

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Мещерякова Л.А., Жарова А.С., Масленников А.Ф., Кузнецов В.В., Чекалова М.А., Комаров И.Г., Давыдова И.Ю., Молчанов Г.В., Гиголаева Н.М., Мещеряков А.А.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, 115478, Москва

Цель исследования: представить собственный опыт лечения больных с рецидивами злокачественных трофобластических опухолей (ЗТО). **Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный анализ историй болезни больных, подвергшихся лечению в клинике с 1996 по 2019 г. Общее число больных с ЗТО составило 545. Рецидивы ЗТО возникли у 25 (4,6%) пациенток: у 8 (2,1%) больных с низким риском резистентности (6 (75%) из них – ранние рецидивы и 2 (25%) – поздние) и у 17 (10%) больных – с высоким риском (11 (65%) – ранние и 6 (35%) – поздние). Лечение рецидивов проводилось стандартными режимами химиотерапии (дактиномицин 500 мкг в дни 1-5, ЕМА-СО, ЕМА-ЕР). Дополнительно выполнялись хирургические вмешательства, радиохимиотерапия. **Результаты.** Из 6 больных с ранними рецидивами ЗТО низкого риска 5 излечены с помощью химиотерапии и одна пациентка в результате резекции лёгкого. Две пациентки с поздними рецидивами излечены с помощью химиотерапии (ЕМА-СО) и гистерэктомии/гистерорезекции. Излечены 100% больных с рецидивами ЗТО низкого риска преимущественно (88%) с помощью химиотерапии. Среди 11 больных с ранними рецидивами ЗТО высокого риска полная ремиссия достигнута в 6 (55%) наблюдениях: у 2 больных в результате химиотерапии ЕМА-ЕР, у остальных – с помощью комбинированного лечения. Три пациентки с рецидивирующим течением продолжают лечение, две пациентки умерли от прогрессирования. Из 6 больных с поздними рецидивами ЗТО высокого риска излечены 4 (66%) больных преимущественно с помощью комбинированного лечения (операция + химиотерапия). Одна пациентка продолжает лечение более 4 лет, одна пациентка умерла от прогрессирования. Всего из 17 больных с рецидивами ЗТО высокого риска полная ремиссия достигнута у 10 (59%) в большинстве наблюдений (80%) – в результате комбинированного лечения. **Заключение.** Оптимальным методом лечения больных с рецидивами ЗТО низкого риска является химиотерапия, а для больных с высоким риском – комбинированный метод (химиотерапия + хирургия).

Ключевые слова: злокачественные трофобластические опухоли, рецидивы, химиотерапия, комбинированное лечение, хориокарцинома.

Для цитирования: Мещерякова Л.А., Жарова А.С., Масленников А.Ф., Кузнецов В.В., Чекалова М.А., Комаров И.Г., Давыдова И.Ю., Молчанов Г.В., Гиголаева Н.М., Мещеряков А.А. Опыт лечения рецидивов злокачественных трофобластических опухолей. *Российский онкологический журнал*. 2020; 25 (1): 9–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2020-25-1-9-16>.

Для корреспонденции: Мещерякова Людмила Александровна, старший научный сотрудник, д.м.н. хирургического отделения №8 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ; 115478, г. Москва. E-mail: 2010am@mail.ru

Meshcheryakova L.A., Zharova A.S., Maslennikov A.F., Kuznetsov V.V., Chekalova M.A., Komarov I.G., Davydova I.Yu., Molchanov G.V., Gigolaeva N.M., Meshcheryakov A.A.

TREATMENT OF RELAPSES OF GESTATIONAL TROPHOBLASTIC NEOPLASIAS

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 115478, Moscow, Russian Federation

The purpose of the study: to present an experience of the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center in the treatment of relapses of gestational trophoblastic neoplasias (GTN).

Materials and methods. We performed a retrospective analysis of medical case histories at the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center from 1996 until 2019. 545 patients with GTN were treated. Relapses occurred in 25 (4.6%) patients: 8 (2.1%) patients with low risk of resistance (6 (75%) – early relapses and 2 (25%) – late relapses) and 17 (10%) patients with high risk of resistance (11 (65%) – early relapses and 6 (35%) – late relapses). Treatment of relapses was done by standard chemotherapy regimens (Dactinomycin 500mcg in days 1–5, EMA-CO, EMA-EP). Different surgical interventions and radiosurgery were used in some cases additionally.

