

## Обзор

# Хирургическое лечение трофобластической болезни. Современная концепция и противоречия (обзор литературы)

А.Ф. Масленников✉, Л.А. Мещерякова, В.В. Кузнецов, В.П. Козаченко, И.Г. Комаров

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия  
✉rihterfm@mail.ru

## Аннотация

Представлен обзор исследований, посвященных анализу роли хирургического лечения злокачественных трофобластических опухолей до начала стандартной химиотерапии и в плане комбинированного лечения. По данным российских и зарубежных исследований хирургическое лечение актуально для больных с резистентностью первичной или метастатической опухоли. В статье представлены результаты лечения пациенток после различных типов операций. Наиболее частым объемом хирургического вмешательства была гистерэктомия. Также в статье рассмотрены результаты лечения доброкачественных форм трофобластической болезни. Хирургическое лечение злокачественной трофобластической опухоли до начала стандартной химиотерапии выполнялось по жизненным показаниям или в связи с определяемой методами визуализации опухолью. Проведенный анализ в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России демонстрирует негативные последствия хирургических вмешательств, выполненных больным со злокачественными трофобластическими опухолями до начала стандартного лечения. Такие больные поступали в клинику с резистентной или диссеминированной формой опухоли. Для их лечения потребовалось проведение высокодозной химиотерапии или дополнительные хирургические вмешательства, что в значительной мере ухудшало прогноз болезни. В обратном случае при удалении локализованной резистентной первичной опухоли или ее метастаза в послеоперационном периоде химиотерапия не проводилась в связи с маркерной ремиссией.

**Ключевые слова:** злокачественная трофобластическая опухоль, хирургическое лечение трофобластических опухолей, персистирующая трофобластическая болезнь, пузырный занос.

**Для цитирования:** Масленников А.Ф., Мещерякова Л.А., Кузнецов В.В. и др. Хирургическое лечение трофобластической болезни. Современная концепция и противоречия (обзор литературы). Современная Онкология. 2020; 22 (1): 10–15. DOI: 10.26442/18151434.2020.1.200036

## Review

## Surgical treatment of trophoblastic disease. Modern concept and contradictions (literature review)

Aleksandr F. Maslennikov✉, Liudmila A. Meshcheriakova, Viktor V. Kuznetsov, Vladimir P. Kozachenko, Igor G. Komarov

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia  
✉rihterfm@mail.ru

## Abstract

A review of studies on the comparison of the effectiveness of surgical treatment of malignant trophoblastic tumors before the start of standard chemotherapy and in terms of combination treatment is presented. According to Russian and foreign studies, surgical treatment is relevant for patients with primary or metastatic tumor resistance. The article presents the results of treatment of patients after various types of operations. The most common volume of surgery was a hysterectomy. The article also discusses the results of treatment of benign forms of trophoblastic disease. Surgical treatment of a malignant trophoblastic tumor before the start of standard chemotherapy was performed according to vital indications or in connection with a tumor determined by imaging methods. And the analysis carried out in Blokhin National Medical Research Center of Oncology showed expected prognoses for patients who underwent surgical treatment prior to the start of standard chemotherapy regimens. Such patients were admitted to the clinic with a resistant or disseminated form of the tumor. During their treatment, high-dose chemotherapy or additional surgical interventions were required, which significantly worsened the prognosis of the disease. In the opposite case, when removing a localized resistant primary tumor or its metastasis, in the postoperative period, chemotherapy was not carried out in connection with marker remission.

**Key words:** trophoblastic tumor, surgical treatment of trophoblastic tumors, trophoblastic disease, hydatidiform mole.

**For citation:** Maslennikov A.F., Meshcheriakova L.A., Kuznetsov V.V. et al. Surgical treatment of trophoblastic disease. Modern concept and contradictions (literature review). Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (1): 10–15. DOI: 10.26442/18151434.2020.1.200036

Понятие «трофобластическая болезнь» (ТБ) обобщает несколько связанных между собой разных форм патологического состояния трофобласта: простой пузырный занос (ПЗ), инвазивный ПЗ, метастатический ПЗ, хориокар-

цинома, опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль (ЭТО). К злокачественным формам ТБ (злокачественная трофобластическая опухоль – ЗТО) относятся: инвазивный ПЗ, метастатический ПЗ, хо-

риокарцинома, трофобластическая опухоль (ТО) плацентарного ложа, ЭТО. Возникновение ЗТО возможно как во время протекающей беременности, так и после ее завершения (роды, искусственный и самопроизвольный аборт, эктопическая беременность). Но наиболее часто (50%) ЗТО развивается после ПЗ. В настоящее время клиническая картина и методы диагностики ТБ хорошо изучены и описаны в литературе [1–3].

Основным методом лечения больных с доброкачественными формами ТБ (полный и частичный ПЗ) является хирургический: вакуум-аспирация содержимого полости матки с последующим контрольным кюретажем, являющимся безопасным и эффективным. 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 депортации трофобластической ткани за пределы матки из-за высокого внутриматочного давления. Это повышает риск развития персистирующей ТО (ПТО) и даже летальных эмболий [4].

