

**МАСЛЕННИКОВ АЛЕКСАНДР ФЕДОРОВИЧ**

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ**

6.1.3 Онкология, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

**Научные руководитель:**

доктор медицинских наук

**Мещерякова Людмила Александровна**

**Официальные оппоненты:**

**Ульрих Елена Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая научно-исследовательской лабораторией репродуктивных технологий института перинатологии и педиатрии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Леваков Сергей Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «.....» ..... 2021 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru).

Автореферат разослан «.....» ..... 2021 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Кадагидзе Заира Григорьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования и степень ее разработанности

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

ЗТО могут развиваться как во время, так и после завершения беременности, даже спустя годы. ЗТО в 50% наблюдений развиваются после пузырного заноса (ПЗ), в 25% после родов и в 25% наблюдений — после абортов и эктопической беременности [Berkowitz V.J. et al., 1990]. Доказано, что тщательное динамическое наблюдение после удаления ПЗ с еженедельным мониторингом сывороточного уровня бета-хорионического гонадотропина позволяет в ранние сроки распознать начало злокачественной формы заболевания [Hextan Y.S. et al., 2015, Мещерякова Л.А., 2016].

К настоящему времени клинические проявления трофобластической болезни достаточно изучены и описаны в медицинской литературе. В Российской Федерации современный алгоритм диагностики и тактика ведения больных ЗТО разработан в ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России и внедрен в отечественную практику еще 25 лет назад, что позволило достичь 98% выживаемости больных, подвергшихся лечению в нашей клинике, сократив долю гистерэктомии в 10 раз и сохранив большинству больных возможность деторождения в будущем [Мещерякова Л.А., 2005]. Доказано, что своевременная диагностика ЗТО и стандартная химиотерапия, планируемая индивидуально в соответствии с риском резистентности опухоли (по шкале FIGO, 2000), раннее выявление резистентности и лечение таких больных в специализированной клинике, обладающей большим положительным опытом, создает несомненные перспективы быстрого выздоровления пациенток с сохранением им репродуктивной функции [Мещерякова Л.А. и соавт., 2016, 2019].

Несмотря на широкое внедрение практических рекомендаций в клиническую практику регионов РФ, зачастую в нашу клинику обращаются больные ЗТО, диагноз у которых установлен после хирургического вмешательства, чаще всего — после гистерэктомии. Это, как правило, является результатом допущенных клиницистами диагностических и тактических ошибок, частота которых в РФ при данной патологии составляет 36%, и в 49% этим больным выполняется гистерэктомия до начала стандартной химиотерапии [Мещерякова Л.А. и соавт.,

2004, Гасанбекова З.А. 2019]. У второй категории больных постановке правильного диагноза предшествуют различные хирургические вмешательства на других (кроме матки) органах по поводу так называемой «первичной опухоли». Среди них встречаются такие объемы, как нефрэктомия, лобэктомия легкого, спленэктомия, трепанация черепа и другие. Наш предварительный анализ показал: течение болезни и прогноз у пациенток, подвергшихся хирургическим вмешательствам до начала стандартной химиотерапии, хуже в сравнении с пациентками, лечение которых начато стандартной химиотерапией [Мещерякова Л.А. и соавт., 2012].

Существует еще один дискуссионный вопрос. Так, в некоторых зарубежных клиниках рекомендуют выполнять гистрэктомия женщинам с ПЗ старше 45 лет, обосновывая это снижением риска злокачественной трансформации ПЗ в дальнейшем по сравнению с больными после традиционной эвакуации ПЗ [Hextan Y.S. et al., 2015, Sita-Lumsden A. et al., 2012]. Однако наше предварительное исследование демонстрирует негативные последствия для больных при таком подходе: появление метастазов опухоли в малом тазу и легких.

