

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-15

Цитирование: Мещерякова Л.А., Карселадзе А.И., Кузнецов В.В., Мещеряков А.А., Чекалова М.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных трофобластических опухолей. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11).15

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ

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

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 возникнуть как во время беременности, так и после ее завершения независимо 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 ХТ. Главным условием излечения абсолютного большинства больных ЗТО и сохранения у них репродуктивной функции является лечение в соответствии с современными стандартами в условиях высокопрофессионального медицинского учреждения, обладающего всеми диагностическими и терапевтическими возможностями и, главное — успешным опытом лечения ЗТО.

1. 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

ТМ	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	Болезнь ограничена маткой			
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			
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 β -ХГЧ	< 10 ³ МЕ/л ¹	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 ХТ			Один препарат	Два или более препаратов

¹ Низкий уровень β -ХГЧ может быть при трофобластической опухоли на месте плаценты

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

- пузырьный занос (9100/0)
 - полный пузырьный занос (9103/0)
 - частичный пузырьный занос (9103/0)
- инвазивный пузырьный занос (9100/1)
- метастатический пузырьный 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. Особое внимание следует уделить жалобам на рецидивирующие маточные кровотечения после родов, аборта, эктопической беременности.

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 пузырьного 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). Пато-

гномоничным признаком развития трофобластической болезни является наличие у больной текалютеиновых 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»; следует обратить внимание на важность бережного осмотра больной с большими размерами матки, большими опухолевыми образованиями в матке, параметриях, стенках влагалища, с влагалищным кровотечением, тека-лютеиновыми кистами. Гинекологический осмотр в таких ситуациях должен ограничиваться наружным осмотром в зеркалах, т. к. тщательное двуручное исследование может спровоцировать разрушение обильно васкуляризованной опухоли и кровотечение, как наружное, так и внутреннее.

- 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 (нейрохирурга).

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-й, 7-й и 14-й 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 (для уточнения количества, размеров и локализации очагов);
 - 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-й, 7-й и 14-й дни) после удаления пузырного заноса;
- повышенный уровень β -ХГ через ≥ 6 мес. после удаления пузырного заноса;
- гистологическая верификация ЗТО: хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль.

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 течение и прогноз болезни, особенно при диссеминированных формах опухолей.

3.1. Лекарственное лечение

3.1.1. Планирование лечения злокачественных трофобластических опухолей

Основным методом лечения ЗТО 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 (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), это позволит сохранить женщине жизнь и репродуктивное здоровье.
- 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 маточных артерий.

Больным с верифицированными редкими трофобластическими опухолями (трофобластическая опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль) лечение следует проводить без учета суммы баллов по шкале режимом ЕМА-ЕР (табл. 4) и только в условиях экспертной клиники.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы химиотерапии I линии злокачественных трофобластических опухолей¹

Низкий риск	Высокий риск
Mtx/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, 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 200 мг/м ² в 1-й день, кальция фолинат 15 мг в/м через 24 часа от начала введения метотрексата, затем — каждые 12 часов, всего—4 дозы, циклофосфамид 600 мг/м ² в/в 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

¹ Лечение проводится до нормализации уровня β -ХГЧ, затем — дополнительно 3 консолидирующих курса в аналогичном режиме (для больных с IV стадией — 4 курса)

3.1.2. Контроль эффективности и продолжительность ХТ

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) или снижение уровня β -ХГЧ 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 этим 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 в режиме дактиномицин в 1–5-й дни (табл. 4);
- ≥ 7 баллов соответствуют высокому риску; в этой группе в качестве ХТ II линии назначается режим EMA-CO (табл. 4).

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 очно либо с помощью телемедицины в экспертное медицинское учреждение (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). В табл. 4 представлены рекомендуемые режимы химиотерапии II линии для резистентных ЗТО.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы химиотерапии II линии при резистентных злокачественных трофобластических опухолях¹

Низкий риск резистентности	Высокий риск резистентности
Дактиномицин 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	ЕМА-ЕР³: • этопозид 100 мг/м² 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/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 1000 мг/м², в 1-й день; • кальция фолинат 30 мг в/м через 24 часа от начала введения метотрексата, затем — каждые 12 часов, всего 8 доз; • цисплатин 60–100 мг/м² в/в в 8-й день. Повторные курсы — с 15-го дня от начала предыдущего курса
ЕМА-СО (табл. 3) ²	ТР/ТЕ: 1 день: • дексаметазон 20 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела; • кальция фолинат 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/м² 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/м² в/в капельно в 800 мл физ. р-ра в течение 3 часов; • постгидратация — 1200 мл физ. р-ра, 20 ммоль KCl, 1 г MgSO₄ в течение 2 часов. 15 день: • дексаметазон 20 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела; • дифенгидрамин 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/м² в/в капельно в 400 мл физ. р-ра в течение 3 часов; • этопозид 150 мг/м² в 800 мл физ. р-ра. Повторные курсы — с 29-го дня от начала предыдущего курса

¹ Лечение проводится до нормализации уровня β -ХГЧ, затем — дополнительно 3 консолидирующих курса в аналогичном режиме (для больных с IV стадией — 4 курса).

