

# 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:** 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-204-212

**Ключевые слова:** трофобластическая болезнь, злокачественные трофобластические опухоли, пузырный занос, персистирующие трофобластические опухоли, хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа,  $\beta$ -ХГЧ, плацентарный лактоген

Злокачественные трофобластические опухоли (ЗТО) — уникальные опухоли человека, возникновение которых всегда ассоциировано с беременностью. ЗТО могут возникнуть как во время беременности, так и после её завершения не зависимо от срока окончания беременности и её 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 отдалённым 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.

## 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

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

---

**Цитирование:** Мещерякова Л. А., Карселадзе А. И., Козаченко В. П., Кузнецов В. В., Мещеряков А. А., Чекалова М. А. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных трофобластических опухолей // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 204–212

**Таблица 1.** Классификация трофобластических опухолей по TM

TM	FIGO	Локализация опухоли
Tx		Первичная опухоль не может быть оценена
T0		Первичная опухоль не определяется
T1	I	Опухоль в пределах матки
T2	II	Опухоль распространяется на другие половые структуры: влагалище, яичник, широкую связку матки, фаллопиеву трубу путём метастазирования или непосредственной инвазии
M1a	III	Метастазы в лёгком (лёгких)
M1b	IV	Другие отдалённые метастазы

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

Стадия	Локализация новообразования			
I	Болезнь ограничена маткой			
II	Новообразование распространяется за пределы матки, но ограничено половыми органами (придатки, широкая связка матки, влагалище)			
III	Метастазы в лёгких в сочетании или без поражения половых органов			
IV	Другие метастазы			
Определение риска развития резистентности к лекарственной терапии				
Параметры	Количество баллов			
	0	1	2	4
Возраст (в годах)	<40 лет	>40 лет	–	–
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	Аборт	Роды	
Интервал между окончанием предыдущей беременности и началом ХТ	<4 мес.	4–6 мес.	7–12 мес.	>12 мес.
Уровень $\beta$ -ХГЧ	$<10^3$ МЕ/л <sup>1</sup>	$10^3$ – $10^4$ 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	Лёгкие	Селезёнка, почка	Органы ЖКТ	Печень, головной мозг
Количество метастазов		1–4	5–8	>8
Предыдущая ХТ			Один препарат	Два или более препаратов

<sup>1</sup> Низкий уровень  $\beta$ -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

Первым этапом в диагностике ЗТО является выявление жалоб, изучение акушерского анамнеза, оценка общего состояния больной и гинекологический осмотр.

### 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 развиться и у пациенток в перименопаузе. В анамнезе обязательно имеет место беременность, в том числе и ectopическая, завершённая родами, аборт (искусственным или самопроизвольным). Трофобластическая опухоль может возникнуть и в период развивающейся беременности, но чаще развивается после перенесённого 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 лёгких;**
- **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 (нейрохирурга).**

## 2.4. Лабораторная диагностика

- **Определение  $\beta$ -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  $\beta$ -ХГЧ в сыворотке крови. Увеличение или постоянный уровень (плато) концентрации  $\beta$ -ХГЧ в трёх 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 удалённые при выскабливании полости матки ткани, а также материал, полученный в результате предшествующих хирургических вмешательств. ИГХ исследование удалённых 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 путём 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  $\beta$ -ХГЧ  $>10\,000$  МЕ/мл;
  - при выявлении очагового поражения лёгочной ткани по данным R-логического исследования лёгких;
  - при высоком уровне  $\beta$ -ХГЧ и отсутствии каких-либо проявлений болезни.
- **МРТ головного мозга с контрастированием выполняется большим с метастазами в лёгких 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  $\beta$ -ХГЧ в трёх последовательных анализах крови, сданных с интервалом 7 дней в течение 2 нед. (в 1, 7 и 14 дни) после удаления пузырного заноса;
- повышенный уровень  $\beta$ -ХГ через  $\geq 6$  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 не должно превышать 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 успешного лечения этой категории больных;
- при отсутствии у клинициста опыта лечения ЗТО следует незамедлительно обратиться в экспертное медицинское учреждение (НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России), это позволит сохранить жизнь и репродуктивное здоровье женщине;
- 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 учётом результатов обследования (табл. 2):
  - $\leq 6$  баллов соответствуют низкому риску;
  - $\geq 7$  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
<b>Мтх/FA</b> 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	<b>ЕМА-СО</b> этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 2-й дни, дактиномицин 500 мкг в/в в 1-й и 2-й дни, метотрексат 100 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, кальция фолинат 15 мг в/м через 24 часа после введения метотрексата, затем — каждые 12 часов, всего — 4 дозы, циклофосамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 8-й день, винкристин 1 мг/м <sup>2</sup> 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -ХГЧ во время или по окончании ХТ (в ближайшие 6 мес.), зафиксированное в трёх последовательных анализах крови, сданных в течение 10 дней;
- стабильный уровень (плато) или снижение уровня  $\beta$ -ХГЧ менее, чем на 10%, зафиксированное в трёх 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 пересчёт суммы баллов по шкале FIGO (2000 г.) с учётом результатов обследования (табл. 2):

