

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 618.1:616-006

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ: РЕДКАЯ ОПУХОЛЬ, ТРЕБУЮЩАЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**Ульрих Е. А.^{1,2}, Дикарева Е. Л.¹, Жамборова О. А.¹,
Джарбаева А. Д.¹, Первунина Т. М.¹, Комличенко Э. В.¹,
Проценко С. А.², Телетаева Г. М.², Ли О. А.¹, Осипова Н. А.¹,
Зазерская И. Е.¹, Говоров И. Е.¹, Баксанова А. З.¹, Мащенко И. А.¹,
Вышедкевич Е. Д.¹, Урманчеева А. Ф.², Семиглазова Т. Ю.²**

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ульрих Елена Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: ulrikh_ea@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 14.06.2022
и принята к печати 01.07.2022.

РЕЗЮМЕ

Трофобластическая болезнь (ТБ) является редким заболеванием, включающим спектр пролиферативных нарушений трофобласта, ассоциированных с беременностью. Данные новообразования составляют менее 1 % злокачественных опухолей женских половых органов. В большинстве случаев, даже при наличии распространенного опухолевого процесса, удается не только излечить пациенток, но и сохранить репродуктивную функцию. Однако это возможно при своевременной диагностике и адекватной тактике лечения. В статье представлены современные и эпидемиологические данные, обзор литературы, клинические рекомендации по диагностике и лечению данного редкого заболевания.

Ключевые слова: инвазивный пузырный занос, полный пузырный занос, трофобластическая болезнь, трофобластическая неоплазия, трофобластическая опухоль плацентарного ложа, хорионкарцинома, частичный пузырный занос, эпителиоидная трофобластическая опухоль.

Для цитирования: Ульрих Е.А., Дикарева Е.Л., Жамборова О.А., Джарбаева А.Д., Первунина Т.М., Комличенко Э.В., Проценко С.А., Телетаева Г.М., Ли О.А., Осипова Н.А., Зазерская И.Е., Говоров И.Е., Баксанова А.З., Мащенко И.А., Вышедкевич Е.Д., Урманчеева А.Ф., Семиглазова Т.Ю. Злокачественная трофобластическая болезнь: редкая опухоль, требующая персонализированного лечения. Современное состояние проблемы. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(4):44-55. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-44-55

MALIGNANT TROPHOBLASTIC DISEASE: A RARE TUMOR REQUIRING PERSONALIZED TREATMENT. STATE-OF-THE-ART

Ulrikh E. A.^{1,2}, Dikareva E. L.¹, Zhamborova O. A.¹, Dzharbaeva A. D.¹, Pervunina T. M.¹, Komlichenko E. V.¹, Protsenko S. A.², Teletaeva G. M.², Lee O. A.¹, Osipova N. A.¹, Zazerskaya I. E.¹, Govorov I. E.¹, Baksanova A. Z.¹, Mashchenko I. A.¹, Vyshedkevich E. D.¹, Urmanceeva A. F.², Semiglazova T. Y.²

¹ Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia.

² N. N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Saint Petersburg, Russia.

Corresponding author:

Ulrikh Elena A.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: ulrikh_ea@almazovcentre.ru

Received 14 June 2022; accepted 01 July 2022.

ABSTRACT

Gestational trophoblastic disease (GTD) is a rare tumor characterized by spectrum of trophoblastic proliferative disorders associated with pregnancy. These neoplasms occur in less than 1% of female genital malignancies. There is a high curability of the disease even in the presence of disseminated process with the ability to preserve reproductive function. However, this is possible if timely diagnosis and adequate treatment tactics were applied. The article presents a review of the literature and the summary of guidelines of treatment of this malignancy.

Key words: atypical placental site nodule, choriocarcinoma, complete hydatidiform mole, epithelioid trophoblastic tumor, gestational trophoblastic disease, invasive hydatidiform mole, partial hydatidiform mole, trophoblastic neoplasia.

For citation: Ulrikh EA, Dikareva EL, Zhamborova OA, Dzharbaeva AD, Pervunina TM, Komlichenko EV, Protsenko SA, Teletaeva GM, Lee OA, Osipova NA, Zazerskaya IE, Govorov IE, Baksanova AZ, Mashchenko IA, Vyshedkevich ED, Urmancheeva AF, Semiglavova TY. Malignant trophoblastic disease: a rare tumor requiring personalized treatment. State-of-the-art. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(4):44-55. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-44-55

Список сокращений: ГТБ — гестационная трофобластическая болезнь, ГТН — гестационная трофобластическая неоплазия, ЗТО — злокачественные трофобластические опухоли, ХГЧ — хорионический гонадотропин человека, ХТ — химиотерапия.