Некоторые авторы рекомендуют повторное выскабливание матки при развитии ПТО [5]. Так, в 1990 г. J. Schlaerth и соавт. отмечали, что у большинства их пациенток не наблюдалось какого-либо эффекта или наблюдалось незначительное снижение хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) с последующим ростом после повторного выскабливания при ПЗ. Лишь у 20% пациенток наблюдались нормализация ХГЧ и наступление спонтанной ремиссии после повторной процедуры. Аналогичным образом другие исследователи отметили, что повторное раздельное диагностическое выскабливание (РДВ) после первичной эвакуации ПЗ имело эффект только у 10% пациенток, которые достигли ремиссии, или же для верификации ЗТО [6–8].

Однако ряд исследователей против рутинного использования этого метода [9]. В 2004 г. M. Pezeshki и соавт. опубликовали 10-летнее исследование, включающее 544 пациенток с ПТО в Соединенном Королевстве, каждой из них проводилось 2 или 3 повторных выскабливания. В целом 68% пациенток (n=344) с повторным РДВ не нуждались в дальнейшей химиотерапии (ХТ). Из 60 пациенток, перенесших 3 выскабливания, 60% (28 пациенток) не нуждались в дальнейшей ХТ. Пациенткам с уровнем ХГЧ в анализе мочи более 1500 МЕ/л после повторного РДВ назначали послеоперационную ХТ [6, 10].

Несмотря на подтвержденную эффективность повторного выскабливания полости матки у больных с персистирующей ТБ (9,4 – 68%), следует помнить, что при повторном выскабливании повышается риск перфорации матки и маточного кровотечения, что зачастую приводит к выполнению гистерэктомии у молодых женщин. Кроме того, достижение ремиссии после повторного выскабливания не отменяет необходимость дальнейшего наблюдения. По данным разных авторов, персистирующая ТБ развивается в 4–10% случаев после эвакуации частичного ПЗ и в 15–20% случаев после эвакуации полного ПЗ. Большой разброс частоты развития персистирующей ТБ после частичных ПЗ может быть обусловлен трудностью их патоморфологической диагностики [11].

Самое крупное проспективное исследование выполнено в трофобластическом центре в Шеффилде (2004 г.). С 1991 по 2000 г. в нем зарегистрированы 4075 пациенток с ТБ. Среди них у 606 (15%) пациенток диагностирована ПТО на основании повышенного уровня ХГЧ, кровотечения из влагалища, визуализации опухоли в матке при ультразвуковом исследовании или других неспецифических гинекологических симптомов. Из 606 пациенток 544 подверглись повторному выскабливанию полости матки. После этого 368 (68%) пациенткам не потребовалась дальнейшая ХТ [12]. В ретроспективном исследовании J. Schlaerth и соавт. показана эффективность повторного выскабливания матки в 16% наблюдений [9]. В исследовании N. Trommel и соавт. показано, что у 9,4% пациенток (8 из 85) повторное выскабливание полости матки по поводу ПТО было эффективным и пациенткам не потребовалось в дальнейшем проведение ХТ. Кровотечение после повторного выскабливания развилось у двух пациенток, у двух диагностирована перфорация мат-

ки; осложнения купированы консервативно. Имеются данные, что у 77% больных при обнаружении остаточной ткани во время повторного выскабливания полости матки признаков персистирующей ТБ нет, а у 14% пациенток без остатков ткани ПЗ имелись признаки ПТО, что потребовало проведения ХТ [12, 13].

Абдоминальная гистеротомия выполняется очень редко для эвакуации ПЗ из-за опасений попадания опухолевой ткани гематогенным путем за пределы матки.

W. Tow сообщил, что у 3 (33%) из 9 пациенток после гистеротомии возникла ЗТО после перенесенного ПЗ, что значительно чаще, чем у пациенток, которым выполнялось РДВ матки [14].

S. Curry и соавт. обнаружили, что только 18 (64%) из 24 пациенток с ПЗ, эвакуированными при помощи гистеротомии, достигли ремиссии по сравнению с 243 (81%) из 299, которым было выполнено РДВ [15].

В некоторых странах у больных старше 40 лет рекомендуется выполнение гистерэктомии при ПЗ. Авторы считают, что гистерэктомия при ПЗ снижает общий риск возникновения ЗТО примерно до 3,5% против 20% после вакуум-аспирации [15]. Этот метод особенно важен для пациенток старшего возраста. В нескольких докладах зафиксировано увеличение числа случаев ЗТО у женщин старшего возраста [16, 17].

В последнее время K. Elias и соавт. опубликовали 2 исследования, посвященные вопросам лечения женщин более старшего возраста. В когорте из 82 женщин в возрасте от 40 до 49 лет у 53% пациенток, которым проводилась вакуум-аспирация, развилась ТО по сравнению с 0% женщин, которым изначально выполнялась гистерэктомия [18]. В меньшем исследовании из 22 женщин старше 50 лет у 60% из тех, кому была выполнена вакуум-аспирация (n=15), впоследствии развилась ТО, тогда как у оставшихся пациенток, которым выполнялась гистерэктомия (n=7), не было зарегистрировано случаев ТО.

