

ГУ «Национальный институт рака», г. Киев

ХИРУРГИЧЕСКИЙ МЕТОД В ЛЕЧЕНИИ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ

Н.П. Цип, Л.И. Воробьева

Значительные успехи противоопухолевой медикаментозной терапии трофобластических опухолей не снижают роль хирургического метода в лечении данной категории больных. Одна из трех пациенток с трофобластической опухолью нуждается в процессе лечения в большом хирургическом вмешательстве. Основные показания к хирургическому лечению предусматривают купирование осложнений, вызванных химиотерапией или ростом опухоли, и резекцию химиорезистентных опухолевых очагов

Трофобластическая болезнь беременности (ТББ) – это сборное понятие, включающее группу доброкачественных и злокачественных новообразований трофобласта. В литературе для названия данной болезни используют также термины трофобластическая неоплазия и трофобластическая опухоль.

ВОЗ включает в понятие ТББ пузырный занос (ПЗ) – полный и частичный, инвазивный пузырный занос (ИПЗ), хориокарциному (ХК), опухоль плацентарного ложа, эпителиоидную трофобластическую опухоль. Наиболее часто встречаемыми в клинической практике формами ТББ являются ПЗ (полный – 72,2%, частичный – 5%) и ХК (17,5%) [1].

Основным методом специального лечения ТББ является противоопухолевая лекарственная терапия. Применение современных режимов химиотерапии (ХТ) позволяет излечить 100% больных группы низкого риска (даже с метастатической формой заболевания) и 80% больных группы высокого риска консервативными методами с сохранением репродуктивной функции [2].

Используемые сегодня в лечении ТББ хирургические вмешательства можно разделить на следующие группы:

- 1) эвакуация пузырного заноса;
- 2) операции по экстренным показаниям:
 - гинекологические операции;
 - негинекологические операции;
- 3) плановые хирургические вмешательства:
 - гистерэктомия;
 - органосохраняющие операции на матке;
 - удаление химиорезистентных метастазов;
- 4) малоинвазивные методы.

1. ЭВАКУАЦИЯ ПУЗЫРНОГО ЗАНОСА

Эвакуация полного пузырного заноса

Стандартом лечения полного ПЗ является вакуум-аспирация [3]. Проспективное исследование коллективных данных двух трофобластических центров подтвердило безопасность метода [3].

Эвакуацию пузырной ткани производят отсасывающей кюреткой диаметром 12мм при отрицательном давлении порядка 60-70 мм рт ст. После эвакуации ПЗ полость матки осторожно (во избежание перфорации стенок матки) освобождают от оставшегося содержимого путем кюретажа. Если размеры матки не превышают 10 нед. беременности, кюретаж может служить основным методом эвакуации содержимого полости матки [4].

У женщин, которым была произведена медикаментозная эвакуация полного ПЗ, риск развития постпузырных трофобластических опухолей повышается в 1,7-1,9 раз [3]. Вместе с тем, использование простагландина E₂ перед вакуум-аспирацией (в качестве подготовки шейки матки) не влияет на этот показатель [5].

Внутривенное введение окситоцина уменьшает последующее маточное кровотечение при экспульсии ПЗ и вакуум-аспирации. При стабильной гемодинамике инфузия окситоцина должна использоваться однократно, только после полной эвакуации опухолевой ткани. Ограничение в использовании окситоцина обусловлено повышением внутриматочного давления под влиянием препарата с последу-

ющей депортацией трофобластической ткани в другие органы (эмболия ветвей легочной артерии через 4 часа после эвакуации ПЗ наблюдается в 2-3% случаев). Депортация ворсин хориона не только повышает риск развития постпузырных трофобластических опухолей, но и может приводить к летальным исходам [3].