В соответствии с современной концепцией лечение больных ЗТО всегда должно начинаться с химиотерапии, режим которой определяется на основании оценки риска развития резистентности опухоли по шкале факторов прогноза FIGO (2000). Частота достижения полной ремиссии с помощью первой линии стандартной химиотерапии у больных с низким риском составляет 90%, с высоким — до 87% [Мещерякова Л.А. и соавт., 2019, Lurain, J.R. et al., 2011]. Одной из наиболее сложных проблем в настоящее время является лечение больных с резистентностью опухоли к стандартной химиотерапии первой и второй линий (со множественной лекарственной резистентностью). У части больных стандартная химиотерапия не позволяет достичь излечения. Пациентки с высоким риском и резистентностью к двум линиям стандартной химиотерапии нуждаются в индивидуальном подходе в выборе тактики, основанном на большом клиническом опыте и знаниях современного состояния проблемы в мире. Прогноз в этой группе больных наиболее неблагоприятный. В таких наблюдениях зачастую встает вопрос о возможности удаления резистентной опухоли. Изучению места и роли хирургического вмешательства у больных с резистентностью ЗТО активно обсуждается клиницистами ведущих тробластических центров в мире. Тем не менее, крупных исследований, посвященных данной проблеме, нет, так как большинство больных ЗТО излечиваются только с помощью химиотерапии. Очевидно, что своевременное решение о хирургическом удалении резистентной опухоли может дать больной дополнительный шанс к выздоровлению [Doumplis D. A et al., 2007], а запоздалое может ухудшить прогноз [Мещерякова Л.А. и соавт., 2019].

Дискуссионным остается вопрос оптимального объема хирургического вмешательства, хирургического доступа и условий выполнения операций у больных с резистентностью ЗТО. Дискутируется и необходимость удаления «остаточной опухоли» после завершения консолидирующих циклов химиотерапии [Мещерякова Л.А. и соавт., 2019, Kohorn E.I. et al., 2014]. Еще одним важным вопросом является изучение перспектив хирургического лечения при локальных рецидивах ЗТО (как первичной опухоли матки, так и солитарных метастазов). Небольшой мировой опыт четких критериев для выбора этого метода не дает, что требует дальнейшего изучения.

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

### **Цель исследования**

Оценка роли хирургических вмешательств у больных злокачественными трофобластическими опухолями.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности клинического течения болезни в группе пациенток, подвергшихся различным хирургическим вмешательствам до начала стандартной противоопухолевой терапии.
2. Провести анализ результатов хирургического этапа у больных ЗТО, выполненного в период проведения им химиотерапии.
3. Дать оценку роли, места и объема хирургического вмешательства у больных ЗТО в процессе стандартной химиотерапии и после ее завершения.
4. Провести сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных ЗТО в зависимости от наличия хирургического компонента.

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

### **Методы и методология исследования**

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

Диагноз ЗТО всем пациенткам устанавливался в соответствии с рекомендациями ВОЗ и FIGO 2003. Обследование всех пациенток выполнялось в соответствии с разработанными в гинекологическом отделении нашей клиники рекомендациями. Стадирование ЗТО проводилось в соответствии с классификацией FIGO/ WHO, 2003г. и классификацией факторов риска резистентности опухоли. Лечение всех пациенток в нашей клинике начиналось исключительно стандартной химиотерапией, режим которой определялся соответственно группе риска резистентности по шкале FIGO/ WHO, 2003 г. Сывороточный уровень ХГЧ (основной критерий эффективности терапии) контролировался в ходе лечения еженедельно. Лечение продолжалось до нормализации уровня ХГЧ (с проведением трех консолидирующих курсов) либо до установления признаков резистентности опухоли. При наличии резистентности к химиотерапии I линии больным с исходно низким риском повторно выполнялось полное обследование в соответствии с алгоритмом, затем проводился повторный подсчет суммы баллов по шкале и определение новой группы риска. В соответствии с этим планировалась вторая линия химиотерапии. Больным с исходно высоким риском и резистентностью назначалась вторая линия химиотерапии стандартным режимом ЕМА-ЕР.

При выявлении резистентности в процессе лечения режимы химиотерапии менялись, а в некоторых случаях у пациенток возникала стойкая гематологическая токсичность, лимитирующая дальнейшую химиотерапию. У части больных с резистентностью локальной опухоли или ее метастазов хирургическое лечение имело определенный успех; в отдельных наблюдениях при распространенных ЗТО и отсутствии возможности удаления всех опухолевых очагов одномоментно проводилась радиотерапия или радиохирurgia. В эту группу включены 41 пациентка, хирургическое лечение которых проводилось в нашей клинике в процессе стандартного лечения в связи с резистентностью.

Для оценки последствий хирургического вмешательства, выполненного до начала стандартной химиотерапии на течение и прогноз ЗТО, мы разделили всех больных на группы и сравнили результаты лечения. В I группу вошли 75 пациенток, лечение которых было начато с

хирургического этапа и выполнялось в региональных клиниках. Все эти пациентки обратились в нашу клинику в связи с прогрессированием болезни. В группу сравнения вошли 454 пациентки, лечение которых в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России начато стандартно химиотерапией.

