

Персистирующие трофобластические опухоли

М.Н. Тихоновская, Д.А. Быстрицкая, В.В. Кузнецов, Л.А. Мещерякова
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Мария Николаевна Тихоновская gotmary03@mail.ru

Персистирующие трофобластические опухоли (ПТО) являются наиболее частой формой злокачественной трофобластической болезни и развиваются у пациенток после эвакуации пузырного заноса, когда в организме женщины (в результате злокачественной трансформации) сохраняется пролиферативная активность ткани трофобласта. В мировой литературе широко применяется термин «персистирующая трофобластическая болезнь». При развитии ПТО визуализировать опухоль зачастую не удается. Для постановки диагноза ПТО морфологическая верификация опухоли не требуется. Диагноз ПТО ставится на основании повышенного или растущего уровня сывороточного β -хорионического гонадотропина человека в течение 3 последовательных исследований за 2 нед (1-й, 8-й, 15-й дни) или при сохранении повышенного уровня β -хорионического гонадотропина > 6 мес после эвакуации пузырного заноса. β -хорионический гонадотропин человека — это гликопротеиновый гормон, который продуцируется тканью трофобласта и является идеальным опухолевым маркером гестационной трофобластической болезни с практически 100 % чувствительностью и специфичностью. ПТО гистологически могут быть представлены инвазивным пузырным заносом, хориокарциномой либо редкими формами трофобластических опухолей. Персистирующая трофобластическая болезнь развивается у женщин репродуктивного возраста и при отсутствии лечения приводит к летальному исходу. Лечение ПТО проводится в соответствии с международными стандартами лечения злокачественных трофобластических опухолей. При условии своевременной диагностики и адекватной терапии частота излечения ПТО близка к 100 %.

Ключевые слова: персистирующие трофобластические опухоли, персистирующая трофобластическая болезнь, пузырный занос

Persistent trophoblastic tumors

M.N. Tikhonovskaya, D.A. Bystritskaya, V.V. Kuznetsov, L.A. Meshcheryakova
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Persistent trophoblastic tumors (PTT) are the most common trophoblastic tumors, which develop in women when proliferative trophoblastic activity remains after evacuation of hydatidiform mole. The term persistent trophoblastic disease (PTD) is also widely used in the world literature. When PTD develops, new tissue is often not obtained. PTD is defined as a plateau or rise of serum β -hCG concentrations in three subsequent weekly blood samples for 2 consecutive weeks (1, 8, 15 measurement days), the detection of β -hCG rise 6 months after hydatidiform mole evacuation. β -hCG is a glycoprotein hormone produced by trophoblastic tissue and a key tumor marker of gestational trophoblastic disease (GTD) with almost 100 % sensitivity and specificity. A persistent trophoblastic tumor may have the histological features of invasive hydatidiform mole, choriocarcinoma or rare forms of trophoblastic disease. PTD is a fatal disease, which occurs in women of reproductive age. PTT is nowadays typically treated with chemotherapy according to international standards for GTD management. In the case of early identification and adequate treatment of PTT the cure rates approach 100 %.

Key words: persistent trophoblastic tumors, persistent trophoblastic disease, hydatidiform mole

Гестационная трофобластическая болезнь (ТБ) — редкое заболевание, встречающееся приблизительно в 1 случае на 500–2000 беременностей. Гистологические варианты ТБ характеризуются различной тенденцией к спонтанной регрессии, местной инвазии и метастазированию и при отсутствии лечения приводят к летальному исходу. В соответствии с гистологической классификацией опухолей тела матки ВОЗ от 2003 г. [1] к гестационной ТБ относятся следующие новообразования:

- хориокарцинома (9100/3);
- трофобластическая опухоль плацентарного ложа (9104/1);
- эпителиоидная трофобластическая опухоль (9105/3);
- пузырный занос (ПЗ) (9100/0);

- полный (9100/0);
- частичный (9103/0);
- инвазивный (9100/1);
- метастатический (9100/1).

Трофобластические опухоли относятся к редким заболеваниям. Они составляют 1–1,5 % онкогинекологических опухолей и поражают женщин преимущественно репродуктивного возраста. Заболеваемость ТБ в мире варьирует от 0,5 до 12 случаев на 1000 беременностей. В странах Европы заболеваемость ТБ составляет 0,6–1,1:1000 беременностей; в США — 1:1200 беременностей; в странах Азии и Латинской Америки — 1:2000 беременностей; в Японии — 2:1000 беременностей [2].