Эвакуация частичного пузырного заноса

Хирургическая эвакуация частичного ПЗ рекомендована, если это технически выполнимо. Наличие плода зачастую требует применения медикаментозного метода (введение в полость матки простагландина E₂ через катетер Фолея, расположенный экстраамниально) [4]. Использование метода допустимо, т.к. частичный ПЗ инициирует развитие постпузырных трофобластических опухолей лишь в 0,5% случаев [6].

Повторные выскабливания стенок матки

Стандартных протоколов, определяющих показания к повторным выскабливаниям стенок матки у больных с трофобластическими опухолями, сегодня нет. Как правило, гинекологи общей лечебной сети выполняют эту манипуляцию у женщин с обильными выделениями из половых путей после эвакуации ПЗ.

Проведенный в межрегиональном центре в Шеффилде анализ показал, что повторные выскабливания стенок матки снижали риск развития постпузырных трофобластических опухолей лишь у пациенток с уровнем ХГЧ < 5000 МЕ/л [3].

Сформулировать показания к повторным выскабливаниям стенок матки призвано исследование GOG, начатое в октябре 2007 года (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00521118) [7].

2. ОПЕРАЦИИ ПО ЭКСТРЕННЫМ ПОКАЗАНИЯМ

Гинекологические операции по экстренным показаниям

Среди 304 больных с ТББ, обследованных в Национальном Институте рака, кисты яичников диагностированы у 122 больных (40%). В большинстве случаев кисты формировались после эвакуации ПЗ (107 больных, 87,7%) и локализовались в одном яичнике (81 больная, 66,4%). Как правило, кисты яичников диагностируются у больных с полным ПЗ и регрессируют в течение 8-16 недель после эвакуации пузырной ткани.

По данным литературы, острые хирургические ситуации (перекрут ножки кисты, разрыв капсулы кисты) на-

Таблица 1

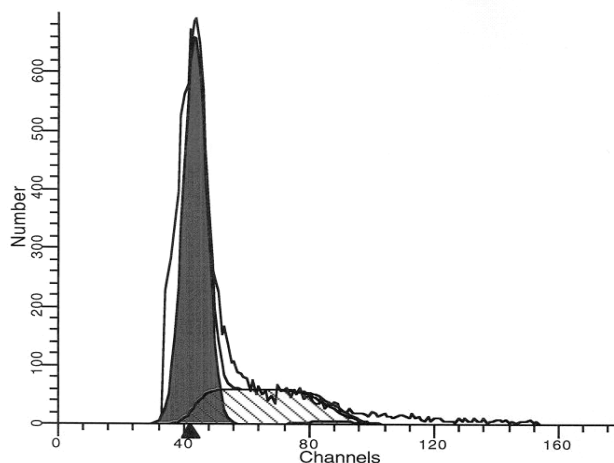
Типы гинекологических операций по экстренным показаниям

№ п/п	Показания	Тип операции
1.	перекрут ножки кисты яичника	аднексэктомия, дренирование брюшной полости
2.	разрыв капсулы кисты яичника	энуклеация кисты, дренирование брюшной полости
3.	перфорация матки опухолью, внутрибрюшное кровотечение	гистерэктомия /или гистеротомия с иссечением опухолевого узла
4.	маточное кровотечение, не купируемое консервативными методами (шеечная локализация опухоли)	гистерэктомия
5.	кровотечение из метастатической опухоли	удаление метастатической опухоли

ТББ, инициированная полным пузырным заносом, ст. I:3 кл. гр. II. (больная Д., 18 л.)