ВВЕДЕНИЕ

Трофобластические опухоли составляют менее 1 % злокачественных новообразований женских половых органов. Болезнь чаще поражает женщин Азии, чем Северной Америки и Европы. В странах Европы трофобластические новообразования встречаются в 0,6–1,1 случая на 1000 беременностей, в США — в 1 случае на 1200 беременностей, в странах Азии и Латинской Америки — в 1 случае на 200 беременностей, в Японии — в 2 случаях на 1000 беременностей [1].

Опухоли связаны с беременностью. Уникальность трофобластической болезни заключается в ее происхождении из элементов плодного яйца: внешнего слоя оболочки зародыша — трофобласта. В основе патологической трансформации трофобласта лежит нарушение процессов оплодотворения и дифференцировки тканей. Трофобластическая малигнизация (хориокарцинома, трофобластическая опухоль на месте плаценты и эпителиоидная трофобластическая опухоль) может возникнуть после любой беременности, но особенно возрастает риск после пузырного заноса. Трофобластические опухоли имеют свой высокоспецифичный опухолевый маркер — хорионический гонадотропин (ХГЧ). ХГЧ является наиболее совершенным маркером беременности и трофобластических опухолей: вне этих состояний его уровень очень низок, а при всех процессах, связанных с образованием трофобласта, содержание этого гормона в сыворотке крови и его

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

Источник	Гистологический тип	Морфологический код*
Ворсины хориона	Полный пузырный занос	9100/0
	Частичный пузырный занос	9103/0
	Инвазивный/метастатический пузырный занос	9100/1
	Атипический ворсинчатый хорион	-
Промежуточный трофобласт	Хориокарцинома	9100/3
	Трофобластическая опухоль плацентарного ложа	9104/1
	Гиперэргическая реакция плацентарного ложа	-
	Эпителиоидная трофобластическая опухоль	9105/3
	Узел плацентарного ложа/атипический узел плацентарного ложа	-
	Смешанные трофобластические опухоли	-

* Морфологический код под дробью / значит: 0 — доброкачественный, 1 — пограничный, 3 — злокачественный

экскреция с мочой значительно повышаются. Злокачественные варианты опухоли высокочувствительны к химиотерапии с благоприятным прогнозом.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ

Гестационная трофобластическая болезнь (ГТБ) представлена спектром расстройств, связанных с беременностью, которые включают доброкачественные/предраковые заболевания (полный и частичный пузырный занос, атипичский узел плацентарного ложа, а также злокачественные

расстройства, такие как инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль) (табл. 1) [2]. Гестационная трофобластическая неоплазия (ГТН) — термин, используемый для злокачественных и резистентных опухолей. (рис. 1, 2, 3).

КЛИНИКА

Частичный пузырный занос наиболее часто проявляется симптомами начинающегося или не-