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

### **Научная новизна**

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

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

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

### **Теоретическая и практическая значимость**

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

### **Личный вклад**

Автор самостоятельно составил протоколы исследования больных, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1996 по 2019гг, провел сбор и обработку данных, проанализировал полученные результаты и сделал соответствующие выводы. Автор принимал непосредственное участие в лечении больных ЗТО, планировал и проводил стандартную химиотерапию, химиотерапию резистентных опухолей, а также участвовал в хирургическом лечении пациенток с резистентными ЗТО. В результате настоящего исследования автором разработаны научно - обоснованные клинические рекомендации по хирургическому лечению злокачественных трофобластических опухолей.

### **Соответствие паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 6.3.1. Онкология, лучевая терапия

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Хирургические вмешательства у больных ЗТО ассоциированы с ухудшением клинического течения болезни и прогноза.
2. Течение трофобластической болезни и результаты лечения лучше у больных, лечение которых начато стандартной химиотерапией в специализированной клинике.
3. Ведущими причинами высокой частоты гистерэктомии у больных ЗТО до начала стандартного лечения являются ошибки клиницистов региональных клиник, обусловленные редкостью данной патологии и недостаточным уровнем знаний.
4. Основными показаниями к хирургическому лечению при ЗТО является резистентность опухоли и локальный рецидив при наличии определенных условий.
5. Удаление резистентной или рецидивной ЗТО путем резекции пораженного органа в пределах здоровых тканей является оптимальным.

### **Внедрение результатов исследования**

Исходя из результатов проведенного исследования были разработаны и внедрены в практику клинические рекомендации по хирургическому лечению больных ЗТО.

### **Апробация**

Апробация диссертации состоялась 12 марта 2021 года на совместной научной конференции отделения конференции онкологического отделения хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии), онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №4 отдела лекарственного лечения, отделения научно – консультативного НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого ФГБУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России.

### **Публикации**

Материалы диссертационных исследований изложены в 5 научных публикациях, из них 4 статьи опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

### **Объем и структура работы**

Диссертационная работа изложена на 133 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, в том числе 3-х глав с собственными результатами исследования, заключения,

выводов, практическими рекомендациями, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 2 рисунками. Список литературы включает 19 отечественных и 73 зарубежных источника.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

В работе проведен ретроспективный анализ 570 историй болезни пациенток с различными формами ЗТО, проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, за период с 1996 года по 2019 год. Для настоящего исследования отобраны 116 историй болезни пациенток, подвергшихся хирургическим вмешательствам на разных этапах. Из них мы выделили 2 группы больных.

К первой отнесли 75 больных, которым хирургическое лечение было выполнено в других лечебных учреждениях, до обращения пациенток в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и начала стандартной химиотерапии. Основными показаниями к хирургическому вмешательству были следующие: кровотечение из первичного очага или распадающихся метастазов опухоли; перфорация органа опухолью, сопровождающееся внутрибрюшным кровотечением или гемотораксом; выявление мозговых нарушений у пациенток с церебральными метастазами; кишечная непроходимость; обнаружение опухоли в различных органах, легких, печени, головном мозге, почках, селезенке, что было расценено как самостоятельное заболевание пораженного органа.

Для сравнения особенностей клинического течения ЗТО у больных, ранее подвергшихся хирургическим вмешательствам и пациенток, лечение которых начато в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина стандартной химиотерапией, мы изучили некоторые характеристики 454 больных — группы сравнения, лечение которых начато в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина стандартными режимами химиотерапии. К ним относятся возраст больных, результаты морфологического исследования, распределение по стадиям и риску резистентности, а также результаты лечения.

Вторая группа состояла из 41 пациентки, которым операция потребовалась в период проведения стандартной химиотерапии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в качестве дополнительного метода лечения. Для анализа и подсчета результатов разработан кодификатор, включающий 97 параметров.

Статистический анализ материала проводился с использованием программы Microsoft Excel и программы Statistica 10. Достоверность полученных результатов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ : вероятность ошибки менее 5% или точность исследования 95%.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Особенности течения ТБ у пациенток, подвергшихся хирургическим вмешательствам до начала стандартной химиотерапии (1 группа)

В 1 группу вошли 75 пациенток, которым до обращения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и начала стандартного лечения выполнены различные хирургические вмешательства в региональных клиниках РФ. Возраст больных варьировал от 15 до 54 лет (средний возраст составил 35,7 лет).