Фолликулярные кисты яичника
Сонограмма



ДНК – цитометрия
ДНК – цитометрия

Таблица 2

Ургентные органосохраняющие операции на матке (обзор литературы)

№ п/п	Автор	Тип операции	Число больных
1	Мещерякова Л.А., Козаченко В.П., 2003 (9)	Гистеротомия с иссечением опухолевого узла в области угла матки	1
2	Behtash N., Ansari N., Sarvi F., 2006 (10)	Гистеротомия с иссечением опухолевого узла в области угла матки	2
3	Собственное наблюдение	Гистеротомия с иссечением опухолевого узла в области дна матки	1

блodaются в 3% случаев [8]. Перекручиванию ножки кисты (*torsio pedunculi*) способствует подвижность кисты и длина ее ножки. Наиболее часто перекручиваются кисты средних размеров на длинной тонкой ножке. Клиническая картина возникшего осложнения зависит от степени перекручивания (неполное, полное, многократное) и отчасти от скорости, с которой происходит перекручивание ножки (при быстро наступившем многократном перекручивании возникает внезапный венозный застой и быстрое увеличение размеров кисты). В нашей практике аднексэктомия в ургентном порядке по поводу полного перекрута ножки кисты выполнена у 1 больной (0,8%).

Как видно из табл. 1, сегодня допускается проведение в ургентном порядке органосохраняющей гистеротомии с иссечением опухолевого узла (вместо гистерэктомии) при солитарной первичной трофобластической опухоли у молодых пациенток со стабильной гемодинамикой. Возможность такого объема хирургического вмешательства подтверждает известный нам клинический опыт.

Маточные кровотечения, не купируемые консервативными методами, возникают преимущественно при локализации опухолевого узла в шейке матки (2 случая собственных наблюдений).

Кровотечение из метастатической опухоли – это, как правило, кровотечение из метастазов во влагалище. Среди обследованных нами больных метастазы во влагалище диагностированы у 29 женщин: одиночные метастазы

– у 11 больных (37,9%), два метастаза – у 11 больных (37,9%), три и более – у 7 больных (24,1%). Размеры метастатических опухолей колебались от 0,5 см до 6 см в диаметре. Метастазы размерами до 1,5 см диагностированы у 3 больных (10,3%), 1,5 – 3,0 см – у 17 больных (58,6%), 3 – 4 см – у 7 больных (24,1%), более 4 см – у 2 больных (7%). Удаление кровоточащей опухоли в стенке влагалища выполнено у 5 больных (17,2% случаев).

Негинекологические операции по экстренным показаниям

У части больных острые хирургические ситуации возникают в результате перфорации метастатической опухолью стенок органов. Клиническая картина осложнения зачастую является первым симптомом, заставляющим больную обратиться за медицинской помощью [11].

Среди обследованных нами пациенток шесть нуждались в срочном хирургическом вмешательстве. К сожалению, консультация гинеколога во всех случаях проводилась лишь после исследования микропрепаратов операционного материала. Несвоевременное начало специального лечения резко ухудшало общее состояние больных.

Так, больная М., 27 лет (6 месяцев после физиологических родов) консультирована гинекологом в нейрохирургическом стационаре лишь после двух краниотомий и ангиографии сосудов головного мозга. Общее состояние больной на момент госпитализации в нашу клинику соответствовало 3 баллам (по шкале ВОЗ). Ремиссия (срок наблюдения 3 года) достигнута лишь в результате комплексного лечения с использованием высокодозовых блоков ЕМА-СО (доза инфузионного метотрексата 1 г/м²), атипичной резекции левого легкого, плановой адьювантной пангистерэктомии и облучения головного мозга.

То., экстренные хирургические вмешательства у больных с трофобластическими опухолями зачастую требуют участия не только онкогинекологов, но и специалистов других хирургических специальностей.

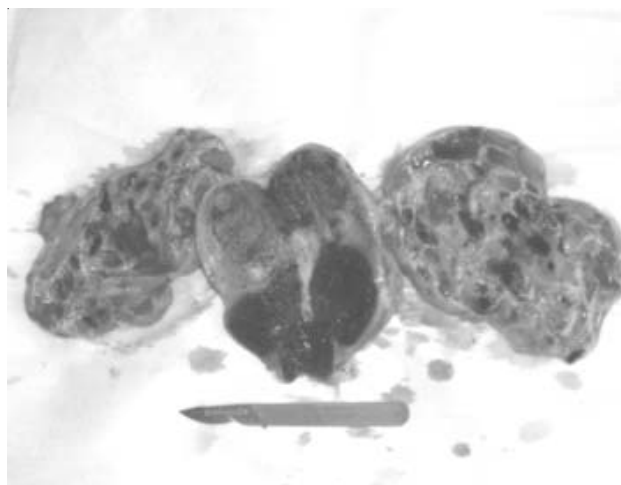
3. ПЛАНОВЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Гистерэктомия