Results. Out of 6 patients with early relapses of low-risk GTN, 5 were cured with chemotherapy and one patient by lung resection only. Two patients with late relapses of low-risk GTN were cured with chemotherapy (EMA-CO) and hysterectomy/resection of uterus to achieve complete remission. As a result, all patients with relapses of low-risk GTN were cured, mainly (88%) by chemotherapy. Among 11 patients with early relapses of high-risk GTN, complete remission was achieved in 6 (55%) cases: in 2 patients as a result of EMA-EP chemotherapy, other patients needed combined approaches (chemotherapy + surgery). Three patients with recurrent course continue treatment, two patients died of progression. Of the 6 patients with late relapses of high-risk GTN, 4 (66%) patients were managed mainly through combined treatment (surgery + chemotherapy) and were cured. One patient continues treatment for

more than 4 years, and one patient died of progression. In total, out of 17 patients with high-risk relapses, complete remission was achieved in 10 (59%) as a result of combined treatment in the majority of cases (80%).

Conclusion. The optimal method of treatment for patients with relapses of low-risk GTN is chemotherapy, and for high-risk GTN – combined approaches (chemotherapy + surgery).

Key words: gestational trophoblastic neoplasia, relapses, chemotherapy, combined treatment, choriocarcinoma.

For citation: Meshcheryakova L.A., Zharova A.S., Maslennikov A.F., Kuznetsov V.V., Chekalova M.A., Komarov I.G., Davydova I.Yu., Molchanov G.V., Gigo-laeva N.M., Meshcheryakov A.A. Treatment of relapses of gestational trophoblastic neoplasias. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2020; 25 (1): 9–16. (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2020-25-1-9-16>.

For correspondence: Lyudmila A. Meshcheryakova, MD, Senior Clinical Researcher, Department of Gynecology, N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center, 115478, Moscow, Russian Federation. E-mail: 2010am@mail.ru

Information about authors:

Мещерякова Л. А. <https://orcid.org/0000-0001-8479-3615>

Жарова А. С. <https://orcid.org/0000-0001-8591-3797>

Масленников А. Ф. <https://orcid.org/0000-0003-3959-3133>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Contribution: L.A. Meshcheryakova, A.S. Zharova, A.A. Meshcheryakov – treatment of patients, thematic publications reviewing and analysis, manuscript preparation. L.A. Meshcheryakova, A.S. Zharova, A.F. Maslennikov, V.V. Kuznetsov, M.A. Chekalova, I.G. Komarov, I.Yu. Davydova, G.V. Molchanov, N.M. Gigo-laeva, A.A. Meshcheryakov – treatment of patients, manuscript preparation.

Received 15 April 2020

Accepted 5 May 2020

Современные возможности ранней диагностики, применение стандартных режимов болезни, соблюдение алгоритма лечения в настоящее время позволяют свести к минимуму риск смерти от злокачественных трофобластических опухолей (ЗТО), лечение которых проводится в специализированных трофобластических центрах; общая выживаемость больных находится в пределах 96–98% [1, 2]. Стандартом лечения больных ЗТО является химиотерапия, режим которой определяется в соответствии с классификацией FIGO (2000 г.) путём определения риска резистентности опухоли по шкале факторов прогноза. Полная ремиссия наступает у 90% больных с низким риском и 82–87% больных с высоким риском резистентности [3, 4].

До сих пор сложной остаётся проблема лечения рецидивов ЗТО. Рецидивы опухоли встречаются преимущественно у больных с высоким риском резистентности. Частота выявления рецидивов трофобластических опухолей варьирует от 5 до 8%. [5]. Как правило, лечение таких больных достаточно сложное, прогноз непредсказуемый. В НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина накоплен самый большой в Российской Федерации клинический опыт по диагностике и лечению ЗТО. Изучению опыта лечения рецидивов ЗТО посвящена данная статья.

Материалы и методы

Проведён анализ 545 историй болезни пациентов с ЗТО, проходивших лечение с 1996 по 2019 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Обследование всех больных выполнялось в соответствии с разработанным в отделении онкогинекологии планом. Стадирование ЗТО осуществлялось в соответствии с классификацией FIGO, 2003 г., пересмотр гистологических препаратов – в соответствии с МКБ – О – 3 (с. 58).

Первичное лечение больных в НМИЦ онкологии было начато с применения стандартной химиотерапии в соответствии с группой риска резистентности опухоли. Все пациентки с низким риском резистент-

ности подвергались химиотерапии в режиме метотрексат/лейковорин, пациентки с высоким риском – режим ЕМА-СО. Мониторинг эффективности химиотерапии осуществлялся по динамике ХГЧ.

Лечение проводилось до нормализации уровня ХГ с консолидацией 3–4 курса аналогичной химиотерапии либо до плато или увеличения уровня ХГ, свидетельствующего о резистентности опухоли. При возникновении резистентности опухоли назначалась химиотерапия II линии (дактиномицин, 1–5 дни для низкого риска, ЕМА-СО – для больных с исходно низким риском, «перешедшим» в группу высокого риска по сумме повторного пересчёта баллов и ЕМА-ЕР – для больных с резистентностью к ЕМА-СО режиму). После достижения маркерной ремиссии и проведения консолидирующих циклов химиотерапии фиксировалась ремиссия болезни.

