

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ

Коллектив авторов: Мещерякова Л.А., Карселадзе А.И., Козаченко В.П., Кузнецов В.В., Мещеряков А.А., Чекалова М.А.

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-181-189

Ключевые слова: трофобластическая болезнь, злокачественные трофобластические опухоли, пузырный занос, персистирующие трофобластические опухоли, хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа, β -ХГЧ, плацентарный лактоген.

Злокачественные трофобластические опухоли (ЗТО) – уникальные опухоли человека, возникновение которых всегда ассоциировано с беременностью. ЗТО могут формироваться как во время беременности, так и после ее завершения не зависимо от срока окончания беременности и ее исхода. Наиболее частым предшественником ЗТО является пузырный занос, в два раза реже – искусственный и самопроизвольный аборт, затем – роды и эктопическая беременность. ЗТО поражают женщин преимущественно репродуктивного возраста, обладают очень высокой злокачественностью, быстрым отдаленным метастазированием и высокой чувствительностью к химиотерапии. Лечение больных ЗТО в соответствии с современными стандартами в условиях высокопрофессионального медицинского учреждения, обладающего всеми диагностическими возможностями и, главное – успешным опытом лечения ЗТО, является главным условием излечения абсолютного большинства больных и сохранения у них репродуктивной функции.

I. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Для определения стадии ЗТО используется классификация ТМ (табл. 1) и объединенная классификация ВОЗ и FIGO (табл. 2), на основании которой планируется лечение.

Таблица 1. Классификация трофобластических опухолей по ТМ

ТМ	FIGO	Локализация опухоли
Tx		Первичная опухоль не может быть оценена
T0		Первичная опухоль не определяется
T1	I	Опухоль в пределах матки

Цитирование: Мещерякова Л.А., Карселадзе А.И., Козаченко В.П., Кузнецов В.В., Мещеряков А.А., Чекалова М.А. Практические рекомендации по лечению злокачественных трофобластических опухолей // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 181–189.

TM	FIGO	Локализация опухоли
T2	II	Опухоль распространяется на другие половые структуры: влагалище, яичник, широкую связку матки, фаллопиеву трубу путем метастазирования или непосредственной инвазии
M1a	III	Метастазы в легком (легких)
M1b	IV	Другие отдаленные метастазы

Таблица 2. Классификация трофобластических опухолей (FIGO, 2003 г. и объединенная классификация FIGO и ВОЗ, 2000 г.)

Стадия	Локализация новообразования			
I	Опухоль локализована в матке			
II	Новообразование распространяется за пределы матки, но ограничено половыми органами (придатки, широкая связка матки, влагалище)			
III	Метастазы в легких в сочетании или без поражения половых органов			
IV	Другие метастазы			
Параметры	Количество баллов			
	0	1	2	4
Возраст (в годах)	<40 лет	>40 лет	–	–
Исход предыдущей беременности	Пузырный занос	Аборт	Роды	
Интервал между окончанием предыдущей беременности и началом ХТ	<4 мес.	4–6 мес.	7–12 мес.	>12 мес.
Уровень β -ХГЧ (МЕ/л)	<10 ³ МЕ/л*	10 ³ –10 ⁴ МЕ/л	10 ⁴ –10 ⁵ МЕ/л	>10 ⁵ МЕ/л
Наибольший размер опухоли, включая опухоль матки	<3 см	3–5 см	>5 см	
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почка	Органы ЖКТ	Печень, головной мозг
Количество метастазов		1–4	5–8	>8
Предыдущая химиотерапия			Один препарат	Два или более препаратов

*Низкий уровень β -ХГЧ может быть при трофобластической опухоли на месте плаценты

Выделяют следующие гистологические варианты трофобластической болезни (FIGO, 2003 г.):

- пузырный занос (9100/0)
 - полный пузырный занос (9103/0)

- частичный пузырный занос (9103/0)
- инвазивный пузырный занос (9100/1)
- метастатический пузырный занос (9100/1)
- хориокарцинома (9100/3)
- трофобластическая опухоль плацентарного ложа (9104/1)
- эпителиоидная трофобластическая опухоль (9105/3).

2. ДИАГНОСТИКА

ПЛАН ПЕРВИЧНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ТО:

- Изучение жалоб;
 - сбор акушерского анамнеза;
 - определение сывороточного уровня ХГ;
 - гинекологический осмотр;
 - УЗИ органов малого таза;
 - рентгенологическое исследование легких.
- При метастатическом поражении легких дополнительно:
- РКТ головного мозга с контрастированием
 - УЗИ 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

2.1. Жалобы

Большинство женщин репродуктивного возраста предъявляют жалобы на нарушение менструального цикла (аменорею, ациклические кровяные выделения, олигоменорею, маточные кровотечения различной интенсивности и продолжительности). Более редкими являются жалобы на боли внизу живота, в грудной клетке, кашель, кровохарканье, головную боль, различные проявления токсикоза беременных, возможны явления тиреотоксикоза. В отдельных случаях пациентки самостоятельно обнаруживают метастазы во влагалище или опухоль в малом тазу, пальпируемую через переднюю брюшную стенку.

