

ГУ Российский
онкологический научный
центр им. Н.Н.Блохина
РАМН, Москва

СТАНДАРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Л.А.Мещерякова

*Современное знание
проблемы и опыт играют
решающую роль в
достижении высоких
результатов в лечении
трофобластической
болезни. Примером может
служить Великобритания,
где существуют три
трофобластических
центра, в двух из них
обследуют и наблюдают
больных и лишь в одном
разрешено проводить
химиотерапию.
Это позволяет добиться
98% излечения пациенток.
Цена «экспериментов» и
неотъемлемости – жизнь
больной*

Понятие “трофобластическая болезнь” (ТБ) обобщает группу взаимосвязанных форм патологических состояний трофобласта: полный и частичный пузырный занос, инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль. Патологическая трансформация трофобласта возможна как во время беременности, так и после её завершения. Трофобластические опухоли (ТО) (трофобластические неоплазии «ТН») – злокачественные опухоли, происходящие из эмбриональных трофобластических тканей, являются полуаллотрансплантатами у больных. ТО составляют 1% от всех злокачественных новообразований женских половых органов, поражая женщин преимущественно репродуктивного возраста. Это уникальные опухоли человека, характеризующиеся высокой злокачественностью, быстрым распространенным метастазированием и при этом - высокой частотой излечения с помощью противоопухолевой лекарственной терапии даже при наличии отдаленных метастазов. Несмотря на то, что сегодня большинство пациенток излечиваются с помощью химиотерапии и резекции опухоли, у части больных развивается множественная лекарственная устойчивость к противоопухолевой терапии, дальнейшее метастазирование, приводящие к гибели больных.

Клинические проявления трофобластической болезни к настоящему времени хорошо изучены. Широкое внедрение современных методов диагностики (определение сывороточного уровня бета – ХГ, УЗКТ, иммуногистохимическое исследование, РКТ, МРТ) значительно улучшило возможности раннего выявления болезни и точной оценки распространения опухолевого процесса. Несмотря на это, тщательное исследование морфологического материала, полученного при диагностическом выскабливании, биопсии опухолевых очагов, в результате операционных «находок», иммуногистохимическое исследование тканей являются важной и неотъемлемой частью правильного диагноза, а значит – выбора тактики лечения (Tasci Y. et al., 2005).

Гистологическая форма трофобластической опухоли имеет не только важное прогностическое значение, но и определяет тактику лечения в отдельных наблюдениях.

Гистологическая классификация трофобластических неоплазий, 2000 г.

- | | |
|---|----------|
| 1. Пузырный занос | (9100/0) |
| а) Полный пузырный занос | |
| б) Частичный пузырный занос | (9103/0) |
| 2. Инвазивный пузырный занос | (9100/1) |
| 3. Хориокарцинома | (9100/3) |
| 4. Трофобластическая опухоль плацентарного ложа | (9104/1) |
| 5. Эпителиоидная трофобластическая опухоль | (9105/3) |

Наиболее часто встречаемой формой трофобластической болезни является полный пузырный занос. Частичный пузырный занос развивается в 10 раз реже полного пузырного заноса. По данным межрегионального центра в Шеффилде, Великобритания, (зарегистрировано около 6000 наблюдений с 1973 года) соотношение между различными формами трофобластических опухолей составило: полный пузырный занос – 72,2%, частичный пузырный занос – 5%, хориокарцинома –

17,5%, другие формы – 5,3% (Newlands E.S. et al., 1995; Tsukamoto N. et al., 1985).

Лечение полного и частичного пузырных заносов

Пузырный занос (ПЗ) преобладает среди опухолей трофобласта (1:1000 беременностей), является результатом генетических нарушений. ПЗ локализуется в матке (реже – в маточной трубе), чаще возникает у юных и пожилых беременных, в низкой социально-экономической среде. Пузырный занос не обладает инвазивным ростом, не метастазирует. Частота излечения – 100%. Поскольку чаще всего ПЗ предшествует злокачественной трофобластической опухоли (ЗТО), несколько слов следует сказать о тактике ведения больных при пузырном заносе (Kerkmeijer L. et al., 2006; Niemann I. et al., 2006; Wielsma S. et al., 2006).

Тактика врача при пузырном заносе:

- вакуум-эвакуация пузырного заноса с контрольным острым кюретажем;
- гистологическое исследование материала;
- пациентки с резус-отрицательной кровью и частичным пузырным заносом должны получить анти-резус иммуноглобулин;
- в последующем – тщательный мониторинг в течение 1 года.

Мониторинг после удаления пузырного заноса:

- еженедельное исследование сывороточного уровня бета – ХГ до получения 3-х последовательных отрицательных результатов, затем – ежемесячно – до 6 месяцев, далее 1 раз в 2 месяца – следующие 6 месяцев;
- УЗКТ органов малого таза – через 2 недели после эвакуации ПЗ, далее – ежемесячно до нормализации уровня ХГ;
- рентгенограмма легких после эвакуации ПЗ, далее – через 4 и 8 недель при динамическом снижении ХГ;
- обязательное ведение пациенткой менограммы не менее 3 лет после ПЗ.

Особенности динамики уровня ХГ после удаления ПЗ. В норме уровень бета-ХГ нормализуется через 4–8 недель после эвакуации ПЗ. Повышенный уровень ХГ после 8 недель 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 недель только при постоянном снижении уровня ХГ.

Химиотерапия после удаления пузырного заноса при постоянном снижении уровня ХГ до нормальной величины не проводится. Исключение: пациентки, у которых невозможен мониторинг после удаления ПЗ. Рекомендуется: химиотерапия в стандартном режиме метотрексат, лейковорин (табл. 1), 3 курса с последующим обследованием.

Контрацепция и прогноз. Контрацепция рекомендуется в течение 1 года после нормализации уровня ХГ, предпочтительнее – оральными контрацептивами. Излече-

ние после удаления ПЗ наступает в 80% наблюдений, в 20% возможно развитие злокачественной трофобластической опухоли.

Злокачественные трофобластические опухоли

К злокачественным трофобластическим опухолям (ЗТО) относятся инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль.

Развитие злокачественной трофобластической опухоли в 50% обусловлено опухолевой трансформацией после пузырного заноса (20% после полного ПЗ, 3%-5% после частичного ПЗ), в 25% - после нормальной беременности и родов, в 25% - после аборта и эктопической беременности. С увеличением числа беременностей риск развития ЗТО возрастает (Flam F. et al., 1992; Horn L., Bilek K., 1997; Semer D. et al. 1995; Wielsma S. et al., 2006).

В 2000 году приняты современные критерии диагноза «трофобластических новообразований».

