

Трофобластическая болезнь

Л.А. Мещерякова

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва

Контакты: Людмила Александровна Мещерякова 2010am@mail.ru

Трофобластическая болезнь включает группу патологических состояний трофобласта, всегда ассоциированных с беременностью. Актуальность изучения проблемы диагностики и лечения данной патологии очевидна в связи с молодым возрастом пациенток, высокой эффективностью лечения злокачественных форм болезни даже при отдаленных метастазах и возможностью полного излечения 98 % больных с сохранением у них репродуктивной функции. Залогом успеха являются: правильная и своевременная диагностика заболевания, проведение современного высокоэффективного лечения в специализированной клинике, обладающей всеми диагностическими возможностями и имеющей успешный опыт лечения таких больных. Знание клиницистами проблемы позволит избежать нередких ошибок как в диагностике, так и в выборе тактики лечения больных злокачественными трофобластическими опухолями, которые могут оказаться для части пациенток фатальными.

Статья посвящена вопросам диагностики, лечения и мониторинга трофобластической болезни. Теоретические аспекты иллюстрированы результатами лечения больных в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», являющемся экспертом в диагностике и лечении трофобластических опухолей в России.

Ключевые слова: трофобластическая болезнь, злокачественные трофобластические опухоли, пузырный занос, хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль, хорионический гонадотропин, диагностика, лечение, стандартная химиотерапия, гистологические формы трофобластических опухолей, клиническая классификация трофобластических опухолей

Trophoblastic disease

L.A. Meshcheryakova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

Trophoblastic disease encompasses a group of trophoblast abnormalities always associated with pregnancy. The urgency of studying the problem of the diagnosis and treatment of this pathology is clear because of the young age of patients, the high efficiency of treatment for malignant forms of the disease even in distant metastases and the possibility of their complete cure in 98 % of the patients with preserved reproductive function. The keystone of success is the correct and timely diagnosis of the disease and current highly effective treatment in the specialized clinic having all diagnostic facilities and successful experience in treating these patients. Clinicians' knowledge of the problem allows the avoidance of frequent errors both in the diagnosis and choice of treatment policy for patients with malignant trophoblastic tumors that may be fatal for some patients. The paper illustrates theoretical aspects with the results of treatment in patients at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center that is an expert in the diagnosis and treatment of trophoblastic tumors in Russia.

The paper deals with the diagnosis, treatment, and monitoring of trophoblastic disease.

Key words: trophoblastic disease; malignant trophoblastic tumors; hydatidiform mole; choriocarcinoma; placental bed trophoblastic tumor; epithelioid trophoblastic tumor; chorionic gonadotropin; diagnosis; treatment; standard chemotherapy; histological forms of trophoblastic tumors; clinical classification of trophoblastic tumors

Понятие «трофобластическая болезнь» (ТБ) обобщает несколько связанных между собой различных форм патологического состояния трофобласта: простой пузырный занос (ПЗ), инвазивный ПЗ, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль (ТО).

Термин «трофобластические неоплазии» («трофобластические новообразования» (ТН), понятие введено в клиническую практику в 2000 г. ВОЗ и FIGO при пересмотре последней классификации) объединяет два различных биологических процесса: персистенция в организме матери трофобластических клеток после завершения беременности (феномен, наиболее часто встречающийся после частичного

или полного ПЗ) и трофобластическая малигнизация (инвазивный ПЗ, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная опухоль). Злокачественная трансформация элементов трофобласта может встречаться как во время беременности, так и после ее завершения.

ТО составляют 1 % от общего числа онкогинекологических опухолей и поражают женщин преимущественно репродуктивного возраста. Возникновение опухоли возможно как во время беременности, так и после ее завершения, но наиболее часто это происходит после ПЗ [1–5].

Характерными чертами злокачественных ТО (ЗТО) являются: высокая злокачественность, быстрое мета-

стазирование и при этом высокая частота излечения с помощью противоопухолевой лекарственной терапии даже при наличии отдаленных метастазов.

Правильное и своевременное противоопухолевое лечение позволяет достичь высокой (более 90 %) выживаемости. Это является актуальным в связи с особенностями развития ТБ у женщин преимущественно детородного возраста [6–8].

Сегодня одной из наиболее сложных проблем остается лечение резистентных ТО. Частота резистентности варьирует от 11 до 32 %, эффективность лечения резистентной опухоли составляет лишь 20–50 %. Поздняя диагностика болезни, неадекватное лечение больных в неспециализированной клинике с применением устаревших режимов химиотерапии, выполнение больным зачастую неоправданных операций приводит к ухудшению течения болезни и прогноза [9–12].

В странах Европы частота ТБ составляет 0,6–1,1:1000 беременностей, в США – 1:1200 беременностей, в странах Азии и Латинской Америки – 1:200 беременностей, в Японии – 2:1000 беременностей.

Частота возникновения различных форм ТБ по данным одного из самых крупных трофобластических центров Европы (Межрегиональный центр в Шеффилде, Великобритания): полный ПЗ – 72,2 %, частичный ПЗ – 5 %, хориокарцинома – 17,5 %, другие формы – 5,3 %. ТО возникают в результате малигнизации различных элементов трофобласта (цитотрофобласта, синцитиотрофобласта, промежуточных клеток), что обязательно ассоциируется с беременностью. ЗТО могут развиваться во время беременности, после родов, аборта, внематочной беременности, но чаще после ПЗ, являющегося результатом генетических нарушений беременности [13–16].

