

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-276-286

**Цитирование:** Ульрих Е.А., Тюляндина А.С., Проценко С.А., Урманчеева А.Ф. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных трофобластических опухолей. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 276–286.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ

**Авторы:** Ульрих Е.А., Тюляндина А.С., Проценко С.А., Урманчеева А.Ф.

**Ключевые слова:** хориокарцинома, трофобластическая болезнь, трофобластическая неоплазия, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль, инвазивный пузырный занос

Трофобластическая болезнь (ТБ) представлена спектром расстройств, связанных с беременностью, которые включают доброкачественные/предраковые заболевания (полный и частичный пузырный занос, атипичский узел плацентарного ложа), а также злокачественные процессы, такие как инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль (табл. 1). Трофобластическая неоплазия — термин, используемый для злокачественных и резистентных опухолей.

### 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Морфологическая классификация и принципы стадирования трофобластической болезни представлены в табл. 1 и 2, классификация факторов риска резистентности — в табл. 3.

**Таблица 1.** Международная морфологическая классификация трофобластической болезни (IARC, 5-е издание, Лион, 2020 г.).

Источник	Гистологический тип	Морфологический код <sup>1</sup>	МКБ-10
Ворсины хориона	Полный пузырный занос	9100/0	О 01
	Частичный пузырный занос	9103/0	О 01
	Инвазивный/метастатический пузырный занос	9100/1	Д 39
	Атипичский ворсинчатый хорион	—	—

Источник	Гистологический тип	Морфологический код <sup>1</sup>	МКБ-10
Промежуточный трофобласт	Хориокарцинома	9100/3	С 58
	Трофобластическая опухоль плацентарного ложа	9104/1	Д 39
	Гиперэргическая реакция плацентарного ложа	–	–
	Эпителиоидная трофобластическая опухоль	9105/3	С 58
	Узел плацентарного ложа/атипический узел плацентарного ложа	–	–
	Смешанные трофобластические опухоли	–	–

<sup>1</sup> Морфологический код: цифра под дробью «/» означает: 0 — доброкачественная (опухоль), 1 — пограничная (опухоль), 3 — злокачественная (опухоль).

**Таблица 2.** Стадии трофобластической болезни в соответствии с классификацией FIGO, 2020 г. (аналогичны классификации FIGO 2000 г. для трофобластической болезни).

Стадия	Локализация опухоли
I	Локализуется в пределах матки
II	Распространяется за пределы матки, но ограничена половыми органами (придатки, широкая связка матки, влагалище)
III	Метастазы в легких в сочетании или без поражения половых органов
IV	Метастазы другой локализации

**Таблица 3.** Группы риска развития резистентности к лекарственной терапии при трофобластической болезни (прогностические критерии FIGO, 2020 г., аналогичны классификации FIGO 2000 г. для трофобластической болезни).

Параметр/количество баллов	0	1	2	4
Возраст	< 40 лет	≥ 40 лет	–	–
Предшествовавшая беременность	Пузырный занос	Аборт	Доношенная беременность	–
Интервал между окончанием последней беременности и началом ХТ	< 4 мес.	4–6 мес.	7–12 мес.	> 12 мес.
Уровень β-ХГЧ в крови до начала ХТ, мМЕ/мл	< 1000	< 10 000	< 100 000	> 100 000
Размер опухоли, см	< 3	3–5	> 5	–
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почки	ЖКТ	Головной мозг, печень
Количество метастазов	–	1–4	5–8	> 8
Предшествующая неэффективная ХТ (количество препаратов)	–	–	1	≥ 2

Актуальная версия  
03-07-2023

Сумма баллов  $\leq 6$  соответствует низкому риску развития резистентности опухоли к лекарственной терапии, сумма баллов  $\geq 7$  соответствует высокому риску развития резистентности опухоли к лекарственной терапии.

## 2. ДИАГНОСТИКА

### 2.1. Клинические проявления

Пузырный занос не является злокачественной опухолью, однако, в 1–15% случаев возможна его малигнизация (табл. 4), опухоль характеризуется кровянистыми выделениями из половых путей, болями внизу живота, токсикозом и несоответствием размеров матки предполагаемому сроку беременности.