Выявление отрицательной динамики ХГЧ (в 3 исследованиях в течение 10 дней) ранее 1 мес после окончания химиотерапии расценивалось как неизлеченность (резистентность), после этого срока – как ранний рецидив ЗТО и назначалось повторное обследование. Лечение планировалось индивидуально, исходя из полученных в результате обследования данных. Повышение уровня ХГЧ у больных через 6 и более мес от констатации ремиссии расценивалось как поздний рецидив болезни.

Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

В 25 (4,6%) наблюдениях диагностированы рецидивы ЗТО. В группах больных с исходно низким и высоким риском частота рецидивов отличалась. Так же отмечается закономерность: с увеличением стадии болезни возрастает и частота рецидивов опухоли.

Результаты

Были изучены характеристики больных с рецидивами ЗТО в зависимости от группы исходного риска резистентности, поскольку течение и прогноз ЗТО в этих группах отличаются.

Таблица 1

Общая характеристика больных с ЗТО, подвергшихся лечению в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 1996 по 2019 г. (n=545)

Стадия FIGO	Низкий риск, n=373		Высокий риск, n=172		Всего больных, n=545	
	Общее количество	Рецидивы	Общее количество	Рецидивы	Общее количество	Рецидивы
I	295	7 (2,4%)	30	5 (17%)	325	12 (3,7%)
II	14	–	8	–	22	–
III	64	1 (1,6%)	94	8 (8,5%)	158	9 (5,7%)
IV			40	4 (10%)	40	4 (10%)
Всего больных	373	8 (2,1%)	172	17 (10%)	545	25 (4,6%)

Из 373 больных с низким риском у 8 (2,1%) диагностирован рецидив болезни (1-я группа). Возраст больных варьировал в пределах от 24 до 45 лет, в среднем составляя 35 лет. Длительность анамнеза болезни составляла от 1 до 28 мес, в среднем – 5 мес.

Таблица 2

Характеристика больных с рецидивами ЗТО низкого риска резистентности (n = 8)

Признак	Частота абс. (%)	
Средний возраст	35 лет	
Средняя длительность анамнеза болезни	5 мес	
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	3 (38)
	Неразвивающаяся беременность	3 (38)
	Самопроизвольный аборт	1 (12)
	Эктопическая беременность	1 (12)
Распределение больных по стадиям FIGO	I	7 (87,5)
	III	1 (12,5)
Локализация опухоли	Матка	7 (87,5)
	Лёгкие	1 (12,5)
	Без элементов опухоли	2 (25)
	Пузырный занос	2 (25)
Гистологическая верификация	Полный пузырный занос	1 (12,5)
	Хориокарцинома	1 (12,5)
	Инвазивный пузырный занос	1 (12,5)
Предшествующее лечение в других лечебных учреждениях	Трофобластическая опухоль плацентарного ложа	1 (12,5)
	Консервативная миомэктомия	1 (12,5)
Лечение в НМИЦ онкологии	Химиотерапия	1 (12,5)
	Химиотерапия резистентной опухоли	8 (100)
	Химиотерапия I линии	Излечено 7 (88)
	Метотрексат/Лейковорин	
	II линия – дактиномицин (1–5)	1* (12)
	III линия – ЕМА-СО	

Примечание. * У 1 пациентки с резистентностью к режиму Мтх/Га после 5 курсов назначена химиотерапия в режиме дактиномицин (1–5), проведено с частичным эффектом 5 циклов. В связи с резистентностью опухоли назначен режим III линии – ЕМА-СО. Всего ей понадобилось 4 курса для достижения ремиссии. Спустя 3 мес зафиксирован маркерный рецидив.

Общая характеристика больных 1-й группы представлена в таблице 2.

Далее рассмотрим наблюдения, в которых возникли **ранние рецидивы** (в течение первых 6 мес) после окончания химиотерапии I линии.

Таких пациенток всего 6 (75%). У 3 (38%) пациенток выявлен маркерный рецидив (повышение уровня ХГЧ без визуализируемого очага), у 2 (25%) пациенток была выявлена опухоль в матке и у одной пациентки – рецидивный очаг в лёгком.

По результатам обследования всем 6 больным определена группа риска резистентности по шкале FIGO: у 2 больных – высокий риск, у 3 – низкий. Одной пациентке с единственной локализацией рецидивной опухоли в лёгком запланирована торакоскопическая резекция доли лёгкого (табл. 3).

Таким образом, основной метод лечения **ранних рецидивов** у больных с исходно низким риском – химиотерапия в соответствии с группой риска резистентности.