В соответствии с гистологической классификацией выделены следующие формы ТН.

Гистологическая классификация ТН (ВОЗ, 2003)

1. ПЗ (9100/0)
 - 1.1. Полный ПЗ (9100/0)
 - 1.2. Частичный ПЗ (9103/0)
 - 1.3. Инвазивный ПЗ (9100/1)
 - 1.4. Метастатический ПЗ (9100/1)
2. Хориокарцинома (9100/3)
3. ТО плацентарного ложа (9104/1)
4. Эпителиоидная ТО (9105/3)

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

ПЗ наиболее часто встречается среди опухолей трофобласта (1:1000 беременностей), является резуль-

татом генетических нарушений беременности [8]. ПЗ локализуется в матке (реже в маточной трубе), чаще возникает у юных и пожилых беременных, в низкой социально-экономической среде. ПЗ не обладает инвазивным ростом, не метастазирует. Частота излечения – 100 %.

Выделяют два вида ПЗ: полный и частичный. Наиболее частой формой является полный ПЗ.

Полный ПЗ чаще выявляется в сроки 11–25 нед беременности, является преимущественно диплоидным, содержит хромосомный набор 46,XX, обе хромосомы отцовские. В 3–13 % встречается комбинация 46,XY, все хромосомы отцовские. Полный ПЗ характеризуется отсутствием признаков зародышевого и эмбрионального развития. Злокачественная трансформация возникает в 20 % наблюдений, при комбинации 46,XY чаще развивается метастатическая опухоль. Первым клиническим признаком является несоответствие размеров матки сроку беременности: матка больше срока беременности. Макроскопически визуализируются отечные хориальные ворсинки, пузырьки.

Частичный ПЗ составляет 25–74 % всех ПЗ. Возможно выявление в сроки 9–34 нед беременности. Частичные ПЗ всегда триплоидны, с одной материнской хромосомой (чаще – 69,XXY; 69,XXX; реже – 69,XY), имеют место фрагменты нормальной плаценты и плода. Ранее считалось, что частичные ПЗ не малигнизируются. В настоящее время доказана возможность злокачественной трансформации (до 5 %). При частичном ПЗ размеры матки меньше или соответствуют сроку, макроскопически определяются фрагменты плода, плаценты и отечные хориальные ворсины [6].

Основные клинические симптомы пузырного заноса обычно диагностируются перед 18-й неделей беременности. К ним относятся: влагалищное кровотечение (более 90 %), размеры матки больше срока беременности (50 %), двухсторонние текалютеиновые кисты 8 см и более (20–40 %).

Диагностика ПЗ основана на следующих критериях: оценка клинических симптомов во время беременности, ультразвуковая томография органов малого таза, определение сывороточного уровня бета-хорионического гонадотропина (ХГ).

Тактика врача при ПЗ: вакуум-эвакуация ПЗ с контрольным острым кюретажем и гистологическое исследование материала. Пациенткам с резус-отрицательной кровью и частичным ПЗ необходимо ввести антирезус-иммуноглобулин. В последующем все пациентки подвергаются динамическому контролю в течение 1 года.

Мониторинг после удаления ПЗ заключается в еженедельном исследовании сывороточного уровня бета-ХГ до получения 3 последовательных отрицательных результатов. Затем уровень ХГ исследуется ежеме-

сячно в течение 1 года. Обязательным этапом обследования является ультразвуковая компьютерная томография (УЗКТ) органов малого таза через 2 нед после эвакуации ПЗ. Кроме этого необходимо выполнить пациентке рентгенологическое исследование легких после эвакуации ПЗ. В дальнейшем пациентке рекомендуется обязательное ведение менограммы не менее 3 лет после ПЗ.

В норме уровень бета-ХГ нормализуется через 4–8 нед после эвакуации ПЗ. Повышенный уровень ХГ после 8 нед может свидетельствовать о развитии ЗТО, что требует обязательного повторного обследования больной (гинекологический осмотр, УЗКТ органов малого таза и рентгенограмма легких). Исключение: допустимо наблюдение до 16 нед только при постоянном снижении уровня ХГ.

Химиотерапия после удаления ПЗ при постоянном снижении уровня ХГ до нормальной величины не проводится. Исключение составляют пациентки, у которых невозможен мониторинг после удаления ПЗ. Им рекомендуется химиотерапия в стандартном режиме: метотрексат, лейковорин, 3 курса с последующим обследованием [17].

После ПЗ необходима контрацепция в течение 1 года после нормализации уровня ХГ.

Непосредственное излечение после удаления ПЗ достигается в 80 % случаев, в 20 % возможно развитие ЗТО.

Развитие ЗТО в 50 % случаев имеет место после ПЗ (полный ПЗ – 20 %, частичный ПЗ – 5 %), в 25 % – после нормальной беременности и родов, в 25 % – после аборта и эктопической беременности.

К ЗТО относят инвазивный и метастатический ПЗ, хориокарциному, ТО плацентарного ложа и эпителиоидную ТО.