**Таблица 4.** Критерии высокого риска развития трофобластической неоплазии после пузырного заноса.

Критерии	Пузырный занос высокого риска
Возраст	<19 лет либо >40 лет
Уровень $\beta$ -ХГЧ перед эвакуацией пузырного заноса	>100,000 мМЕ/мл
Количество беременностей	$\geq 4$
Размеры матки	Больше, чем предполагаемый срок гестации (>4–6 нед., размер >6 см)
Текалютеиновые кисты яичников	Билатеральные, $\geq 6$ см
Другие	Осложнения во время беременности (гипертиреозидизм, токсикоз, преэклампсия, дыхательная недостаточность и т. п.). Рецидивирующие пузырные заносы в анамнезе. Плохая приверженность к последующему наблюдению.

Основной симптом хориокарциномы — маточные кровотечения во время беременности или после ее окончания.

Клиническая манифестация метастазов зависит от их локализации (легкие, головной мозг, печень): кровохарканье, острая неврологическая симптоматика и др.

- Любая женщина с продолжающимися маточными кровотечениями после беременности (роды/аборт) относится к группе риска наличия трофобластической болезни.
- При маточных кровотечениях, продолжающихся в течение более чем 8 нед. после беременности (роды/аборт) должен быть выполнен тест на наличие  $\beta$ -ХГЧ в моче.

### 2.2. Обследование

Диагностика включает следующие обследования:

- для установления диагноза гистологическая верификация не является обязательной, достаточными являются клиническая картина и уровень/динамика  $\beta$ -ХГЧ;

- гинекологический анамнез с подробным выяснением особенностей предшествовавшей беременности;
- гинекологический осмотр;
- УЗИ/МРТ органов малого таза с в/в контрастированием, УЗИ/КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием;
- определение уровня  $\beta$ -ХГЧ в крови (в табл. 5 представлены показатели  $\beta$ -ХГЧ вне беременности и при нормально протекающей беременности);
- рентгенография/КТ легких;
- при наличии метастазов в легких — МРТ головного мозга с в/в контрастированием;
- при подозрении на пузырный занос — эвакуация пузырного заноса с гистологическим исследованием удаленных тканей и дальнейшим мониторингом уровня  $\beta$ -ХГЧ и инволюции матки;
- периодичность мониторинга  $\beta$ -ХГЧ после эвакуации пузырного заноса:
  - при частичном пузырном заносе — 1 раз в нед. до нормализации, далее — контроль через 1 мес.;
  - при полном пузырном заносе — 1 раз в нед. до нормализации (см. пункт 2.3), далее — ежемесячно в течение 6 мес.;
- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- коагулограмма;
- общий анализ мочи.

**Таблица 5.** Значения  $\beta$ -ХГЧ в отсутствие беременности и в различные сроки беременности в норме.

Сроки беременности, акушерские недели	Показатель $\beta$ -ХГЧ, мМЕ/мл
Небеременные женщины	0–5
Результат сомнительный	5–25
• Беременность 3–4 неделя	25–156
• Беременность 4–5 неделя	101–4870
• Беременность 5–6 неделя	1110–31500
• Беременность 6–7 неделя	2560–82300
• Беременность 7–8 неделя	23100–151000
• Беременность 8–9 неделя	27300–233000
• Беременность 9–13 неделя	20900–291000
• Беременность 13–18 неделя	6140–103000
• Беременность 18–23 неделя	4720–80100
• Беременность 23–41 неделя	2700–78100

## 2.3. Критерии диагноза, необходимые для инициации лечения (достаточно одного из признаков)

- Плато уровня  $\beta$ -ХГЧ в 4 последовательных пробах в течение 3 нед. после эвакуации пузырного заноса (1-й, 7-й, 14-й, 21-й дни);
- увеличение на 10% и более уровня  $\beta$ -ХГЧ в 3 пробах в течение 2 нед. (1-й, 7-й, 14-й дни) после эвакуации пузырного заноса;
- персистенция  $\beta$ -ХГЧ в течение более 6 мес. после эвакуации полного пузырного заноса;
- повышенный уровень  $\beta$ -ХГЧ и наличие отдаленных метастазов (в легких и/или печени и/или головном мозге) при выявленной связи с предшествующей беременностью;
- гистологически верифицированная хориокарцинома.