На наш взгляд, такой подход является спорным, как и выполнение гистерэктомии при ПЗ лапароскопическим доступом. Предварительный анализ в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина показал негативные последствия таких вмешательств в виде увеличения частоты диссеминированных форм ПТО и развития резистентности опухоли.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина выполнено ретроспективное исследование историй болезни 141 пациентки с ПЗ в период с 1996 по 2012 г. В результате анализа установлено: каждое повторное выскабливание матки после ПЗ достоверно ухудшает течение болезни; зафиксированы увеличение размеров первичной опухоли, появление отдаленных метастазов в легких, возрастание частоты резистентности опухоли к ХТ [12].

Важным этапом диагностического поиска у больных с нарушениями менструального цикла после беременности и абортов является РДВ полости матки [19].

Отсутствие морфологического подтверждения ЗТО у больной после выскабливания не является показанием для повторных вмешательств. Динамический рост уровня ХГЧ при отсутствии развивающейся беременности – свидетельство возникновения ЗТО. Дополнительные методы обследования (ультразвуковое исследование, компьютерная томография легких) позволяют уточнить клиническую ситуацию. Более того, повторные выскабливания матки нередко приводят к перфорации детородного органа, маточным кровотечениям и выполнению экстренной гистерэктомии у молодых женщин, лишая их возможности дальнейшей репродукции.

Крупное исследование по изучению факторов прогноза ЗТО, проведенное в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2012–2014 гг., продемонстрировало: наиболее значимыми факторами негативного прогноза оказались хирургические вмешательства у больных с ЗТО до начала стандартной ХТ [20].

Исторически хирургический метод лечения ЗТО являлся основным. В 1960-е годы в Онкологическом центре им. Н.Н. Блохина выживаемость больных после гистерэктомии не превышала 20%. С внедрением метотрексата и началом эпохи ХТ результаты значительно возросли: выживаемость

увеличилась до 50%, а гистерэктомия по-прежнему занимала важное место в комбинированном лечении больных [21, 22].

В 1963 г. Brewer и соавт. опубликовали первый крупный отчет о 122 пациентках с хориокарциномой, вылеченных при помощи гистерэктомии. Их исследование включало 70 (57,4%) пациенток с локальной опухолью. Они сообщили о 5-летней выживаемости у 41,4% пациенток с локальной опухолью и 19,2% – у больных с диссеминированной формой [6].

В 1980–90-е годы в Онкологическом центре им. Н.Н. Блохина, ведущем онкологическом центре страны, разрабатываются различные режимы комбинированной ХТ ЗТО. При этом по-прежнему сохраняется высокая хирургическая активность, частота гистерэктомии достигает 30%, а 5-летняя общая выживаемость больных – 70–78%.

С 1996 г. принципы диагностики и тактика лечения ЗТО в РОНЦ им. Н.Н. Блохина 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 [2].

Основным методом лечения ЗТО в настоящее время является противоопухолевая лекарственная терапия. Стандартная ХТ позволяет достичь полного выздоровления у абсолютного большинства больных без применения дополнительных методов лечения.

Несмотря на успехи современных режимов ХТ, у части больных (12–24%) развивается лекарственная резистентность опухоли, проводится ХТ 2-й линии, не всегда дающая высокие результаты. Таким больным нередко требуется поиск дополнительных возможностей лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия). Важно также определить оптимальное время выполнения такого вмешательства, так называемое «хирургическое окно».

К настоящему времени сформулированы основные показания для хирургического лечения больных ЗТО. К ним относятся: не купируемое консервативным путем кровотечение из опухоли, перфорация пораженного органа опухолью и лекарственная резистентность первичной опухоли или метастазов либо другие urgentные ситуации (перекрут ножки или нарушение целостности текалютеиновой кисты).

Так, по данным Национального института рака Украины, кисты яичников диагностируются у 40% больных с ТО. В большинстве случаев кисты формируются после эвакуации ПЗ (107 больных, 87,7%) и локализируются в одном яичнике (81 больная, 66,4%). Как правило, кисты яичников диагностируются у больных с полным ПЗ и регрессируют в течение 8–16 нед после эвакуации пузырной ткани. Чаще перекручиваются кисты средних размеров на длинной тонкой ножке [23].

Наиболее часто маточные кровотечения возникают преимущественно при локализации опухолевого узла в шейке матки. Но нередко маточные кровотечения из интерстициального или субмукозного расположенного опухолевого узла матки. Самыми частыми источниками кровотечения являются метастазы во влагалище, печени, почке, легких. Кроме того, описаны кровотечения из метастаза хориокарциномы в стенке желудка, в селезенке, стенке тонкой кишки, головном мозге, параметрии.

Если ранее хирургическое лечение urgentных состояний при ЗТО нередко выполнялось в больших объемах: гистерэктомия, зачастую – с придатками матки, удаление пораженного органа (нефрэктомия, спленэктомия, пульмонэктомия), редко – резекция, то в настоящее время доказаны возможность и эффективность выполнения органосохраняющих операций, что особенно важно у молодых пациенток с кровотечением из первичной опухоли матки [24, 25].