Инвазивный ПЗ может встречаться одновременно с простым (полостным) ПЗ. Морфологическое подтверждение инвазивного ПЗ возможно лишь в удаленной матке или метастатическом очаге (признаки инвазии ворсинок в миометрий и другие ткани). Инвазивный ПЗ характеризуется наличием отечных ворсинок хориона, отсутствием эмбриональных сосудов и вторжением пролиферирующих элементов цито- и синцитиотрофобласта в миометрий. Опухоль обладает способностью к быстрой и глубокой инвазии в миометрий и может вызывать тяжелое интраперитонеальное кровотечение.

Характерными чертами инвазивного ПЗ являются локальное расположение опухоли, инвазивный рост и редкое метастазирование (20–40 %) преимущественно во влагалище, вульву, легкие. Инвазивный ПЗ значительно чаще, чем простой ПЗ, трансформируется в хориокарциному. Инвазивный ПЗ обладает высокой чувствительностью к химиотерапии и характеризуется благоприятным прогнозом.

Трофобластическая хориокарцинома представлена смешанной структурой из эпителия трофобласта с элементами цито-, синцитиотрофобласта и клеток промежуточного звена, ворсинки отсутствуют. Опухоль характеризуется быстрой и глубокой инвазией в окружающие ткани и стенки сосудов. Быстрый рост опухоли сопровождается обширными центральными некрозами с сохранением по периферии жизнеспособных клеток.

Трофобластическая хориокарцинома составляет 1:20 000 беременностей (1:160 000 нормальных родов, 1:15 380 абортов, 1:5330 эктопических беременностей, 1:40 ПЗ). Хориокарцинома характеризуется быстрым ростом первичной опухоли, глубокой инвазией в стенку матки с разрушением последней, кровотечением. Кроме этого, для хориокарциномы характерна высокая частота метастазирования в отдаленные органы (легкие – 80 %, влагалище – 30 %, органы малого таза – 20 %, печень, головной мозг – 10 %, селезенка, желудок, почки – 5 %). Первыми клиническими симптомами являются кровотечение или обнаружение отдаленных метастазов. Хориокарцинома высокочувствительна к химиотерапии, что позволяет достичь излечения в более чем 90 % наблюдений.

ТО плацентарного ложа – редкая неворсинчатая опухоль, возникающая на плацентарной части трофобласта, преимущественно из клеток синцитиотрофобласта. Характеризуется инфильтрирующим ростом с внедрением в стенку сосудов и замещением их гладкомышечных элементов гиалиновым материалом. Часто протекает с разрушением серозной оболочки матки и массивным кровотечением. Для ТО плацентарного ложа характерно незначительное повышение уровня ХГ, более информативным является определение плацентарного лактогена в сыворотке крови и иммуногистохимическое исследование удаленных тканей с плацентарного ложа [18–25].

ТО плацентарного ложа в 95 % наблюдений возникает после родов, имеет солидную структуру, характеризуется как инвазивным ростом в миометрий и окружающие ткани, так и в просвет полости матки. Для ТО плацентарного ложа характерно непредсказуемое клиническое течение: в 90 % случаев либо регрессирует, либо поддается лечению, в 10 % наблюдений метастазирует и слабо чувствительна к стандартной химиотерапии. Оптимальным методом лечения первичной опухоли является гистерэктомия, при метастатическом поражении – химиотерапия для высокого риска резистентности опухоли.

Эпителиоидная ТО – самая редкая ЗТО, развивается из клеток промежуточного звена трофобласта, характеризуется отсутствием ворсин, скоплением атипичных моноклеарных трофобластических клеток и элементов синцитиотрофобласта, внешним видом,

схожим с эпителиальными клетками. При иммуногистохимическом исследовании эпителиоидная ТО позитивна к альфа-ингибину, цитокератину, эпидермальному фактору роста и лишь центральная часть опухоли позитивна к плацентарному лактогену и ХГ. Опухоль характеризуется узловой формой роста с инвазией в миометрий, без фокусов некроза и кровоизлияний [26–33].

Клинические особенности эпителиоидной ТО следующие: опухоль чаще локализуется в дне матки, перешейке или слизистой цервикального канала (последняя локализация может симулировать картину рака цервикального канала); клинические проявления чаще развиваются в репродуктивном возрасте, но возможны и в более позднем возрастном периоде, спустя годы от последней беременности; возможно проявление болезни в виде отдаленных метастазов (без признаков первичного поражения матки). Для дифференцированного диагноза необходимо исследование сывороточного уровня ХГ, гистологическое и иммуногистохимическое исследование удаленных тканей с маркерами. Оптимальным методом лечения является хирургическое удаление первичной опухоли и метастазов с химиотерапией для высокого риска резистентности опухоли. Прогноз предсказать трудно.

В настоящее время диагностика ЗТО базируется на ряде критериев. Среди них есть наиболее важные в построении диагноза. Для правильной постановки диагноза необходимо изучить жалобы больной, гинекологический и акушерский анамнез. Следует обратить внимание на наличие у пациентки беременности в анамнезе, подтверждающей возможность развития у нее ТБ. Абсолютное большинство женщин репродуктивного возраста жалуются на нарушения менструального цикла (аменорея, ациклические кровяные выделения, олигоменорея, маточные кровотечения различной интенсивности и продолжительности). Более редкими являются жалобы на боли внизу живота, в грудной клетке, кашель, кровохарканье, головную боль, различные проявления токсикоза беременных, возможны явления тиреотоксикоза. В отдельных случаях пациентки самостоятельно обнаруживают метастазы во влагалище или опухоль в малом тазу, пальпируемую через переднюю брюшную стенку. Данные проявления болезни свидетельствуют о распространенном опухолевом процессе и поздней диагностике.