## 3. ЛЕЧЕНИЕ

Основным методом лечения гестационной трофобластической неоплазии является противоопухолевая лекарственная терапия, позволяющая достичь выздоровления у большинства больных с сохранением репродуктивной функции. Лечение должно быть начато в кратчайшие сроки и проводиться в специализированных отделениях, имеющих опыт лечения таких больных. Кровотечение из опухоли не является противопоказанием к началу ХТ, которую необходимо проводить одновременно с интенсивной гемостатической терапией.

### 3.1. Пузырный занос

- Вакуум-аспирация пузырного заноса, при необходимости — острый кюретаж полости матки и цервикального канала с обязательным исследованием биопсийного (операционного) материала матки. Пациенткам с резус-отрицательным фактором необходимо ввести антирезус-иммуноглобулин. ХТ после эвакуации пузырного заноса в рутинной практике не проводится.
- Хирургическое лечение (гистерэктомия с сальпингэктомией может рассматриваться как начальное лечение только у пациенток, не желающих сохранять фертильность).
- Мониторинг  $\beta$ -ХГЧ после эвакуации пузырного заноса:
  - при частичном пузырном заносе — 1 раз в нед. до нормализации, далее — контроль через 1 мес.;
  - при полном пузырном заносе — 1 раз в нед. до нормализации, далее — ежемесячно в течение 6 мес.

### 3.2. Инвазивный пузырный занос и хориокарцинома

- Данные опухоли высоко чувствительны к ХТ. Лекарственная терапия (в сочетании с хирургическим вмешательством или без него) эффективна в 90–100% случаях трофобластической неоплазии низкого риска и в 80–90% случаях высокого рис-

- ка. Для определения прогноза и тактики лечения необходимо классифицировать опухоль по стадии и группе риска развития резистентности (табл. 2, 3). Лечение следует проводить в специализированной клинике, располагающей современными возможностями диагностики и опытом успешного лечения этой категории больных. Тактика лечения должна быть определена на мультидисциплинарном консилиуме;
- при опухолях низкого риска развития резистентности (< 6 баллов) рекомендуется монокимиотерапия (табл. 6);
  - при опухолях высокого риска развития резистентности ( $\geq 7$  баллов) — ХТ по схеме ЕМА-СО (табл. 6);
  - при опухолях ультравысокого риска развития резистентности ( $\geq 13$  баллов) возможно использование схемы ЕМА-СО, однако предпочтительнее схема ЕР/ЕМА. Для профилактики неконтролируемого лизиса опухоли и кровотечения, особенно при метастазах в головном мозге, а также в случае неудовлетворительного общего состояния пациентки (ЕСОГ  $\geq 3$  баллов), целесообразно начинать индукционную ХТ с использования редуцированного режима: эпопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в и цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 2-й дни, 1–3 курса еженедельно под контролем  $\beta$ -ХГЧ до начала стандартной ХТ;
  - у пациентов с метастазами в головном мозге увеличение дозы метотрексата в режимах ЕР/ЕМА и ЕМА-СО до 1000 мг/м<sup>2</sup> улучшает проникновение через гематоэнцефалический барьер; необходимо увеличить длительность инфузии с 12 до 24 часов и дополнительно использовать кальция фолинат 15 мг внутрь каждые 6 часов, 12 доз, начиная через 32 часа после начала инфузии метотрексата;
  - при метастазах в головном мозге возможно стереотаксическое облучение или облучение гамма-ножом, а также ЛТ всего головного мозга в СОД 30 Гр суточными фракциями по 2 Гр одновременно с ХТ;
  - самостоятельное хирургическое лечение (гистерэктомия с сальпингэктимией) при неметастатической форме может рассматриваться только у пациенток, не желающих сохранять фертильность;
  - лекарственное лечение рекомендуется проводить до нормализации  $\beta$ -ХГЧ с последующими 2–3 консолидирующими курсами;
  - требуется строгое соблюдение сроков начала очередного курса ХТ;
  - мониторинг после лечения включает анализ  $\beta$ -ХГЧ ежемесячно в течение 12 мес.;
  - в течение 12 мес. после лечения рекомендуется контрацепция, предпочтительны гормональные оральные контрацептивы.