2.2. Акушерский анамнез

Наиболее часто болезнь возникает у женщин репродуктивного возраста, хотя может развиваться и у пациенток в перименопаузе. В анамнезе обязательно имеет место беременность, в том числе и эктопическая, завершенная родами, аборт (искусственным

или самопроизвольным). Трофобластическая опухоль может возникнуть и в период развивающейся беременности, но чаще развивается после перенесенного пузырного заноса.

2.3. Физикальное обследование

- **гинекологический осмотр, забор цитологического материала с экто- и эндоцервикса:** при гинекологическом осмотре можно обнаружить увеличение размеров матки, не соответствующее сроку беременности или дню после родов, а также размягчение шейки матки. Кроме этого, можно пальпировать опухолевые образования в стенке матки, в малом тазу, во влагалище (чаще выявляются при осмотре в зеркалах). Патогномичным признаком развития трофобластической болезни является наличие у больной тека-лютеиновых кист, часто очень больших размеров. В связи с этим существует риск перекручивания ножки кисты либо нарушения целостности стенки кисты с развитием клинической картины «острого живота»;
- **пальпация живота, аускультация легких;**
- **оценка общих проявлений болезни:** такие симптомы как слабость, головокружение, бледность кожных покровов, тахикардия, кашель, кровохарканье, одышка, головная боль, боли в животе могут иметь место при значительном распространении опухоли и длительном течении болезни и, как правило, отсутствуют на ранних стадиях. При наличии жалоб со стороны ЦНС (нарушение зрения, головная боль, головокружение, эпизоды потери сознания и др.) показана консультация окулиста и невролога.

2.4. Лабораторная диагностика

- **определение β -ХГЧ в сыворотке** является ключевым в диагностике ЗТО: чувствительность этого теста при трофобластической болезни близка к 100%; наличие у больной репродуктивного возраста нарушений менструального цикла и беременности в анамнезе всегда требует исключения трофобластической болезни с помощью определения уровня β -ХГЧ в сыворотке крови. Увеличение или постоянный уровень (плато) концентрации β -ХГЧ в трех последовательных анализах крови, сданных с интервалом 7 дней в течение 2 нед. (1, 7 и 14 дни), свидетельствует о развитии ЗТО;
- плацентарный лактоген является вторым обязательно исследуемым маркером, уровень которого может повышаться при трофобластической опухоли плацентарного ложа.

2.5. Морфологическое исследование

Морфологическое исследование является важной составляющей диагностического поиска. Исследованию подвергаются удаленные при выскабливании полости матки ткани, а также материал, полученный в результате предшествующих

хирургических вмешательств. ИГХ исследование удаленных тканей имеет большое диагностическое значение при резистентности опухоли, рецидивах и редких формах ЗТО.

Морфологическое подтверждение диагноза при ЗТО не является обязательным: не следует добиваться получения диагностического материала путем повторных выскабливаний матки, т.к. это может привести к перфорации органа. Доказано, что каждое дополнительное выскабливание матки ухудшает течение болезни.

2.6. Инструментальная диагностика

- **УЗИ органов брюшной полости и малого таза, забрюшинного пространства** должно выполняться в день обращения пациентки;
- **R-логическое исследование органов грудной полости** должно выполняться в день обращения пациентки;
- КТ органов грудной полости показана:
 - при уровне β -ХГЧ $>10\,000$ МЕ/мл;
 - при выявлении очагового поражения легочной ткани по данным R-логического исследования легких;
 - при высоком уровне β -ХГЧ и отсутствии каких-либо проявлений болезни.
- **МРТ головного мозга с контрастированием выполняется больным с метастазами в легких и/или других органах;**
- ПЭТ/КТ выполняется при резистентных диссеминированных опухолях и рецидивах ЗТО.