А) адьювантная гистерэктомия в лечении пациенток с трофобластическими опухолями группы низкого риска резистентности

Целесообразность плановой адьювантной гистерэктомии у пациенток с трофобластическими опухолями

Трофобластическая болезнь беременности, ст. I:7 кл. гр. II (больная Н., 19 лет)



Тотальное поражение матки, кисты яичников

Таблица 3

Типы негинекологических операций по экстренным показаниям

№ п/п	Показания	Тип операции	Число больных
1	Макрогематурия, не купируемая консервативно	Нефрэктомия слева	1
2	Ранение стенки мочевого пузыря при цистоскопии	Ушивание дефекта стенки мочевого пузыря	1
3	Гемоторакс слева	Левосторонняя торакотомия, лигирование сосудов	1
4	Перфорация опухолью стенки тонкой кишки	Резекция тонкой кишки	1
5	ОНМК (геморрагический инсульт)	Краниотомия, удаление метастатической опухоли	2

группы низкого риска резистентности сегодня обсуждается. Отдельные авторы [2] сообщают, что использование гистерэктомии в качестве первого этапа специального лечения больных данной группы сокращает сроки госпитализации и количество курсов ХТ как у больных с неметастатической, так и у больных с метастатической формой заболевания. El-Lamie I.K. et al. [12], анализируя результаты использования адъювантной гистерэктомии в лечении 120 пациенток, сообщает, что все пациентки с неметастатической формой заболевания (25%) излечены без использования ХТ. 82% пациенток группы низкого риска с метастатической формой заболевания, включенные в данное исследование, излечены комбинированным методом лечения (адъювантная гистерэктомия + монокимиотерапия). Анализируя собственные данные, отечественные исследователи [9] полагают, что оперативное вмешательство, выполненное до начала ХТ, ухудшает течение болезни.

На наш взгляд, особого внимания заслуживает работа Suzuka K. et al. [2]. В исследовании проанализированы результаты лечения 115 больных группы низкого риска резистентности (46 – с метастатической и 69 – с неметастатической формой заболевания; случаи гистерэктомий по ургентным показаниям и у больных с химиорезистентными опухолями не включены в анализ). Авторы делают вывод, что использование адъювантной гистерэктомии достоверно снижает дозы химиопрепарата лишь у больных с неметастатической формой заболевания.

Мы также поддерживаем активную хирургическую тактику лечения пациенток группы низкого риска резистентности с опухолевыми узлами в миометрии более 3см в диаметре. Десять плановых адъювантных пангистерэктомий у пациенток группы низкого риска резистентности выполнялись в течение двух недель после первого курса ХТ, как и в работе Suzuka K. et al. [2].

Мы считаем, что больные группы низкого риска с опухолевой инвазией миометрия старше 40 лет, а также женщины, не желающие сохранять репродуктивную функцию, должны быть информированы о возможности комбинированного лечения с использованием адъювантной гистерэктомии.

В) адъювантная гистерэктомия в лечении пациенток с трофобластическими опухолями группы высокого риска резистентности

Репрезентативная группа с использованием адъювантной гистерэктомии в лечении пациенток группы высокого риска представлена в исследовании El-Lamie I.K. et al. [12] – 42 гистерэктомии, из них у больных группы высокого риска – 32%. В работах Newlands E.S. et al. [13], Мещеряковой Л.А., Козаченко В.П. [9] описываются отдельные клинические примеры. Во всех исследованиях операции выполнялись после завершения ПХТ.