**Таблица 6.** Режимы химиотерапии 1-й линии трофобластических опухолей.

Группа риска	Режим химиотерапии
Низкий риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>• метотрексат 1 мг/кг в/м в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й дни+кальция фолинат 0,1 мг/кг в/м во 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни, через 30 ч после введения метотрексата; повторение курсов каждые 2 недели (с 15-го дня, считая от 1-го дня предыдущего курса)<sup>1</sup>.</li> <li>• дактиномицин 0,5 мг в/в струйно в 1–5-й дни (с противорвотной терапией); повторение курсов каждые 2 недели, (с 15-го дня, считая от 1-го дня предыдущего курса)</li> </ul>

Группа риска	Режим химиотерапии
Высокий риск	<p><b>ЕМА-СО</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. в 1-й и 2-й дни</li> <li>• дактиномицин 500 мкг в/в в 1-й и 2-й дни</li> <li>• метотрекат<sup>2,3</sup>300 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 12-часовая инфузия (либо 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               <ul style="list-style-type: none"> <li>– кальция фолинат 15 мг в/м через 24 часа после введения метотреката, затем — каждые 12 ч (всего 4 дозы)</li> </ul> </li> <li>• циклофосамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. в 8-й день</li> <li>• винкристин 0,8 мг/м<sup>2</sup> (максимально до 2 мг) в/в струйно в 8-й день               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Г-КСФ (короткого действия) 5 мкг/кг п/к в течение 3–4 дней в неделю, т. е. на 4-й, 5-й, 6-й, (7-й) дни и на 10-й, 11-й, 12-й, (13-й) дни каждого курса ЕМА-СО</li> </ul> </li> </ul> <p>Повторение курсов с 15-го дня, считая от 1-го дня предыдущего курса</p>
Ультравысокий риск <sup>4,5</sup>	<p><b>ЕМА-ЕР</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. в 1-й день</li> <li>• метотрекат<sup>2,3</sup>300 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 12-часовая инфузия (либо 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               <ul style="list-style-type: none"> <li>– кальция фолинат 15 мг в/м через 24 ч после введения метотреката, затем — каждые 12 ч (всего 4 дозы)</li> </ul> </li> <li>• дактиномицин 500 мкг в/в в 1-й день</li> <li>• этопозид 100–150 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. в 8-й день</li> <li>• цисплатин 60–75 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. в 8-й день               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Г-КСФ (короткого действия) 5 мкг/кг п/к в 9–14-й дни</li> </ul> </li> </ul> <p>Повторение курсов с 15-го дня, считая от 1-го дня предыдущего курса</p> <p><b>ЕР-ЕМА</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• этопозид 100–150 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. в 1-й день</li> <li>• цисплатин 60–75 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. в 1-й день</li> <li>• этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. в 8-й день</li> <li>• метотрекат<sup>2,3</sup>300 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 12-часовая инфузия (либо 100 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>) 8 день               <ul style="list-style-type: none"> <li>– кальция фолинат 15 мг в/м через 24 ч после введения метотреката, затем — каждые 12 ч (всего 4 дозы).</li> </ul> </li> <li>• дактиномицин 500 мкг в/в в 8-й день               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Г-КСФ (короткого действия) 5 мкг/кг п/к с 3-го по 6-й и с 10-го по 13-й дни</li> </ul> </li> </ul> <p>Повторение курсов с 15-го дня, считая от 1-го дня предыдущего курса</p>

<sup>1</sup> Чаринг-Кросский протокол, используемый в ряде экспертных клиник: метотрекат 50 мг в/м в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й дни, кальция фолинат 15 мг внутрь во 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни через 24 часов после введения метотреката. Повторение курсов с 15-го дня, считая от 1-го дня предыдущего курса.