Критерии диагноза *трофобластическое новообразование* (рекомендации FIGO, 2000г.):

- плато или увеличение уровня бета-ХГ в сыворотке крови после удаления ПЗ в 3-х последовательных исследованиях в течение 2-х недель (1, 7, 14 дни исследования);
- повышенный уровень ХГ через 6 и более месяцев после удаления ПЗ
- гистологическая верификация опухоли.

Таким образом, самым ранним признаком развития трофобластической опухоли является увеличение сывороточного уровня бета-ХГ при динамическом контроле у пациенток с беременностью в анамнезе. Всем женщинам с различными нарушениями менструального цикла и беременностью в анамнезе следует определять сывороточный уровень ХГ. Молодым пациенткам с выявленными метастазами неясной этиологии необходимо исследовать сывороточный уровень ХГ.

Для диагностики метастазов трофобластической опухоли в 2000 году FIGO совместно с ВОЗ были рекомендованы следующие методы:

1. Рентгенологическое исследование органов грудной полости является адекватным для стадирования болезни и планирования лечения. Может использоваться и рентгеновская компьютерная томография легких.
2. Метастазы в печени (и других органах брюшной полости и забрюшинного пространства) диагностируются с помощью рентгеновской компьютерной томографии или УЗКТ.
3. Диагностика церебральных метастазов осуществляется с помощью магнитнорезонансной томографии или рентгеновской компьютерной томографии.

План первичного обследования больных ЗТО:

- определение сывороточного уровня ХГ
- гинекологический осмотр
- УЗКТ органов малого таза
- рентгенологическое исследование легких

При метастатическом поражении легких дополнительно:

- РКТ головного мозга с контрастированием
- УЗКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства

При метастатическом поражении головного мозга:

- МРТ головного мозга с контрастированием

При высоком уровне ХГ и отсутствии визуализируемой опухоли:

- РКТ легких

Новая классификация трофобластических новообразований объединяет стадирование опухолевого процесса и шкалу факторов прогноза риска возникновения резистентности опухоли.

Эффективность химиотерапии злокачественных трофобластических опухолей

Историю лечения трофобластических опухолей можно считать золотыми страницами в лекарственной терапии злокачественных опухолей. В 1956 году M.Li с соавт., впервые излечив 3 пациенток с метастазами хориокарциномы в легких с помощью метотрексата, открыли новую эпоху в лечении трофобластических опухолей. В 1961 году изучение трофобластических опухолей в СССР возглавил Всесоюзный онкологический научный центр АМН

СССР. В отделении гинекологии, возглавляемом проф. Л.А.Новиковой, наряду с изучением клинической картины болезни и проведением традиционного для того времени хирургического лечения и лучевой терапии впервые активно внедряется противоопухолевая лекарственная терапия. В 1973-75 гг. в Великобритании открылись 3 трофобластических центра, где начата системная регистрация и лечение всех больных ТБ в зависимости от факторов риска резистентности опухоли (шкала ВОЗ). Больные с низким риском получали монокимиотерапию метотрексатом или дактиномицином, больные с умеренным риском – комбинированную химиотерапию МАС, СНАМОСА; с высоким риском – режим ЕМА-СО (Bagshawe K.D., 2006). Это значительно улучшило выживаемость больных ТН и дало начало открытию трофобластических центров в разных странах мира, систематизации клинических данных, дальнейшему изучению особенностей ТБ, проведению сравнительного анализа. Разработка и внедрение новых режимов химиотерапии, стандартизация лечения стали вытеснять хирургические вмешательства (гистерэктомию), что позволило не только улучшить выживаемость больных, но и сохранить большинству молодых женщин репродуктивную функцию (Soper J.T., 2006; Ngan S., 2007).

В настоящее время лечение трофобластических неоплазий стандартизовано. Более чем 30-летний мировой опыт планирования химиотерапии в зависимости от групп

Таблица 1

Эффективность различных режимов монокимиотерапии I линии при низком риске развития резистентности опухолей

Автор, год публикации	Количество больных	Режим химиотерапии	Эффективность (%)
Osathnondh R. et al., 1975	31	дактиномицин, 5 дней	94%
Petrilli E.S. et al., 1980	13	дактиномицин, однократно	77%
Twiggs L.B. et al., 1982	12	дактиномицин, однократно	100%
Petrilli E.S. et al., 1987	31	дактиномицин, однократно	94%
Schlaerth J.B. et al., 1984	28	дактиномицин, однократно	91%
Kohorn E.I., 1996	61	дактиномицин, 5 дней;	88,4%
	34	дактиномицин, однократно	77,8%
Homesley H.D. et al., 1990	63	метотрексат, еженедельно 50мг/м ²	81%
Berkowitz R.S. et al., 1990	32	метотрексат 300мг/м ² , инфузия, лейковорин	68,7%
Eliit L. et al., 1994	65	метотрексат, 1000мг/м ² , инфузия, лейковорин	86%
Bagshawe K.D. et al., 1989	348	метотрексат, лейковорин	76%
Berkowitz R.S. et al., 1986	163	метотрексат, лейковорин	90,2%
Smith E.B. et al., 1982	33	метотрексат, 5 дней	71,8%
Wong L.C. et al., 1985	68	метотрексат, лейковорин	76,5%
Gleeson N.C. et al., 1993	43	метотрексат 40мг/м ² , еженедельно	72,5%
	57	метотрексат, лейковорин	75%
Lurain J.R. et al., 1995	253	метотрексат, 5 дней	90%
Placcencia J.L. et al., 1995	18	метотрексат, лейковорин	100%
Roberts J.P. et al., 1996	81	метотрексат, 5 дней	67,4%
Matsui et al., 1997	73	этопозид, каждые 10-14 дней	92%
McNeich et al., 2002	485	метотрексат, лейковорин	66,8%
Khan F. et al., 2003	250	метотрексат, лейковорин	72%
Abrudo R.A., 2007	42	метотрексат, лейковорин	69%
	42	дактиномицин, 5 дней метотрексат,	61,4%
	24	дактиномицин*	79,1%
Tonanont M. et al., 2006	94	метотрексат, лейковорин	68%
Chen Y.X. et al., 2005	51	метотрексат, 5 дней	68,6%

* - у 63% больных отмечены клинически значимые побочные эффекты

Таблица 2
Эффективность комбинированной химиотерапии I линии у больных с умеренным и высоким риском развития резистентности опухоли