Основными причинами высокой хирургической активности как среди больных репродуктивного возраста, так и у больных перименопаузального периода, оказались различные диагностические и тактические ошибки клиницистов. Чаше хирургическим вмешательствам подвергались пациентки после ПЗ (28%) и родов (27%).

Длительность анамнеза заболевания варьировала от 1 до 168 месяцев от завершения последней беременности до манифестации клинической картины, составляя в среднем 7 месяцев. В данной группе больных преобладали пациентки с III и IV стадиями болезни и высоким риском резистентности опухоли (Таблица 1). К моменту обращения в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина и постановки диагноза 78% больных имели распространенную болезнь, а 72% больных - отдаленные метастазы опухоли.

**Таблица 1** — Распределение больных по стадиям FIGO (2003)

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

Среди морфологических форм преобладала хориокарцинома 53,3%, а в 12% наблюдений диагностированы редкие ЗТО.

Объемы операций, выполненные до начала стандартной химиотерапии, приведены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, более половины всех больных (56%) еще на диагностическом этапе подверглись гистерэктомии, в большинстве своем — неоправданной, ятрогенной, как результат допущенных клинических ошибок.

**Таблица 2** — Характеристика объёмов хирургических вмешательств

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

Четырем пациенткам выполнены комбинированные операции (аднексэктомия и нефрэктомия, нефрэктомия и резекция печени, резекция легкого и надвлагалищная ампутация матки, тубэктомия с ушиванием перфорации опухолью капсулы печени). Все эти вмешательства также потребовались в связи с допущенными ранее диагностическими ошибками. В 24% наблюдений пациенткам выполнены различные хирургические вмешательства на паренхиматозных органах и головном мозге как следствие диагностических ошибок клиницистов (Таблица 3).

При обследовании в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина установлено, что в этой группе больных размеры первичной опухоли матки варьировали от 0,9 до 7,5 см. Метастазы в легких были выявлены у 54 (72%) пациенток, размеры их варьировали от 0,2 до 9! см. Метастатическое поражение печени диагностировано в 15 (20%) (у каждой пятой пациентки!) наблюдениях, размеры их варьировали от 0,9 до 13,5 см. Метастазы в головном мозге диагностированы у 7 (9,3%) пациенток, размерами от 0,4 до 1,8 см. Метастазы в культе влагалища встречались у 10 (13%) пациенток. Уровень  $\beta$ -ХГЧ при обращении в клинику варьировал в пределах от 33 до 2 800 000 мМЕ/мл.

**Таблица 3** — Показания к операции и объём хирургического вмешательства у больных I группы

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

Каждая третья пациентка дополнительно подвергалась нестандартной химиотерапии и лишь 12% назначались стандартные режимы. Все это привело к прогрессированию болезни и отсрочке адекватного лечения в среднем на 3 месяца.

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

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

У 30% пациенток группы низкого риска при обследовании в нашей клинике обнаружена диссеминированная опухоль, и абсолютное большинство больных группы высокого риска к моменту обращения в нашу клинику имели распространенную болезнь и отдаленные метастазы (Таблица 4).

**Таблица 4** — Локализация метастазов опухоли у больных с высоким риском

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

Лечение всех 27 пациенток I группы с низким риском резистентности в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина начиналось с монокимиотерапии метотрексатом (Таблица 5).

**Таблица 5** — Эффективность химиотерапии у больных с низким риском резистентности

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

Как видно на таблице, 26 (96,3%) из 27 пациенток с низким риском удалось вылечить с помощью химиотерапии первой линии. Благодаря стандартизации лечения в нашей клинике, излечены все 100% больных с низким риском. Длительность наблюдения — от 3 лет до 20 лет.

Группу больных с высоким риском резистентности составили 48 пациенток. Их лечение в нашей клинике начиналось стандартными схемами химиотерапии (Таблица 6).

**Таблица 6** — Эффективность химиотерапии I линии у больных с высоким риском резистентности

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

Из 48 больных с высоким риском 36(75%) излечены при помощи I линии химиотерапии, у 12 (25%) развилась лекарственная резистентность. После перехода на II линию химиотерапии излечено 4 из 12 пациентки: в 3-х наблюдениях — после дополнительного хирургического вмешательства в связи с резистентностью опухоли к двум линиям химиотерапии. В трех наблюдениях у больных развилась множественная лекарственная резистентность. В процессе лечения все пациентки были подвергнуты дополнительным хирургическим вмешательствам или лучевой терапии. В двух из 3-х наблюдений пациенткам в связи с прогрессированием опухоли и метастатическим поражением головного мозга проводилась лучевая терапия без видимого эффекта. Так же применялись поисковые режимы химиотерапии. У 9 пациенток в последствии выявлен рецидив опухоли.