Частота возникновения различных форм ТБ по данным одного из самых крупных трофобластических центров (Межрегиональный центр в Шеффилде, Ве-

ликобритания) составляет: полный ПЗ — 72,2 %, частичный ПЗ — 5 %, хориокарцинома — 17,5 %, другие формы — 5,3 % [3, 4]. Злокачественные трофобластические опухоли могут развиваться во время беременности, после родов, аборта, внематочной беременности, но большинство из них развиваются после ПЗ, являющегося результатом генетических нарушений беременности. У большинства пациенток в течение 8 нед после эвакуации ПЗ наблюдается динамическое снижение β -единицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) до нормальных значений. Однако в ряде случаев уровень β -ХГЧ не достигает нормальных значений, что свидетельствует о пролиферации в организме женщины ткани трофобласта и развитии персистирующей трофобластической опухоли (ПТО). В мировой литературе также широко используется термин «персистирующая трофобластическая болезнь» (ПТБ).

ПТБ — это патологическое состояние, развивающееся после эвакуации ПЗ и характеризующееся сохранением пролиферативной активности трофобласта, что сопровождается повышенным или даже растущим уровнем β -ХГЧ. Таким образом, ПЗ является морфологической единицей, всегда предшествующей развитию ПТО.

ПЗ — наиболее частая форма ТБ. Самая высокая заболеваемость ПЗ наблюдается в Юго-Восточной Азии, Индонезии, Индии и Турции и составляет 2–12 случаев на 1000 беременностей. В Северной Америке и Европе заболеваемость ниже: 0,5–1 случай на 1000 беременностей [2].

ПЗ всегда развивается на фоне генетических нарушений беременности. Он может быть полным и частичным. Такое подразделение крайне важно, так как эти состояния различны по клинике, эпидемиологии, патоморфологии и генетике, а также имеют разный риск злокачественной трансформации, т. е. развития ПТО [5]. Полный ПЗ характеризуется диплоидным набором хромосом, где все хромосомы отцовские (46 XX или, реже, 46 XY), что является результатом оплодотворения «пустого» ооцита (после дегенерации ядра) диплоидным сперматозоидом [6, 7] или 2 сперматозоидами [8]. Морфологически полный ПЗ представлен гигантскими отечными ворсинами хориона, покрытыми клетками пролиферирующего трофобласта, при этом элементы плода (эмбриона) не определяются [9]. Частичный ПЗ характеризуется триплоидным кариотипом (69 XXX или 69 XXУ), что является результатом оплодотворения нормальной яйцеклетки 2 сперматозоидами [10], представлен локальным отеком ворсин трофобласта и содержит элементы плода. При частичном ПЗ фокальная гиперплазия трофобласта вовлекает только синцитиотрофобласт, а при полном ПЗ отмечается гиперплазия как синцитио-, так и цитотрофобласта.

В связи с развитием ультразвуковых исследований (УЗИ) и повышением чувствительности теста на β -ХГЧ диагноз ПЗ в наши дни ставится еще до разви-

тия классических клинических симптомов [11]. При этом маточное кровотечение остается самым распространенным проявлением болезни и случается у 58–84 % пациенток с ПЗ [12, 13].

По данным разных авторов, ПТБ развивается в 4–10 % случаев [14–17] после эвакуации частичного ПЗ и в 15–20 % случаев [18] после эвакуации полного ПЗ. Большой разброс частоты развития ПТБ после частичных ПЗ может быть обусловлен трудностью их патоморфологической диагностики.

Патогенез ПТБ до сих пор неясен. Неизвестно, почему у одних пациенток развиваются ПТО, а у других наступает спонтанная ремиссия после эвакуации ПЗ. Наиболее распространена гипотеза о том, что патология, вызывающая развитие ПТО, уже присутствует к моменту эвакуации ПЗ. Предположение о том, что ПТБ возникает в результате неполной эвакуации ПЗ, неправдоподобно. Со временем эвакуация ПЗ стала выполняться на более ранних сроках гестации, под контролем УЗИ, с использованием современных методов вакуум-аспирации, однако снижения заболеваемости ПТО не отмечено [19, 20].

ПТО гистологически могут быть представлены инвазивным ПЗ, хориокарциномой либо редкими формами ТБ (опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль) [11]. Однако при развитии ПТО опухолевая ткань часто не определяется, и постановка точного морфологического диагноза невозможна. Активность трофобласта четко отражает сывороточный уровень β -ХГЧ, продуцируемого тканью трофобласта и являющегося универсальным опухолевым маркером с почти 100 % чувствительностью и специфичностью. Поэтому динамическое наблюдение за уровнем β -ХГЧ после эвакуации ПЗ необходимо всем пациенткам для ранней диагностики ПТБ.

Успешность лечения ПТБ зависит от выполнения правил наблюдения пациенток после эвакуации ПЗ и своевременной диагностики ПТО. Так, раннее выявление ПТО позволяет достичь быстрого выздоровления с помощью монокимиотерапии, в то время как диссеминированные опухоли требуют более длительного лечения и у них чаще развивается резистентность к химиотерапии (ХТ).