Таблица 3

Лечение ранних рецидивов ЗТО у больных с низким риском (n=6)

№	Возраст (лет), исход беременности	Срок возникновения рецидива (в мес)	Лечение рецидива ЗТО	Кол-во курсов химиотерапии до ремиссии	Время наблюдения после достижения ремиссии (лет)
1	36, роды	2	ЕМА-СО	6	5
2	36, замершая беременность	3	ЕМА-СО	6	7
3	41, пузырный занос	2	Дактиномицин	5	18
4	27, пузырный занос	4	Дактиномицин	6	8
5*	24, самопроизвольный аборт	2	Дактиномицин	4	8
		22	Дактиномицин	5	
6**	35, самопроизвольный аборт	3	Резекция доли лёгкого	-	9

Примечание. * У данной пациентки имело место 2 рецидива: первый – ранний, через 2 мес после окончания первой линии химиотерапии, второй – поздний, спустя 22 мес после окончания лечения первого рецидива. ** Пациентка с резистентной опухолью, после 3 линий химиотерапии развился рецидив через 3 мес в виде солитарного очага в лёгком; большой выполнена резекция доли лёгкого, уровень ХГЧ нормализовался, химиотерапию не проводили. Гистологическое заключение удалённого метастаза – эпителиоидная трофобластическая опухоль.

Таблица 4

Поздние рецидивы у больных ЗТО низкого риска и методы их лечения (n=2)

№	Возраст (лет), исход беременности	Срок возникновения рецидива от окончания ХТ (в мес)	Метод лечения рецидива ЗТО	Кол-во курсов ХТ до ремиссии	Время наблюдения после достижения ремиссии (лет)
1	45, пузырный занос	36	ЕМА-СО гистерэктомия	5	20
2	35, пузырный занос роды*	42 8*	ЕМА-СО гистерорезекция	11 -	4

Примечание. * Второй рецидив.

стенности опухоли. Но в отдельных наблюдениях своевременное рассмотрение вопроса о хирургическом лечении локального рецидива несомненно даёт дополнительный шанс пациентке на выздоровление.

Далее рассмотрим 2 наблюдения с **поздними рецидивами** ЗТО низкого риска.

У одной пациентки, 45 лет, рецидив ЗТО развился спустя 3 года после первичного лечения в НМИЦ онкологии и локализовался в матке.

У второй пациентки, 35 лет, спустя 2 года после окончания химиотерапии состоялись нормальные роды, через 18 мес после – рецидив ЗТО в виде опухоли матки и множественных метастазов в лёгких. После проведения 11 циклов химиотерапии ЕМА-СО достигнута полная ремиссия. Однако спустя 8 мес зафиксирован маркерный рецидив (второй рецидив ЗТО). С помощью ПЭТ-КТ обнаружен локальный очаг в матке 7 мм. Принято решение выполнить гистерорезекцию с сохранением матки (табл. 4).

Химиотерапия у таких больных представлена комбинированными режимами. Дополнительное хирургическое лечение позволило достичь полного выздоровления с сохранением детородной функции молодой женщине.

Таким образом, все 8 (100%) больных с рецидивами ЗТО и низким риском резистентности излечены: ранние рецидивы – преимущественно с помощью химиотерапии, поздние – с помощью комбинированного лечения с включением хирургического этапа.

Из 172 больных с **высоким риском** резистентности ЗТО у 17 (10%) диагностированы рецидивы опухоли (**2-я группа**).

Возраст больных варьировал в пределах от 22 до 46 лет, в среднем составляя 34 года. Длительность анамнеза болезни составляла от 1 до 96 мес, в среднем – 34 мес.

В 82% исходно в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина установлена диссеминированная болезнь (III и IV стадии).

42% пациенток до обращения в НМИЦ онкологии подверглись хирургическим вмешательствам преимущественно в связи с диагностическими и тактическими ошибками. В 65% наблюдений больным ранее проводилась нестандартная химиотерапия: от 1 до 13 препаратов нестандартной химиотерапии, от

1 до 22 курсов химиотерапии. Общая характеристика больных 2-й группы представлена в таблице 5.

Таким образом, у всех 17 пациенток после лечения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина достигнута маркерная и клиническая ремиссия.

У 11 (65%) из 17 больных диагностированы **ранние рецидивы** в сроки от 2 до 5 мес.