Всего из 48 пациенток первой группы с высоким риском резистентности в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина излечены 41 (85,4%) пациентка, три пациентки с рецидивирующим течением хориокарциномы до сих пор продолжают лечение (от 1 года до 5 лет), четыре пациентки умерли от прогрессирования болезни (Таблица 7).

**Таблица 7** — Результаты лечения больных 1 группы

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

Чтобы дать оценку роли хирургического вмешательства, выполненного до начала стандартной химиотерапии, у больных ЗТО, мы сравнили две группы больных: 1 группа — 75 пациенток с хирургическим вмешательством до начала химиотерапии и 2 группа — 454 пациентки, лечение которых начато в НМИЦ онкологии стандартной химиотерапией.

Возраст больных в группе 2 варьировал от 15 до 54 лет (средний возраст 34 года).

При пересмотре гистологических препаратов в этой группе преобладали пациентки с пузырьным заносом (60%), в 4% наблюдений диагностированы редкие трофобластические опухоли. При анализе оказалось, что в группе сравнения большая часть больных имела I стадию заболевания (66,5%) и низкий риск резистентности (75%).

Чтобы дать оценку роли хирургических вмешательств у больных ЗТО до начала стандартной химиотерапии, сравнили характеристики двух групп больных (Таблица 8).

**Таблица 8** – Сравнительная характеристика двух групп больных ЗТО

Стадия	Основная группа (1) абс. (%) n= 75	Группа сравнения (2) абс. (%) n= 454
I	16 (21,3%)	302 (66,5%)
II	5 (6,7%)	15 (3,3%)
III	28 (37,3%)	126 (27,8%)
IV	26 (34,7%)	11 (2,4%)
Низкий риск	27 (36%)	342 (75%)
Высокий риск	48 (64%)	112 (25%)

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

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

При обращении в нашу клинику всем больным ЗТО начата стандартная химиотерапия в соответствии с риском резистентности опухоли. При резистентности первичной опухоли к двум линиям стандартной химиотерапии 14 (3%) больным выполнена дополнительная гистерэктомия. Всего излечено 98,9% больных группы сравнения, летальность составила 1,1%.

Сравнив общие результаты лечения двух групп больных, мы выявили следующие закономерности (Таблица 9).

**Таблица 9** — Сравнительные результаты лечения двух групп больных

Результат лечения	Основная группа (1) абс. (%), n=75	Группа сравнения (2) абс. (%), n=454
Излечены с помощью химиотерапии I линии	62 (82,7%)	393 (87%)
Частота гистерэктомии	42 (56%)	14 (3%)
Резистентность	13 (17,3%)	61 (13%)
Рецидив опухоли	12 (16%)	22 (4,9%)
Всего излечено	68 (90,7%)	449 (98,9%)
Летальность	4 (5,3%)	5 (1,1%)

Представленные в таблице 9 данные свидетельствуют о худшем течении ЗТО в группе оперированных ранее больных по частоте резистентности ЗТО (на 4,3% выше), по частоте рецидивов болезни (в 3,6 раза выше) и по летальности (в 4,8 раза выше). Полученные различия достоверны,  $p < 0,05$ .

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

В целом в группе сравнения излечено 98,9% больных, в то время как в основной группе — на 8% меньше (90,7%). Еще одной важной особенностью 1 группы является чрезвычайно высокая частота гистерэктомии, лишаящей молодую женщину возможности деторождения. 42 (56%) пациенткам 1 группы выполнена гистерэктомия преимущественно в связи с диагностическими либо тактическими ошибками клиницистов.

Таким образом, можно заключить: хирургическое вмешательство у больных ЗТО до начала стандартной химиотерапии является ятрогенным негативным фактором течения и прогноза ЗТО.

### **Роль хирургического этапа в комбинированном лечении больных ЗТО**

Как сказано выше, в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина лечение 525 из 529 больных ЗТО начиналось стандартной химиотерапией, которая планировалась в соответствии с группой риска резистентности опухоли по шкале FIGO. Исключение составили 4 пациентки, первичное лечение которых в НМИЦ онкологии было хирургическим. В процессе проведения химиотерапии 37 (7%) больным дополнительно потребовалось выполнение различных хирургических вмешательств.