- $\leq 6$  баллов соответствуют низкому риску; в этой группе проводится ХТ II линии дактиномицином;
- $\geq 7$  баллов соответствуют высокому риску; в этой группе в качестве ХТ II линии назначается режим ЕМА-ЕР.

Проведение ХТ II линии в группе больных с высоким риском требует соответствующей квалификации персонала и должно проводиться только в специализированной клинике, имеющей соответствующий опыт. Необходимо незамедлительно обратиться в экспертное медицинское учреждение (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России). 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
<p><b>Дактиномицин</b> 500 мкг в/в струйно с 1-го по 5-й дни (с противорвотной терапией); повторные курсы — с 15-го дня от начала предыдущего курса<sup>1</sup></p>	<p><b>ЕМА-ЕР<sup>3</sup></b> этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 2-й и 8-й дни дактиномицин 500 мкг в/в в 1-й и 2-й дни метотрекат 100 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup>; в 1-й день кальция фолинат 30 мг в/м через 24 часа после введения метотрексата, затем — каждые 12 часов, всего — 8 доз цисплатин 60–100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 8-й день повторные курсы — с 15-го дня от начала предыдущего курса<sup>1</sup></p>
<p><b>ЕМА-СО</b> (табл. 3)<sup>2</sup></p>	<p><b>ТР/ТЕ<sup>1</sup></b> <b>1 день:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• дексаметазон 20 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела</li> <li>• кальция фолинат 50 мг в/в струйно медленно за 30 мин. до введения паклитаксела</li> <li>• циметидин 50 мг в/в струйно медленно за 30 мин. до введения паклитаксела</li> <li>• паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 400 мл физ. р-ра в течение 3 часов</li> <li>• маннитол 10% 500 мл (50 г) в/в в течение 1 часа</li> <li>• цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 800 мл физ. р-ра в течение 3 часов</li> <li>• постгидратация — 1200 мл физ. р-ра, 20 ммоль КСl, 1 г MgSO<sub>4</sub> в течение 2 часов</li> </ul> <p><b>15 день:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• дексаметазон 20 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела</li> <li>• дифенгидрамин 50 мг в/в струйно медленно за 30 мин. до введения паклитаксела</li> <li>• циметидин 50 мг в/в струйно медленно за 30 мин. до введения паклитаксела</li> <li>• паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 400 мл физ. р-ра в течение 3 часов</li> <li>• этопозид 150 мг/м<sup>2</sup> в 800 мл физ. р-ра</li> </ul> <p>повторные курсы — с 29-го дня от начала предыдущего курса</p>

<sup>1</sup> Лечение проводится до нормализации уровня β-ХГЧ, затем проводятся 3 консолидирующие курсы в аналогичном режиме (для больных с IV стадией — 4 курса)

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> Лечение в 1-й, 2-й и 8-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 отдалённых 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 объёмами оперативных вмешательств являются:
- органосохраняющая гистеротомия с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей у больных репродуктивного возраста;
- резекция поражённого органа с резистентным метастазом в пределах здоровых тканей (возможно — эндоскопическим путём).

### 3.3. Лучевая терапия

Основным показанием для ЛТ при ЗТО являются метастазы в головном мозге. Оптимальным является дистанционная ЛТ 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  $\beta$ -ХГЧ (для больных с I–III стадиями болезни — 3 цикла, для больных с IV стадией — 4 цикла той же ХТ);
- 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  $\beta$ -ХГЧ, который необходимо контролировать:

- после удаления пузырного заноса — еженедельно до нормализации, затем — ежемесячно с 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.