Таблица 5

Характеристика больных с рецидивами ЗТО высокого риска резистентности (n = 17)

Признак	Частота абс. (%)	
Средний возраст	34 года	
Средняя длительность анамнеза болезни	34 мес.	
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	5 (29)
	Срочные роды	5 (29)
	Медицинский аборт	1 (6)
Распределение больных по стадиям FIGO	Самопроизвольный аборт	6 (36)
	I	3 (18)
	III	8 (47)
Локализация опухоли	IV	6 (35)
	Матка	3 (18)
Сочетанные локализации опухоли	Лёгкие	4 (41)
	Лёгкие, матка	3 (18)
	Лёгкие, головной мозг	2 (12)
Гистологическая верификация	Лёгкие, влагалище, мочевого пузыря	1 (6)
	Лёгкие, печень	1 (6)
	Лёгкие, селезёнка, почка, печень, головной мозг	1 (6)
	Лёгкие, печень, почка	1 (6)
Предшествующее хирургическое лечение в других лечебных учреждениях	Хориокарцинома	9 (52)
	Пузырный занос	3 (18)
	ТОПЛ	1 (6)
Лечение в других лечебных учреждениях	ЭТО	4 (24)
	Удаление первичной опухоли гистерэктомия	3 (18)
Первичное лечение в НМИЦ онкологии	Удаление метастаза опухоли лобэктомия лёгкого – 2 пациентки	4 (24)
	резекция доли лёгкого – 1 пациентка	
	резекция печени, нефрэктомия – 1 пациентка	
Первичное лечение в НМИЦ онкологии	Химиотерапия (нестандартные режимы)	11 (65)
	Хирургическое – (ТОПЛ) – гистерэктомия	1 (6) Ремиссия
Первичное лечение в НМИЦ онкологии	Химиотерапия I линии ЕМА-СО	16 (94) Ремиссия – 13 (81)
	Химиотерапия II линии ЕМА-ЕР	3 Ремиссия – 3 (100%)

Примечание. ТОПЛ – трофобластическая опухоль плацентарного ложа. ЭТО – эпителиоидная трофобластическая опухоль.

Таблица 6

Основные клинические характеристики больных с ранними рецидивами ЗТО высокого риска (n=11)

Признак	Число наблюдений
Средний возраст	38 лет
Исход предшествующей ЗТО беременности	Роды – 5 (46%)
	Пузырный занос – 4 (36%)
	Самопроизвольный аборт – 2 (18%)
Гистологическая форма ЗТО	Пузырный занос – 3 (27%)
	Хориокарцинома – 6 (55%)
	ЭТО – 2 (18%)
Средняя длительность анамнеза ЗТО	32 мес
Распределение по стадиям FIGO (исходно)	I стадия – 2 (18%)
	III стадия – 6 (55%)
	IV стадия – 3 (27%)
Предшествующее НМИЦ лечение	Хирургическое – 2 (18%)
	Химиотерапия – 7 (64%)
Лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина	ЕМА-СО – 11 (100%)
	ЕМА-ЕР – 2 (18%) (вторая линия)
Среднее время возникновения рецидива ЗТО	3 мес
Локализация рецидивной опухоли	Матка – 3 (27%)
	Лёгкие – 5 (46%)
	Головной мозг – 3 (27%)

Возраст больных с **ранними рецидивами** варьировал от 31 до 46 лет, составляя в среднем 38 лет. Длительность анамнеза (от окончания последней беременности до постановки диагноза ЗТО) варьировала от 9 мес до 8 лет, составляя в среднем 32 мес. Первичное лечение всех 11 больных в НМИЦ онкологии начато стандартно с помощью химиотерапии ЕМА-СО. В 2 наблюдениях в связи с резистентностью ЗТО проводилась химиотерапия II линии ЕМА-ЕР (табл. 6).

Лечение **ранних рецидивов** у больных с высоким риском планировалось в зависимости от результатов обследования и клинической ситуации.

Четырем больным с диагностированной локальной опухолью в связи с рецидивом выполнено хирургическое лечение (гистерэктомия в 2 наблюдениях и торакоскопическая резекция лёгкого – в 2). В результате 2 пациентки после резекции лёгкого излечены. Время наблюдения составляет 5 и 15 лет. Двум больным после гистерэктомии пришлось проводить химиотерапию (не достигнута маркерная ремиссия после операции) ЕМА-ЕР. Одна пациентка излечена. У второй, спустя 2 мес после окончания химиотерапии, вновь отмечен рост ХГЧ. В настоящее время лечение продолжается.

Семь (64%) из 11 больных на первом этапе лечения **раннего рецидива** подверглись химиотерапии в режиме ЕМА-ЕР. Достигнута маркерная ремиссия, проведена консолидация. Однако у всех больных спустя время (от 1,5 до 7 мес) вновь зафиксирован рост ХГЧ.