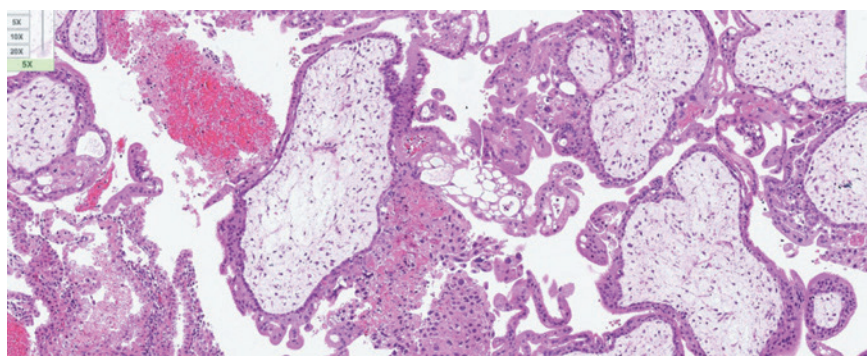


Рис. 1. Микропрепарат полного пузырного заноса

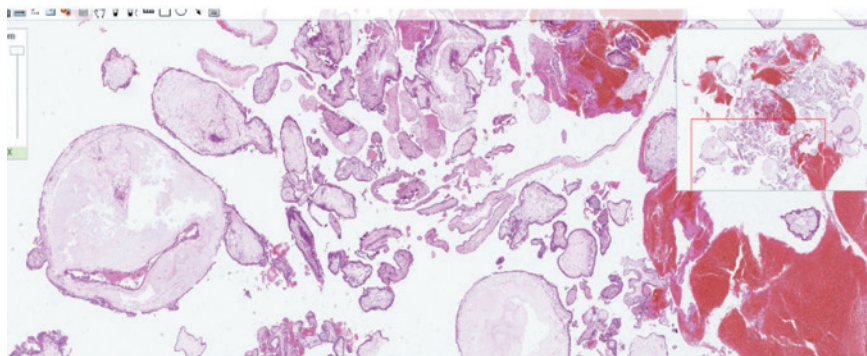


Рис. 2. Микропрепарат частичного пузырного заноса

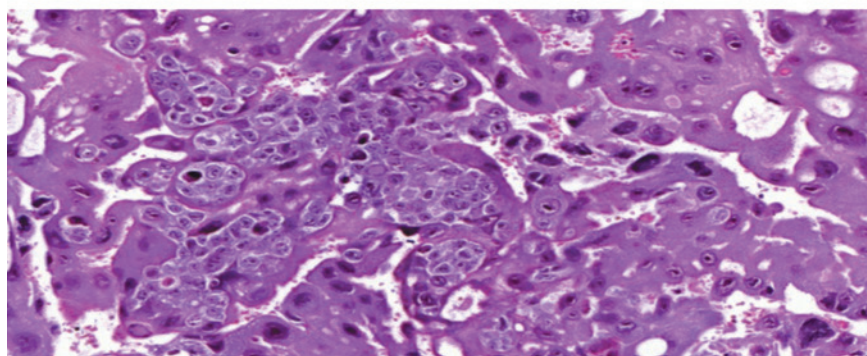


Рис. 3. Микропрепарат хориокарциномы

полного аборта, то есть кровотечением в I триместре беременности. Наиболее характерно сочетание таких симптомов, как кровянистые выделения из половых путей, боли внизу живота, токсикоз и несоответствие размеров матки предполагаемому сроку беременности (рис. 4).

У больных с **полным пузырным заносом** кровянистые выделения, как и при частичном пузырном заносе, являются наиболее частым симптомом, однако по характеру выделения обычно более разнообразны, с различными включениями по типу пузырьков или с серозно-гнойной примесью (из-за распада опухоли). При полном пузырном заносе, в отличие от частичного, возрастает риск таких осложнений, как интоксикация, гестоз и дыхательная недостаточность, связанная с возможной эмболией или интоксикацией. В случае инвазивного роста (**инвазивный пузырный занос**) кровотечения усиливаются, вплоть до профузных.

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.

ДИАГНОСТИКА

Любая женщина с продолжающимися маточными кровотечениями после беременности (роды/аборт) относится к группе риска наличия трофобластической болезни.

При продолжающихся более чем 8 недель после беременности (роды/аборт) маточных кровотечениях должен быть выполнен тест на наличие ХГЧ в моче.

При подозрении на трофобластическую болезнь необходимо обследование:

- гинекологический анамнез с подробным выяснением особенностей предшествовавшей беременности;
- гинекологический осмотр;
- УЗИ/МРТ органов малого таза, УЗИ/КТ органов брюшной полости;
- определение уровня ХГЧ в крови (табл. 2);
- рентгенография/КТ легких;
- при подозрении на пузырный занос — эвакуация пузырного заноса с гистологическим исследованием удаленных тканей и дальнейшим мониторингом уровня ХГЧ и инволюции матки;
- при наличии метастазов в легких — МРТ головного мозга.

ЛЕЧЕНИЕ

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. Химиотерапия после эвакуации пузырного заноса в рутинной практике не проводится.

Инвазивный пузырный занос и хориокарцинома являются опухолями, высокочувствительными к химиотерапии. Лекарственная терапия (в сочетании с хирургическим вмешательством или без него) эффективна в 90–100 % случаев ГТН низкого риска, в отличие от 80–90 % при ГТН высокого риска. Для определения прогноза, тактики лечения, новообразования распределяют на группы риска и стадии (табл. 3, 4).