<sup>2</sup> Длительность инфузии метотреката не должна превышать 12 часов в силу меньшей эффективности более длительной инфузии.

<sup>3</sup> При метастазах в головном мозге рекомендуется увеличить дозу метотреката до 1000 мг/м<sup>2</sup>, увеличить продолжительность инфузии с 12 до 24 часов, дополнительно использовать кальция фолинат 15 мг внутрь каждые 6 часов, всего 12 доз, начиная через 32 часа после начала инфузии метотреката.

<sup>4</sup> Возможно использование режима ЕМА-СО, однако, предпочтительнее режимы ЕМА-ЕР либо ЕР-ЕМА.

<sup>5</sup> Для профилактики неконтролируемого лизиса опухоли и кровотечения, особенно при метастазах в головном мозге, целесообразно начинать лечение с режима «щадящей» индукции (этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. и цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. в 1-й и 2-й дни, повторение курсов еженедельно в течение 1–3 недель до начала стандартной ХТ). У пациентов с метастазами в головном мозге увеличение дозы метотреката до 1000 мг/м<sup>2</sup> улучшает проникновение через гематоэнцефалический барьер.

*При метастазах в головном мозге возможно стереотаксическое облучение или облучение гамма-ножом, либо ЛТ всего головного мозга в СОД 30 Гр суточными фракциями по 2 Гр одновременно с ХТ. Решение вопроса о ЛТ должно приниматься на консилиуме с участием специалистов, имеющих опыт лечения таких больных.*

### 3.3. Опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль

- Эти опухоли менее чувствительны к ХТ, имеют более высокую вероятность развития резистентности. Первым этапом рекомендуется хирургическое лечение (гистерэктомия с биопсией тазовых л/у, удаление потенциально операбельных метастатических очагов);
- для I стадии болезни после выполнения гистерэктомии возможно наблюдение при четком мониторинге с помощью определения  $\beta$ -ХГЧ или КТ/МРТ (при неинформативности  $\beta$ -ХГЧ) при соблюдении всех следующих условий:
  - интервал от последней беременности менее 2 лет;
  - поверхностная инвазия;
  - отсутствие некротической ткани в опухоли;
  - количество митозов менее 5/10;
- во всех остальных случаях показано проведение системной лекарственной терапии с назначением адъювантной ХТ или ХТ 1-й линии при метастатических формах заболевания [ХТ с включением препаратов платины (ЕМА/ЕР, ЕР/ЕМА) либо другие режимы (ТР/ТЕ, ВЕР, VIP, ICE)].

### 3.4. Лечение резистентных форм

Резистентность опухоли к ХТ 1-й линии возможна в 5% случаев трофобластической болезни низкого риска и в 30–40% трофобластической неоплазии высокого риска.

Признаками резистентности являются:

- отсутствие снижения  $\beta$ -ХГЧ (плато) или снижение уровня  $\beta$ -ХГЧ менее чем на 10% в трех последовательных анализах крови, сданных в течение 10 дней;
- увеличение уровня  $\beta$ -ХГЧ во время или после окончания ХТ (в ближайшие 6 мес.) в трех последовательных анализах крови, сданных в течение 10 дней.

Необходимо повторное полное клинико-инструментальное обследование с перерасчетом группы риска по FIGO (в соответствии с новой суммой баллов, табл. 3), лекарственное/комбинированное лечение (табл. 7).