Таблица 7

Особенности лечения ранних рецидивов у больных с высоким риском резистентности ЗТО (n=11)

№	Возраст (лет)	Исход беременности и длительность анамнеза (мес)	Срок возникновения первого рецидива (мес)	Локализация рецидивной опухоли	Метод лечения рецидива	Результат
1	38	Самопроизвольный аборт, 17	4	Лёгкие	ЕМА-ЕР	Второй рецидив через 7 мес / ЕМА-ЕР / Излечена
2	46	Пузырный занос, 30	3	Лёгкие	ЕМА-ЕР	Повторные рецидивы / ЕМА-ЕР / Резекция доли лёгкого / Прогрессирование / Церебральные метастазы / Летальный исход
3	39	Роды, 18	2	Головной мозг	ЕМА-ЕР	Маркерный рецидив / Гамма-нож / Излечена
4	31	Роды, 18	2	Матка	ЕМА-ЕР Гистерорезекция	Рецидив / Гистерэктомия / ЕМА-ЕР / Рецидив через 7 лет / Метастаз в яичнике, аднексэктомия / Излечена
5	34	Пузырный занос, 48	3	Лёгкое	Резекция доли лёгкого	Излечена
6	32	Самопроизвольный аборт, 36	3	Головной мозг	Гамма-нож	Повторные рецидивы / Радиохirurgия Метастазы в головном мозге / Летальный исход
7	35	Пузырный занос, 96	3	Лёгкое	Резекция доли лёгкого	Излечена
8	44	Пузырный занос, 30	2	Матка	Гистерэктомия	Маркерный рецидив / ЕМА-ЕР / Излечена
9	41	Роды, 9	2	Головной мозг	ЕМА-ЕР Гамма-нож	Рецидивирующее течение / Гамма-нож / Химиотерапия / Лечение продолжается
10	35	Роды, 18	2	Матка	Гистерэктомия ЕМА-ЕР	Повторный рецидив / Лечение продолжается
11	37	Роды, 30	1,5	Головной мозг, множественные метастазы	ЕМА-ЕР	Маркерный рецидив / Лечение продолжается

Таблица 8

Основные клинические характеристики больных с поздними рецидивами ЗТО высокого риска (n=6)

Признак	Число наблюдений
Средний возраст	34 года
Исход предшествующей ЗТО беременности	Самопроизвольный аборт – 5 (83%) Пузырный занос – 1 (17%)
Гистологическая форма ЗТО	Хориокарцинома – 3 (50%) ТОПЛ – 1 (17%) ЭТО – 2 (33%)
Средняя длительность анамнеза ЗТО	29 мес
Распределение по стадиям FIGO (исходно)	I стадия – 1 (17%) III стадия – 2 (33%) IV стадия – 3 (50%)
Предшествующее НМИЦ лечение	Хирургическое – 1 (17%) Химиотерапия + операция – 3 (50%)
Лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина	ЕМА-СО – 4 (66%) ЕМА-ЕР – 1 (17%) Гистерэктомия – 1 (17%)
Среднее время до возникновения рецидива ЗТО	24 мес
Локализация рецидивной опухоли	Лёгкие – 5 (83%) Лёгкое и печень – 1 (17%)

У одной пациентки с повторным рецидивом и множественными метастазами в лёгких спустя 7 мес в результате проведения химиотерапии (ЕМА-ЕР) достигнута полная ремиссия. Время наблюдения – 18 лет.

Остальным 6 пациенткам дополнительно выполнялись хирургические вмешательства (гистеротомия, гистерэктомия), в 3 наблюдениях – радиохирургия церебральных метастазов.

Всего в 6 наблюдениях выявлено более 2 рецидивов ЗТО в различные сроки (от 1,5 мес. до 7 лет).

Особенности лечения больных с **ранними рецидивами** ЗТО высокого риска представлены в таблице 7.

Таким образом, из 11 больных с **ранними рецидивами** удалось вылечить лишь 6 (55%) пациенток. Три пациентки с рецидивирующим течением продолжают лечение. Две пациентки умерли от прогрессирования.

Рассмотрим истории болезни 6 (35%) пациенток с **поздними рецидивами** ЗТО высокого риска резистентности. Возраст больных в этой подгруппе варьировал от 27 до 44 лет, составляя в среднем 34 года.

В НМИЦ онкологии одной пациентке с тотальным поражением матки выполнена гистерэктомия. Гистологическое заключение – трофобластическая опухоль плацентарного ложа. Маркеры нормализовались сразу. Рецидив болезни случился спустя 3 года после этой операции.

Остальные 5 больных на первом этапе в НМИЦ онкологии подверглись стандартной химиотерапии (4 пациентки – в режиме ЕМА-СО, одна – в режиме ЕМА-ЕР). Достигнута полная ремиссия. Рецидивы диагностированы в сроки от 7 мес до 7 лет. Основные характеристики данной подгруппы представлены в таблице 8.

Лечение **поздних рецидивов** у 3 из 6 больных начато с химиотерапии в режиме ЕМА-ЕР. У одной пациентки достигнута полная ремиссия. Время наблюдения – 4 года.

У другой – ремиссия, затем – повторное рецидивирование, прогрессирование. Появление новых метастазов в головном мозге, седалищной кости. Проводились поисковые режимы химиотерапии, хирургическое лечение церебрального метастаза, радиохирургическое лечение метастаза в кости с эффектом. Лечение этой пациентки продолжается более 4 лет.