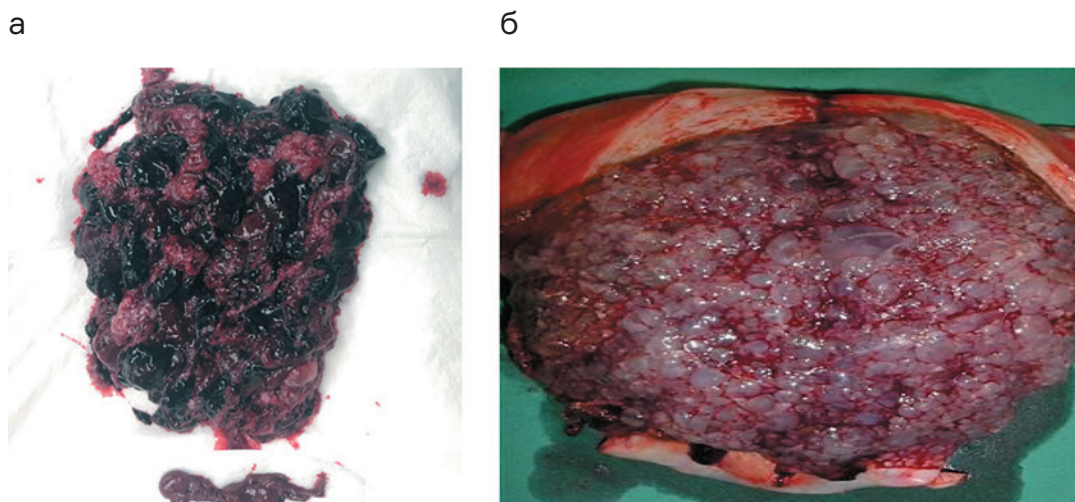


Рис. 4. Макропрепараты частичного (а) и полного (б) пузырного заноса

Женщины с ГТН **низкого риска** обычно получают химиотерапию одним препаратом: метотрексатом (с лейковорином) или дактиномицином. Восьмидневные схемы лечения метотрексатом являются выбором первой линии лечения во многих центрах Европы и Северной Америки. Считается, что дактиномицин связан с большим количеством

побочных эффектов, чем метотрексат (особенно с алопецией и тошнотой). Однако один Кокрановский обзор химиотерапии первой линии для ГТН низкого риска показал, что дактиномицин с большей вероятностью приведет к первичному излечению, чем метотрексат с сопоставимыми побочными эффектами, особенно, если использует-

Таблица 2. ХГЧ по неделям беременности

Сроки беременности, акушерские недели	Показатель 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	1110–31 500
Беременность 6–7 неделя	2560–82 300
Беременность 7–8 неделя	23 100–151 000
Беременность 8–9 неделя	27 300–233 000
Беременность 9–13 неделя	20 900–291 000
Беременность 13–18 неделя	6140–103 000
Беременность 18–23 неделя	4720–80 100
Беременность 23–41 неделя	2700–78 100

Таблица 3. Группы риска трофобластической болезни. Прогностические критерии FIGO, 2020 г. (аналогичны FIGO 2000 г. для трофобластической болезни)

Параметр	0	1	2	4
Возраст	< 40	≥ 40		
Предшествовавшая беременность	ПЗ	аборт	доношенная беременность	
Интервал между окончанием последней беременности и началом ХТ	< 4 мес.	4–6 мес.	7–12 мес.	> 12 мес.
Уровень β-ХГ 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, печень	Головной мозг
Число метастазов		1–4	5–8	> 8
Предшествующая неудачная ХТ (кол-во препаратов)			1	≥ 2

Сумма баллов 6 и менее соответствует низкому риску резистентности опухоли.

Сумма баллов 7 и более соответствует высокому риску резистентности опухоли.

ся двухнедельная пульс-терапия [3]. Стандартные режимы химиотерапии первой линии при ГТН низкого риска представлены в таблице 5.

В настоящее время ЕМА/СО является химиотерапией первой линии ГТН **высокого риска**, поскольку имеет наилучшее соотношение «эффективность/токсичность». Для ГТН высокого и очень высокого риска (≥ 12 баллов) [4] режим ЕМА/ЕР оказался наиболее эффективным по сравнению с ЕМА/СО с показателями ремиссии 88 % и 67 % соответственно, однако с выраженной токсичностью (табл. 4.)

Такие редкие новообразования, как **опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль, менее чувствительны** к химиотерапии и имеют более высокую вероятность резистентности. Поэтому первым этапом лечения этих редких опухолей является хирургическое вмешательство (гистерэктомия с возможным удалением лимфатических узлов малого таза) с назначением адъювантной химиотерапии женщинам с метастатическим заболеванием [5].

Стандартные режимы химиотерапии 1 линии при ГТН высокого риска представлены в таблице 4.

Резистентность опухоли к химиотерапии первой линии возможна в 45 % случаев с ГТН низкого риска. Предполагают, что трудности лечения, такие как резистентность или неэффективность терапии, при ГТН низкого риска, возможно, связаны: с изначально высоким уровнем ХГЧ ($> 100\,000$ мМЕ/мл — 30 % успешного излечения; $> 400\,000$ мМЕ/мл — терапия неэффективна); с большим количеством баллов (5–6) по классификации ВОЗ-FIGO; с наличием гистологического диагноза хориокарциномы.

Признаками резистентности являются:

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

фиксированное в трех последовательных анализах крови, сданных в течение 10 дней.

При неэффективности первой линии терапии для достижения ремиссии начинают **вторую линию** химиотерапии (табл. 5).

Даже при использовании стандартного режима ЕМА/СО при ГТН высокого риска в 30–40 % может развиться резистентность или рецидив опухоли, что потребует спасательной химиотерапии. По мнению ряда авторов, возможными факторами, способствующими развитию резистентности к лечению при ГТН высокого риска, являются: количество и локализация метастазов (прогноз метастазов в головном мозге, печени и желудочно-кишечном тракте хуже), неадекватность предыдущего лечения [6].