Риск развития ТБ после эвакуации полного ПЗ и нормализации β -ХГЧ крайне низкий. Внедрение УЗИ в стандарт обследования беременных женщин в I триместре способствовало раннему выявлению ПЗ, еще до развития кровотечения, и в связи с этим более низкому уровню β -ХГЧ до выскабливания матки и соответственно более раннему выздоровлению. Основываясь на крайне низком риске развития ПТБ после нормализации β -ХГЧ, вероятно, длительность наблюдения за этой группой женщин можно сократить без ущерба для их здоровья. ТБ после самостоятельной нормализации уровня β -ХГЧ встречается редко [21]. В современной когорте пациенток уровень β -ХГЧ снижается до нормы

в среднем за 7,4 нед. Ни одного случая развития ПТО не зафиксировано у пациенток, у которых уровень β -ХГЧ нормализовался в течение 2 мес после эвакуации ПЗ [22]. Таким образом, авторы делают вывод, что в случае нормализации β -ХГЧ в течение 2 мес пациенток можно не наблюдать, так как нет случаев развития ПТО. Если же уровень β -ХГЧ нормализовался позднее 2 мес после эвакуации ПЗ, то пациентки должны наблюдаться в течение года с ежемесячным контролем β -ХГЧ.

Пациенткам с диагнозом ПЗ выполняется выскабливание полости матки (вакуум-аспирация). Затем рекомендуется провести рентгенографию органов грудной клетки и определить уровень β -ХГЧ в сыворотке крови. Уровень β -ХГЧ в крови контролируется еженедельно до его нормализации, затем ежемесячно в течение года. Через год после нормализации сывороточного уровня β -ХГЧ пациенткам разрешается беременеть. При последующей беременности необходимо раннее УЗИ, так как риск развития повторного ПЗ достаточно высокий. Плацента также исследуется на наличие ПЗ. Пациентки с частичным ПЗ наблюдаются в течение 6 мес после нормализации уровня β -ХГЧ, так как имеют низкий риск развития ПТО [23]. Пациентки, у которых развилась ПТБ, наблюдаются в течение 1 года при низком риске и 5 лет при высоком риске. Пациентки с диагнозом «хориокарцинома» наблюдаются в течение 5 лет вне зависимости от наличия или отсутствия метастазов.

На сегодняшний день Международной федерацией акушерства и гинекологии (FIGO) определено, что диагноз ПТО ставится при плато концентрации β -ХГЧ в сыворотке крови в течение 3 нед, повышении β -ХГЧ в течение 2 нед, персистенции β -ХГЧ выше нормы > 6 мес после эвакуации ПЗ или при гистологической находке злокачественной трофобластической опухоли [24].

После постановки диагноза ПТО всем пациенткам согласно стандартам обследования больных трофобластическими опухолями должны быть проведены УЗИ органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография грудной клетки при высоком уровне β -ХГЧ в отсутствие визуализируемой опухоли, МРТ головного мозга при выявлении метастазов в легких.

Перед началом лечения у всех пациенток определяют стадию заболевания и риск развития резистентности опухоли к ХТ.

В настоящее время после постановки диагноза и полного обследования больной ПТО стадируются согласно классификации FIGO и TNM [25]. Данная классификация гестационных трофобластических опухолей основана на классификации FIGO, принятой в 1992 г. и модернизированной в 2002 г. [26]. Определения категорий Т и М соответствуют стадиям FIGO. В отличие от новообразований других локализаций в данной классификации не используют категорию N (регионарные лим-

фатические узлы) (табл. 1). Для сравнения в таблицу включены обе системы.

Риск резистентности ПТБ к ХТ оценивают с помощью стандартной шкалы оценки риска резистентности трофобластических опухолей к противоопухолевым препаратам [24]. При сумме баллов ≤ 6 говорят о низком риске резистентности опухоли, при сумме баллов ≥ 7 — о высоком риске (табл. 2).

Таблица 1. Клиническая классификация трофобластических опухолей

Категории ТМ	Стадии FIGO	Описание
Tx	—	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	—	Первичная опухоль не определяется
T1	I	Опухоль в пределах матки
T2	II	Опухоль распространяется на другие половые структуры — влагалище, яичник, широкую связку матки, фаллопиеву трубу — путем метастазирования или непосредственной инвазии
M1a	III	Метастазы в легком (легких)
M1b	IV	Другие отдаленные метастазы

Таблица 2. Шкала для оценки риска резистентности трофобластических опухолей к противоопухолевым препаратам (FIGO, ВОЗ, 2000)