При гинекологическом осмотре часто можно обнаружить увеличение размеров матки, несоответствие их сроку беременности, дню после родов. Кроме этого, можно пальпировать опухолевые образования в стенке матки, малом тазу, влагалище (чаще выявляются при осмотре в зеркалах). Патогномичным признаком развития ТБ является наличие у больной текалютеиновых кист, часто очень больших размеров. В связи

с этим существует риск перекручивания ножки кисты с развитием клиники «острого живота».

Часто наличие ациклических кровотечений у больных приводит к необходимости выскабливания полости матки с лечебно-диагностической целью. Полученный материал обязательно подлежит морфологическому исследованию. У большей части больных диагноз ТО ставится на основании данных морфологического исследования.

Однако не всегда удается получить морфологическое подтверждение ТО. Клиницистам следует помнить, что для ЗТО морфологическая верификация не является обязательной. В связи с этим не следует добиваться получения дополнительного материала путем повторных выскабливаний. Повторные выскабливания полости матки могут привести к перфорации органа, кровотечению и необходимости выполнения гистерэктомии молодой женщине.

Роль морфологического 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.

Основным ключом к постановке диагноза ЗТО является исследование сывороточного уровня бета-субъединицы ХГ. В норме ХГ образуется в синцитиотрофобластических клетках плаценты, что обуславливает высокий уровень гормона у беременных. Любое повышение уровня ХГ, не связанное с развивающейся беременностью, свидетельствует о возникновении ТО. Диагностическая чувствительность ХГ при ТБ близка к 100 %.

Таким образом, наличие у больной репродуктивного возраста нарушений менструального цикла, ациклических кровотечений и беременности в анамнезе всегда требует исключения у нее ТБ путем определения уровня ХГ в сыворотке крови. Плато или увеличение уровня ХГ в 3 последующих исследованиях в течение 14 дней свидетельствует о развитии ЗТО.

Другим важным для диагностики ЗТО гормоном является плацентарный лактоген, который наиболее информативен для уточнения диагностики ТО плацентарного ложа.

Для диагностики метастазов ТО рекомендовано рентгенологическое исследование органов грудной полости для стадирования болезни и планирования лечения (ФИГО, 2000). Может использоваться и рентгеновская компьютерная томография (РКТ) легких. Метастазы в печени (и других органах брюшной полости и забрюшинного пространства) диагностируются с помощью РКТ или УЗКТ. Диагностика церебральных метастазов осуществляется с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) или РКТ [4].

УЗКТ в диагностике первичной опухоли матки наряду с определением уровня ХГ является обязатель-

ным, высокоинформативным, абсолютно доступным и не имеющим каких-либо побочных воздействий для организма пациентки методом. Современная УЗКТ позволяет быстро и надежно диагностировать наличие первичной опухоли трофобласта в матке, оценить распространенность процесса. Современная УЗКТ, выполненная трансвагинальным высокочастотным датчиком, позволяет выявить первичную опухоль матки от 0,4 см в диаметре [34–37].

Таким образом, УЗКТ и определение опухолевого маркера (ХГ) позволяют в ранние сроки после завершения беременности или удаления ПЗ диагностировать возникновение ЗТО матки, исключая необходимость повторных диагностических выскабливаний, снижая риск осложнений, метастазирования и улучшая прогноз.

Прогностически важной является своевременная диагностика метастатического поражения головного мозга. В соответствии с консенсусом, принятым клиницистами трофобластических центров, выполнение РКТ головного мозга является обязательным у всех больных с высоким риском резистентности ТО и метастатическим поражением легких и другими отдаленными метастазами.

Однако диагностическая ценность МРТ значительно превосходит РКТ, особенно при выполнении с контрастированием. Главный недостаток — высокая стоимость исследования. Метод целесообразно применять в сложных клинических случаях, при необходимости выполнения нейрохирургических вмешательств по удалению резистентных метастазов хориокарциномы в головном мозге.

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) — новый метод исследования, дополнительно позволяющий выявить локализацию резистентных очагов опухоли. Это особенно важно при планировании хирургического лечения у больных с резистентностью ТО. Еще большей информативностью обладает метод ПЭТ-КТ [38–42].

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

Критерии диагноза ТН:

- плато или увеличение уровня бета-ХГ в сыворотке крови после удаления ПЗ в 3 последовательных исследованиях в течение 2 нед (1, 7, 14-й дни исследования);
- повышенный уровень ХГ через 6 мес и более после удаления ПЗ;
- гистологическая верификация опухоли (хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная ТО).

Таким образом, самым ранним признаком развития ТО является увеличение сывороточного уровня бета-ХГ при динамическом контроле у пациенток с беременностью в анамнезе. Поэтому всем женщинам с различными нарушениями менструального цикла

и беременностью в анамнезе следует определять сывороточный уровень ХГ. Молодым пациенткам с выявленными метастазами неясной этиологии обязательно следует определять уровень ХГ.

Первичное обследование больных ТО включает: определение сывороточного уровня ХГ, гинекологический осмотр, УЗКТ органов малого таза, рентгенологическое исследование легких. При метастатическом поражении легких дополнительно необходимо выполнить: РКТ головного мозга с контрастированием, УЗКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства; при метастатическом поражении головного мозга — МРТ головного мозга с контрастированием. В случае выявления высокого уровня ХГ при отсутствии визуализируемой опухоли пациентке следует выполнить РКТ легких.