В составе комбинированного лечения резистентных опухолей рассматривается и хирургический метод лечения (гистеротомия, гистерэктомия, метастазэктомия) [7, 8]. Остаточные «опухолевые узлы» после завершения лечения и нормализации уровня маркера ХГЧ не всегда требуют хирургического удаления, возможно их динамическое наблюдение, поскольку по результатам наблюдений, когда все же производилось их иссечение, гистологически жизнеспособной опухолевой ткани обнаружено не было. Нормальный уровень ХГЧ даже при наличии визуализируемой «остаточной опухоли» в матке или других локализаций свидетельствует о ремиссии, и дополнительного лечения не требуется.

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

Новым подходом к лечению резистентных форм ГТН является **иммунотерапия**. Согласно современным исследованиям таким компонентом спаса-

Таблица 4. Стадии трофобластической болезни в соответствии с FIGO, 2020 г. (аналогичны FIGO, 2000 г. для трофобластической болезни)

Стадия	Локализация опухоли
I	в пределах матки
II	распространение за пределы матки, но ограничено половыми органами (придатки, широкая связка матки, влагалище)
III	метастазы в легких с/без поражения половых органов
IV	все другие метастазы

Таблица 5. Стандартная химиотерапия трофобластических опухолей

Низкий риск	Высокий риск
I линия	
Метотрексат 1 мг/кг в/м, 1, 3, 5, 7 дни. Лейковорин 0,1 мг/кг в/м, 2, 4, 6, 8 дни через 30 ч после введения метотрексата.* Повторение курсов каждые 2 недели (с 15 дня.) **	ЕМА-СО*** Этопозид 100 мг/м ² в/в кап., 1, 2 дни. Дактиномицин 500 мкг в/в, 1, 2 дни. Метотрексат ^{a,b} 300 мг/м ² в/в/12-часовая инфузия (либо 100 мг/м ² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м ²), 1 день. Лейковорин 15 мг в/м через 24 ч после введения метотрексата, затем — каждые 12 ч (всего 4 дозы). Циклофосфан 600 мг/м ² в/в кап., 8 день. Винкристин 0,8 мг/м ² (максимально до 2 мг) в/в струйно, 8 день. Повторение курсов с 15 дня химиотерапии. ГКСФ (короткого действия) 5 мкг/кг, 3–4 дня в неделю [т.е. на 4, 5, 6 (7) дни и 10, 11, 12 (13) дни] каждого ЕМА/СО курса
II линия (резистентная опухоль)	
Дактиномицин 500 мкг в/в струйно, 1–5 дни (с противорвотной терапией). Повторение курсов с 15 дня химиотерапии.* ЕМА-СО**	- ЕМА-ЕР Этопозид 100 мг/м ² в/в кап., 1 день. Метотрексат ^{a,b} 300 мг/м ² в/в, 12-часовая инфузия (либо 100 мг/м ² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м ²), 1 день. Лейковорин 15 мг в/м через 24 ч после введения метотрексата, затем — каждые 12 ч (всего 4 дозы). Дактиномицин 500 мкг в/в, 1 день. Этопозид 100–150 мг/м ² в/в кап., 8 день. Цисплатин 60–75 мг/м ² , 8 день. ГКСФ (короткого действия) 5 мкг/кг п/к, 9–14 дни. Повторение курсов с 15 дня химиотерапии каждые две недели. - ЕР-ЕМА Этопозид 100–150 мг/м ² в/в кап., 1 день. Цисплатин 60–75 мг/м ² , 1 день. Этопозид 100 мг/м ² в/в кап., 8 день. Метотрексат * 300 мг/м ² в/в струйно, 8 день с последующей 12-часовой инфузией. Лейковорин 15 мг в/м через 24 ч после введения метотрексата, затем — каждые 12 ч (всего 4 дозы). Дактиномицин 500 мкг в/в, 8 день. ГКСФ (короткого действия) п/к 5 мкг/кг, 3–6 дни и 10–13 дни. Повторение курсов с 15 дня химиотерапии.
	- ТР / ТЕ (Повторение курсов с 15 дня химиотерапии) Паклитаксел 135 мг/м ² в/в, 1 день. Цисплатин 60–75 мг/м ² в/в, 1 день. Чередуя каждые 2 недели с: Паклитаксел 135 мг/м ² в/в, 15 день. Этопозид 150 мг/м ² в/в, 15 день. ГКСФ (пролонгированного действия) 6 мг, 2 и 16 день.

* Чаринг-Кросский протокол, используемый в ряде экспертных клиник: **метотрексат** 50 мг в/м, 1, 3, 5, 7 дни. **Лейковорин** 15 мг per os, 2, 4, 6, 8 дни через 24 ч после введения метотрексата. Повторение курсов с 15 дня химиотерапии.