Автор, год	Режим химиотерапии	Эффективность
Bagshawe K.D., 1984	MAC (метотрексат, дактиномицин, хлорамбуцил или циклофосфан)	78%
Weed J.J. et al., 1982	MAC	63%
Lurain J.R. et al., 1995	MAC	80%
Bagshawe K.D., 1976	MAC	50%
Curry S.L. et al., 1989	MAC	76%
Bagshawe K.D., 1984	EMA-CO (этопозид, дактиномицин, метотрексат, винкристин, циклофосфан, лейковорин)	83%
Newlands E.S. et al., 1991	EMA-CO	79%
Bolis G. et al., 1988	EMA-CO	76%
Berkowitz R.S. et al., 1984	EMA-CO	100%
Berkowitz R.S. et al., 1984	CHAMOCA(гидроксимочевина, дактиномицин, метотрексат, лейковорин, винкристин, циклофосфан, доксорубин)	71%
Hansen L.A. et al., 1984	CHAMOCA	68%
Begent R.H. et al., 1982	CHAMOCA	60%
Bagshawe K.D., 1984	CHAMOCA	82%
Curry S.L. et al., 1989	CHAMOCA	70%
Ballon S.C. et al., 1977	PVB (цисплатин, винбластин, блеомицин)	60%
Bagshawe K.D., 1984	PVB	72%
Sugarman S.M. et al., 1993	EHMMAC (этопозид, гидроксимочевина, дактиномицин, метотрексат, винкристин)	80%
Newlands E.S. et al., 1998	EMA-CO	86,2%
Lorigan et al., 1994	EMA	63%
Soto et al., 1997	EMA	67%
Matsui et al., 2000	EMA	74,4%
Houwen C. et al., 2004	EMA-CO	86%
Escobar P.F. et al., 2003	EMA-CO	92%
El-Lamie I.K. et al., 2006	EMA-CO	71%
Turan T. et al., 2006	EMA-CO	81%
Lu W.G. et al., 2007	EMA-CO	77,8%
Kim S.J. et al., 2007	EMA-CO	71%
Mao Y. et al., 2007	EMA-CO	66,7%
Lurain J.R. et al., 2006	EMA-CO	66,7%

Таблица 3
Классификация трофобластических новообразований FIGO 2000 (объединенная классификация FIGO и ВОЗ, 2000 г.)

Стадия	Локализация новообразования			
	Количество баллов			
	0	1	2	4
I	Болезнь ограничена маткой			
II	Распространение новообразования за пределы матки, но ограничено половыми органами (придатки, широкая связка матки, влагалище)			
III	Метаастазы в легких с или без поражения половых органов			
IV	Все другие метастазы			
Возраст (в годах)	не больше 40 лет	больше 40 лет		
Исход предшествующей беременности	пузырный занос	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, почка	жкт	печень головной мозг
Количество метастазов		1-4	5-8	более 8
Предыдущая химиотерапия	-	-	1 препарат	два или более цитостатиков

* интервал между окончанием предыдущей беременности и началом химиотерапии;

** низкий уровень ХГ может быть при трофобластической опухоли на месте плаценты.

Сумма баллов 6 и менее соответствует низкому риску развития резистентности опухоли, 7 и более баллов – высокому.

пы риска возникновения резистентности опухоли у больных ТН показал превосходные результаты: высокую эффективность терапии I линии, позволяющую достичь высокой выживаемости больных (100% - с низким риском и 90% и более больных с высоким риском).

Сравнительные данные об эффективности монокимioterпии I линии у больных с низким риском развития резистентности представлены в табл 1.

Сравнительные данные эффективности химиотерапии I линии у больных с умеренным и высоким риском развития резистентности представлены в табл. 2.

Высокая эффективность стандартных режимов химиотерапии I линии позволяет излечить большинство больных без дополнительных методов. К сожалению, часть больных не может быть излечена только при проведении химиотерапии I линии в связи с возникновением у них лекарственной устойчивости опухоли. Существующие стандартные режимы химиотерапии II линии (для лечения больных с резистентной ТО) сегодня позволяют достичь полного излечения пациенток с низким риском резистентности. Но, несмотря на то, что большинство больных из группы высокого риска при возникновении резистентности опухоли излечиваются с помощью стандартной химиотерапии II линии, у части из них не наступает ремиссия. Эти пациентки имеют наиболее неблагоприятный прогноз и высокую летальность. Поэтому основной проблемой клиницистов является разработка новых высокоэффективных и менее токсичных режимов химиотерапии резистентной опухоли, поиск путей снижения частоты резистентности ТН, основанных на изучении молекулярно-биологических особенностей ТО и стандартизации лечения ТО (Shih I.M, 2007).

В настоящее время ГУ РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН является ведущей клиникой России по лечению трофобластических опухолей. В 1996 году в отделении гинекологии ГУ РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН принципиально пересмотрена тактика обследования и лечения больных ТН в соответствии с мировыми стандартами. Более чем 12-летний опыт современного ведения больных ТБ показал возможность значительно улучшить результаты лечения прежних лет. Так, внедрение в клиническую практику современных режимов химиотерапии впервые позволило достичь 100% излечения больных с низким риском резистентности I – III стадией болезни только с помощью лекарственной терапии (в ретроспективной группе с 1982г. по март 1996г. выживаемость - 91%, частота резистентности 34%, гистерэктомии - 45%) и 92% выживаемости больных с высоким риском резистентности ТО (в группе сравнения выживаемость составила 55%, частота резистентности - 62%). В результате стандартизации лечения на 20,4% возросло число излеченных больных, сократилась частота развития резистентности опухоли в 3 раза (с 45,3 до 14,7%), летальность – в 8 раз, а частота гистерэктомии у молодых женщин – в 10 раз (с 32 до 3%). Средняя продолжительность лечения сократилась в 2-2,5 раза. Впервые в истории отечественной онкологии излечено 97% больных ТО

с сохранением молодым женщинам репродуктивной функции (Мещерякова Л.А., 2005).

К сожалению, до сих пор имеет место поздняя диагностика болезни; по-прежнему распространена гистерэктомия в лечении пациенток ТО, но самое прогностически неблагоприятное - это неадекватная химиотерапия с применением устаревших режимов. Все это способствует ухудшению течения болезни, развитию резистентности опухоли и гибели молодых, потенциально излечимых, женщин (Мещерякова Л.А. и соавт., 2004).

Планирование лечения больных ЗТО

Лечение больных ТО следует проводить в специализированной клинике, располагающей всеми современными возможностями диагностики, а главное – опытом успешного лечения таких больных.

Прогноз при трофобластических опухолях у абсолютного большинства больных определяется выбором начальной химиотерапии, которая в настоящее время является стандартной и принята всеми трофобластическими центрами мира.