2.7. Критерии диагноза

Критериями диагноза трофобластическая неоплазия или ЗТО, согласно рекомендациям ВОЗ и FIGO 2000 г., являются:

- увеличение или постоянный уровень (плато) концентрации β -ХГЧ в трех последовательных анализах крови, сданных с интервалом 7 дней в течение 2 нед. (в 1, 7 и 14 дни) после удаления пузырного заноса;
- повышенный уровень β -ХГ через ≥ 6 мес. после удаления пузырного заноса;
- гистологическая верификация хориокарциномы, опухоли плацентарного ложа, эпителиоидной трофобластической опухоли.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных ЗТО должно быть начато в кратчайшие сроки: время обследования и начала лечения в специализированных отделениях по лечению ЗТО должно быть не более 48 часов. Отсрочка лечения может значительно ухудшить прогноз, особенно при диссеминированных формах опухоли.

3.1. Лекарственное лечение

3.1.1. Планирование лечения злокачественных трофобластических опухолей

Основным методом лечения ЗТО время является противоопухолевая лекарственная терапия. Стандартная ХТ позволяет достичь полного выздоровления у абсолютного большинства больных без применения дополнительных методов лечения. Успех ХТ определяется соблюдением ряда важных условий:

- лечение следует проводить только в специализированной клинике, располагающей современными возможностями диагностики и опытом лечения этой категории больных;
- лечение должно начинаться со стандартной ХТ I линии (табл. 3), режим которой определяется принадлежностью пациентки к одной из групп риска развития резистентности опухоли; группа риска определяется по шкале FIGO (2000 г.) с учетом результатов обследования (табл. 2):
 - ≤ 6 баллов соответствуют низкому риску;
 - ≥ 7 баллов соответствуют высокому риску;
- пациенткам, получавшим ранее нестандартные режимы ХТ, после определения группы риска следует начать стандартную ХТ;
- кровотечение из опухоли не является противопоказанием к началу ХТ, которую необходимо проводить одновременно с интенсивной гемостатической терапией; неконтролируемое маточное кровотечение может быть купировано с помощью селективной эмболизации маточной артерии.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы химиотерапии I линии злокачественных трофобластических опухолей

Низкий риск	Высокий риск
Мtx/FA метотрексат 50 мг в/м в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й дни кальция фолинат 6 мг в/м во 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни, через 30 часов после введения метотрексата; повторные курсы – с 15-го дня от начала предыдущего курса	ЕМА-СО этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й и 2-й дни, гактиномицин 500 мкг в/в в 1-й и 2-й дни, метотрексат 100 мг/м ² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м ² в 1-й день, кальция фолинат 15 мг в/м через 24 часа после начала введения метотрексата, затем – каждые 12 часов, всего – 4 дозы, циклофосфамид 600 мг/м ² в/в капельно, 30 мин в 8-й день, винкристин 1 мг/м ² в/в струйно в 8-й день; повторные курсы – с 15-го дня от начала предыдущего курса

3.1.2. Контроль эффективности и продолжительность химиотерапии

Оценка клинического эффекта производится по уровню β -ХГЧ, который должен определяться:

- в группе низкого риска – в 0-й (до начала лечения) и 14-й дни, далее – перед началом каждого курса ХТ;
- в группе высокого риска – в 0-й (до начала лечения), 7-й и 14-й дни, т.е. еженедельно.

Об эффективности лечения свидетельствует прогрессивное снижение уровня β -ХГЧ. Лечение проводится до нормализации уровня маркера, после чего проводятся 3 курса консолидирующей ХТ (для больных с IV стадией – 4 курса) с использованием этого же режима. Лечение может быть прекращено раньше при появлении признаков резистентности, к которым относятся:

- увеличение уровня β -ХГЧ во время или по окончании ХТ (в ближайшие 6 мес.), зафиксированное в трех последовательных анализах крови, сданных в течение 10 дней;
- стабильный уровень (плато) плато или снижение уровня ХГ менее чем на 10%, зафиксированное в трех последовательных анализах крови, сданных в течение 10 дней.

3.1.3. Тактика при формировании резистентности опухоли

Прогноз при резистентности к ХТ I линии определяется эффективностью ХТ II линии, в связи с чем обследование и лечение больных этой категории должно проводиться только в специализированной клинике, имеющей соответствующий опыт. Для планирования лечения необходимо повторное обследование в соответствии с алгоритмом с последующим определением категории риска. В группе исходно низкого риска проводится пересчет суммы баллов по шкале FIGO (2000 г.) с учетом результатов обследования (табл. 2):

- ≤ 6 баллов соответствуют низкому риску; в этой группе проводится ХТ II линии дактиномицином;
- ≥ 7 баллов соответствуют высокому риску; в этой группе в качестве ХТ II линии назначается режим ЕМА-СО.