Классификация ТН позволяет оценить распространение опухолевого процесса и риск возникновения резистентности опухоли к стандартной химиотерапии с помощью шкалы прогностических факторов (табл. 1).

Прогноз при ТО у абсолютного большинства больных определяется не только распространением опухоли, но, прежде всего, выбором начальной химиотерапии, которая в настоящее время является стандартной и принята всеми трофобластическими центрами мира [4, 7].

Лечение больных ТО следует проводить в специализированной клинике, располагающей всеми современными возможностями диагностики, а главное — опытом успешного лечения таких больных [9–12, 43–47]. Лечение всегда начинается стандартной химиотерапией 1-й линии, режим которой определяется группой риска возникновения резистентности опухоли по шкале FIGO (2000) (табл. 2).

Пациенткам, получавшим ранее нестандартные режимы химиотерапии, после оценки группы риска следует обязательно начать стандартную химиотерапию.

Кровотечение из опухоли не является противопоказанием к началу химиотерапии, которую необходимо проводить параллельно с интенсивной гемостатической терапией.

Клинический мониторинг в процессе химиотерапии включает в себя: еженедельный контроль сывороточного уровня ХГ (дни 0, 7, 14, 21-й и т.д.); еженедельное исследование клинического анализа крови (дни 0, 7, 14, 21-й и т.д.), биохимических показателей крови (1 раз в 2 нед — дни 0, 14, 28-й и т.д.), исследование функции почек (анализ мочи 1 раз в 2 нед — дни 0, 14, 28-й и т.д.).

Главным критерием эффективности лечения является прогрессивное еженедельное снижение сывороточного уровня ХГ.

Лечение проводится до нормализации уровня ХГ с последующими 3 курсами профилактической химио-

Таблица 1. Классификация ТН (объединенная классификация FIGO и ВОЗ, 2000)

Стадия	Локализация новообразования			
I	Болезнь ограничена маткой			
II	Распространение новообразования за пределы матки, но ограничено половыми органами (придатки, широкая связка матки, влагалище)			
III	Метастазы в легких с поражением половых органов и без него			
IV	Все другие метастазы			
Характеристика	Количество баллов			
	0	1	2	4
Возраст	Менее 40 лет	Более 40 лет	—	—
Исход предшествующей беременности	ПЗ	Аборт	Роды	—
Интервал* (мес)	Менее 4	4–6	7–12	Более 12
Уровень ХГ (МЕ/л)	Менее 10 ^{3**}	10 ³ –10 ⁴	10 ⁴ –10 ⁵	Более 10 ⁵
Наибольшая опухоль, включая опухоль матки (см)	Менее 3	3–5	Более 5	—
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почки	Желудочно-кишечный тракт	Печень, головной мозг
Количество метастазов	—	1–4	5–8	Более 8
Предыдущая химиотерапия	—	—	1 препарат	2 или более цитостатиков

Примечание. * — интервал между окончанием предыдущей беременности и началом химиотерапии; ** — низкий уровень ХГ может быть при ТО на месте плаценты. При сумме баллов 6 и менее — низкий риск развития резистентности опухоли; 7 и более баллов — высокий риск развития резистентности опухоли.

Таблица 2. Стандартная химиотерапия ТО 1-й линии

Низкий риск	Высокий риск
Метотрексат 50 мг внутримышечно (в/м) в 1, 3, 5, 7-й дни Лейковорин 6 мг в/м в 2, 4, 6, 8-й дни, через 30 ч после введения метотрексата Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии*	ЕМА-СО** Этопозид 100 мг/м ² внутривенно (в/в) капельно в 1-й, 2-й дни Дактиномицин 500 мкг в/в в 1-й, 2-й дни Метотрексат 100 мг/м ² в/в струйно, с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м ² в 1-й день Лейковорин 15 мг в/м через 24 ч после введения метотрексата, затем каждые 12 ч — 3 дозы Циклофосфан 600 мг/м ² в/в капельно в 8-й день Винкристин 1 мг/м ² в/в струйно в 8-й день Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии*

Примечание. * — лечение проводится до нормализации уровня ХГ, затем дополнительно 3 профилактических курса в аналогичном режиме; ** — лечение в 1-й, 2-й дни проводится с обязательной гидратацией до 2 л, трансфузией раствора гидрокарбоната натрия и противорвотной терапией.

терапии в аналогичном режиме либо до появления признаков резистентности опухоли.

Резистентность ТО — лекарственная устойчивость опухоли к стандартной химиотерапии 1-й линии. По данным K. D. Bagshawe, G. Bolis, A. Gore, J. Lurain, E. Newlands, J. Plascencia, частота возникновения резистентности составляет 11–24 %, частота излечения больных при резистентности ТО — не более 50–75 %. По данным гинекологического отделения ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (1996–2013 гг.), частота

возникновения резистентности составляет 13 %, частота излечения — 83 %.

Лечение больных при возникновении резистентности опухоли является сложной и до конца не решенной проблемой, особенно для пациенток с высоким риском [48–50].