### **Первая группа**

Четыре пациентки с ЗТО, первичное лечение которых в НМИЦ онкологии было хирургическим. Возраст больных варьировал от 26 до 54 лет, составляя в среднем 36 лет.

Средний интервал длительности анамнеза составил 24 месяца. В одном наблюдении ЗТО развилась через 7 лет после завершения беременности.

Уровень ХГЧ исходно варьировал от 23 до 286 мМЕ/мл, (в среднем 94,7 мМЕ/мл). Уровень плацентарного лактогена был определен варьировал от 0,002 до 0,008.

В трех наблюдениях, опухоль располагалась в матке и у одной больной имелись 4 метастаза в легких. Предшествующее лечение проводилось только одной пациентке в региональной клинике в течение 18 месяцев нестандартными режимами. Показаниями к операции у больных с опухолью матки послужило подозрение на ТОПЛ, а у больной с метастазами в легких - резистентность. Двум пациенткам выполнена гистерэктомия, в одном наблюдении резекция долей легких и одной пациентке выполнена органосохраняющая гистерорезекция. В 3-х наблюдениях у больных гистологически была подтверждена ТОПЛ и в одном наблюдении смешанная опухоль ХК + ЭТО. Ремиссии удалось достичь у трех из четырех больных.

Таким образом, выбор хирургического метода в лечении больных первой группы определялся, прежде всего, клиническими данными: низким уровнем маркеров, наличием локальной опухоли и условий для ее адекватного удаления. Результаты морфологического заключения, быстрая нормализация уровней маркеров после операции и отдаленные результаты подтверждают правильность выбранной тактики при наличии редких форм ТБ.

### **Вторая группа**

37 больных, которым в процессе проведения стандартной химиотерапии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина потребовалось выполнение хирургического вмешательства, представляет особый интерес для анализа и формирования практических рекомендаций, поскольку это наиболее клинически сложные наблюдения, потребовавшие принятия неординарных решений. При изучении историй болезни, оперированных в нашей клинике пациенток, мы выделили 3 подгруппы больных в соответствии с показаниями к хирургическому вмешательству у них.

#### **Хирургическое лечение при остаточной трофобластической опухоли**

**Подгруппа 1** включает 4 пациентки, лечение которых проводилось в период с 1996 года по 2000 год — период накопления нового опыта лечения ТБ в соответствии с разработанным протоколом (1996 год). Показанием к хирургическому вмешательству явилось наличие большой (более 3см) остаточной опухоли различной локализации (метастаз во влагалище, метастаз в яичнике, первичная опухоль матки) после достижения маркерной ремиссии и проведения 3-х консолидирующих курсов стандартной химиотерапии и относительно небольшой к тому времени опыт современного лечения, не позволяющий делать долгосрочный

прогноз течения болезни при наличии остаточной трофобластической опухоли. В результате выполненных операций (иссечение опухоли влагалища, овариоэктомия, гистерорезекция и гистерэктомия) при гистологическом исследовании во всех наблюдениях выявлен полный некроз, что доказывает отсутствие необходимости удаления большой остаточной ЗТО при нормальном уровне ХГЧ.

**Подгруппа 2.** В данную подгруппу включены 19 пациенток, у которых показанием к хирургическому лечению явилась резистентность ТО к стандартной химиотерапии. Абсолютное большинство больных данной подгруппы находились в репродуктивном возрасте. В 11 наблюдениях выполнено хирургическое вмешательство в связи с резистентностью первичной опухоли матки и в 8 наблюдениях оперированы пациентки с резистентными метастазами.

### **Хирургическое лечение при резистентности первичной опухоли**

В 10 из 11 наблюдений исходно диагностирована первичная опухоль матки. У одной пациентки установлен распространённый опухолевый процесс с метастазами в легких (III стадия).

У всех больных этой подгруппы развилась резистентность первичной опухоли к стандартным режимам химиотерапии: в большинстве наблюдений (8 из 11) — после двух линий химиотерапии для высокого риска. В 7 из 11 наблюдений выполнена гистерэктомия в связи с большими размерами опухоли, отсутствием возможности выполнения органосохраняющей операции и возрастом больной.