Проведение ХТ II линии в группе больных с высоким риском требует соответствующей квалификации персонала. В табл. 4 представлены рекомендуемые режимы ХТ II линии при резистентных ЗТО.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы химиотерапия II линии при резистентных злокачественных трофобластических опухолях

Низкий риск резистентности	Высокий риск резистентности
Дактиномицин 500 мкг в/в струйно в с 1-го по 5-й дни (с противорвотной терапией); повторные курсы – с 15-го дня от начала предыдущего курса*	ЕМА-ЕР** этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й и 8-й дни, дактиномицин 500 мкг в/в в 1-й и 2-й дни, метотрексат 100 мг/м ² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 1000 мг/м ² , в 1-й день, кальция фолинат 30 мг в/м через 24 часа после начала введения метотрексата, затем – каждые 12 часов, всего – 7 доз, цисплатин 60–100 мг/м ² в/в в 8-й день;** повторные курсы – с 15-го дня от начала предыдущего курса*
ЕМА-СО (табл. 3)**	ТР/ТЕ* 1 день: дексаметазон 20 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела, димегрол 50 мг в/в струйно медленно за 30 мин. до введения паклитаксела, циметидин 50 мг в/в струйно медленно за 30 мин. до введения паклитаксела, паклитаксел 135 мг/м ² в/в капельно в 400 мл физ. р-ра в течение 3 часов, маннитол 10% 500 мл (50 г) в/в в течение 1 часа, цисплатин 60 мг/м ² в/в капельно в 800 мл физ. р-ра в течение 3 часов, постгидратация – 1200 мл физ. р-ра, 20 ммоль KCl, 1 г MgSO ₄ в течение 2 часов 15 день: дексаметазон 20 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела, димегрол 50 мг в/в струйно медленно за 30 мин. до введения паклитаксела, циметидин 50 мг в/в струйно медленно за 30 мин. до введения паклитаксела, паклитаксел 135 мг/м ² в/в капельно в 400 мл физ. р-ра в течение 3 часов, этопозид 150 мг/м ² в/в капельно 1 час в 800 мл физ. р-ра; повторные курсы – с 29-го дня от начала предыдущего курса

*Лечение проводится до нормализации уровня β-ХГЧ, затем проводятся 3 консолидирующих курса в аналогичном режиме (для больных с IV стадией – 4 курса).

**Лечение в 1-й и 2-й дни проводится с обязательной гидратацией (не менее 2 л физ. р-ра), трансфузией раствора гидрокарбоната натрия и противорвотной терапией.

Оценка эффективности в процессе ХТ II линии аналогична таковой для I линии (см. раздел 3.1.2.).

3.2. Хирургическое лечение

Показаниями к хирургическому лечению являются:

- кровотечение из первичной опухоли или метастаза, угрожающее жизни больной;
- перфорация опухолью стенки матки;
- резистентность первичной опухоли к лекарственной терапии (неэффективность стандартной ХТ I и II линий) при отсутствии отдаленных метастазов);
- резистентность солитарных метастазов опухоли (при отсутствии первичной опухоли и метастазов в других органах) при наличии возможности

одномоментного удаления всех резистентных очагов и проведения ХТ после операции.

Оптимальными объемами оперативных вмешательств являются:

- органосохраняющая гистеротомия с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей у больных репродуктивного возраста;
- резекция пораженного органа с резистентным метастазом в пределах здоровых тканей (возможно – эндоскопическим путем).

3.3. Лучевая терапия

Основным показанием для ЛТ при ЗТО являются метастазы в головном мозге. Оптимальным является ДЛТ всего головного мозга, РОД 2 Гр, СОД 30–40 Гр.

Стереотаксическая радиохирургия резистентных метастазов ЗТО выполняется в специализированной клинике после консилиума ведущих специалистов в данной области.

4. ПРОФИЛАКТИКА

Специфической профилактики не существует. Для профилактики рецидивов ЗТО рекомендуется:

- обязательное проведение консолидирующих циклов ХТ после нормализации уровня β -ХГЧ (для больных с I–III стадиями болезни – 3 цикла, для больных с IV стадией – 4 цикла);
- контрацепция после окончания лечения по поводу ЗТО в течение не менее 1 года для больных с I–III стадией, в течение 2 лет – для больных с IV стадией.

5. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Диспансерному наблюдению подлежат все пациентки. Основным критерием излеченности является нормальный уровень β -ХГЧ, который необходимо контролировать:
- после удаления пузырного заноса – еженедельно до нормализации, затем – ежемесячно в течение 1 года;
- после окончания лечения по поводу ЗТО:
 - первые 3 мес. – 2 раза в мес.;
 - первый год – ежемесячно;
 - второй год – 1 раз в 2 мес.;
 - третий год – 1 раз в 3–4 мес.

Ведение менограммы необходимо в течение не менее 3 лет после окончания лечения по поводу ЗТО.