Наиболее частыми причинами возникновения резистентности ТО являются: неадекватное планирование химиотерапии 1-й линии, нарушение режима стандартной химиотерапии (уменьшение дозы пре-

паратов, увеличение интервалов между курсами, необоснованное сокращение продолжительности химиотерапии), необоснованная смена режимов химиотерапии, отказ от профилактических курсов химиотерапии и в отдельных случаях — биологические особенности опухоли.

Самые ранние критерии резистентности ЗТО — зафиксированное при 3 последовательных исследованиях в течение 10 дней увеличение уровня ХГ во время или по окончании химиотерапии (до 6 мес) или плато/снижение уровня ХГ менее 10 %.

Обследование и лечение больных с резистентностью ТО должно проводиться только в специализированной клинике, имеющей все необходимое современное оборудование для тщательного обследования пациентки (УЗКТ, РКТ, МРТ) и положительный опыт лечения таких больных, так как прогноз определяется эффективностью стандартной химиотерапии 2-й линии [51–56].

В настоящее время значительно сократились показания к хирургическому лечению ЗТО: кровотечение из первичной опухоли или метастаза, угрожающее жизни больной, перфорация опухолью стенки матки, резистентность первичной опухоли (при неэффективности стандартной химиотерапии 1-й и 2-й линии и отсутствии отдаленных метастазов), резистентность метастазов опухоли (при отсутствии первичной опухоли возможно одномоментное удаление всех резистентных очагов).

Оптимальным объемом операции является органосохраняющая гистеротомия с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей у больных репродуктивного возраста и резекция пораженного органа с резистентным метастазом в пределах здоровых тканей (возможно — эндоскопическим путем).

Наиболее прогностически неблагоприятными являются ЗТО с метастазированием в центральную нервную систему. Следует подчеркнуть, что пациентки с церебральными метастазами потенциально излечимы как с помощью одной химиотерапии, так и путем комбинированного лечения (химиотерапия + облучение). Лечение больных с церебральными метастазами должно проводиться только в условиях специализированной онкологической клиники, располагающей

не только всеми современными диагностическими возможностями (РКТ, МРТ, ПЭТ), но и опытом успешного лечения таких больных [57–63].

Значительно сократились и показания к лучевой терапии при ТО. Основное показание — метастазы опухоли в головном мозге. Оптимально — дистанционная гамма-терапия на весь головной мозг (разовая очаговая доза — 2 Гр, суммарная очаговая доза — 30–40 Гр).

В последние годы стало возможным локальное воздействие на метастазы в головном мозге без повреждения здоровой ткани: стереотаксическая лучевая терапия и радиохирurgia (гамма-нож, кибер-нож). Это расширило возможности лечения резистентных метастазов ЗТО в мозге.

Рецидивы болезни встречаются достаточно редко. Частота выявления рецидивов ТО варьирует от 3 до 8 % (у больных с высоким риском резистентности — до 20 %). Все рецидивы диагностируются в сроки от 6 до 36 мес (наиболее часто — от 6 до 18 мес). Частота излечения больных с рецидивами составляет 75 %.

Фертильность пациенток, подвергшихся химиотерапии по поводу трофобластических опухолей

Абсолютное большинство исследователей считают, что возможность деторождения у молодых пациенток сохраняется, число аномальных беременностей при этом не выше, чем в популяции. Данные последних лет свидетельствуют, что безопасным сроком (в отношении аномалий развития) для наступления беременности и вынашивания здорового ребенка является 12 мес от окончания последнего курса химиотерапии. Не выявлено также зависимости между проведенной химиотерапией и последующим бесплодием [64].

В качестве иллюстрации современных возможностей лечения ЗТО приводим данные о лечении больных, проведенном в соответствии с современными принципами в гинекологическом отделении ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (1996–2013).

Общая характеристика больных. Лечение получали 345 больных в возрасте от 14 до 57 лет (средний возраст — 30 лет). Интервал от завершения беременности до манифестации болезни варьировал от 1 до 30 мес,

Таблица 3. Распределение больных по стадиям (FIGO)

Стадия FIGO	I	II	III	IV
Низкий риск резистентности (n = 260)	213 (82 %)	10 (4 %)	37 (14 %)	—
Высокий риск резистентности (n = 85)	21 (25 %)	3 (4 %)	33 (39 %)	28 (32 %)
Всего (n = 345)	234 (68 %)	13 (4 %)	70 (20 %)	28 (8 %)

Таблица 4. Данные морфологического исследования

ПЗ	162 (47 %)
Инвазивный ПЗ	18 (5 %)
Хориокарцинома	52 (15 %)
Эпителиоидная опухоль	9 (3 %)
ТО плацентарного ложа	8 (2 %)
Без верификации	96 (28 %)

в нескольких наблюдениях составлял 4, 7, 10, 12, 14, 15 и 19 лет.

Различным хирургическим вмешательствам до установления диагноза подверглись 56 (16 %) пациенток (36 из них выполнена гистерэктомия). До обращения в РОНЦ 69 (20 %) пациенток получали нестандартную химиотерапию, которая оказалась неэффективной.

Лечение 345 пациенток в нашей клинике начато с химиотерапии стандартными режимами (табл. 3–5). Одной пациентке, ранее получавшей курсы химиоте-

Таблица 5. Результаты лечения больных ЗТО (1996–2013)

Число больных	345	
Излечено	Всего	337 (97,6 %)
	I стадия	234 (100 %)
	II стадия	13 (100 %)
	III стадия	67 (96 %)
	IV стадия	23 (82 %)
Умерли	8 (2,4 %)	
Частота резистентности	42 (12 %)	
Частота гистерэктомии	6 (2 %)	

рапии в другом лечебном учреждении, выполнено только успешное хирургическое удаление резистентных метастазов в легких.