В то же время многие авторы по-прежнему пропагандируют гистерэктомию, доказывая ее преимущества. Так, Y. Xiang и соавт. сообщили о 18 пациентках, которым была выполнена экстренная гистерэктомия по поводу перфорации стенки опухоли и кровотечения, ремиссии удалось

достичь у 17 пациенток, количество курсов ХТ в этой группе составило 7,6 [26].

По мнению R. Hanna и соавт., гистерэктомия на первом этапе лечения может уменьшить количество курсов ХТ у больных с низким риском резистентности, тогда как хирургическое лечение в объеме гистерэктомии, резекции легкого и другие объемы могут быть необходимы для лечения больных с резистентными персистирующими формами ТО. Также гистерэктомия актуальна у пациенток, не заинтересованных в фертильности. Несмотря на эффективность режимов ХТ в лечении ЗТО, гистерэктомия и другие хирургические вмешательства играют важную роль в лечении больных с ТО как низкого, так и высокого риска [27].

Сторонники гистерэктомии K. Suzuka и соавт. представили результаты лечения 115 больных группы низкого риска резистентности (46 – с метастатической и 69 – с неметастатической формой болезни; случаи гистерэктомии по urgentным показаниям и у больных с химиорезистентными опухолями не включены в анализ). Авторы делают вывод, что адьювантная гистерэктомия достоверно снижает продолжительность ХТ лишь у больных с низким риском резистентности и неметастатической формой болезни [28].

D. Doumplis и соавт. рассмотрели 25 наблюдений ТО у пациенток, направленных на хирургическое лечение в больницу Чаринг-Кросс в Лондоне, Великобритания. Эти пациентки имели химиорезистентный рецидив опухоли после лечения. Среди них были 9 (36%) пациенток с хориокарциномой, 6 (24%) – с ТО плацентарного ложа (ТОПЛ) и 10 (40%) – с ПЗ. Авторы сообщили, что 5-летняя ОВ составила 88%. Три случая смерти имели место у пациенток с диссеминированным процессом и повышением уровня ХГЧ после гистерэктомии. Как видно из лондонского исследования, гистерэктомия, выполняемая при распространенной опухоли, вряд ли окажет существенный эффект на выживаемость пациенток с высоким риском или рецидивом ТО. Только лекарственный контроль за отдаленными метастазами является залогом успеха для выполнения гистерэктомии у этих пациенток [29].

Эти результаты соответствовали данным D. Mutch и соавт.: у 14 пациенток, которым была выполнена гистерэктомия по поводу рецидива ТО, стойкой ремиссии достигли лишь 83% пациенток [30].

В исследовании Шеффилдского госпиталя зарегистрированы 8860 пациенток с ТБ. Из них 672 (7,1%) пациентки получали ХТ и 62 (0,71) была выполнена гистерэктомия. Чаще всего показаниями к гистерэктомии послужила резистентность опухоли к ХТ – 22 (35,5%) из 62 пациенток. На втором месте по частоте выполнения гистерэктомии было кровотечение – 21 (33,9%) из 62 пациенток. Гистерэктомия в экстренном порядке выполнена 22 (35,5%) пациенткам. Среднее значение баллов по FIGO составило 6,5. Из наиболее частых гистологических типов опухоли встречалась хориокарцинома (23), инвазивный ПЗ (10) и ТОПЛ (9); 31 пациентке проводилась ХТ после операции, 93,5% достигли ремиссии, у 7 пациенток был зарегистрирован повторный рецидив, 3 были излечены и 4 умерли [31].

В Пекинском национальном медицинском колледже проведено исследование, включающее 42 пациентки, 32 (76%) из которых в процессе лечения достигли маркерной ремиссии, у 10 пациенток возникли проблемы в лечении. Наиболее часто проблемы в лечении наблюдались у больных с метастазами за пределами легких и влагалища и у пациенток, чья предыдущая беременность закончилась не ПЗ. Выделены следующие факторы, указывающие на неудачное лечение: предоперационный уровень ХГЧ крови – более 10 мМЕ/мл, неспособность достичь нормального уровня ХГЧ на фоне ХТ, возраст старше 35 лет и количество режимов ХТ на предоперационном этапе 4 и более. Пациентки с 3 и более факторами, характеризовались неблагоприятным прогнозом, и хирургическое лечение им не было показано [32].

Y. Eysbouts и соавт. из Нейемского медицинского центра (Нидерланды) в ретроспективном исследовании за период с 1977 по 2012 г. сообщили, что 118 пациенткам (16,5% от всех пациенток с ТО) на разных этапах лечения выполнялась гистерэктомия. Основная часть пациенток были с ТО низкого

риска (74,3%), ПТО установлена у 73,5% пациенток, и опухоль, локализованная в матке, были у 65,1% пациенток. После операции 66,2% пациенток с локализованной в матке опухолью достигли ремиссии и 15,8% пациенток с диссеминированной формой опухоли также были вылечены при помощи гистерэктомии. У больных с локализованной опухолью, которым на первом этапе выполнялась операция, продолжительность лечения (3,2 нед против 8 нед соответственно) и количество курсов были меньше (1,2 курса против 5,8 курса соответственно), чем в контрольной группе. Однако лишь 2/3 больных с локализованной в матке опухолью смогли вылечиться после гистерэктомии, в то время как ХТ позволяет достичь полной ремиссии почти 100% больных с I стадией ЗТО. Авторы заключили: первичная гистерэктомия может рассматриваться в основном у пациенток старшего возраста с локализованной опухолью. Для пациенток с диссеминированной ЗТО преимущество гистерэктомии заключается в удалении резистентной к ХТ опухоли, что в последующем может улучшить выживаемость. [33].