Параметры	Баллы			
	0	1	2	4
Возраст, годы	< 40	> 40	—	—
Исход предшествующей беременности	ПЗ	Аборт	Роды	—
Интервал между окончанием предыдущей беременности и началом ХТ, мес	< 4	4–6	7–12	> 12
Уровень β -ХГЧ в сыворотке, мМЕ/мл	< 1000	1000–10 000	10 000–100 000	> 100 000
Размер наибольшей опухоли, включая опухоль матки, см	< 3	3–5	> 5	—
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почки	Желудочно-кишечный тракт	Печень, головной мозг
Число метастазов	—	1–4	5–8	> 8
ХТ в анамнезе	—	—	1 препарат	> 2 препаратов

Таблица 3. Прогностические группы трофобластических опухолей

Стадия	T	M	Категория риска
I	T1	M0	Неизвестно
Ia	T1	M0	Низкий
Ib	T1	M0	Высокий
II	T2	M0	Неизвестно
IIa	T2	M0	Низкий
IIb	T2	M0	Высокий
III	Любая T	M1a	Неизвестно
IIIa	Любая T	M1a	Низкий
IIIb	Любая T	M1a	Высокий
IV	Любая T	M1b	Неизвестно
IVa	Любая T	M1b	Низкий
IVb	Любая T	M1b	Высокий

Стадии I–IV подразделяют на а и b согласно риску резистентности опухоли к ХТ (а – низкий риск, b – высокий), который отражает прогностический критерий опухоли. Формируют прогностическую группу в зависимости от стадии и категории риска (например, Ia–III стадии, низкая категория риска; IIIb–IV стадии, высокая категория риска) (табл. 3).

Лечение ПТО соответствует стандартам лечения ТО, принятым ведущими трофобластическими центрами мира. Режим ХТ 1-й линии определяется риском резистентности опухоли к лекарственной терапии (табл. 4).

ХТ пациенткам с ПТО проводится до нормализации уровня β -ХГЧ (5 мМЕ/мл). Затем проводится 3 профилактических курса ХТ (6 нед) по той же схеме, так как даже после нормализации уровня β -ХГЧ часть опухолевых клеток еще остаются жизнеспособными.

По данным различных авторов (табл. 5), частота излечения ПТО низкого риска резистентности с помощью ХТ 1-й линии составляет 70–87 %, ХТ 2-й линии эффективна в 55–98,9 % случаев. При этом частота излечения (общая выживаемость) составляет 96,5–100 %.

Число пациенток с ПТБ высокого риска резистентности к ХТ в мире невелико. Это связано с обязательным динамическим наблюдением за женщинами после эвакуации ПЗ и своевременной диагностикой ПТО. Эффективность лечения больных ПТО с высоким риском резистентности составляет 34–74 % после ХТ 1-й линии. Более 50 % пациенток с резистентной к ХТ 1-й линии опухолью излечиваются с помощью ХТ 2-й линии. При этом частота излечения больных снижается до 85–90 % по сравнению с почти 100 % излечением пациенток низкого риска резистентности.

Несмотря на высокую частоту излечения ПТО ХТ 1-й линии, приблизительно 9–33 % пациенток нуждаются в полихимиотерапии в связи с резистентностью к 1-й линии лечения или развитием токсичности [27–29]. Смена режима ХТ при развитии резистентности к мето-

Таблица 4. Стандарты ХТ 1-й линии в зависимости от риска резистентности опухоли

Низкий риск резистентности	Высокий риск резистентности
<p>Метотрексат 50 мг в/м в 1, 3, 5, 7-й дни</p> <p>Фолинат кальция (лейковорин) 6 мг в/м во 2, 4, 6, 8-й дни через 30 ч после введения метотрексата</p> <p>Интервал между курсами 14 дней, считая с 1-го дня предыдущего курса</p> <p><i>Альтернативный режим:</i> Дактиномицин 500 мкг в/в с 1-го по 5-й дни</p> <p>Интервал между курсами 14 дней, считая с 1-го дня предыдущего курса</p>	<p><i>Режим ЕМА-СО:</i> Этопозид 100 мг/м² в/в в 1–2-й дни</p> <p>Дактиномицин 500 мкг в/в в 1–2-й дни</p> <p>Метотрексат 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м² в 1-й день</p> <p>Фолинат кальция (лейковорин) 15 мг в/м через 24 ч после начала введения метотрексата, затем каждые 12 ч, всего 4 дозы</p> <p>Циклофосамид 600 мг/м² в 8-й день</p> <p>Винкристин 1 мг/м² в 8-й день</p>

трексату увеличивает продолжительность лечения в среднем на 2 нед и не влияет на выживаемость. Основными критериями резистентности ПТО являются:

- увеличение уровня β -ХГЧ во время или по окончании ХТ (до 6 мес);
- плато или снижение уровня β -ХГЧ > 10 %, зафиксированное при 3 последующих исследованиях в течение 2 нед;
- увеличение или стабилизация размеров и структуры первичной опухоли и метастазов при повышенном уровне β -ХГЧ;
- появление новых метастазов опухоли.