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

³ Лечение в 1-й, 2-й и 8-й дни должно сопровождаться 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.).

Развитие множественной лекарственной резистентности у больных с высоким риском является крайне неблагоприятным прогностическим фактором. В этом случае следует незамедлительно направить пациентку в экспертный трофобластический центр (ФГБУ

«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) для определения дальнейшей тактики лечения. Отсутствие опыта у клиницистов может стать фатальным для больной.

3.1.4. Тактика при выявлении рецидива ЗТО

Основным критерием возникновения рецидива ЗТО является динамическое увеличение сывороточного уровня ХГЧ (в 3-х исследованиях в течение 10–14 дней).

Ранние рецидивы возникают в сроки от 1 до 6 месяцев после окончания консолидирующей ХТ.

Для планирования лечения требуется стандартное обследование пациентки (УЗИ органов малого таза и брюшной полости, КТ грудной полости, у больных с диссеминированным процессом — МРТ головного мозга с контрастом) в кратчайшие сроки.

Следующим этапом производится оценка группы риска для больных исходно низким риском. При сохраняющемся низком риске и отсутствии резистентности при первичном лечении рекомендуется ХТ в режиме дактиномицин в 1–5 дни (табл. 4).

Всем остальным больным с исходно низким риском и рецидивом болезни назначается ХТ в режиме ЕМА-СО (табл. 3).

При раннем рецидиве ЗТО у больных с исходно высоким риском рекомендуется ХТ в режиме ЕМА-ЕР (табл. 4). Резистентность к данному режиму требует экспертного консилиума для определения оптимальной тактики.

Для больных с высоким риском резистентности и поздним рецидивом оптимальным является хирургическое удаление рецидивной опухоли (если опухоль локальна по результатам ПЭТ-КТ) с последующим проведением ХТ. В таких клинических ситуациях всегда требуется экспертный консилиум!

В качестве дополнительного метода лечения при рецидивах ЗТО рекомендуется иммунотерапия: пембролизумаб 200 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 3 недели с оценкой динамики по сывороточному уровню β -ХГЧ накануне очередного введения. Лечение проводится до нормализации β -ХГЧ с 4 последующими консолидирующими циклами.

Альтернативой может быть авелумаб 10 мг/кг в/в 60-минутная инфузия каждые 2 недели. Оценка эффекта — по динамическому снижению сывороточного уровня β -ХГЧ накануне очередного цикла. Лечение следует проводить до нормализации β -ХГЧ с дополнительными курсами консолидации — не менее 4 курсов.

3.2. Хирургическое лечение

Показания к хирургическому лечению:

- 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;

- локальный рецидив ЗТО (после экспертного консилиума).

Хирургическое лечение при резистентности трофобластической опухоли и рецидивах болезни следует выполнять только в условиях экспертного трофобластического центра.

Оптимальными объемами хирургических вмешательств являются:

- органосохраняющая гистеротомия с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей у больных репродуктивного возраста; оптимальный хирургический доступ — лапаротомный;
- резекция пораженного органа с резистентным (рецидивным) метастазом в пределах здоровых тканей (возможно — эндоскопическим путем);
- восстановление целостности матки, ушивание перфорационного отверстия, остановка кровотечения путем перевязки маточных артерий с целью сохранения органа.

3.3. Лучевая терапия

Основным показанием для ЛТ при ЗТО являются метастазы в головном мозге. Оптимальным является дистанционное облучение всего головного мозга, РОД 2 Гр, СОД 30–40 Гр. Поскольку абсолютное большинство больных с метастазами ЗТО в головном мозге излечиваются только с помощью интенсивной ХТ, решение вопроса о необходимости ЛТ должно приниматься только с участием специалиста экспертного трофобластического центра. Стереотаксическая ЛТ резистентных метастазов ЗТО либо рецидивных очагов опухоли выполняется в специализированной клинике после консилиума ведущих специалистов в данной области.

4. ПРОФИЛАКТИКА

Специфической профилактики не существует. Для профилактики рецидивов ЗТО рекомендуется:

- тщательное соблюдение режима ХТ, профилактика осложнений;
- 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 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 стабильно 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.

Определение сывороточного уровня β -ХГЧ является обязательным у больных, перенесших пузырный занос (независимо от срока давности), в случае выявления у них каких-либо новообразований в легких либо других паренхиматозных органах.

Обязательным является ведение менограммы пациенткой в течение не менее 3-х лет после окончания лечения ЗТО.