Третья пациентка после химиотерапии подверглась хирургическому лечению в связи с плато ХГЧ. При повторном обследовании установлено наличие лишь 2 метаболически активных метастатических

Таблица 9

Особенности лечения поздних рецидивов у больных ЗТО высокого риска (n=6)

№	Возраст	Исход беременности	Срок возникновения первого рецидива	Локализация рецидивной опухоли	Метод лечения рецидива	Результат
1	44	Самопроизвольный аборт	3 года	Лёгкое	Резекция доли лёгкого	Излечена
2	37	Аборт	3 года	Лёгкое	Резекция доли лёгкого	Повторный рецидив через 1 год / Химиотерапия / Прогрессирование / Летальный исход
3	33	Самопроизвольный аборт	4 года	Лёгкое Печень	ЕМА-ЕР Резекция печени и доли лёгкого	Излечена
4	27	Пузырный занос	7 мес	Лёгкое	Резекция доли лёгкого	Излечена
5	37	Самопроизвольный аборт	7 мес	Лёгкие	ЕМА-ЕР	Рецидивирующее течение / Прогрессирование / Хирургическое лечение / Радиохирургия / Лечение продолжается
6	27	Самопроизвольный аборт	8 мес	Лёгкие	ЕМА-ЕР	Излечена

очагов в печени и лёгком. Больной выполнена симультанная операция: резекция печени и доли лёгкого, достигнута полная ремиссия. Время наблюдения составляет 10 лет.

Трем пациенткам с локализацией позднего рецидива – солитарного метастаза – в лёгком выполнена торакоскопическая резекция доли лёгкого. Достигнута маркерная ремиссия. Две пациентки излечены. У 3-й (ТОПЛ) спустя 1 год после операции вновь случился рецидив болезни в виде диссеминации опухоли по плевре оперированного ранее лёгкого. Проводились многочисленные циклы химиотерапии стандартными и поисковыми режимами с частичным эффектом. Позже появились церебральные метастазы. Больная умерла от прогрессирования спустя 7 лет от первичной манифестации ЗТО.

Таким образом, достичь полного выздоровления удалось у 4 (66%) из 6 больных с **поздними рецидивами ЗТО** высокого риска. Одна пациентка продолжает лечение более 4 лет. Особенности лечения больных с поздними рецидивами ЗТО высокого риска представлены в таблице 9.

Таким образом, по данным нашей клиники, из 17 больных с **рецидивами ЗТО высокого риска** резистентности достичь полной ремиссии удалось у 10 (59%) больных (6 – с ранними рецидивами и 4 – с поздними). Четверо больных продолжают лечение рецидивирующей болезни. Три пациентки умерли от прогрессирования.

Проведённый анализ показал, что абсолютное большинство (80%) больных с рецидивами ЗТО высокого риска излечены с помощью комбинированного лечения (химиотерапия + операция/радиохирургия).

Обсуждение

Представленные результаты лечения больных с рецидивами ЗТО продемонстрировали высокий уровень медицинской помощи таким больным в условиях специализированного онкологического центра, обладающего передовым опытом лечения больных ЗТО в Российской Федерации. Наши результаты: частота полных ремиссий для больных с рецидивами ЗТО – 72%: 100% для больных с низким риском ЗТО и 59% – для больных с высоким риском соответствуют данным лучших мировых трофобластических центров [6-13]. И это несмотря на ряд клинических особенностей у наших пациенток, таких как поздняя диагностика, множество клинических и тактических ошибок и многое другое.

Заключение

Как показал накопленный в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина опыт, оптимальным методом лечения больных с ранними рецидивами ЗТО низкого риска является стандартная химиотерапия. Лечение поздних рецидивов ЗТО низкого риска и ранних рецидивов высокого риска ЗТО должно быть комбинированным: стандартная химиотерапия и хирургия локального очага. Для больных с поздними рецидивами высокого риска наиболее актуальным является хирургическое лечение при локальном рецидиве. Вопрос о дальнейшей химиотерапии должен решаться индивидуально.

Подводя итог проведённому анализу, следует отметить, что несмотря на невысокую частоту рецидивов

ЗТО, лечение таких больных требует большого клинического опыта и должно проводиться только в условиях высокоспециализированного центра, обладающего положительным опытом.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Л.А. Мещерякова, А.С. Жарова, А.А. Мещеряков – лечение больных, анализ полученных результатов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Л.А. Мещерякова, А.С. Жарова, А.Ф. Масленников, В.В. Кузнецов, М.А. Чекалова, И.Г. Комаров, И.Ю. Давыдова, Г.В. Молчанов, Н.М. Гиголаева – лечение больных, написание текста рукописи.