**Таблица 7.** Лечение резистентных форм трофобластических опухолей.

Группа риска	Режим химиотерапии
Низкий риск <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• дактиномицин<sup>2</sup> 500 мкг в/в струйно в 1–5-й дни (с противорвотной терапией); повторение курсов с 15-го дня, считая от 1-го дня предыдущего курса.</li> <li>• ЕМА-СО<sup>3</sup> (см. табл. 6)</li> </ul>
Высокий риск <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЕМА-ЕР (см. табл. 6)</li> <li>• ЕР-ЕМА (см. табл. 6)</li> <li>• ТР/ТЕ (чередование режимов с повторением курсов с 15-го дня, считая от первого дня предыдущего курса):               <ul style="list-style-type: none"> <li>– ТР:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день</li> <li>• цисплатин 60–75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день</li> </ul> </li> <li>– ТЕ:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день</li> <li>• этопозид 150 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>Г-КСФ (пролонгированного действия) 6 мг п/к во 2-й и в 16-й дни</li> <li>• ВЕР:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– блеомицин 30 мг в/в в 1-й, 3-й, 5-й дни или в 1-й, 8-й, 15-й дни</li> <li>– этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–5-й дни</li> <li>– цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–5-й дни</li> </ul> </li> <li>Г-КСФ<sup>4</sup> (пролонгированного действия) 6 мг в 8-й день или</li> <li>Г-КСФ<sup>4</sup> (короткого действия) 5 мкг/кг п/к в 6–14-й дни</li> <li>Повторение курсов каждые 3 нед., считая от первого дня предыдущего курса</li> <li>• VIP               <ul style="list-style-type: none"> <li>– этопозид 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–5-й дни</li> <li>– ифосфамид 1200 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–5-й дни                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• месна 100% от дозы ифосфамида в/в болюсно за 15 мин. до введения ифосфамида, затем — через 4 и 8 часов после введения ифосфамида в 1–5-й дни</li> </ul> </li> <li>– цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–5-й дни</li> </ul> </li> <li>Г-КСФ (пролонгированного действия) 6 мг в 8-й день или</li> <li>Г-КСФ (короткого действия) 5 мкг/кг п/к в 6–14-й дни</li> <li>Повторение курсов каждые 3 нед., считая от первого дня предыдущего курса</li> <li>• ICE:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– ифосфамид 1200 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• месна 100% от дозы ифосфамида в/в болюсно за 15 мин. до введения ифосфамида, затем — через 4 и 8 часов после введения ифосфамида в 1–3-й дни</li> </ul> </li> <li>– карбоплатин АUC4 в/в в 1-й день</li> <li>– этопозид 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни</li> </ul> </li> <li>Г-КСФ (пролонгированного действия) 6 мг п/к в 4-й день или</li> <li>Г-КСФ (короткого действия) 5 мкг/кг п/к в 6–14-й дни</li> <li>Повторение курсов каждые 3 нед., считая от первого дня предыдущего курса</li> <li>• TIP:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– паклитаксел 250 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день</li> <li>– ифосфамид 1500 мг/м<sup>2</sup> в/в во 2–5-й дни                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• месна 100% от дозы ифосфамида в/в болюсно за 15 мин. до введения ифосфамида, затем — через 4 и 8 часов после введения ифосфамида во 2–5-й дни</li> </ul> </li> <li>– цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в во 2–5-й дни</li> </ul> </li> <li>Повторение курсов каждые 3 нед., считая от первого дня предыдущего курса</li> <li>• Дополнительные режимы:<sup>5</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>– авелумаб 800 мг в/в каждые 2 нед.</li> <li>– пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. или 400 мг в/в каждые 6 нед.</li> <li>– ниволумаб 240 мг в/в каждые 2 нед. или 480 мг в/в каждые 4 нед.</li> </ul> </li> </ul>

<sup>1</sup> Хирургическое лечение (гистерэктомия с сальпингэктомией или повторное выскабливание полости матки) в дополнение к лекарственному лечению могут быть рассмотрены, если заболевание локализовано только в матке. Гистерэктомия предпочтительнее, когда сохранение фертильности не требуется. Сохранение яичников целесообразно даже при наличии текалютеиновых кист.

<sup>2</sup> Хороший ответ на первоначальную терапию, но с последующим выходом на плато уровня  $\beta$ -ХГЧ (<300 мМЕ/мл).

<sup>3</sup> Хороший ответ на первоначальную терапию, но с последующим быстрым повышением уровня  $\beta$ -ХГЧ ( $\geq 300$  мМЕ/мл) либо отсутствие ответа на первоначальную терапию.

<sup>4</sup> По показаниям.

<sup>5</sup> Лекарственные препараты, продемонстрировавшие в ряде исследований эффективность в лечении резистентных форм.