По сообщению F. Feng и соавт., в группе из 50 пациенток с ТО высокого риска, получавших стандартную ХТ 1-й линии ЕМА-СО, в период между 1986 и 2005 г. 24 (48%) пациенткам было выполнено 28 различных оперативных вмешательств, таких как: гистерэктомия (17), резекция легкого (5), сальпингэктомия (1), клиновидная резекция матки (1), резекция тонкой кишки (1), ушивание паренхимы печени или стенки матки вызванной перфорацией (2), эмболизация маточных артерий (1). Двадцать одна (87,5%) из 24 пациенток, которым были выполнены операции с целью комбинированного лечения ТО высокого риска, выжили. Пятнадцать (88%) из 17 пациенток была выполнена гистерэктомия, 4 (80%) из 5 пациенток была выполнена резекция легких по поводу резистентных очагов, еще 4 пациентки, которым выполнялись ушивание стенки матки, эмболизация маточных артерий, резекция тонкой кишки или сальпингэктомия по поводу кровотечения, а также пациентка, которая перенесла клиновидную резекцию матки по поводу резистентной хориокарциномы, достигли ремиссии. Это исследование демонстрирует, что гистерэктомия и резекция легкого по поводу химиорезистентных очагов заболевания, а также операции, выполненные с целью остановки кровотечения, являются важным аспектом при лечении ЗТО высокого риска [32, 34].

Последние десятилетия ведущие тробластические центры мира внедряют органосохраняющую хирургию у больных с ЗТО: гистеротомия с иссечением резистентной опухоли матки, резекция пораженного органа с резистентным метастазом в пределах здоровых тканей. Это стало возможным вследствие высокой эффективности современного стандартного противоопухолевого лекарственного лечения [35].

Современные возможности остановки маточных кровотечений путем селективной эмболизации маточных артерий позволили в разы сократить частоту гистерэктомии у больных с ЗТО [35].

Отдельное место занимают редкие ТО. Так, ТОПЛ обладает способностью к глубокой инвазии миометрия, что ведет к нарушению целостности матки и профузному кровотечению. Гистерэктомия в таком случае нередко является жизненно необходимой. При глубокой (более 50%) инвазии миометрия показана тазовая лимфаденэктомия. Но не исключена возможность выполнения резекции органа с последующей ХТ [35].

Так, A. Paradopoulos и соавт. отметили, что 2/3 их пациенток были вылечены после операции без последующей ХТ, если ТОПЛ была ограничена маткой, что аналогично опыту других исследователей. Гистерэктомия может быть первым этапом лечения, если отсутствуют данные в пользу распространения опухоли за пределы матки, опухоль матки была удалена при помощи РДВ или гистеротомии у женщин, желающих сохранить фертильность [36].

A. Moutte и соавт. провели ретроспективный анализ в тробластическом центре в Лионе (Франция) в период с 2000 по 2011 г. 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.

Первичный гистологически верифицированный диагноз оказался неверным у 7 (39%) из 18 пациенток. У 5 (28%) из 7 пациенток имели место большие расхождения при просмотре 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 ЗТО не позволяет сделать правильные рекомендации и требует дальнейшего изучения данной темы с привлечением собственных данных [37].

I. El-Lamie и соавт., анализируя результаты гистерэктомии в лечении 120 пациенток, сообщают, что все пациентки с немататической формой болезни (25%) излечены без ХТ. 82% пациенток группы низкого риска с метастатической формой заболевания, включенные в данное исследование, излечены комбинированным методом (адьювантная гистерэктомия + монокимиотерапия) [38].

Анализируя собственные данные, отечественные исследователи полагают, что оперативное вмешательство, выполненное до начала ХТ, ухудшает течение болезни [39].

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 ХТ. Неэффективность лечения бывает связана с низкой концентрацией препарата в очаге опухоли из-за центрального некроза или наличия множественных метастазов [34].

Кандидатами для проведения хирургического лечения являются пациентки с единичными метастазами в легком и низком уровне ХГЧ. Анализ немногочисленных данных литературы свидетельствует о том, что хирургический метод (атипическая резекция легких, лобэктомия) позволяет излечить 66–85% больных с химиорезистентными метастазами. Неоценимая роль хирургического метода в лечении этой группы больных обусловлена возможностью удаления резистентных метастазов опухоли, малочувствительных к ХТ [39, 40].