** Лечение проводится до нормализации уровня ХГЧ, затем дополнительно 2–3 профилактических курса в аналогичном режиме.

*** Лечение в 1–2 дни проводится с обязательной гидратацией до 2-х литров, трансфузией раствора гидрокарбоната натрия и противорвотной терапией.

тельной терапии может выступать пембролизумаб (иммунный препарат, воздействующий на путь PD1/PDL1). Препарат препятствует блокированию активности Т-лимфоцитов опухолевыми клетками и восстанавливает подавленную противоопухолевую активность. Обнадёживающие результаты эффективности препарата в небольшой серии случаев с меньшей токсичностью делают его раннее применение привлекательной альтернативой высокодозной химиотерапии [9, 10].

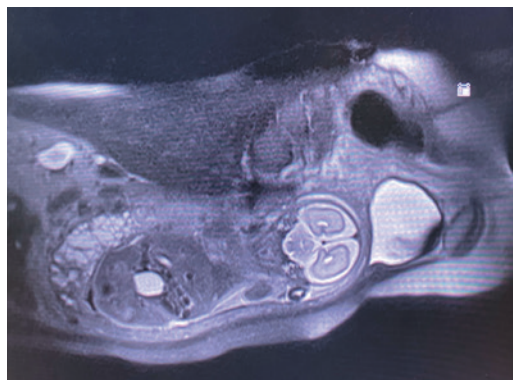
Впервые на конференции ASCO в 2020 году французскими коллегами из центра, занимающегося лечением ГТН, доложено об успешном использовании другого иммунного таргетного препарата авелумаба при резистентных формах ГТН после неэффективной монокимиотерапии. Авелумаб представляет собой полностью гуманизированное моноклональное анти-PD-L1/ PDL1 антитело. Исследование изначально было рассчитано на две когорты пациенток: с резистентными формами после монокимиотерапии и с резистентными формами после полихимиотерапии. К настоящему времени опубликованы результаты II фазы этого исследования TROPHIMMUN, среди когорты пациенток изначально низкого риска (в 14 случаях после неэффективности метотрексата, в 1-м случае после неэффективности дактиномицина). За период 2016–2019 годов проанализированы данные этих 15 пациенток, получавших авелумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели до нормализации уровня ХГЧ и затем 3 консолидирующих курса. В среднем пациентки

получили 8 курсов авелумаба (от 2 до 11) с удовлетворительной переносимостью. В 93 % случаев наблюдались побочные проявления лишь 1–2 степени, преимущественно слабость (33 %), тошнота-рвота (33 %), инфузионные реакции (27 %), расстройство щитовидной железы (20 %), «сухость» в глазах (20 %) и диарея (20 %). В среднем длительность наблюдения составила 30 месяцев. Нормализация уровня ХГЧ достигнута у 8 больных (53 %), в среднем за 9 циклов авелумаба. Не зарегистрировано ни одного рецидива среди этих пациенток. В 7 случаях (47 %) наблюдалась резистентность к терапии авелумабом, потребовавшая перехода на полихимиотерапию/комбинированное лечение. По мнению авторов, стадия заболевания не являлась прогностическим фактором эффективности авелумаба. Таким образом, учитывая выраженную токсичность полихимиотерапии, используемой при резистентных формах ГТН, обнадёживающим вариантом выбора при лечении этих новообразований может стать иммунотерапия.

Необходим тщательный **мониторинг** за больными трофобластическими новообразованиями:

- после удаления **частичного пузырного заноса** наблюдение завершается после первого отрицательного результата ХГЧ либо двух отрицательных результатов с интервалом 4 недели;
- после удаления **полного пузырного заноса**, если уровень ХГЧ вернулся к норме в течение 56 дней, то наблюдение до 6 месяцев от момента удаления пузырного заноса;

а



б

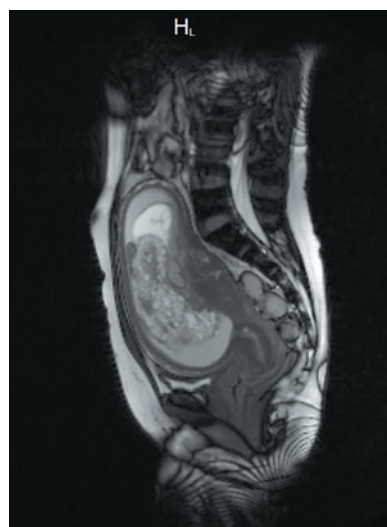


Рис. 5. Интраплацентарная хорионкарцинома на фоне развивающейся монохориальной беременности (а). Пузырный занос на фоне развивающейся бихориальной беременности (б)

- после удаления **полного пузырного заноса**, если уровень ХГЧ не вернулся к норме в течение 56 дней, тогда наблюдение до 6 месяцев от момента нормализации показателя ХГЧ;

- после **окончания лечения** по поводу **злокачественной** трофобластической болезни:

- первые 3 месяца — 2 раза в месяц;
- далее до года — 1 раз в месяц;
- 2-й год — 1 раз в 2 месяца;
- далее до 4 лет — 1 раз в 3–4 месяца.