Интересно отметить, что в трех случаях собственных наблюдений, в трех случаях наблюдений Мещеряковой Л.А., Козаченко В.П. [9] и в подавляющем большинстве случаев наблюдений, описанных Newlands E.S. et al. [13], при гистологическом исследовании элементы опухоли не были обнаружены.

С) плановая гистерэктомия в лечении пациенток с химиорезистентными опухолевыми очагами в матке

Примерно у 10% пациенток группы низкого риска и у 25% пациенток группы высокого риска регистрируется резистентность опухоли к проводимой противоопухолевой лекарственной терапии [14].

Проявлениями лекарственной резистентности принято считать:

- плато (менее чем на 50%) снижение уровня ХГЧ;
- повышение уровня ХГЧ (три последовательных измерения);
- появление новых метастазов на фоне лечения.

По данным Pisal N. et al. [15], из 37 гистерэктомий (12% от общего количества пролеченных больных) в 32% случаях показанием к плановой гистерэктомии были химиорезистентные опухолевые очаги в матке.

Плановые органосохраняющие операции на матке

Вопрос показаний и методик органосохраняющих операций на матке у больных с трофобластическими опухолями требует детального изучения. В литературе описаны отдельные клинические случаи, 4 женщины после проведенного оперативного лечения родили здоровых детей.

Как видно из таблицы, выполнение органосохраняющих операций на матке возможно и у больных с опухолями плацентарного ложа.

В Трофобластическом центре Национального института рака локальные резекции матки выполнены у 7

Таблица 4

Плановые органосохраняющие операции на матке (обзор литературы)

№ п/п	Лечение	Морфологич. вариант	Беременность после операции	Автор
1	Локальная резекция матки	PSTT*	2 аборта, 1 роды	Leiserowitz GS, 16
2	Локальная резекция матки	PSTT	Нет	Lin HW et al., 17
3	Локальная резекция матки	CC**	Преждевременные роды-2	Allison M. et al., 18
4	Локальная резекция матки	PSTT	Нет	Tsuji Y. et al., 19
5	Локальная резекция матки	CC	Наблюдение по поводу беременности	Мещерякова Л.А., Козаченко В.П., 9
6	Локальная резекция матки	CC	Нет	Собственное наблюдение
7	Локальная резекция матки	CC	1 роды	Собственное наблюдение
8	Ассиметричная локальная резекция матки	CC	Нет	Собственное наблюдение
9	Локальная резекция матки	CC	Нет	Собственное наблюдение
10	Локальная резекция матки	CC	Нет	Собственное наблюдение
11	Локальная резекция матки	CC	Нет	Собственное наблюдение
12	Локальная резекция матки	CC	Нет	Собственное наблюдение

*PSTT – опухоль плацентарного ложа; **CC – хориокарцинома

больных; у 6 больных с химиорезистентным опухолевым очагом в матке и у 1 больной с рецидивом заболевания (локальная резекция матки с резекцией стенки мочевого пузыря).

Менструальная функция у всех пациенток восстановлена; сроки наблюдения от 3 мес. до 7 лет; одна беременность.

Удаление химиорезистентных метастазов

Легкие – наиболее частая локализация метастазов трофобластических опухолей. Анализ данных литературы (небольшие выборки) свидетельствует о том, что использование хирургического метода (атипическая резекция легких, лобэктомия) позволяют излечить 66-85% больных

[20] с химиорезистентными метастазами. Неоценимая роль хирургического метода в лечении этой группы больных обусловлена возможностью удаления резистентной опухоли, содержащей уникальные варианты трофобластических клеток, малочувствительных к ХТ [21] и похожих по ультраструктуре и гистохимическим особенностям на трофобластические клетки в опухоли плацентарного ложа.

В отделении торакальной хирургии Национального института рака удаление химиорезистентных метастазов в легких выполнено у 12 пациенток (сроки наблюдения от 3 лет до 10 лет).