В исследовании M. Kanis и соавт. 15 (26%) из 58 пациенток с ЗТО высокого риска была выполнена резекция легкого. Средний возраст больных составил 29 лет (медиана наблюдения 19–37 лет). У 12 больных установлена III стадия по FIGO и у 3 пациенток – IV. Количество баллов по FIGO варьировало от 5 до 20 (в среднем 10 баллов). У 11 (73%) пациенток не было ПЗ в предыдущей беременности. Еще 8 пациенткам были выполнены другие операции после резекции легкого. Количество режимов ХТ до операции варьировало от 1 до 10 (в среднем 4), и количество курсов было от 2 до 32 (в среднем 14). Уровень ХГЧ крови до операции находился в пределах от 2 до 2786 мМЕ/мл (в среднем 177). Авторы показали, что резекция легкого у больных с химиорезистентными метастазами ЗТО являлась важным аспектом в лечении 26% пациенток с ЗТО высокого риска, 73% из которых достигли ремиссии после операции [41].

В 2009 г. Y. Sao и соавт. провели ретроспективный анализ 62 историй болезни пациенток, которым выполнялись резекции легкого. Все случаи разделены на несколько групп: группа А (10 пациенток) – больные с рецидивами опухоли, группа В (28 больных) – резистентные опухоли, в группу С вошли 25 больных с частичным эффектом и остаточными проявлениями болезни в легких. Одной из пациенток лобэктомия выполнена 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 ХТ до операции, уровень ХГЧ до операции, размер опухоли, количество метастазов в легких, гистологическая верификация, результаты лечения и прогнозы. 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%) [42].

Еще одна группа китайских ученых изучила влияние хирургического метода на выживаемость больных с ЗТО, имеющих метастазы в легких. Проанализированы истории болезней 62 пациенток, которым выполнена лобэктомия или резекция легкого в плане комбинированного лечения. Пациентки были разделены на 3 группы: группа А – больные с рецидивами ТО, группа В – с химиорезистентной формой ТО и группа С – больные с эффективной ХТ, но с остаточными метастазами в легких. Число больных с ТО высокого риска было значительно меньше в группе С, также в этой же группе все больные достигли ремиссии 100% без зарегистрированных рецидивов, тогда как только 3 пациентки имели верифицированный диагноз. Ремиссия в группах А и В была достигнута в 88,9 и 78,6% соответственно, а частота рецидивов составила 14,3 и 15,0% соответственно. Были проанализированы факторы, влияющие на успех операции по удалению метастазов в легких, путем сравнения больных, достигших ремиссии, и тех, у кого болезнь продолжала прогрессировать. Оказалось, что пациентки, получавшие до операции более 4 режимов или более 13 курсов ХТ, имели неблагоприятный прогноз ( $p < 0,05$ ). Авторы заключили: операция на легких показана при единичных резистентных очагах ЗТО или в случае рецидива опухоли. Однако операция не рекомендована пациенткам, получившим 4 режима или 13 курсов ХТ [43].

Хирургическое лечение при резистентности отдаленных метастазах 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 больным с потенциально плохим прогнозом на выздоровление.

Метастазы в головном мозге встречаются у 8–15% пациенток с ТО, и лечение основано первоначально на комбинации лучевой терапии с ХТ для предотвращения кровоизлияния, неврологических осложнений и смерти. В случаях по-

вышенного внутричерепного давления краниотомия показана для декомпрессии и стабилизации центральной нервной системы. Другим показанием является удаление изолированных метастазов, резистентных к ХТ [44].

Доказано, что пациентки, прошедшие ХТ в течение 1 нед после краниотомии, стали менее склонными к рецидивам по сравнению с теми, кто подвергался ХТ позже, чем через неделю после операции [45].

В заключение следует отметить, что больные с метастазами ЗТО в головном мозге потенциально излечимы. Залогом успеха являются раннее выявление церебральных метастазов, раннее начало и интенсивное лечение с помощью стандартных схем ХТ. Также в настоящее время стал возможен высокоэффективный радиохирургический метод лечения резистентных церебральных метастазов [1].

## Заключение

Изучение мирового опыта лечения ЗТО, накопление и анализ собственного большого клинического материала позволяют сделать вывод о важной роли хирургического лечения больных с резистентностью первичной или метастатической опухоли. С другой стороны, не доказаны актуальность, эффективность и прогностическая значимость хирургических вмешательств у больных с ЗТО до начала стандартной ХТ. Более того, исследования, проведенные в НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, демонстрируют негативные последствия таких вмешательств, относя их к клиническим ошибкам, крайне негативно влияющим на течение болезни и прогноз [35].

Тщательное изучение собственного опыта современного лечения больных с ЗТО, накопленного в НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 1996 г., позволит ответить на многие не до конца решенные вопросы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