Таким образом, правильная диагностика и проведение современного профессионального лечения в высокоспециализированной клинике позволяет достичь столь высоких результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bagshawe K.D. Trophoblastic tumors: diagnostic methods, epidemiology, clinical features and management. *Gynecol Oncol* 1995;1027–43.
2. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Chorionic tumours. *N Engl J Med* 1996;335(23):1740–8.
3. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Recent advances in gestational trophoblastic disease. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10(1):61–4.
4. Ngan H.Y. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(2):202–5.
5. Shimizu T., Yaegashi N. Gestational trophoblastic tumors and recent clinical information. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002;29(8):1363–70.
6. Sugarman S.M., Kavanagh J.J. Gestational trophoblastic tumors. *Medical Oncology: a comprehensive review* 1993;245–54.
7. Wang Y.X., Zhang X., Guan Y.L. et al. Assessment of staging and prognostic scoring system for malignant trophoblastic neoplasia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2005;40(2): 87–90.
8. Wolf N.G., Lage J.M. Genetic analysis of gestational trophoblastic disease: a review. *Semin Oncol* 1995;22(2): 113–8.
9. Bagshawe K.D. Treatment of high-risk choriocarcinoma. *J Reprod Med* 1984;29(11):813–20.
10. Alifrangis C., Agarwal R., Short D. et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol* 2013;31(2):280–6.
11. Bolis G., Bonazzi C., Landoni F. et al. EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor (GTT). *Gynecol Oncol* 1988;31(3):439–44.
12. Bower M., Newlands E.S., Holden L. et al. EMA/CO for high-risk trophoblastic tumor: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997;15(7):2636–43.
13. DeBaz B.P., Lewis T.J. Imaging of gestational trophoblastic disease. *Semin Oncol* 1995;22(2):130–41.
14. Fisher P.M., Hancock B.W. Gestational trophoblastic diseases and their treatment. *J Oncol Med* 1997;23(1):1–16.
15. Freedman R.S., Tortolero-Luna G., Pandey D.K. et al. Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996;23(2):545–71.
16. Lurain J.R. Gestational trophoblastic tumors. *Semin Surg Oncol* 1990;6(6):347–53.
17. Fu J., Fang F., Xie L. et al. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD007289.
18. Baergen R.N., Rutgers J.L., Young R.H. et al. Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol* 2006;100(3):511–20.
19. Behnamfar F., Mousavi A., Rezapourian P., Zamani A.E. Placental site trophoblastic tumor, report of a case with unusual presentation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(4):505–13.
20. Deng S., Yang X.Y. Diagnosis and therapeutics of placental site trophoblastic tumor. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2002;24(4):418–21.
21. Hyman D.M., Bakios L., Gualtiere G. et al. Placental site trophoblastic tumor: analysis of presentation, treatment, and outcome. *Gynecol Oncol* 2013;129(1):58–62.
22. Kim S.J. Placental site trophoblastic tumour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(6):969–84.
23. Moutte A., Doret M., Hajri T. et al. Placental site and epithelioid trophoblastic tumours: diagnostic pitfalls. *Gynecol Oncol* 2013;128(3):568–72.
24. Rhoton V.A., Wagner J.M., Rutgers J.L. et al. Placental site trophoblastic tumor: human placental lactogen and pregnancy-associated major basic protein as immunohistologic markers. *Hum Pathol* 1998;29(3):280–8.
25. Shen X., Xiang Y., Guo L. et al. Fertility-preserving treatment in young patients with placental site trophoblastic tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(5):869–74.
26. Allison K.H., Love J.E., Garcia R.L. Epithelioid trophoblastic tumor: review of a rare neoplasm of the chorionic-type intermediate trophoblast. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(12):1875–7.
27. Kuo K.T., Chen M.J., Lin M.C. Epithelioid trophoblastic tumor of the broad