В литературе описаны единичные клинические случаи хирургического лечения химиорезистентных метастазов в головной мозг [21] без консолидирующих курсов ПХТ в послеоперационном периоде.

Трофобластическая болезнь беременности, ст. I: 7 кл. гр. II (больная А., 24 года)



Ассиметричная локальная резекция химиорезистентной опухоли матки

4. МАЛОИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ

К малоинвазивным методам, используемым сегодня в лечении больных с трофобластическими опухолями, относятся:

- эндоскопические операции;
- катетеризацию и эмболизацию маточных артерий;
- пункцию кист яичников;
- локальное введение химиопрепарата в опухолевый узел в миометрии.

Эндоскопические методики активно используются в лечении больных с трофобластическими опухолями в последние годы (торакоскопические резекции легких, лапароскопические тубэктомии, лапароскопические гистерэктомии, лапароскопические резекции кишечника и т.д.). Описаны единичные клинические случаи, не позволяющие сделать объективные выводы о целесообразности и показаниях к использованию этих методик.

Катетеризация и эмболизация маточных артерий - один из малоинвазивных методов, также активно развивающихся в последнее десятилетие.

Эмболизация, как правило, не прекращает, а достоверно снижает интенсивность кровянистых выделений из половых путей, позволяет проводить адекватную ХТ и избежать гистерэктомии. В работе Lim A.K. et al. [22] проанализированы результаты использования эмболизации маточных артерий поливинилалкогольными частичками диаметром 150-250 мкм или 355-500 мкм у 14 больных с трофобластическими опухолями. Контролируемые кровянистые выделения в результате эмболизации достигнуты у 11 больных, в повторной эмболизации нуждались 6 женщин.

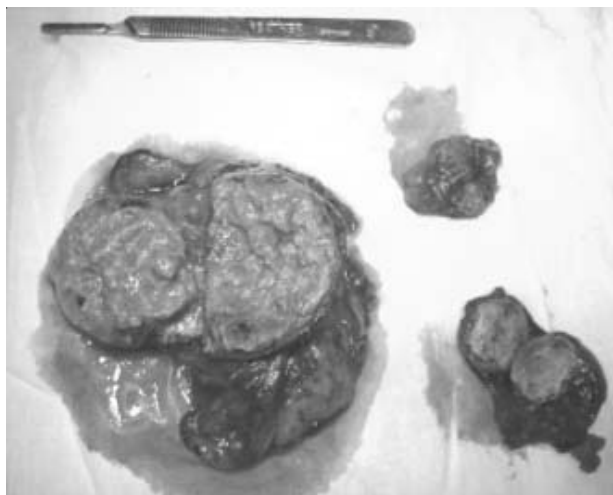
В отделении эндоваскулярной хирургии Национального института рака катетеризация маточных артерий с диагностической и лечебной целью выполнена 53 больным с постпузырными трофобластическими опухолями с инвазией миометрия и клиникой маточного кровотечения [23].

Ангиографическая семиотика опухолевых узлов была однотипной и характеризовалась: первоочередным контрастированием неоваскулярной сети опухолевого узла, появлением лакун, задержкой контрастного вещества в опухоли; трансформацией фаз местного кровообращения; ранним наступлением и удлинением венозной фазы кровотока; контрастированием сосудистых мальформаций (артерио-венозных шунтов). Опухолевые узлы в подавляющем большинстве случаев (72%) располагались интрамурально.

Пункция кист яичников (трансабдоминальная - под УЗ-контролем или трансфорникальная) позволяет снизить риск возникновения острых ситуаций (перекрут ножки кисты) у больных с кистами яичников, ускорить регресс кист и нормализацию гормонального гомеостаза, уменьшить суммарные дозы химиопрепаратов. Данный метод использован в лечении 122 больных с ТББ [24].