1. Мещерякова ЛА, Козаченко ВП, Кузнецов ВВ. Трофобластическая болезнь. Клиническая онкогинекология. Под ред. ВП. Козаченко. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Бином, 2016; с. 324–68. [Meschberiyakova LA, Kozachenko VP, Kuznetsov VV. Trophoblastic disease. Clinical oncogynecology. Ed. VP. Kozachenko. 2nd ed, revised and supplemented. Moscow: Binom, 2016; p. 324–68 (in Russian).]
2. Мещерякова ЛА. Злокачественные трофобластические опухоли: современная диагностика, лечение и прогноз. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005. [Meschberiyakova LA. Zlokachestvennyye trofoblasticheskie opukholi: sovremennaya diagnostika, lechenie i prognoz. Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2005 (in Russian).]
3. Савельева ГМ. Акушерство. Национальное руководство. Под ред. ГМ. Савельевой, ГТ. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Savelyeva G.M. Obstetrics. National leadership. Ed. G.M. Savelyeva, G.T. Sukhikh, V.N. Serov, V.E. Radzinsky. 2nd ed., revised and supplemented. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).]
4. Tidy JA, Gellespie AM, Bright N et al. Gestational trophoblastic disease: A study of mode evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy. Gynecol Oncol 2000; 78: 309–12.
5. Fisher PM, Hancock BW. Gestational trophoblastic diseases and their treatment. Cancer Treat Rev 1997; 23 (1): 1–16.
6. Doll KM, Soper JT. The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia. Obstet Gynecol Surv 2013; 68 (7): 533–7.
7. Lao TT, Lee FH, Yeung SS. Repeat curettage after evacuation of hydatidiform mole. An appraisal. Acta Obstet Gynecol Scand 1987; 66: 305–7.
8. Flam F, Lundstrom V. The value of endometrial curettage in the follow-up of hydatidiform mole. Acta Obstet Gynecol Scand 1988; 67: 649–51.
9. Schlaerth JB, Morrow CP, Rodriguez M. Diagnostic and therapeutic curettage in gestational trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol 1990; 162 (6): 1465–70.
10. Pezesbki M, Hancock BW, Silcocks P et al. The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease. Gynecol Oncol 2004; 95: 423–9.
11. Тихоновская МН, Быстрицкая ДА, Кузнецов ВВ. и др. Персистирующие трофобластические опухоли. Опухоли женской репродуктивной системы. 2013; 1–2: 53.
12. Тихоновская МН. Персистирующие трофобластические опухоли (диагностика и лечение). Дис. ... канд. мед. наук. 2015. [Tikhonovskaya M.N., Bystritskaya D.A., Kuznetsov V.V. et al. Persistiruiushchie trofoblasticheskie opukholi. Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy. 2013; 1–2: 53 (in Russian).]
13. Lao TT, Lee FH, Yeung SS. Repeat curettage after evacuation of hydatidiform mole. Act Obstet Gynecol Scand 1987; 66 (4): 305–7.
14. Tow WS. The place of hysterotomy in the treatment of hydatidiform mole. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1967; 7: 97–8.
15. Curry SL, Hammond CB, Tyrey L et al. Hydatidiform mole: diagnosis, management, and long-term follow up of 347 patients. Obstet Gynecol 1975; 45: 1–8.
16. Bandy LC, Clarke-Pearson DL, Hammond CB. Malignant potential of gestational trophoblastic disease at the extreme ages of reproductive life. Obstet Gynecol 1984; 64: 395–9.
17. Tsukamoto N, Iwasaka T, Kasbimura Y et al. Gestational trophoblastic disease in women aged 50 or more. Gynecol Oncol 1985; 20: 53–61.
18. Elias KM, Shoni M, Bernstein M et al. Complete hydatidiform mole in women aged 40 to 49 years. J Reprod Med 2012; 57: 254–8.
19. Мещерякова ЛА. Стандартное лечение трофобластической болезни. Практическая онкология. 2008; 9 (3): 164–5.