Основным методом лечения больных ЗТО в настоящее время является противоопухолевая лекарственная терапия. Адекватная химиотерапия позволяет достичь полного выздоровления абсолютного большинства больных без применения дополнительных методов лечения. Успех химиотерапии определяется соблюдением ряда важных условий:

- лечение больных ТО следует проводить в специализированной клинике, располагающей всеми современными возможностями диагностики, а главное – опытом успешного лечения таких больных;
- лечение всегда начинается стандартной химиотерапией I линии, режим которой определяется группой риска возникновения резистентности опухоли по шкале FIGO, 2000г (табл. 3);
- пациенткам, получавшим ранее нестандартные режимы химиотерапии, после оценки группы риска следует обязательно начать;
- кровотечение из опухоли не является противопоказанием к началу химиотерапии, которую необходимо проводить одновременно с интенсивной гемостатической терапией.

Далее представлены современные стандартные режимы химиотерапии трофобластических опухолей.

Клинический мониторинг в процессе химиотерапии:

- оценка динамики опухолевого процесса – еженедельный контроль сыровоточного уровня ХГ (дни 0, 7, 14, 21 и т.д.);
- оценка состояния гемопозеза – еженедельное исследование клинического анализа крови (дни 0, 7, 14, 21 и т.д.);
- оценка биохимических показателей крови (1 раз в 2 недели – дни 0, 14, 28 и т.д.);
- исследование функции почек (анализ мочи – 1 раз в 2 недели - дни 0, 14, 28 и т.д.).

Дополнительные исследования при эффективном лечении (УЗКТ, рентгенологическое исследование и др.) выполняются только по показаниям.

Стандартная химиотерапия I линии ЗТО

Низкий риск	Высокий риск
МТХ/ФА Метотрексат 50 мг в/м в 1,3,5,7 дни Лейковорин 6 мг в/м в 2,4,6,8 дни, через 30 часов от введения метотрексата Повторение курсов с 15-го дня х/т* <u>Альтернативный режим:</u> Дактиномицин – 500мкг в/в в 1-5 дни Повторение курсов с 15 дня х/т*	ЕМА-СО** Этопозид 100 мг/м ² в/в кап. в 1,2 дни Дактиномицин 500 мкг в/в в 1,2 дни Метотрексат 100 мг/м ² в/в струйно, с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м ² , в 1 день Лейковорин 15 мг в/м через 24 часа от введения метотрексата, затем – каждые 12 часов – всего - 4 дозы Циклофосфан 600 мг/м ² в/в в 8 день Винкристин 1 мг/м ² в/в струйно в 8 день Повторение курсов с 15 дня химиотерапии*

*лечение проводится до нормализации уровня ХГ, затем – дополнительно – 3 профилактических курса в аналогичном режиме.

**лечение в 1-2 дни проводится с обязательной гидратацией до 2-х литров, трансфузией раствора гидрокарбоната натрия и противорвотной терапией.

Контроль эффективности и продолжительность химиотерапии:

- эффективное лечение соответствует прогрессивному еженедельному снижению сывороточного уровня ХГ;
- лечение проводится до нормализации уровня ХГ с последующими обязательными 3 курсами консолидирующей (профилактической) химиотерапии в аналогичном режиме либо до появления признаков резистентности опухоли.

Хирургическое лечение ЗТО

Высокая эффективность современных стандартных режимов химиотерапии позволяет достичь полного излечения абсолютного большинства больных ЗТО только с помощью лекарственной терапии. Долгое время вопрос о роли хирургического вмешательства в лечении ТО дискутировался клиницистами: приводились как положительные, так и отрицательные последствия гистерэктомии в комбинированном лечении больных. Единогласны лишь мнения специалистов о важности хирургического удаления резистентных очагов опухоли: своевременное и адекватное удаление первичной или метастатической опухоли нередко приводит к полной ремиссии у больных с крайне неблагоприятным прогнозом. (Jones W., 1996; Lehman E. et al., 1994; Шалекенов К. К., 1990; Tomoda Y. et al., 1992; Jones W. et al., 1996; Sugarman S. M. et al., 1993; Sablinska B. et al., 1993; Suzuka K. et al., 2001; Newlands E. et al., 1991; Мещерякова Л.А. и соавт., 2003; Lurain J.R. et al., 2006; Doumplies D. et al., 2007).

В последнее время во многих тробластических центрах мира выполняются «экономные» операции – гистеротомии как альтернатива гистерэктомии у молодых пациенток. Успешные органосохраняющие операции позволяют излечить больных с резистентной опухолью матки, сохранив им репродуктивную функцию (Xiyu Y., 2002; Bower M. и соавт., 1997; Lurain J.R. et al., 2006; Tjalma W.A. et al., 2006; Behtash N. et al., 2006; Rojas-Espaillet L. et al., 2007; Мещерякова Л.А. и соавт., 2003).

Удаление резистентных метастазов ТО (особенно - легочных) в отдельных наблюдениях позволяет достичь ремиссии в группе больных с крайне неблагоприятным прогнозом. При этом широко выполняются видеоторакоскопические операции, позволяющие эффективно ре-

зецировать метастатические очаги и значительно сократить время послеоперационной реабилитации больной.

Одной из проблем в лечении ТО является кровотечение из опухоли матки или метастазов больших размеров. В прежние годы маточное кровотечение при ТБ, как правило, заканчивалось гистерэктомией. В настоящее время активно внедряется в клинику т.н. «неинвазивная хирургия» - тазовая эмболизация как альтернатива гистерэктомии (Carlini L. et al., 2006; Tse K.Y. et al., 2007).

В настоящее время лишь незначительная часть больных нуждается в дополнительном хирургическом лечении.

Таким образом, можно выделить следующие показания к хирургическому лечению:

- кровотечение из первичной опухоли или метастаза, угрожающее жизни больной;
- перфорация опухолью стенки матки;
- резистентность первичной опухоли (при неэффективности стандартной химиотерапии I и II линии и отсутствии отдаленных метастазов);
- резистентность метастазов опухоли (при отсутствии первичной опухоли и возможности одномоментного удаления всех резистентных очагов);
- тробластическая опухоль плацентарного ложа.

Успешное хирургическое лечение обусловлено соблюдением ряда важных моментов:

- хирургическое лечение должно выполняться в специализированной онкологической клинике;
- пациентка должна быть тщательно обследована, включая МРТ головного мозга (при диссеминированной опухоли);
- в день операции следует определить уровень ХГ (в последующем – еженедельно);
- в послеоперационном периоде не позднее 7 суток необходимо решить вопрос о проведении химиотерапии (с учетом уровня ХГ и данных контрольного обследования).

В настоящее время оптимальным объемом операции принято считать:

- органосохраняющую гистеротомию с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей у больных репродуктивного возраста;
- простую гистерэктомию у больных старше 50 лет;
- резекцию пораженного органа с резистентным ме-

тастазом в пределах здоровых тканей (возможно – эндоскопическим путем).