Перед началом ХТ 2-й линии заново проводят подсчет баллов и оценивают риск резистентности опухоли. Это связано с тем, что пациентки низкого риска после развития резистентности к ХТ 1-й линии могут иметь уже высокий риск резистентности, в связи с чем им требуется другая схема лечения.

После завершения лечения ПТО риск рецидива болезни очень низкий, по данным разных исследователей он составляет 2,2–5,3 % [28–30]. Поздние рецидивы встречаются крайне редко, однако есть сведения об их возникновении спустя 72 мес после ХТ [31]. Поэтому длительное наблюдение с измерением уровня β -ХГЧ крайне важно для пациенток, получавших лечение по поводу ПТО.

В настоящее время до конца не определена тактика лечения пациенток, перенесших ПЗ с повышенным риском развития ПТО. D.P. Goldstein et al. (New England Trophoblastic Disease Center) опубликовали перечень факторов риска малигнизации после эвакуации ПЗ [32]: уровень β -ХГЧ перед эвакуацией ПЗ > 100 000 мМЕ/мл, размер матки больше соответствующего сроку беременности, текалютеиновые кисты > 6 см в диаметре, возраст матери > 40 лет и другие факторы, такие как ТБ в анамнезе, гипертиреозидизм, токсемия, наличие эмболов в сосудах и синдром диссеминированного вну-

Таблица 5. Эффективность лечения ПТО низкого риска

Исследование	Общее число больных	Излечены с помощью ХТ 1-й линии	Резистентность к ХТ 1-й линии или токсичность	Излечены ХТ 2-й линии	Излечены ХТ 3-й линии и/или хирургическим лечением	Умерли	Общая выживаемость (излечены)
M.S. Dooreen, 1988 [54]	115	80 (69,6%)	35 (30,4 %)	16 (13,9 %)	15 (13 %)	4 (3,5 %)	111 (96,5 %)
K.D. Bagshawe, 1989 [55]	348	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	345 (99 %)
J.A. McNeish, 2002	485	324 (66,8 %)	161 (33,2 %)	58 + 93 = 151 (31,1 %)	10 (6,4 %)	—	485 (100 %)
F. Khan, 2003 [56]	248	188 (75,8 %)	60 (24,2 %)	58 (96,6 %)	—	2 (0,8 %)	246 (99,2 %)
Л.А. Мешерякова, 2004	67	61 (91 %)	6 (9 %)	—	6 (100 %)	—	66 (100 %)

Примечание. Н/д – нет данных.

Таблица 6. Эффективность лечения ПТО высокого риска

Исследование	Общее число больных	Излечены с помощью ХТ 1-й линии	Резистентность к ХТ 1-й линии или токсичность	Излечены ХТ 2-й линии	Излечены ХТ 3-й линии и/или хирургическим лечением	Умерли	Общая выживаемость (излечены)
E.S. Newlands, 1991 [57]	148	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	126 (85 %)
L.S. Dobson, 2000 [58]	38	28 (73,7 %)	10 (26,3 %)	4 из 8 (50 %)	2 (25 %)	4 (10,5 %)	34 (89,5 %)
L.R. Lurian, 2005	—	—	26	16 (61,5 %)	—	—	—

Примечание. Н/д – нет данных.

трисосудистого свертывания. I. Niemann (Дания) исследовал плоидность 270 ПЗ. Обнаружено, что ни у одной из 105 пациенток после эвакуации триплоидного ПЗ не развилась ПТБ, в то время как у 23 из 162 пациенток после удаления диплоидного ПЗ развилась ПТБ, при этом у всех 23 больных уровень β -ХГЧ к моменту удаления ПЗ превысил 49 000 мМЕ/мл [33].

В работе А.В. Калинина выделены следующие неблагоприятные прогностические клинические признаки ПЗ: возраст больной > 40 лет, позднее менархе, ≥ 4 беременностей в анамнезе, завершение родами беременности, предшествовавшей ПЗ, размер матки больше соответствующего сроку беременности, лютеиновые кисты яичников > 8 см [34].

Выделение группы пациенток с высоким риском развития ПТБ после эвакуации ПЗ важно с точки зрения профилактики развития ПТО. Использование профилактической ХТ после эвакуации ПЗ изучалось с целью снижения частоты развития ПТО у таких пациенток [35–37]. В первых описательных исследованиях частота развития ПТО после ХТ метотрексатом или дактиномицином составила 4–12 % по сравнению с 20 % без применения профилактической ХТ [15]. По данным

различных исследований показано, что проведение профилактической ХТ пациенткам с ПЗ высокого риска вне зависимости от возраста снижает риск развития ПТО на 40–72,4 % [36–38]. Однако в проспективном исследовании Т.К. Park et al. не было найдено достоверных различий в заболеваемости ПТБ между группами пациенток, получавших профилактическую ХТ и только находившихся под наблюдением [35, 38].