- [Meshcheriakova LA. Standartnoe lechenie trofoblasticheskoj bolezni. *Prakticheskaia onkologiya*. 2008; 9 (3): 164–5 (in Russian).]
20. Быстрицкая ДА, Тихоновская МН, Меццьякова ЛА. и др. Трофобластические опухоли: к вопросу о классификации и факторах прогноза (часть II). *Рос. онкол. журн.* 2014; 3: 33. [Bystritskaia DA, Tikhonovskaia MN, Meshcheriakova LA et al. Trofoblasticheskie opukholi: k voprosu o klassifikatsii i faktorakh prognoza (chast' II). *Ros. onkol. zhurn.* 2014; 3: 33 (in Russian).]
  21. Григорова ТМ. Трофобластическая болезнь. М.: Медицина, 1985. [Grigorova TM. Trofoblastic disease. Moscow: Medicine, 1985 (in Russian).]
  22. Савинова В.Ф. Диагностика и лечение хорионэпителиомы матки. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1971. [Savinova VF. Diagnostika i lechenie khorionepiteliomy matki. Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 1971 (in Russian).]
  23. Цип Н.П., Воробьева Л.И. Хирургический метод в лечении трофобластических опухолей. *Практическая онкология*. 2008; 9 (3): 179–84. [Tsip N.P., Vorob'eva L.I. Kbirurgicheskii metod v lechenii trofoblasticheskikh opukholei. *Prakticheskaja onkologija*. 2008; 9 (3): 179–84 (in Russian).]
  24. Меццьякова ЛА, Козаченко В.П. Трофобластические опухоли: возможности хирургического лечения. *Вестн. РОНЦ*. 2003; 4: 36–42. [Meshcheriakova LA, Kozachenko V.P. Trofoblasticheskie opukholi: vozmozhnosti kbirurgicheskogo lecheniia. *Vestn. RONTs*. 2003; 4: 36–42 (in Russian).]
  25. Bebtash N, Ansari S, Sarvi F. Successful pregnancy after localized resection of perforated uterus in choriocarcinoma and a literature review. *Int J Gynaecol Cancer* 2006; 16 (Suppl. 1): 445–8.
  26. Xiang Y, Yang X, Du J, Song H. The role of hysterectomy in the therapy of gestational trophoblastic tumor. *Chin Med Sci J* 2000; 15 (1): 45–8.
  27. Hanna RK, Soper JT. The Role of Surgery and Radiation Therapy in the Management of Gestational Trophoblastic Disease. *Oncologist* 2010; 15: 593–600.
  28. Suzuka K, Matsui H, Iitsuka Y et al. Adjuvant hysterectomy in low-risk gestational trophoblastic disease. *Obstet. Gynecol* 2001; 97: 431–4.
  29. Doumplis D, Al-Khatib K, Sieunarine K et al. A review of the management by hysterectomy of 25 cases of gestational trophoblastic tumours from March 1993 to January 2006. *BJOG* 2007; 114: 1168–71.
  30. Mutch DG, Soper JT, Babcock CJ et al. Recurrent gestational trophoblastic disease. Experience of the Southeastern Regional Trophoblastic Disease Center. *Cancer* 1990; 66: c978–982.
  31. Alazzam M, Hancock BW, Tidy J. Role of hysterectomy in managing persistent gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2008; 53 (7): 519–24.
  32. Feng FZ, Xiang Y, Cao Y et al. Efficacy of surgical management combined with chemotherapy in the treatment of drug-resistant gestational trophoblastic neoplasm. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2008; 43 (10): 728–31.
  33. Eysbouts YK, Massuger LFAG, Int'Hout J. The added value of hysterectomy in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2017; 145 (3): 536–42.
  34. Feng F, Xiang Y. Surgical management of chemotherapy-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10 (1): 71–80.
  35. Гасанбекова ЗА. Ошибки в диагностике и лечении злокачественной трофобластической опухоли. Дис. ... канд. мед. наук. 2019. [Gasanbekova ZA. Osibki v diagnostike i lechenii zlokachestvennoj trofoblasticheskoj opukholi. Dis. ... kand. med. nauk. 2019 (in Russian).]
  36. Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ et al. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumours. *J Reprod Med* 2002; 47: 460–4.
  37. Moutte A, Doret M, Hajri T et al. Placental site and epithelioid trophoblastic tumours: diagnostic pitfalls. *Gynecol Oncol* 2013; 128 (3): 568–72.
  38. El-Lamie IK, Sheeta NA, Abou-Loz SK. Experience on the Gynaecologic Oncology Unit at Ain Shams University in the treatment of gestational trophoblastic Tumours. *Int J Gynaecol Oncol* 2000; 10: 488–96.
  39. Jones WB, Romain K, Erlandson RA et al. Thoracotomy in the management of gestational choriocarcinoma. *Cancer* 1993; 72: 2175–81.
  39. Меццьякова ЛА, Козаченко В.П. Трофобластические опухоли: возможности хирургического лечения. *Вестн. РОНЦ*. 2003; 4: 36–42. [Meshcheriakova LA, Kozachenko V.P. Trofoblasticheskie opukholi: vozmozhnosti kbirurgicheskogo lecheniia. *Vestn. RONTs*. 2003; 4: 36–42 (in Russian).]
  40. Jones WB, Wolchok J, Lewis JL. The role of surgery in management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Cancer* 1996; 6: 261–6.
  41. Kanis MJ, Lurain JR. Pulmonary Resection in the Management of High-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26 (4): 796–800.
  42. Aydinler A, Keskin S, Berkman S. The roles of surgery and EMA/CO chemotherapy regimen in primary refractory and non-refractory gestational trophoblastic neoplasia. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138 (6): 971–7.
  43. Cao Y, Xiang Y, Feng F et al. Surgical resection in the management of pulmonary metastatic disease of gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19 (4): 798–801.
  44. Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2006; 51 (10): 773–6.
  45. Eob KJ, Chung YS, Yim GW et al. Role of surgical therapy in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Sci* 2015; 58 (4): 227–83.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Масленников Александр Федорович** – аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения №8 (онкогинекологическое) НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: rihterfm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3959-3133>

**Мещерякова Людмила Александровна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отделения хирургических методов лечения №8 НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: 2010am@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0770-3406>

**Кузнецов Виктор Васильевич** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. онкологического отделения хирургических методов лечения №8 НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: abgdzhiev@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1535-973X>

**Козаченко Владимир Павлович** – акад. РАЕН, д-р мед. наук, проф., врач акушер-гинеколог онкологического отделения хирургических методов лечения №8 НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: kozachek@mail.ru

**Комаров Игорь Геннадьевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. онкологического отделения хирургических методов лечения №2 НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: komarovig@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3495-5521>

**Aleksandr F. Maslennikov** – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: rihterfm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3959-3133>

**Liudmila A. Meshcheriakova** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: 2010am@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0770-3406>

**Viktor V. Kuznetsov** – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: abgdzhiev@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1535-973X>

**Vladimir P. Kozachenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RANS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: kozachek@mail.ru

**Igor G. Komarov** – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: komarovig@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3495-5521>

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.11.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.03.2020