Лечение больных с метастазами в головном мозге

Одной из наиболее сложных проблем для врачей является лечение больных с церебральными метастазами. Метастазирование ТО в головной мозг является самым неблагоприятным прогностическим фактором, причем метастазирование в мозг резистентной ТО чаще становится фатальным. (Athanassiou A. et al., 1983, Schechter N. et al., 1998, Evans A. et al., 1995, Small W. et al., 1996). Долгие годы лучевая терапия церебральных метастазов была основным методом лечения. Разработка и применение современных высокоэффективных режимов химиотерапии способствовали значительному улучшению выживаемости больных с церебральными метастазами (Ghaemmaghami F. et al., 2004; Azab M. et al., 1989; Cagayan M.S. et al., 2006; Hiramatsu Y. et al., 2005).

Участие нейрохирургов в лечении больных с церебральными метастазами имеет важное значение. Своевременно выполненная трепанация черепа при обширном кровоизлиянии в области метастаза нередко спасает больных от гибели. В отдельных наблюдениях возможно эффективное удаление резистентных церебральных очагов опухоли, что совместно с химиотерапией дает пациентам дополнительный шанс (Rustin G.J.S. et al., 1989; Semple P. et al., 2004; Soper J.T. et al., 2006).

Таким образом, в настоящее время принята основная концепция: пациентки с церебральными метастазами потенциально излечимы как с помощью одной химиотерапии, так и путем комбинированного лечения (химиотерапия + облучение, химиотерапия + операция).

Лечение больных с церебральными метастазами должно проводиться только в условиях специализированной онкологической клиники, располагающей всеми современными диагностическими возможностями (РКТ, МРТ) и опытом успешного лечения таких больных.

Для раннего выявления метастазов в головном мозге необходимо всех первичных больных с метастазами в легких подвергать тщательному дополнительному обследованию: УЗКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства и РКТ головного мозга с контрастированием.

Основные принципы лечения больных с метастазами трофобластической опухоли в головном мозге.

1. Лечение больных с метастазами в головном мозге следует всегда начинать с химиотерапии стандартным режимом ЕМА-СО (на фоне дегидратационной терапии и кортикостероидной терапии).

2. В процессе химиотерапии следует осуществлять постоянный мониторинг проявлений болезни в соответствии с алгоритмом. При отрицательной динамике маркера (ХГ) в период химиотерапии необходимо, в соответствии с алгоритмом, выполнить тщательное обследование (УЗКТ брюшной полости, забрюшинного пространства, МРТ головного мозга) для оценки клинической си-

туации и выработки правильной тактики. Обследование необходимо выполнить в течение 1-2 дней для быстрого принятия решения.

3. Лечение резистентной опухоли должно быть активным и планируется в зависимости от клинической ситуации и распространения опухолевого процесса. Оно должно включать прежде всего химиотерапию II линии (ЕМА-СЕ, ЕР). Возможности проведения дополнительной лучевой терапии или хирургического удаления резистентных церебральных метастазов следует рассматривать индивидуально. Учитывая быстрое метастазирование резистентной опухоли в головной мозг при неэффективности химиотерапии, проведение лучевой терапии, на наш взгляд, целесообразно лишь с паллиативной целью, поскольку прогноз в этих ситуациях определяется прогрессированием резистентной опухоли в легких (Мещерякова Л.А., 2005).

4. При наличии солитарных метастазов резистентной трофобластической опухоли в головном мозге как единственного проявления болезни следует рассматривать возможность облучения или хирургического удаления опухоли, что может дать больной дополнительный шанс к выздоровлению. Для решения вопроса о хирургическом лечении необходимо обязательно выполнить больной МРТ головного мозга с контрастированием (для исключения субклинических, не визуализируемых при РКТ метастазов). Вопрос о проведении послеоперационной химиотерапии решается с учетом последующей динамики уровня ХГ.

5. По достижении ремиссии после профилактических курсов химиотерапии пациентки должны подвергаться тщательному мониторингу. Минимальная продолжительность контрацепции – 2 года от окончания лечения.

Фертильность пациенток, подвергшихся химиотерапии по поводу трофобластических опухолей

Абсолютное большинство исследователей считают: возможность деторождения сохраняется у молодых пациенток, число аномальных беременностей при этом не выше, чем в популяции. Данные последних лет свидетельствуют: безопасным сроком (в отношении аномалий развития) для наступления беременности и вынашивания здорового ребенка является 12 месяцев от окончания последнего курса химиотерапии. Не выявлено также зависимости между проведенной химиотерапией и последующим бесплодием (Loret de Mola J. et al., 1995; Bower M. et al., 1997, Matsui H. et al., 2004; Bates M. et al., 2004).

В заключение представлены результаты лечения больных ЗТО, проведенного в соответствии с современными принципами.

Результаты лечения больных ЗТО

(отделение гинекологии ГУ РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН) (1996-2008гг.)

Общая характеристика больных. Лечение получали 187

Таблица 5
Данные морфологического исследования (187 больных)

Пузырный занос	82 (44%)
Инвазивный пузырный занос	7 (4%)
Хориокарцинома	32 (17%)
Эпителиоидная опухоль	4 (2%)
Опухоль плацентарного ложа	1 (1%)
Без верификации	61 (32%)

Таблица 6
Результаты лечения больных ЗТО (187 больных)

Стадия ФИГО	Исход болезни					
	Все пациентки N = 187		Пациентки с низким риском N = 140		Пациентки с высоким риском N = 47	
	излечены	умерли	излечены	умерли	излечены	умерли
I	124(100%)	-	112	-	12	-
II	6(100%)	-	3	-	3	-
III	49(97%)	1(2%)*	25	-	24	1*
IV	5(71%)	2(29%)*	-	-	5	2*
Всего больных	184(98,4%)	3(1,6%)	67(100%)	-	33(92%)	3(8%)
Частота гистерэктомии (в ГУ РОНЦ)	3(1,6%)		-		3(6,4%)	
Частота резистентности	22(11,8%)		12(8,6%)		10(22%)	
Рецидивы	3(1,6%)**		-		3(6,4%)**	
Роды	17(9,1%)		9(6,4%)		8(17%)	

* - пациентки до РОНЦ подверглись комбинированному лечению в других лечебных учреждениях (операция + неэффективная химиотерапия)

** - больные излечены

пациентки в возрасте от 15 до 57 лет (средний возраст – 31 год). Интервал от завершения беременности до манифестации болезни варьировал от 1 до 19 месяцев, в 3 наблюдениях составлял 7,12 и 19 лет. 26(14%) пациентки ранее подверглись хирургическим вмешательствам (18 из них выполнена гистерэктомия). 39(21%) пациен-

ток ранее получали нестандартную химиотерапию, которая оказалась неэффективной.