ЛИТЕРАТУРА

- Wang J., Short D., Sebire N. J. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE). *Ann. Oncol.* 2008, 19(9):1578–83. doi: 10.1093/annonc/mdn181.
- Seckl M.J., Sebire N.J., Fisher R.A., Golfier F., Massuger L., Sessa C. Gestational trophoblastic disease: ESMO clinical practice: guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (Suppl 6): vi39–vi50.
- Shih I.M. Gestational trophoblastic neoplasia – pathogenesis and potential therapeutic targets. *Lancet Oncol.* 2007; 8 (7): 642–50.
- Мещерякова Л.А., Козаченко В.П., Кузнецов В.В. *Трофобластическая болезнь. Клиническая онкогинекология: руководство для врачей.* 2-е издание, переработанное и дополненное. Москва: Бином; 2016.
- Мещерякова Л.А. *Трофобластическая болезнь. Опухоли женской репродуктивной системы.* 2014; 4: 74–86.
- Mutch D.G., Soper J.T., Babcock C.J. Recurrent gestational trophoblastic disease. Experience of the Southeastern Regional Trophoblastic Disease Center. *Cancer.* 1990; 66: 978–82.
- Newlands E.S., Bagshawe K.D., Begent R.H. Results with the EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high risk gestational trophoblastic tumours, 1979 to 1989. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1991; 98: 550–7.
- Soper J.T. Surgical therapy for gestational trophoblastic disease. *J. Reprod. Med.* 1994; 39: 168–74.
- Goldstein D.P., Berkowitz R.S. Prophylactic chemotherapy of complete molar pregnancy. *Semin. Oncol.* 1995; 22: 157–60.
- Ngan H.Y., Tam K.F., Lam K.W., Chan K.K. Relapsed gestational trophoblastic neoplasia: a 20-year experience. *J. Reprod. Med.* 2006; 51 (10): 829–34.
- Wong L.C., Choo Y.C., Ma H.K. Hepatic metastases in gestational trophoblastic disease. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67: 107–11.
- Horowitz N.S., Goldstein D.P., Berkowitz R.S. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecol. Oncol.* 2017; 144: 208–14.
- Lurain J.R., Singh D.K., Schink J.C. Primary treatment of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia with EMA-CO chemotherapy. *J. Reprod. Med.* 2006; 51: 767–72.

REFERENCES

- Wang J., Short D., Sebire N. J. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE). *Ann. Oncol.* 2008; 19 (9): 1578–83. doi: 10.1093/annonc/mdn181.
- Seckl M.J., Sebire N.J., Fisher R.A., Golfier F., Massuger L.,

- Sessa C. Gestational trophoblastic disease: ESMO clinical practice: guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (Suppl 6): vi39–vi50.
3. Shih I.M. Gestational trophoblastic neoplasia – pathogenesis and potential therapeutic targets. *Lancet Oncol.* 2007; 8 (7): 642–50.
 4. Meshcheryakova L.A., Kozachenko V.P., Kuznetsov V.V. *Trophoblastic disease. Clinical Oncogynecology: A Guide for Physicians.* 2nd. Moscow: Binom; 2016. (In Russian)
 5. Meshcheryakova L. A. *Trophoblastic disease. Tumors of the female reproductive system.* 2014; 4: 74–86. (In Russian)
 6. Mutch D.G., Soper J.T., Babcock C.J. Recurrent gestational trophoblastic disease. Experience of the Southeastern Regional Trophoblastic Disease Center. *Cancer.* 1990; 66: 978–82.
 7. Newlands E.S., Bagshawe K.D., Begent R.H. Results with the EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high risk gestational trophoblastic tumours, 1979 to 1989. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1991; 98: 550–7.
 8. Soper J.T. Surgical therapy for gestational trophoblastic disease. *J. Reprod. Med.* 1994; 39: 168–74.
 9. Goldstein D.P., Berkowitz R.S. Prophylactic chemotherapy of complete molar pregnancy. *Semin. Oncol.* 1995; 22: 157–60.
 10. Ngan H.Y., Tam K.F., Lam K.W., Chan K.K. Relapsed gestational trophoblastic neoplasia: a 20-year experience. *J. Reprod. Med.* 2006; 51 (10): 829–34.
 11. Wong L.C., Choo Y.C., Ma H.K. Hepatic metastases in gestational trophoblastic disease. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67: 107–11.
 12. Horowitz N.S., Goldstein D.P., Berkowitz R.S. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecol. Oncol.* 2017; 144: 208–14.
 13. Lurain J.R., Singh D.K., Schink J.C. Primary treatment of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia with EMA-CO chemotherapy. *J. Reprod. Med.* 2006; 51: 767–72.

Поступила 15.04.2020
Принята к печати 05.05.2020