- ligament: a case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2004;28(3):405–9.
28. Ohira S., Yamazaki T., Hatano H. et al. Epithelioid trophoblastic tumor metastatic to the vagina: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19(4):381–6.
29. Scott E.M., Smith A.L., Desouki M.M., Olawaiye A.B. Epithelioid trophoblastic tumor: a case report and review of the literature. *Case Rep Obstet Gynecol* 2012;2012:862472.
30. Sung W.J., Shin H.C., Kim M.K., Kim M.J. Epithelioid trophoblastic tumor: clinicopathologic and immunohistochemical analysis of three cases. *Korean J Pathol* 2013;47(1):67–73.
31. Vencken P.M., Ewing P.C., Zweemer R.P. Epithelioid trophoblastic tumour: a case report and review of the literature. *J Clin Pathol* 2006;59(12):1307–8.
32. Tsukamoto N., Iwasaka T., Kashimura Y. et al. Gestational trophoblastic disease in women aged 50 or more. *Gynecol Oncol* 1985;20(1):53–61.
33. Hasanzadeh M., Sharifi N., Esmaili H. et al. Immunohistochemical expression of the proliferative marker Ki67 in hydatidiform moles and its diagnostic value in the progression to gestational trophoblastic neoplasia. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39(2):572–7.
34. Betel C., Atri M., Arenson A.M., Khalifa M. et al. Sonographic diagnosis of gestational trophoblastic disease and comparison with retained products of conception. *Ultrasound Med* 2006;25(8):985–93.
35. Bidzinski M., Lemieszczuk B., Drabik M. The assesment of value of transvaginal ultrasound for monitoring of gestational trophoblastic diseases treatment. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18(6):541–3.
36. Kohorn E.I., McCarthy S.M., Taylor K.J. Nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia: role of ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J Reprod Med Obstet Gynecol* 1998;43(1):14–20.
37. Nikolic B., Lukic R. Choriocarcinoma – post disease ultrasonographic findings. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(4):677–9.
38. Chang T.C., Yen T.C., Li Y.T. et al. The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in gestational trophoblastic tumours: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(2):156–63.
39. Dhillon T., Palmieri C., Sebire N.J. et al. Value of whole body 18FDG-PET to identify the active site of gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2006;51(11):879–87.
40. Lai C.H., Yen T.C., Chang T.C. Positron emission tomography imaging for gynecologic malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(1):37–41.
41. Mapelli P., Mangili G., Picchio M. et al. Role of 18F-FDG PET in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(4):505–13.
42. Sironi S., Picchio M., Mangili G. et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a useful indicator of metastatic gestational trophoblastic tumor: preliminary results in three patients. *Gynecol Oncol* 2003;91(1):226–30.
43. 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.
44. Ghaemmaghami F., Modares M., Arab M. et al. EMA-EP regimen, as firstline multiple agent chemotherapy in high-risk GTT patients (stage II–IV). *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(2):360–5.
45. Lurain J.R., Nejad B., John I. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):618–23.
46. Lybol C., Thomas C.M., Blanken E.A. et al. Comparing cisplatin-based combination chemotherapy with EMA/CO chemotherapy for the treatment of high risk gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Cancer* 2013;49(4):860–7.
47. Lybol C., Westerdijk K., Sweep F.C. et al. Human chorionic gonadotropin (hCG) regression normograms for patients with high-risk gestational trophoblastic neoplasia treated with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine) chemotherapy. *Ann Oncol* 2012;23(11):2903–6.
48. Alazzam M., Tidy J., Osborne R. et al. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD008891.
49. Meshcheryakova L.A., Kozachenko V.P., Meshcheryakov A.A. Chemotherapy in resistant gestational trophoblastic tumor (GTT). *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(1):102.
50. Newlands E.S., Bower M., Holden L. et al. Management of resistant gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med Obstet Gynecol* 1998;43(2):111–8.
51. Alifrangis C., Wilkinson M.J., Stefanou D.C. et al. Role of thoracotomy and metastatectomy in gestational trophoblastic neoplasia: a single center experience. *J Reprod Med* 2012;57(7–8):350–8.
52. Lurain J.R., Singh D.K., Schink J.C., John I. Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2006;51(10):773–6.
53. Pires L.V., Uberti E.M., Fajardo Mdo C. et al. Role of hysterectomy in the management of patients with gestational trophoblastic neoplasia: importance of receiving treatment in reference centers. *J Reprod Med* 2012;57(7–8):359–68.
54. Sablinska B., Kietlinska Z., Zielinski J. Chemotherapy combined with surgery in the treatment of gestational trophoblastic disease (GTD). *Eur J Gynaecol Oncol* 1993;14 Suppl:146–51.
55. Sergent F., Verspyck E., Lemoine J.P., Marpeau L. Place of surgery in the management of gestational trophoblastic tumors. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34(7–8):670.
56. Zhang Y., Xiang Y., Ren T. et al. Study on the indication of surgical resection of pulmonary metastasis of malignant trophoblastic tumor. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2005;40(2):83–6.
57. Cagayan M.S., Lu-Lasala L.R. Management of gestational trophoblastic neoplasia with metastasis to the central nervous system: a 12-year review at the Philippine General Hospital. *J Reprod Med* 2006;51(10):785–92.
58. Evans A.C. Jr., Soper J.T., Clarke-Pearson D.L. et al. Gestational trophoblastic disease metastatic to the central nervous system. *Gynecol Oncol* 1995;59(2):226–30.
59. Neubauer N.L., Latif N., Kalakota K. et al. Brain metastasis in gestational trophoblastic neoplasia: an update. *J Reprod Med* 2012;57(7–8):288–92.
60. Schechter N.R., Mychalczak B., Jones W. et al. Prognosis of patients treated with whole-brain radiation therapy for metastatic gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1998;68(2):183–92.
61. Semple P.L., Denny L., Coughlan M. et al. The role neurosurgery in the treatment of cerebral metastases from choriocarcinoma: a report of two cases. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(1):157–61.
62. Soper J.T., Spillman M., Sampson J.H. et al. High-risk gestational trophoblastic neoplasia with brain metastases: Individualized multidisciplinary therapy in the management of four patients. *Gynecol Oncol* 2007;104(3):691–4.
63. Yang J.J., Xiang Y., Yang X.Y. et al. Evaluation of emergency craniotomy for the treatment of patients with intracranial metastases of choriocarcinoma. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2005;40(5):335–8.
64. Bates M., Everard J., Wall L. et al. Is there a relationship between treatment for infertility and gestational trophoblastic disease? *Hum Reprod* 2004;19(2):365–7.