Лечение 186 пациенток в нашей клинике начато с химиотерапии стандартными режимами (табл.3) и 1 пациентке выполнено только успешное хирургическое удаление резистентных метастазов в легких.

Литература

1. Мещерякова Л.А., Козаченко В.П. Трофобластические опухоли: возможности хирургического лечения. Вестник РОНЦ им.Н.Н.Блохина. – Москва. – №4, 2003. – С.36-42.
2. Мещерякова Л.А., Козаченко В.П., Чекалова М.А. и соавт. Трофобластическая болезнь: ошибки в диагностике и прогноз. Медицина // Акушерство и гинекология. – №4, 2004. – С.50-55.
3. Мещерякова Л.А. Злокачественные трофобластические опухоли: современная диагностика, лечение и прогноз / Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2005.
4. Шалекенов К.К. Факторы прогноза при хориокарциноме матки. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 1990.
5. Abrudo R.A., de Andrade J.M., Tiezzi D.G. et al. Treatment for low-risk gestational trophoblastic disease: comparison of single-agent methotrexate, dactinomycin and combination regimens // Gynaecol. Oncol. – 2008, Jan. – Vol.108(1). – P.149-153. Epub, 2007, Oct. 10.
6. Athanassiou A., Begent R.H.G., Newlands Es., Parker D., Rustin G.J.S., Bagnshaw K.D. Central nervous system metastases of choriocarcinoma – 23 years experience at Charing Cross Hospital // Cancer. – 1983. – Vol.52. – P.1728-1735.
7. Bagnshaw K.D. Treatment of high-risk choriocarcinoma // J. Reprod. Med. – 1984. – Vol.29. – P.813-820.
8. Bagnshaw K.D. Treatment of trophoblastic tumors // Ann. Acad. Med. – 1976. – Vol.5. – P.273.
9. Bagnshaw K.D., Dent J., Newlands E.S. et al. The role of low-dose methotrexate and folinic acid in gestational trophoblastic tumours (GTT) // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1989. – Vol.96. – P.758-802.
10. Bagnshaw K.D. Trophoblastic reminiscences // J. Reprod. Med. – 2006, Oct. – Vol.51(10). – P.849-854.
11. Ballon S.C., Berman M.L., Lagasse L.D. et al. The unique aspects of gestational trophoblastic disease // Obstet. Gynaecol. – 1977. – Vol.32. – P.405.

12. *Begent R.H.J., Bagshawe K.D.* The management of high-risk choriocarcinoma // *Semin. Oncol.* – 1982. – Vol.9. – P.198-203.
13. *Bebtash N., Ansari S., Sarvi F.* Successful pregnancy after localized resection of perforated uterus in choriocarcinoma and a literature review // *Int. J. Gynaecol. Cancer.* – 2006, Jan-Feb. – Vol.16 Suppl. 1. – P.445-448.
14. *Berkowitz R.S., Goldstein D.P., Bernstein B.F.A.* Ten years' experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease // *Gynaecol. Oncol.* – 1986. – Vol. 23. – P.111-118.
15. *Berkowitz R.S., Goldstein D.P., Bernstein M.R.* Methotrexate infusion and folinic acid in the primary therapy of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors // *Gynaecol. Oncol.* – 1990. – Vol.36. – P.56-59.
16. *Berkowitz R.S., Goldstein D.P., Bernstein M.R.* Modified triple chemotherapy in the management of high-risk metastatic gestational trophoblastic tumors // *Gynecol. Oncol.* – 1984. – Vol.19. – P.173-181.
17. *Bolis G., Bonazzi C., Landoni F. et al.* EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor (GTT) // *Gynaecol. Oncol.* – 1988. – Vol.31. – P.439-444.
18. *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. – Vol.15(7). – P.2636-2643.
19. *Sagayan 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, Oct. – Vol.51(10). – P.785-792.
20. *Carlini L., Villa A., Busci L. et al.* Selective uterine artery embolization: a new therapeutic approach in a patient with low-risk gestational trophoblastic disease // *Am. J. Obstet. Gynaecol.* – 2006, Jul. – Vol.195(1). – P.314-315.
21. *Chen Y.X., Shen Y.M., Qian J.H. et al.* Effects of primary chemotherapy with single methotrexate on low-risk gestational trophoblastic neoplasia and influencing factors thereof // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2005, Aug 10. – Vol.85(30). – P.2109-2112.
22. *Curry S.L., Blessing J.A., Disaia P.J. et al.* A prospective randomized comparison of methotrexate, actinomycin D and chlorambucil (MAC) versus modified Bagshawe regimen in “poor-prognosis” gestational trophoblastic disease // *Obstet. Gynaecol.* – 1989. – Vol.73. – P.357-362.
23. *Doumplis D., Al-Khatib K., Sieunarine K. et al.* A review of the management by hysterectomy of 25 cases of gestational trophoblastic tumours from March 1993 to January 2006 // *BJOG.* – 2007, Sep. – Vol.114(9). – P.1168-1171. Epub, 2007, Jul. 6.
24. *Elit L., Covens A., Osborne R. et al.* High-dose methotrexate for gestational trophoblastic disease // *Gynaecol. Oncol.* – 1994. – Vol. 54. – P.282-287.
25. *El-Lamie I.K., El Sayed H.M., Badawie A.G. et al.* Evolution of treatment of high-risk metastatic gestational trophoblastic tumors: Ain Shams University experience // *Int. J. Gynaecol. Cancer.* – 2006, Mar-Apr. – Vol.16(2). – P.866-874.
26. *Escobar P.F., Lurain J.R., Singh D.K. et al.* Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia with etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, and vincristine chemotherapy // *Gynaecol. Oncol.* – 2003. – Vol.91(3). – P.552-557.
27. *Evans A.C. Jr., Soper J.T., Clarke-Pearson D.L. et al.* Gestational trophoblastic disease metastatic to the central nervous system // *Gynaecol. Oncol.* – 1995. – Vol.59(2). – P.226-230.
28. *Flam F., Rutqvist L.E.* Under registration of gestational trophoblastic disease in the Swedish Cancer Registry // *Europ. J. Epidemiol.* – 1992. – Vol.8. – P.683-686.
29. *Ghaemmaghamsi F., Bebtash N., Ayatollahi H. et al.* Successful treatment of two patients with gestational trophoblastic neoplasm presenting with emergent neurologic symptoms // *Int. J. Gynaecol. Cancer.* – 2006, Mar-Apr. – Vol.16(2). – P.937-940.
30. *Gleeson N.C., Finan M.A., Fuorica J.V. et al.* Nonmetastatic gestational trophoblastic disease. Weekly methotrexate compared with 8-day methotrexate-folinic acid // *Europ. J. Gynaecol. Oncol.* – 1993. – Vol.XIV. – P.461-465.
31. *Hansen L.A., Clayton B.D.* Treatment of gestational trophoblastic tumors // *Drug. Intell. Clin. Pharm.* – 1984. – Vol.18. – P.569-576.
32. *Hiramatsu Y., Masuyama H., Ishida M. et al.* Term delivery choriocarcinoma patient with brain and lung metastases successfully treated by etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine (EMA-CO) chemotherapy // *Acta Med. Okayama.* – 2005, Oct. – Vol.59(5). – P.235-238.
33. *Homesley H.D., Blessing J.A., Schlaerth J.* Rapid escalation of weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease // *Gynaecol. Oncol.* – 1990. – Vol.39. – P.305.
34. *Horn L.C., Bilek K.* Clinicopathologic analysis of gestational trophoblastic disease – report of 158 cases // *Gen. Diagn. Pathol.* – 1997. – Vol.142(2-3). – P.173-178.
35. *Houwen C., Rietbroek R.C., Lok C.A. et al.* Feasibility of central co-ordinated EMA/CO for gestational trophoblastic disease in the Netherlands // *BJOG.* – 2004. – Vol.111(2). – P.143-147.
36. *Jones W.B., Wolchok J., Lewis J.L. Jr.* The role of surgery in the management of gestational trophoblastic disease // *Int. J. Gynaecol. Cancer.* – 1996. – Vol.6/4. – P.261-266.
37. *Kerkmeijer L., Wielsma S., Bekkers R. et al.* Guidelines following hydatidiform mole: a reappraisal // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2006, Apr. – Vol.46(2). – P.112-118.
38. *Khan F., Everard J., Ahmed S. et al.* Low-risk persistent gestational trophoblastic disease treated with low-dose methotrexate: efficacy, acute and long-term effects // *Br. J. Cancer.* – 2003, 15. – Vol. 89(12). – P.2197-201.
39. *Kim S.J., Na Y.J., Jung S.G. et al.* Management of high-risk hydatidiform mole and persistent gestational trophoblastic neoplasia: the Korean experience // *J. Reprod. Med.* – 2007, Sep. – Vol.52(9). – P.819-830.