Однако пациенткам, получавшим профилактическую ХТ, при развитии ПТО потребовалось больше курсов ХТ для достижения ремиссии по сравнению с группой, в которой пациентки профилактическую ХТ не получали. Более того, профилактическая ХТ не отменяет необходимость контроля уровня β -ХГЧ после эвакуации ПЗ [35, 36]. Вопрос о применении профилактической ХТ остается открытым. Тем не менее, использование профилактической ХТ после эвакуации полного ПЗ имеет большое значение для пациенток высокого риска (β -ХГЧ > 100 000 мМЕ/мл, размер матки больше соответствующего сроку беременности, размер яичников > 6 см), у которых нет возможности регулярно наблюдаться [36].

После выскабливания полости матки излечивается более 80 % пациенток с ПЗ. Некоторые авторы реко-

мендуют повторное выскабливание матки при развитии ПТО [39, 40], но другие против рутинного использования этого метода [41, 42]. Несмотря на подтвержденную в некоторых исследованиях эффективность повторного выскабливания полости матки у больных ПТБ (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.

Несмотря на то что ПТБ высокочувствительна к ХТ и частота излечения, по данным разных авторов, составляет 90–100 %, у некоторых пациенток может сохраниться небольшой фокус резидуальной, химиорезистентной опухоли. Ранее, если опухоль была ограничена маткой, пациенткам рекомендовали гистерэктомию [43]. Однако это недопустимо для женщин, желающих сохранить репродуктивную функцию. Существуют сообщения об успешных попытках резекции матки с опухолью при инвазивном ПЗ и опухоли плацентарного ложа [44, 45]. В России первые органосохраняющие операции на матке при резистентной трофобластической опухоли выполнены в 1996 г. в гинекологическом отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН [46]. Перед планированием органосохраняющей операции на матке должны быть исключены все проявления болезни за ее пределами, кроме того, пациентки в обязательном порядке должны получить стандартную ХТ. Обязательно обсуждается вопрос о гистерэктомии в случае неконтролируемого кровотечения, невозможности радикального удаления опухоли или интраоперационных находок мультифокального поражения матки. Последующая беременность сопряжена с высоким риском осложнений: выкидыш на ранних сроках, разрыв матки на поздних сроках. Такие пациентки проходят тщательное обследование в течение всего срока беременности, и на поздних сроках выполняется операция кесарева сечения.

При локализации химиорезистентных очагов вне матки также возможно успешное хирургическое лечение, которое включает торакотомия, нефрэктомия, краниотомия и гемигепатэктомию [47].

Прогноз ПТБ в целом благоприятный. Однако в отличие от других злокачественных новообразований прогноз ПТО при одинаковых морфологических харак-

теристиках и стадии может значительно различаться. Известно, что помимо распространения болезни имеется ряд клинических характеристик, которые влияют на прогноз при ТБ. В 1965 г. Международный противораковый союз (UICC) предложил принять клиническую классификацию, учитывающую как гистологические, так и прогностические характеристики [48]. В том же году G.T. Ross et al. выделили следующие клинические характеристики, связанные с плохим прогнозом при ПТО: высокий уровень ХГЧ, длительность болезни > 4 мес, наличие метастазов в печени или головном мозге [49]. С.В. Hammond et al. в 1973 г. предложили использовать клиническую классификацию, разделяя пациенток на группы с метастатическими и неметастатическими ПТО. Группа с метастатическими ПТО далее разделялась на пациенток с хорошим прогнозом (ХГЧ в суточной моче < 100 000 Ед, ХГЧ в сыворотке < 40 000 Ед/л, симптомы болезни < 4 мес, отсутствие метастазов в печени и головном мозге, отсутствие ХТ в анамнезе, исход предыдущей беременности – не ПТО) и с плохим прогнозом (ХГЧ в суточной моче > 100 000 Ед, ХГЧ в сыворотке > 40 000 Ед/л, симптомы болезни > 4 мес, метастазы в печени и головном мозге, неуспешная ХТ в анамнезе, предыдущая беременность, завершившаяся развитием ПТО) [50]. Несколько ретроспективных исследований описывали связь между плохим прогнозом и клиническими проявлениями. J.T. Soper et al. показали, что уровень ХГЧ и размер опухоли не являются независимыми прогностическими факторами [51]. M.B. Azab et al. продемонстрировали, что только пациентки, имеющие метастатическое поражение более 1 органа и резистентность к предыдущей ХТ вместе с гистологически верифицированным диагнозом «хориокарцинома», имели плохой прогноз [52].

Большое значение имеет место проведения лечения по поводу ПТБ. J.I. Brewer et al. в 1971 г. показали, что при наблюдении и лечении пациенток в Чикагском трофобластическом центре распространенность болезни и смертность в 9 раз ниже, чем при лечении в неспециализированных институтах [53].