В 4 наблюдениях выполнена органосохраняющая гистерорезекция, иссечение опухоли матки в пределах здоровых тканей; у двух из них в последующем произошли четверо родов естественным путем. Все 4 пациентки после комбинированного лечения с включением органосохраняющей резекции матки здоровы.

У 9(82%) из 11 больных после удаления резистентной первичной опухоли достигнута ремиссия. Среди них 4 пациентки с редкими морфологическими формами ТБ: ЭТО и ТОПЛ. Всем пациенткам операция выполнялась лапаротомным доступом с целью соблюдения абластичности. Дополнительная химиотерапия после операции потребовалась лишь одной из 9 больных. Все 9 пациенток излечены.

В 2 из 11 наблюдений пациенткам выполнена лапароскопическая гистерэктомия в связи с резистентностью первичной опухоли. В обоих наблюдениях отмечен лишь частичный клинический эффект в виде временного снижения уровня ХГЧ, а затем — прогрессирование хориокарциномы, метастазирование в легкие. После проведения третьей линии химиотерапии только одну из двух пациенток удалось вылечить. Результат хирургического вмешательства

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

Таким образом, из 11 больных с резистентной первичной опухолью матки с помощью дополнительного хирургического компонента излечены 10 (91%).

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

### **Хирургическое лечение резистентных метастазов ЗТО**

Таких наблюдений — 8. Все пациентки в нашей клинике на первом этапе лечения подверглись стандартной химиотерапии ЕМА-СО. В связи с резистентностью опухоли проводилась химиотерапия II линии ЕМА-ЕР, третьей линии ТР/ТЕ и другими поисковыми режимами.

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

Всем 6 больным с резистентностью лёгочных метастазов выполнена резекция легкого торакоскопическим доступом (в одном наблюдении дополнительно выполнено удаление метастатически измененного яичника). В 5 из 6 наблюдений после операции зафиксировано снижение уровня ХГЧ до нормы. Одной из 5 пациенток проведена консолидирующая химиотерапия (ЕМА-ЕР). Таким образом, из 6 больных, подвергшихся торакоскопической резекции легкого по поводу резистентности метастазов хориокарциномы, излечены 5 (83%) больных с потенциально плохим прогнозом, что характеризует этот метод как оптимальный.

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

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

### **Хирургическое лечение локальных рецидивов ЗТО**

В группе больных с локальными рецидивами ЗТО возраст варьировал от 31 до 44 лет. Все пациентки в НМИЦ онкологии ранее подверглись стандартной химиотерапии для высокого риска, у всех достигнута полная ремиссия болезни.

В различные сроки после окончания лечения (от 2 месяцев до 3 лет) у больных зафиксирован рост маркера. Далее в 2-х наблюдениях выполнена органосохраняющая гистерорезекция с иссечением опухоли матки в пределах здоровых тканей. У одной из двух больных достигнута полная ремиссия в результате операции. В 3-х наблюдениях с локальным рецидивом ЗТО больным выполнена простая гистерэктомия. Всем трем больным проведена послеоперационная химиотерапия (ЕМА-СО, ЕМА-ЕР). Двое из 3-х больных излечены, одна пациентка в связи с прогрессированием болезни, метастазированием в лёгкие, продолжила химиотерапию. Этой больной потребовалось дополнительно выполнить торакоскопическую резекцию легкого с резистентным метастазом. В настоящее время лечение продолжается. Таким образом, из 5 больных с локальными рецидивами ЗТО в матке после выполнения хирургического этапа и дополнительной химиотерапии у 4-х достигнута полная ремиссия и выздоровление.

### **Хирургическое лечение больных с рецидивами различных локализаций**

В 9 наблюдениях у больных ЗТО диагностированы рецидивы болезни в виде отдаленных метастазов опухоли. Все пациентки ранее имели высокий риск резистентности и распространенный опухолевый процесс, подверглись первичному стандартному лечению в НМИЦ онкологии. У всех достигнута полная ремиссия.

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

Одной больной по поводу рецидива ЗТО при наличии двух локализаций опухоли (печень, легкое) лечение рецидива ЗТО на первом этапе было лекарственным (ЕМА-СО, ЕМА-ЕР). В связи с плато ХГЧ выполнена симультанная операция: торакоскопическая резекция доли легкого и лапароскопическая резекция метастаза в печени, достигнута полная ремиссия.