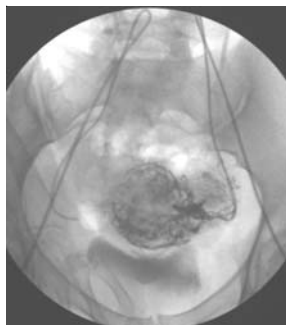
Локальное введение химиопрепарата в опухолевый узел в миометрии - новое направление в лечении пост-

Трофобластическая болезнь
беременности, ст. III:10 кл. гр. II
(больная Д., 19 лет)



Химиорезистентные опухоли правого легкого

Опухолевый узел в матке (ангиограмма)



1 сутки



2 сутки

1 сутки - патологическое кровоснабжение

2/3 опухолевого узла из a. uterinae sin.

2 сутки - сокращение уровня кровоснабжения
(на фоне ВАПХТ)

пузырных трофобластических опухолей с инвазией миометрия [25, 26]. Метод предусматривает локальное введение метотрексата (0,4 мг/кг) под УЗ-контролем в опухолевый узел в миометрии на фоне системной монохимиотерапии метотрексатом стандартными дозами. Сроки наблюдения более 3 лет.

Небольшое количество наблюдений не позволяет объективно оценить целесообразность использования данного метода.

Выводы

Таким образом, значительные успехи противоопухолевой медикаментозной терапии трофобластических опухолей не снижают роль хирургического метода в лечении данной категории больных. Одна из трех пациенток с трофобластической опухолью нуждается в процессе лечения в большом хирургическом вмешательстве [19].

Основные показания к хирургическому лечению предусматривают купирование осложнений, вызванных хи-

миотерапией или ростом опухоли, и резекцию химиорезистентных опухолевых очагов.

Целесообразность оперативного вмешательства как первого этапа лечения больных с ТББ дискуссионна, однако тот факт, что треть больных не могут быть излечены без хирургии, сегодня уже не вызывает сомнений.

Появившиеся в последнее десятилетие сообщения о повышенном риске развития миелолейкоза, рака толстой кишки, молочной и поджелудочной желез у пациенток, получавших ХТ с использованием этопозида (2, 27), заставляет пересмотреть вопрос о роли хирургического метода в лечении трофобластических опухолей.