Таким образом, возможности ранней диагностики и лечения больных с ПТО, основанные на современных принципах планирования лечения с применением стандартных режимов ХТ в условиях специализированных клиник, позволяют в настоящее время достичь высокой частоты излечения данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Genest D.R., Berkowitz R., Fisher R.A. et al. Gestational trophoblastic disease. In: WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Eds. F.A. Tavassoli, P. Devilee. Lyon: IARC Press, 2003. Pp. 250–4.
2. Steigrad S.J. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003;17(6):837–47.
3. Newlands E.S. Clinical management of trophoblastic disease in United Kingdom. Curr Obstet Gynaecol 1995;5(1):19–24.
4. Tsukamoto N., Iwasaka T., Kashimura Y. Gestational trophoblastic disease in women

- aged 50 or more. *Gynaecol Oncol* 1985;20(1):53–61.
5. Paradinas F.J., Browne P., Fisher R.A. et al. A clinical, histopathological and flowcytometric study of 149 complete moles, 146 partial moles and 107 non-molar hydropic abortions. *Histopathology* 1996;28(2):101–10.
 6. Kajii S.D., Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature* 1977;268(5621):633–4.
 7. Lawler S.D., Pickett V.J., Fisher R.A. et al. Genetic studies of complete and partial hydatidiform moles. *Lancet* 1979;2(8142):580.
 8. Ohama K., Kajii T., Okamoto E. et al. Dispermic origin of XY hydatidiform moles. *Nature* 1981;292(5823):551–2.
 9. Bentley R.C. Pathology of gestational trophoblastic disease. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46(3):513–22.
 10. Matsuda T., Wake N. Genetics and molecular markers in gestational trophoblastic disease with special reference to their clinical application. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(6):827–36.
 11. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Chorionic tumors. *N Engl J Med* 1996;335(23):1740–8.
 12. Soto-Wright V., Bernstein M., Goldstein D.P., Berkowitz R.S. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;86(5):775–9.
 13. Gemer O., Segal S., Kopmar A., Sassoon E. The current clinical presentation of complete molar pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2000;264(1):33–4.
 14. Bagshawe K.D., Lawler S.D., Paradinas F.J. et al. Gestational trophoblastic tumors following initial diagnosis of partial hydatidiform mole. *Lancet* 1990;335(8697):1074–6.
 15. Berkowitz R.S., Goldstein D.P., Bernstein M.R. Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66(5):677–81.
 16. Goto S., Yamada A., Ishizuka T., Tomoda Y. Development of postmolar trophoblastic disease after partial molar pregnancy. *Gynecol Oncol* 1993;48(2):165–70.
 17. Rice L.W., Berkowitz R.S., Lage J.M. et al. Persistent gestational trophoblastic tumor after partial hydatidiform mole. *Gynecol Oncol* 1990;36(3):358–62.
 18. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Gestational trophoblastic disease. *Cancer* 1995;76(10 Suppl):2079–85.
 19. Smith H.O., Kim S.J. Epidemiology. Hancock B.W., Newlands E.S., Berkowitz R., Cole L. (eds.). *Gestational Trophoblastic Disease*, online book. 2003. Pp. 39–76. <http://www.isstd.org>.
 20. Matsuura J., Chiu D., Jacobs P.A., Szulman A.E. Complete hydatidiform mole in Hawaii an epidemiological study. *Genet Epidemiol* 1984;1(3):271–84.
 21. Kerkmeijer L.G., Wielsma S., Massuger L.F. et al. Recurrent gestational trophoblastic disease after HCG normalization following hydatidiform mole in the Netherlands. *Gynecol Oncol* 2007;106(1):142–6.
 22. Wolfberg A.J., Feltmate C., Goldstein D.P. et al. Low risk of relapse after achieving undetectable HCG levels in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104(3):551–4.
 23. Dutch Society for Obstetrics and Gynecology. Richtlijn Basis Prenatale Zorg 1.0 (Guideline basic prenatal care). Available at: <http://www.nvog.nl>. Retrieved 1st September 2008.
 24. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77(3):285–7.
 25. TNM Classification of Malignant Tumors. 7th ed. Eds. L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. New York: Wiley-Blackwell, 2009.
 26. Ngan H.Y.S., Bender H., Benedet J.L. et al.; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;83(Suppl 1):175–7.
 27. Lurian L.R. Treatment of Metastatic Gestational Trophoblastic Tumors. In: Hancock B.W., Newlands E.S., Berkowitz R. *Gestational Trophoblastic Disease*. First ed. London: Chapman&Hall, 1997. Pp. 199–209.
 28. McNeish I.A., Strickland S., Holden L. et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1838–44.
 29. Matsui H., Suzuka K., Yamazawa K. et al. Relapse rate of patients with low-risk gestational trophoblastic tumor initially treated with single-agent chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2005;96(3):616–20.
 30. Blagden S.P., Foskett M.A., Fisher R.A. et al. The effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and foetal outcome in women treated for gestational trophoblastic tumors. *Br J Cancer* 2002;86(1):26–30.
 31. Bower M., Newlands E.S., Holden L. et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997;15(7):2636–43.
 32. Goldstein D.P., Berkowitz R.S., Bernstein M.R. Management of molar pregnancy. *J Reprod Med* 1981;26(4):208–12.
 33. Niemann I., Petersen L.K., Hanses E.S., Sunde L. Predictors of low risk of persistent trophoblastic disease in molar pregnancies. *Obstet Gynecol* 2006;107(5):1006–11.
 34. Калинин А.В. Клинико-морфологические особенности пузырного заноса и его прогноз. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1982.
 35. Kim D.S., Moon H., Kim K.T. et al. Effects of prophylactic chemotherapy for persistent trophoblastic disease in patients with complete hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1986;67(5):690–4.
 36. Limpongsanurak S. Prophylactic actinomycin D for high-risk complete hydatidiform mole. *J Reprod Med* 2001;46(2):110–6.
 37. Kashimura Y., Kashimura M., Sugimori H. et al. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole. Five to 15 years follow-up. *Cancer* 1986;58(3):624–9.
 38. Park T.K., Kim S.N., Lee S.K. Analysis of risk factors for postmolar trophoblastic disease: categorization of risk factors and effect of prophylactic chemotherapy. *Yonsei Med J* 1996;37(6):412–9.
 39. Fisher P.M., Hancock B.W. Gestational trophoblastic diseases and their treatment. *Cancer Treat Rev* 1997;23(1):1–16.
 40. Pezeshki M., Hancock B.W., Silcocks P. et al. The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 2004;95(3):423–9.
 41. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia, guideline no 38. Available from: <http://www.rcog.org.uk>.
 42. Schlaerth J.B., Morrow C.P., Rodriguez M. Diagnostic and therapeutic curettage in gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(6):1465–70.
 43. Jones W.B., Lewis J.L. Integration of surgery and other techniques in the management of trophoblastic malignancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1988;15(3):565–76.
 44. Bentash N., Ansari S., Sarvi F. Successful pregnancy after localized resection of perforated uterus in choriocarcinoma and a literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16 Suppl 1:445–8.
 45. Leiserowitz G.S., Webb M.J. Treatment of placental site trophoblastic tumor hysterotomy and uterine reconstruction. *Obstet Gynecol* 1996;88(4 Pt 2):696–9.
 46. Мещерякова Л.А. Злокачественные трофобластические опухоли: современная диагностика, лечение и прогноз. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005.
 47. Hanna R.K., Soper J.T. The role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *Oncologist* 2010;15(6):593–600.
 48. Hancock B.W. Staging and classification of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(6):869–83.
 49. Ross G.T., Goldstein D.P., Hertz R. et al. Sequential use of methotrexate and actinomycin D in the treatment of metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic diseases in women. *Am J Obstet Gynecol* 1965;93:223–9.
 50. Hammond C.B., Borchert L.C., Tyrey L. et al. Treatment of metastatic trophoblastic disease: good and poor prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115(4):451–7.