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

Контрацепция после окончания лечения рекомендуется в течение 1 года — пациенткам с I–III стадией и 2 лет — с IV стадией болезни.

Трофобластическая болезнь на фоне развивающейся беременности

Если трофобластическая болезнь является редкой опухолью, то трофобластическая болезнь на фоне успешно развивающейся беременности является еще более редким состоянием: 1 на 22 000–100 000. Такого рода ситуация происходит при бихориальных беременностях (на фоне замещения пузырным заносом одного из плодов), крайне редко — при монохориальных беременностях (в случае интраплацентарной хорионкарциномы), рис. 5.

Лечебная тактика — индивидуальна. В случае протонирования беременности существует риск преждевременных родов, замершей беременности, кровотечения.

При протонировании такой беременности необходимо исключить пороки развития плода, исключить высокие акушерские риски, исключить наличие отдаленных метастазов (УЗИ брюшной полости; рентгенография либо МРТ легких). Необходимо динамическая оценка уровня ХГЧ, функции щитовидной железы, совместное ведение пациентки акушером-гинекологом, онкологом.

Пrenатальное инвазивное тестирование кариотипа плода следует рассматривать в тех случаях, когда неясно, является ли беременность полным пузырным заносом с сосуществующим нормальным близнецом или возможной одноплодной беременностью с частичным пузырным заносом. Prenатальное инвазивное тестирование кариотипа плода также следует рассматривать в случаях аномалий плаценты, таких как подозрение на мезенхимальную гиперплазию плаценты.

В случае протонирования беременности — после родов обязательно гистологическое исследование опухоли, мониторинг уровня ХГЧ, мониторинг инволюции матки, КТ грудной, брюшной полости.

Таким образом, трофобластическая неоплазия на фоне развивающейся беременности является крайне редким состоянием, представляющим угрозу по рискам преждевременных родов, замершей беременности, кровотечения, прогрессирования заболевания, и требует наблюдения в многопрофильной клинике, имеющей опыт ведения пациенток со злокачественными опухолями на фоне беременности.

В ситуации протонирования беременности на фоне трофобластической болезни необходимо:

- выполнение УЗИ, МРТ брюшной полости, малого таза без контрастирования;
- пренатальное инвазивное тестирование кариотипа плода в случаях одноплодной беременности;
- рентгенография легких с экранированием матки;
- еженедельная оценка уровня ХГЧ;
- динамическое наблюдение пациентки, плода в условиях многопрофильного перинатального центра, имеющего опыт ведения таких пациенток;
- гистологическое исследование плаценты после родов;
- динамическое наблюдение пациентки после родов (УЗИ/МРТ органов малого таза, УЗИ/КТ грудной, брюшной полости, МРТ головного мозга в случае обнаружения метастазов в головном мозге, ХГЧ еженедельно).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ning F, Hou H, Morse AN, Lash GE. Understanding and management of gestational trophoblastic disease. F1000Res. 2019 Apr 10;8:F1000 Faculty Rev-428.
2. Female Genital Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4.
3. Tidy J, Seckl M, Hancock BW, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Gestational Trophoblastic Disease. BJOG 2021;128:e1–e27.

4. Alazzam M, Tidy J, Osborne R, Coleman R, Hancock BW, Lawrie TA. Chemotherapy for Resistant or Recurrent Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 1. Art. No.: CD008891.

5. Ульрих Е.А., Телетаева Г.М., Латипова Д.Х., Семенова А.И., Левченко Е.В., Ульрих Д.Г., Берлев И.В., Семиглазова Т.Ю., Проценко С.А., Урманчеева А.Ф. Индивидуализация в лечении резистентных форм гестационной трофобластической неоплазии. *Вопросы онкологии*, 2020. Том 66, № 6: 667–672.

6. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, Lurain JR, Massuger L. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Oct;143 Suppl 2:79–85.

7. Жарова А.С., Мещерякова Л.А., Масленников А.Ф., Кузнецов В.В., Козаченко В.П., Давыдова И.Ю., Мещеряков А.А. Современные возможности лечения резистентных трофобластических опухолей и рецидивов. *Доктор.Ру*. 2020; 19(1): 55–61.