У 8 больных диагностированы рецидивы опухоли в виде солитарных метастазов в легком размерами от 2 до 3 см. Всем больным на первом этапе выполнена торакоскопическая резекция легкого, у всех отмечено снижение и нормализация уровня ХГЧ после операции. Химиотерапия больным не проводилась. В результате из 9 больных с рецидивами ЗТО в виде отдалённых метастазов с помощью дополнительного хирургического вмешательства удалось вылечить 7 (78%). Время наблюдения составило от 4 до 15 лет. Анализ показал: успешным оказалось лечение рецидивов у больных с наличием локального метастатического поражения (одного или двух органов), позволяющего выполнить одномоментное удаление всех

рецидивных очагов опухоли, невысокий уровень ХГЧ (в пределах 100 мМЕ/мл) и резервы химиотерапии (в том числе и поисковых) режимов. Как показало проведенное исследование, хирургический этап является чрезвычайно важным в лечении больных с резистентными формами ЗТО и рецидивами.

**Таблица 13** — Роль хирургических вмешательств в комбинированном лечении больных злокачественными трофобластическими опухолями

Этап лечения		Результат	
		излечено	летальный
Самостоятельный метод лечения n=4	первичная опухоль	2 (67%)	1 (33%)*
	метастазы	1 (100%)	—
	всего	3 (75%)	1 (25%)*
Резистентность ЗТО n=19	первичная опухоль, n=11	10 (91%)	1 (9%)
	метастазы, n=8	5 (63%)	3 (37%)
	всего	15 (79%)	4 (21%)
Рецидивы ЗТО n=14	первичная опухоль	4 (80%)	1 (20%)
	метастазы	7 (78%)	2 (22%)*
	всего	11 (79%)	3 (21%)
Остаточная опухоль n=4	первичная опухоль	3 (100%)	—
	метастазы	1 (100%)	—
ВСЕГО n=41	первичная опухоль	20 (91%)	2 (9%)
	метастазы	14 (74%)	5 (26%)
	ВСЕГО	34 (83%)	7 (17%)*
* — 1 пациентке спустя 3 года после первичной операции выполнена резекция легкого по поводу рецидива, позже — прогрессирование, летальный исход			

Из таблицы 13 видно, что с помощью дополнительного хирургического вмешательства в нашей клинике излечено 34 (83%) пациентки: 20 из них — с первичной опухолью (резистентность, рецидив) и 14 — с метастатическим поражением легких и других органов резистентной или рецидивной опухолью. У всех этих больных прогноз расценивался, как крайне неблагоприятный в связи с особенностями течения болезни. Решение о

хирургическом лечении для 83% пациенток данной группы оказалось жизненно важным, позволило достичь полной ремиссии и выздоровления.

## ВЫВОДЫ

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

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

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

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

5. Оптимальным объемом операции при резистентности ЗТО или локальном рецидиве опухоли (как первичной, так и метастатической) является удаление опухоли путем резекции пораженного органа в пределах здоровых тканей. Излечено 83% больных после органосохраняющей резекции доли легкого (печени) и 100% больных после органосохраняющей гистерорезекции, что позволило 2 пациенткам впоследствии родить 4 здоровых детей.

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

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

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

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

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

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

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

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

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

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Масленников, А.Ф.** 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 // Современная онкология. — 2020. —Т. 22, № 1. —С. 10-15.

2. Мещерякова, Л.А. Опыт лечения рецидивов злокачественных трофобластических опухолей / Л.А. Мещерякова, А.С. Жарова, **А.Ф. Масленников**, В.В. Кузнецов, М.А. Чекалова, И.Г. Комаров, И.Ю. Давыдова, Г.В. Молчанов, Н.М. Гиголаева, А.А. Мещеряков // Российский онкологический журнал. — 2020. — Т. 25, № 1. — С. 9-16.

3. Мещерякова, Л.А. Позитронная эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией, в топической диагностике резистентных очагов трофобластической опухоли / Л.А. Мещерякова, **А.Ф. Масленников**, Н.А. Мещерякова, А.И. Пронин, М.А. Чекалова, И.Г. Комаров // Российский онкологический журнал. — 2019. — Т. 24, № 3-6. — С. 89-95.

4. Мамедли, С.Н. Эпителиоидная трофобластическая опухоль матки: возможности современной диагностики, определяющей эффективную стратегию лечения / С.Н. Мамедли, М.А. Чекалова, Л.А. Мещерякова, **А.Ф. Масленников**, Н.А. Мещерякова, А.И. Карселадзе, В.В. Кузнецов // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2019. — Т.15, №3 — С. 64-68.