51. Soper J.T., Evans A.C., Conaway M.R. et al. Evaluation of prognostic factors and staging in gestational trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol* 1994;84(6):969–73.
52. Azab M.B., Pejovic M.H., Theodore C. et al. Prognostic factors in gestational trophoblastic tumors. A multivariate analysis. *Cancer* 1988;62(3):585–92.
53. Brewer J.I., Eckman T.R., Dolkart R.E. et al. Gestational trophoblastic disease. A comparative study of the results of therapy in patients with invasive mole and with choriocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109(2):335–40.
54. Dorreen M.S., Pennington G.W., Millar D.R. et al. Results of low-dose methotrexate treatment of persistent gestational trophoblastic disease in Sheffield 1980–1987. *Acta Oncol* 1988;27(5):551–6.
55. Bagshawe K.D., Dent J., Newlands E.S. et al. The role of low-dose methotrexate and folinic acid in gestational trophoblastic tumors. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96(7):795–802.
56. Khan F., Everard J., Ahmed S. et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease treated with low-dose methotrexate: efficacy, acute and long-term effects. *Br J Cancer* 2003;89(12):2197–201.
57. Newlands E.S., Bagshawe K.D., Begent R.H. Results with the EMA-CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumors, 1979 to 1989. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98(6):550–7.
58. Dobson L.S., Lorigan P.C., Coleman R.E., Hancock B.W. Persistent gestational trophoblastic disease: Results of MEA as first-line chemotherapy in high risk disease and EA as second-line therapy for low risk disease. *Br J Cancer* 2000;82(9):1547–52.