8. Телетаева Г.М., Ульрих Е.А., Латипова Д.Х., Семенова А.И., Левченко Е.В., Ульрих Д.Г., Берлев И.В., Семиглазова Т.Ю., Проценко С.А., Урманчеева А.Ф. Успешный опыт лечения гестационной трофобластической неоплазии высокого риска у пациентки с непереносимостью стандартной химиотерапии (клинический случай). *Опухоли женской репродуктивной системы*, 2020. — Том 16, № 3. — С. 67–71.

9. Bolze P-A, Patrier S, Massardier J, et al. PD-L1 expression in premalignant and malignant trophoblasts from gestational trophoblastic diseases is ubiquitous and independent of clinical outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 554–61.

10. You B, Bolze PA, Lotz JP, Massardier J et al. Gladieff L, Joly F, Hajri T, Maucourt-Boulch D, Bin S, Rousset P, Villeneuve L, Roux A, Alves-Ferreira M, Grazziotin D, Mercier C, Freyer G, Golfier F // Avelumab in patients with gestational trophoblastic tumors resistant to monotherapy: Final outcomes of TROPHIMMUN phase II trial, cohort A // *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr LBA6008).

Информация об авторах:

Ульрих Елена Александровна, д.м.н., профессор, заведующий НИЛ онкогинекологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России;

Дикарева Елена Леонтьевна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ онкогинекологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Жамборова Оксана Аслановна, младший научный сотрудник НИЛ онкогинекологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Джарбаева Аминат Джарбаевна, младший научный сотрудник НИЛ онкогинекологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Комличенко Эдуард Владимирович, д.м.н., заместитель главного врача по онкологии, профессор кафедры организации, управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Проценко Светлана Анатольевна, д.м.н., заведующий отделением химиотерапии и инновационных технологий, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России;

Телетаева Гульфия Мидхатовна, к.м.н., научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России;

Ли Ольга Алексеевна, к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе Перинатального центра Клиники Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Осипова Наталья Анатольевна, д.м.н., заведующий отделением патологии беременных ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зазерская Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Говоров Игорь Евгеньевич, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ онкогинекологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий НИЛ оперативной гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Баксанова Амина Заурбековна, лаборант-исследователь НИЛ онкогинекологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Машенко Ирина Александровна, заведующий группой, ведущий научный сотрудник НИГ лучевых методов исследования в перинатологии и педиатрии, ассистент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вышедкевич Елена Дмитриевна, аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Урманчеева Адилия Феттеховна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова», заслуженный врач России, президент Российского общества гинекологов-онкологов;

Семиглазова Татьяна Юрьевна, д.м.н., заведующий научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова».

Author information:

Ulrikh Elena A., Medical Science Doctor, Professor, Head of the Scientific Research Laboratory of Oncogynecology Almazov National Medical Research Centre, Professor of the Department of Oncology, N. N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology;

Dikareva Elena L., PhD, Senior Researcher of the Scientific Research Laboratory of Oncogynecology World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Zhamborova Oksana A., junior researcher of the Scientific Research Laboratory of Oncogynecology World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Dzharbaeva Aminat D., junior researcher of the Scientific Research Laboratory of Oncogynecology World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatyana M., Medical Science Doctor, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics Almazov National Medical Research Centre;

Komlichenko Eduard V., Medical Science Doctor, Deputy Chief for Oncology, Professor of the Department of Organization, Management and Economics of Healthcare, Institute of Medical Education Almazov National Medical Research Centre;

Protsenko Svetlana A., Head of the Department of Chemotherapy and Innovative Technologies, Leading researcher, N. N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology;

Teletaeva Gulfiya M., Senior Researcher of the Department of Chemotherapy and Innovative Technologies N. N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology;

Lee Olga A., PhD, Deputy Chief of the Perinatal Clinic of the Institute of Perinatology Almazov National Medical Research Centre;

Osipova Natalia A., Medical Science Doctor, Head of the Department of Pathology of pregnant women, Saint Petersburg, Russia.

Zazerskaya Irina E., Medical Science Doctor, professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology;

Govorov Igor E., PhD, Senior researcher of the Scientific Research Laboratory of Oncogynecology World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, Head of the Scientific Research Laboratory of operative gynecology;

Baksanova Amina Z., assistant researcher of the Scientific Research Laboratory of Oncogynecology World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Mashchenko Irina A., The head of the group of the NIG of Radiation Research Methods in Perinatology and Pediatrics, assistant of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Vyshedkevich Elena D., assistant researcher of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Urmancheeva Adilia F., Doctor of Medical Sciences, Leading researcher of N. N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Professor of the Department of Oncology North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Honored Doctor of Russia, President of the Russian Society of Gynecology and Oncology;

Semiglazova Tatyana Yu., Medical Science Doctor, Head of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Leading Researcher of N. N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Professor of the Department of Oncology North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.