекова З.А., Алиев С.А., Мещерякова Л.А., Кузнецов В.В. Опыт республиканского онкологического диспансера в лечении злокачественных трофобластических опухолей: пути совершенствования. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2014; 2: 73–8. / Gasanbekova ZA, Aliev SA, Meshcheriakova LA, Kuznetsov VV. Opyt respublikanskogo onkologicheskogo dispansera v lechenii zlokachestvennykh trofoblasticheskikh opukholei: puti sovershenstvovaniia. *Opukholi zbenskoj reproduktivnoi sistemy*. 2014; 2: 73–8. [in Russian]
- Мещерякова Л.А. Трофобластическая болезнь. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2014; 4: 75–82. / Meshcheriakova LA. Trofoblasticheskaia bolezn'. *Opukholi zbenskoj reproduktivnoi sistemy*. 2014; 4: 75–82. [in Russian]
- Cole LA, Kbanlian SA, Muller CY et al. Gestational trophoblastic disease: 3. Human chorionic gonadotropin-free beta-subunit, a reliable marker of placental site trophoblastic tumors. *Gynecol Oncol* 2006; 102 (2): 160–4.
- Тихоновская М.Н. Персистирующие трофобластические опухоли (диагностика и лечение). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. / Tikhonovskaia M.N. Persistiruiushchie trofoblasticheskie opukholi (diagnostika i lechenie). *Autoref. dis. ... kand. med. nauk. M.*, 2015. [in Russian]
- Мещеряков А.А. Лечение резистентных трофобластических опухолей. *Практ. онкология*. 2008; 9 (3): 171–8. / Meshcheriakov AA. Lechenie rezistentnykh trofoblasticheskikh opukholei. *Prakt. onkologija*. 2008; 9 (3): 171–8. [in Russian]
- Буланов М.Н. Трофобластическая болезнь. *Ультразвуковая гинекология*. 2011; III: 218. / Bulanov M.N., Trofoblasticheskaia bolezn'. *Ul'trazvukovaya ginekologiya*. 2011; III: 218. [in Russian]
- Толокнов Б.О. Современная комплексная диагностика и лечение больных хориокарциномой матки. *Современная Онкология*.

- зия. 2000; 2 (2). / Toloknov B.O. Sovremennaja kompleksnaja diagnostika i lechenie bol'nykh kboriokartsinomoi matki. *Journal of Modern Oncology*. 2000; 2 (2). [in Russian]
20. Cavoretto P, Gentile C, Mangili G et al. Transvaginal ultrasound predict delayed response to chemotherapy and drug resistance in Stage I low risk trophoblastic neoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40 (1): 99–105.
 21. Agarwal R, Harding V, Short D, Fisher R et al. Uterine arteri pulsatility index improves predictor of methotrexate resistance in gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer* 2012; 106 (6): 1089–94.
 22. Sita-Lumsden A, Short D, Harvey R et al. Uterine arteri pulsatility index improves predictor of methotrexate resistance in women with gestational trophoblastic neoplasia with FIGO score 5-6. *DJOG* 2013; 120 (8): 1012–5.
 23. Shanbhogue AK, Lalwani N, Menias CO. Gestational trophoblastic disease. *Radiol Clin North Am* 2013; 51 (6): 1023–34.
 24. Kani KK, Lee JH, Dighe M et al. Gestational trophoblastic disease: multimodality imaging assessment with special emphasis on spectrum of abnormalities and value of imaging in staging and management of disease. *Cur Problems Diagnostic Radiol* 2012; 41 (1): 1–10.
 25. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010; 376: 717–29.
 26. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012; 26 (1): 111–31.
 27. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Oxford journals Medicine and Health. Ann Oncol* 2013; 24 (6): 39–50.
 28. Braga A, Uberti EM, Fajardo MC et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers. Results after 12 years since International FIGO 2000 consensus. *J Reprod Med* 2014; 59 (5–6): 241–7.
 29. Koborn EI. Worldwide survey of the results of treating gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2014; 59 (3–4): 145–53.
 30. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 2013; 128 (1): 3–5.
 31. Alifrangis C, Agarwal R et al. EMA/CO for of high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31 (2): 280–6.
 32. Lyboi C, Sweep FC, Harvey R et al. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2012; 125 (3): 576–9.
 33. Chapman-Davis E, Hoekstra AV, Schink JC, Lurain JR. Treatment of nonmetastatic and metastatic low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2012; 125 (3): 572–5. DOI: 10.1016/j.jygyn.2012.03.039
 34. Мещерякова ЛА, Козаченко ВП. Трофобластические опухоли: возможности хирургического лечения. *Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина*. 2003; 4: 36–42. / Mesbcheriakova LA, Kozachenko VP. Trofoblasticheskie opukhli: vozmozhnosti khirurgicheskogo lechenia. *Vestn. RONTs im. N.N.Blokhina*. 2003; 4: 36–42. [in Russian]
 35. Lurain JR, Schink JC. Importance of salvage therapy in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2012; 57 (5–6): 212–24.
 36. Leiserowitz GS, Webb MJ. Treatment of placental site trophoblastic tumor with hysterectomy and uterine reconstruction. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 696–9.
 37. Kyung JE, Young SC et al. Role of surgical therapy in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Sci* 2015; 58 (4): 277–83.
 38. Piura E, Piura B. Brain metastases from gestational trophoblastic neoplasia: review of pertinent literature. *Eur J Gynecol Oncol* 2014; 35: 359–67.
 39. Yang J, Xiang Y, Wan X, Yang X. Recurrent gestational trophoblastic tumor: management and risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol* 2006; 103 (2): 587–90.
 40. Мещерякова ЛА. Злокачественные трофобластические опухоли: современная диагностика, лечение и прогноза. *Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005.* / Mesbcheriakova LA. Zlokachestvennye trofoblasticheskie opukhli: sovremennaja diagnostika, lechenie i prognoza. *Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. М., 2005.* [in Russian]

Сведения об авторах

Гасанбекова Зарема Абдулмеджидовна – врач онкогинеколог ГБУ РД НКО ДЦГХ

Алиев Сайгид Алиевич – д-р мед. наук, проф., дир. ГБУ РД НКО ДЦГХ

Мещерякова Людмила Александровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния гинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Козаченко Владимир Павлович – д-р мед. наук, проф. отд-ния гинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Кузнецов Виктор Васильевич – д-р мед. наук, проф. отд-ния гинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»