40. Koborn E.I. Decision making for chemotherapy administration in patients with low risk gestational trophoblastic neoplasia // Int. J. Gynaecol. Cancer. – 1996. – Vol.6. – P.279-285.
41. Lebnan E., Gersbenson D.M., Burke T.W. et al. Salvage surgery for chemorefractory gestational trophoblastic disease // J. Clin. Oncol. – 1994. – Vol.12/12. – P.2737-2742.
42. Loret de Mola J.R., Goldfarb J.M. Reproductive performance of patients after gestational trophoblastic disease // Seminars in Oncology. – 1995. – Vol.22(2). – P.193-197.
43. Lorigan P.C., Coleman R.E., Hancock B.W. The treatment of persistent gestational trophoblastic disease (GTD) using the Sheffield modification of Charing Cross risk score (Meeting abstract) // Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. – 1994. – Vol.13. – PA812.
44. Lu W.G., Ye F., Shen Y.M., Fu Y.F. et al. EMA-CO chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: a clinical analysis of 54 patients // Int. J. Gynaecol. Cancer. – 2008, Mar-Apr. – Vol.18(2). – P.357-362. Epub, 2007, Aug. 17.
45. Lurain J.R., Elfstrand E. Single-agent methotrexate chemotherapy for the treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors // Am. J. Obstet. Gynaecol. – 1995. – Vol.172. – P.574-579.
46. Lurain J.R., Singh D.K., Schink J.C. Primary treatment of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia with EMA-CO chemotherapy // J. Reprod. Med. – 2006, Oct. – Vol.51(10). – P.767-772.
47. Lurain J.R., Singh D.K., Schink J.C. Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia // J. Reprod. Med. – 2006, Oct. – Vol.51(10). – P.773-776.
48. Mao Y., Wan X., Lv W., Xie X. Relapsed or refractory gestational trophoblastic neoplasia treated with the etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EP-EMA) regimen // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2007, Jul. – Vol.98(1). – P.44-47. Epub, 2007, May 3.
49. Matsui H., Iitsuka Y., Seki K. et al. Etoposide (VP-16) as first-line, single agent chemotherapeutic drug in low-risk gestational trophoblastic disease // Int. J. Gynaecol. Cancer. – 1997. – Vol.7(5). – P.400-404.
50. Matsui H., Iitsuka Y., Suzuka K. et al. Early pregnancy outcomes after chemotherapy for gestational trophoblastic tumor // J. Reprod. Med. – 2004. – Vol.49(7). – P.531-534.
51. Matsui H., Suzuka K., Iitsuka Y. et al. Combination chemotherapy with methotrexate, etoposide, and actinomycin D // Gynaecol. Oncol. – 2000. – Vol.78(1). – P.28-31.
52. McNeish I.A., Strickland S. et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992-2000 // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol.20(7). – P.1838-1844.
53. Newlands E.S. Clinical management of trophoblastic disease in the United Kingdom // Curr. Obstet. Gynaecol. – 1995. – Vol.5/1. – P.19-24.
54. Newlands E.S., Bagsbawe K.D. Results with the EMA/CO (etoposide-methotrexate-actinomycin D/ cyclophosphamide-vincristine) regimen in high-risk gestational trophoblastic tumors, 1979-1989 // J. Obst. Gynaec. – 1991. – Vol.98(6). – P.550-557.
55. Newlands E.S., Bower M., Fisher R.A. et al. Management of placental site trophoblastic tumor // J. Reprod. Med. Obstet. Gynaecol. – 1998. – Vol.43(1). – P.53-59.
56. Ngan S., Seckl M.J. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update // Curr. Opin. Oncol. – 2007, Sep. – Vol.19(5). – P.486-91.
57. Niemann I., Petersen L.K., Hansen E.S. et al. Predictors of low risk of persistent trophoblastic disease in molar pregnancies // Obstet. Gynaecol. – 2006, May. – Vol.107(5). – P.1006-1011.
58. Osathanondh R., Goldstein D.P., Pastorfide G.B. Actinomycin D as the primary agent for gestational trophoblastic disease // Cancer. – 1975. – Vol.36. – P.863-866.
59. Petrilli E.S., Morrow C.P. Actinomycin D toxicity in the treatment of trophoblastic disease. A comparison of the five-day course to single-dose administration // Gynecol. Oncol. – 1980. – Vol.9. – P.18-22.
60. Petrilli E.S., Twiggs L.B., Blessing J.A., Teng N.N.H. Single-dose Actinomycin D treatment for nonmetastatic gestational trophoblastic disease // Cancer. – 1987. – Vol.60. – P.2173-2176.
61. Plascencia J.L., Gonzalez F.T., Vargas A.N. et al. Persistent trophoblastic tumour. Fifteen cases report at Instituto Nacional de Perinatologia // Gynaecol. Obstet. Mex. – 1995. – Vol.63. – P.417-421.
62. Roberts J.P., Lurain J.R. Treatment of low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors with single-agent chemotherapy // Am. J. Obstet. Gynaecol. – 1996. – Vol.174(6). – P.1917-1923.
63. Rojas-Espaillet L., Houck K.L., Hernandez E. et al. Fertility-sparing surgery for persistent gestational trophoblastic neoplasia in the myometrium: a case report // J. Reprod. Med. – 2007, May. – Vol.52(5). – P.431-434.
64. Rustin G.J.S., Newlands E.S., Begent R.H.J. et al. Weekly alternating etoposide, methotrexate and actinomycin/vincristine and cyclophosphamide chemotherapy for the treatment of CNS metastases of choriocarcinoma // J. Clin. Oncol. – 1989. – Vol.7. – P.900-903.
65. Sablinska B., Kietlinska Z., Zielinski J. Chemotherapy combined with surgery in the treatment of gestational trophoblastic disease (GTD) // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 1993. – Vol.14/suppl. – P.146-151.
66. Schechter N.R., Mychalczak B., Jones W. et al. Prognosis of patients treated with whole-brain radiation therapy for metastatic gestational trophoblastic disease // Gynaecol. Oncol. – 1998. – Vol.68(2). – P.183-192.