### 3.5. Трофобластическая болезнь на фоне развивающейся беременности

Трофобластическая болезнь на фоне успешно развивающейся беременности — крайне редкое состояние и встречается с частотой 1 случай на 22–100 тыс. беременностей; наблюдается при бихориальных беременностях (на фоне замещения пузырным заносом одного из плодов), крайне редко — при монохориальных беременностях (в случае интраплацентарной хориокарциномы). Существует возможность пролонгирования таких беременностей.

#### Диагностика

- гистологической верификации не требуется;
- УЗИ малого таза, брюшной полости;
- МРТ малого таза, брюшной полости без контрастирования;
- оценка уровня  $\beta$ -ХГЧ в динамике;
- рентгенография легких с экранированием области матки или МРТ легких;
- пренатальное инвазивное тестирование кариотипа плода в случае сомнения, является ли беременность полным пузырным заносом с сосуществующим нормальным близнецом или возможной одноплодной беременностью при частичном пузырном заносом;
- пренатальное инвазивное тестирование кариотипа плода при монохориальной беременности в случаях подозрения на интраплацентарную хориокарциному;
- оценка функции щитовидной железы;
- оценка акушерских рисков.

Необходимо совместное принятие решения о пролонгировании/прерывании беременности междисциплинарным консилиумом с участием онколога, акушера-гинеколога, неонатолога. В случае пролонгирования беременности существует риск преждевременных родов, замершей беременности, кровотечения, перинатальных осложнений.

Ведение пациентки осуществляется акушером-гинекологом, онкологом. Наблюдение и родоразрешение должны осуществляться в специализированном перинатальном центре, имеющем опыт ведения таких пациенток.

В случае пролонгирования беременности после родов обязательно гистологическое исследование опухоли, мониторинг уровня  $\beta$ -ХГЧ, мониторинг инволюции матки, КТ грудной, брюшной полости.

### 3.6. Лечение пациенток с остаточной опухолью

В составе комбинированного лечения резистентных опухолей рассматривается в том числе хирургический метод лечения (гистеротомия, гистерэктомия, метастазэктомия).

Остаточные «опухолевые узлы» после завершения лечения и нормализации уровня  $\beta$ -ХГЧ не всегда требуют хирургического удаления, возможно их динамическое наблюдение. Нормальный уровень  $\beta$ -ХГЧ даже при наличии визуализируемой «остаточной опухоли» в матке или других локализаций свидетельствует о ремиссии и дополнительного лечения не требует.

Повышение уровня  $\beta$ -ХГЧ (в 3 последовательных исследованиях в течение 14 дней) в период ремиссии у больных с «остаточной опухолью» свидетельствует о неизлеченности (резистентности) опухоли. Если после тщательного обследования «остаточная опухоль» является единственной локализацией, следует рассмотреть вопрос о хирургическом лечении.

### 3.7. Наблюдение

Необходим тщательный мониторинг за больными трофобластическими новообразованиями:

- после удаления частичного пузырного заноса наблюдение завершается после двух отрицательных результатов  $\beta$ -ХГЧ, полученных с интервалом 4 нед. (получение отрицательного результата, далее — контроль через 4 нед., при отрицательном  $\beta$ -ХГЧ наблюдение завершается);
- после удаления полного пузырного заноса и нормализации уровня  $\beta$ -ХГЧ в течение 56 дней наблюдение следует продолжать еще 6 мес. от момента удаления пузырного заноса (с ежемесячным определением  $\beta$ -ХГЧ);
- после удаления полного пузырного заноса в отсутствие нормализации  $\beta$ -ХГЧ в течение 56 дней следует продолжать наблюдение до его нормализации и далее в течение еще 6 мес. от момента нормализации  $\beta$ -ХГЧ (с ежемесячным определением  $\beta$ -ХГЧ);
- после окончания лечения по поводу злокачественной трофобластической болезни рекомендуется ежемесячное определение  $\beta$ -ХГЧ в течение года;
- контрацепция после окончания лечения злокачественной трофобластической болезни рекомендуется в течение 1 года, предпочтение отдается гормональным контрацептивам.