Литература

1. Annual report on the results of treatment in gynaecological cancer // J. epid. biostat. – 2001. – Vol. 6, № 1. – P. 177-184.
2. Adjuvant hysterectomy in low-risk gestational trophoblastic disease / K. Suzuka, H. Matsui, Y. Iitsuka et al. // Obstet. Gynecol. – 2001. – № 97. – P. 431-434.
3. Gestational trophoblastic disease: A study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy / J.A.Tidy, A.M.Gillespie, N.Bright et al. // Gynecol. Oncol. – 2000. – № 78. – P. 309-312.
4. Руководство Дьюхерста по акушерству и гинекологии для последипломного обучения: Пер. с англ. / Под ред. Ч.Р. Уитфилда. – Хоувай П.У. Трофобластная болезнь. – М.: Медицина, 2003. – С. 530-542.
5. Flam F, Lundstrom V, Pettersson F. Medical induction prior to surgical evacuation of hydatidiform mole: is there a greater risk of persistent trophoblastic disease? // Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol. – 1991. – № 42. – P. 57-60.
6. Sebire N.J., Foskett M., Paradinas F.J. et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin // Lancet. – 2002. – № 359. – P. 2165-2166.
7. www. cancer.gov
8. Montz F.J., Schlaerth J.B., Morrow C.P. The natural history of theca lutein cysts // Obstet. Gynaecol. – 1988. – № 72. – P. 247-251.
9. Мещереякова Л.А., Козаченко В.П. Трофобластические опухоли: возможности хирургического лечения // Вестн. Рос. онкол. науч. центра. – 2003. – № 4. – С. 36-42.
10. 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. – Vol. 16, suppl. 1. – P. 445-448.
11. Presentation and management of choriocarcinoma after nonmolar pregnancy / J.A.Tidy, G.J.Rustin, e.s.Newlands et al. // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1995. – № 102. – P. 715-719.
12. Experience on the Gynaecologic Oncology Unit at Ain Shams University in the treatment of gestational trophoblastic Tumours / I.K. El-Lamie, N.A. Sheeta, S.K. Abou-Loz // Int. J. Gynaecol. Oncol. – 2000. – № 10. – P. 488-496.
13. Vascular malformations in patients with treated gestational trophoblastic tumours / E.S. Newlands, I.C.D. Bagshawe, R.H.J. Begent et al. // Radiol. – 1991. – № 222. – P. 640-644.
14. Lurain J.R., Nejad D. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia // Gynaecol. Oncol. – 2005. – № 97. – P. 618-623.
15. Pisal N., North C., Tidy J., Hancock B. Role of hysterectomy in management of gestational trophoblastic disease // Gynaecol. Oncol. – 2002. – Vol. 87, № 2. – P. 190-192.
16. Leiserowitz G.S., Webb M.J. Treatment of placental site trophoblastic tumors with hysterotomy and uterine reconstruction // Obstet. Gynaecol. – 1996. – № 88. – P. 696-699.
17. Spontaneous uterine perforation mimicking ectopic pregnancy as the initial presentation of placental site trophoblastic tumor / H.W.Lin, C.S.Shien, L.M.Chen et al. // Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). – 2001. – № 64. – P. 545-550.
18. Fertility-sparing surgery, with subsequent pregnancy, in persistent gestational trophoblastic neoplasia: case report / M.Allison, S.Case, T.J.Wilson et al. // Hum. Reprod. – 2001. – № 16. – P. 360-364.
19. Case of PSTT treated with chemotherapy followed by open uterine tumor resection to preserve fertility / Y.Tsuji, H. Tsubamoto M. Hori et al. // Gynaecol. Oncol. – 2002. – № 87. – P. 303-307.
20. Thoracotomy in the management of gestational choriocarcinoma / W.B. Jones, K. Romain, R.A. Erlandson et al. // Cancer. – 1993. – № 72. – P. 2175-2181.
21. Jones W.B., Wolchok J., Lewis J.L. The role of surgery in management of gestational trophoblastic disease // Int. J. Gynaecol. Cancer. – 1996. – № 6. – P. 261-266.
22. Embolization of bleeding residual uterine vascular malformations in patients with treated gestational trophoblastic tumors / A.K.P. Lim, R. Agarwal, M.J. Seckl et al. // Radiol. – 2002. – Vol. 222, № 3. – P. 640-644.
23. Пат.62104.Україна.7МПК А61Р35/00/Інститут онкології АМН України.-3. N2002118980. Заявл. 12.11.2002. Опубл.15.12.2003.Бюл.№12. Спосіб лікування маткових кровотеч у хворих з постміхуровими трофобластичними пухлинами /Ціп Н.П., Воробйова Л.І., Доценко Ю.С., Родзаєвський С.О.
24. Пат.53441.Україна.7МПК А61В17/00/Інститут онкології АМН України.-3. N2002054292. Заявл. 24.05.2002. Опубл.15.01.2003.Бюл.№1 Спосіб лікування постміхурових трофобластичних пухлин з кістами яєчників /Ціп Н.П., Воробйова Л.І., Доценко Ю.С., Родзаєвський С.О.
25. Su W.H., Wang P.H., Chang S.P. Successful treatment of a persistent mole with myometrial invasion by direct injection of methotrexate // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2001, 22(4). – P. 283-286.
26. Satoru S., Harada T., Terakawa N. Ultrasound-guided local injection of methotrexate to treat an invasive hydatidiform mole // J. Obstet. Gynaecol. – 2004. – Vol. 30, № 3. – P. 202-204.
27. Wright J.D., Mutch D.G. Treatment of high-risk trophoblastic tumors // Clin Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 46, № 3. – P. 593-606.