67. Schlaerth J.B., Morrow C.P., Nalick R.H., Gaddis O. Single-dose Actinomycin D in the treatment of postmolar trophoblastic disease // *Gynaecol. Oncol.* – 1984. – Vol.19. – P.53-56.
68. Semer Di.A., Macfee M.S. Gestational trophoblastic disease: epidemiology // *J. Seminars in Oncology.* – 1995. – Vol.22(2). – P.109-112.
69. 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.Gynaecol. Cancer.* – 2004. – Vol.14. – P.157-161.
70. Shib IM. Gestational trophoblastic neoplasia - pathogenesis and potential therapeutic targets // *Lancet Oncol.* – 2007, Jul. – Vol.8(7). – P.642-650.
71. Small W.Jr., Lurain J.R., Shetty R.M. et al. Gestational trophoblastic disease metastatic to the brain // *Radiology.* – 1996. – Vol.200(1). – P.277-280.
72. Smith E.B., Weed J.C., Tyrey L., Hammond C. Treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic disease: Results of methotrexate alone versus methotrexate-folinic acid // *Am. J. Obstet. Gynaecol.* – 1982. – Vol.144. – P.88-92.
73. 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 // *Gynaecol Oncol.* – 2007, Mar. – Vol.104(3). – P.691-694. Epub, 2006, Nov. 29.
74. Soper J.T. Gestational trophoblastic disease // *Obstet. Gynaecol.* – 2006, Jul. – Vol.108(1). – P.176-187.
75. Soto W.V., Goldstein D.P., Bernstein M.R. et al. The management of gestational trophoblastic tumors with etoposide, methotrexate, and actinomycin D // *Gynaecol.Oncol.* – 1997. – Vol.64(1). – P.156-159.
76. Sugarman S.M., Kavanagh J.J. Gestational trophoblastic tumors // *Medical Oncology: a comprehensive review.* – 1993. – P.245-254.
77. Suzuka K., Matsui H., Iitsuka Y. et al. Adjuvant hysterectomy in low-risk gestational trophoblastic disease // *Obst.Gynaecol.* – 2001. – Vol.97(3). – P.431-434.
78. Tasci Y., Dilbaz S., Secilmis O. et al. Routine histopathologic analysis of product of conception following first-trimester spontaneous miscarriages // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2005, Dec. – Vol.31(6). – P.579-582.
79. Tjalma W.A., Vermorken J.B. The role of hysterotomy in the management of gestational trophoblastic neoplasia // *Int. J. Gynaecol. Cancer.* – 2006. Mar-Apr. – Vol.16(2). – P.882-883.
80. Tomoda Y., Ishizuka T., Goto S. et al. Trophoblastic disease // *Cur.Topics in Pathol.* – 1992. – Vol.85. – P.225-227.
81. Tonanont M., Intbasorn P., Boriboonbirunsarn D. et al. Response to initial treatment of low and intermediate risk gestational trophoblastic disease with methotrexate and folinic acid // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2005, Oct. – Vol.88(10). – P.1349-1354.
82. Tse K.Y., Chan K.K., Tam K.F. et al. 20-year experience of managing profuse bleeding in gestational trophoblastic disease // *J. Reprod. Med.* – 2007, May. – Vol.52(5). – P.397-401.
83. Tsukamoto N., Iwasaka T., Kashimura Y. et al. Gestational trophoblastic disease in women aged 50 or more // *Gynaecol. Oncol.* – 1985. – Vol.20(1). – P.53-61.
84. Turan T., Karacay O., Tulunay G. et al. Results with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasia // *Int. J. Gynaecol. Cancer.* – 2006, May-Jun. – Vol.16(3). – P.1432-1438.
85. Twiggs L.B. Pulse-Actinomycin D scheduling in nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia: Cost-effective chemotherapy // *Gynaecol. Oncol.* – 1982. – Vol.16. – P.190-195.
86. Weed J.J., Barnard D.E., Currie J.L. et al. Chemotherapy with the modified Bagshawe protocol for poor prognosis metastatic trophoblastic disease // *Obstet. Gynaecol.* – 1982. – Vol.59. – P.377-380.
87. Wielsma S., Kerkmeijer L., Bekkers R. et al. Aust N Z // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2006, Apr. – Vol.46(2). – P.119-23. Persistent trophoblast disease following partial molar pregnancy // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2006, Jun. – Vol.46(3). – P.179.
88. Wielsma S., Kerkmeijer L., Bekkers R. et al. Persistent trophoblast disease following partial molar pregnancy // *Aust N Z // J. Obstet. Gynaecol.* – 2006, Apr. – Vol.46(2). – P.119-123.
89. Wong L.C., Choo Y.C., Ma H.K. Methotrexate with citrovorum factor rescue in gestational trophoblastic disease // *Am. J. Obstet. Gynaecol.* – 1985. – Vol.152. – P.59-62.
90. Xiyu Y. The conservative surgery as an alternative in the management of gestational trophoblastic neoplasm // *Int. J. Gynaecol. Cancer.* – 2002. – Vol.12(5). – P.660.