

ГУ Российский  
онкологический научный  
центр им. Н.Н.Блохина  
РАМН, Москва

## ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНЫХ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ

А.А.Мещеряков

*Резистентность трофобластических опухолей представляет собой наиболее сложную проблему при лечении злокачественных трофобластических опухолей (ЗТО). Тем не менее, шансы на излечение у больных с резистентными ЗТО достаточно велики: до 100% больных при резистентности к МТХ/ФА и до 90% пациенток с резистентностью к ЕМА-СО. Такие результаты возможны только при современном лечении*

Резистентность трофобластических опухолей представляет собой наиболее сложную проблему при лечении злокачественных трофобластических опухолей (ЗТО). Главной причиной резистентности по-прежнему остается нестандартная химиотерапия I линии. Сегодня все трофобластические центры мира в качестве химиотерапии I линии у больных ЗТО применяют два стандартных режима: МТХ/ФА (метотрексат/лейковорин) для пациенток с низким риском резистентности и ЕМА-СО (этопозид, метотрексат, дактиномицин, циклофосфан, винкристин) для пациенток с высоким риском резистентности. Резистентными трофобластическими опухолями (РТО) считаются ЗТО с лекарственной устойчивостью к стандартной химиотерапии I линии. Львиная доля больных с РТО в нашей стране формируется за счет неправильного начала лечения. Именно эти пациентки имеют наиболее неблагоприятный прогноз заболевания (Л.А.Мещерякова, 2005; Ngan S. et al., 2007).

Современные возможности ранней диагностики, разработанные высокоэффективные режимы химиотерапии I линии, четкий алгоритм лечения позволяют свести риск смерти от ЗТО практически к нулю: общая выживаемость больных ЗТО (низкий и высокий риск резистентности) составляет 98% (Wang J. et al., 2008).

Прогноз больных рассчитывается по балльной системе FIGO (5). При 0-6 баллах выживаемость больных составляет 100%, при 7 баллах и более – 90%. При этом более двух третей больных вылечиваются после применения стандартной химиотерапии I линии, остальные пациентки – за счет режимов химиотерапии, рассматриваемой в данном обзоре (Bagshawe K.D., 1984; Bolis G. et al., 1988; Gore A. et al., 1995; Lurain J., 1985; Newlands E.S. et al., 1991; Plascencia J. et al., 1995; Lu W.G. et al., 2008; Chen Y.X. et al., 2005; Turan T. et al., 2006; Lurain J.R. et al., 2006; Wang J. et al., 2008; Rob L. et al., 1996).

Наиболее частыми причинами возникновения резистентности трофобластических опухолей считаются: неадекватное планирование химиотерапии I линии, нарушение режима стандартной химиотерапии (уменьшение дозы препаратов, увеличение интервалов между курсами, необоснованное сокращение продолжительности химиотерапии), необоснованная смена режимов химиотерапии, отказ от профилактических курсов химиотерапии и реже - биологические особенности опухоли (Yang J. et al., 2006).

В литературе встречается весьма ограниченное число публикаций, посвященных проблеме РТО. Это обусловлено как редкостью трофобластической опухоли, так и относительно небольшим числом больных с отдаленными метастазами в экономически развитых странах (большинство пациенток с низким риском развития резистентности излечиваются с помощью стандартных режимов химиотерапии I линии). В частности, в Великобритании разработана одна из лучших систем мониторинга и лечения больных трофобластическими опухолями. Lorigan et al., 1994, обобщили результаты наблюдения за 7 лет с 1986 по 1993 годы. В этот период в Великобритании зарегистрировано 2819 больных с трофобластической болезнью, из них только 146 (5,2%) пациенткам необходимо было проведение химиотерапии. Все больные получали лечение по стандартным протоколам. Ранее никто не получал химиотерапии. Одна пациентка исходно имела метастазы в головном мозге. 127 (87%) больных отнесены в группу низкого риска возникновения резистентности, и 80% из них излечены с помощью химиотерапии I линии. Остальные 20% пациенток излечены с помощью химиотерапии II линии, включавшей

дактиномицин и этопозид. Только 19 больных получали лечение в соответствии с высоким риском развития резистентности по схеме ЕМА (метотрексат, дактиномицин, этопозид). 12 (63%) пациенток были излечены, и лишь 5 больным потребовалось проведение химиотерапии II линии. Таким образом, при современном уровне наблюдения и лечения незначительная часть больных (3,4%) нуждается в проведении химиотерапии II линии по поводу резистентности трофобластической опухоли.

### Критерии резистентности ЗТО

Измерение уровня бета субъединицы хорионического гонадотропина (ХГ) в сыворотке крови имеет решающее значение в оценке эффективности химиотерапии. Увеличение размеров опухолевых очагов, обнаружение новых метастазов без повышения уровня ХГ не должно расцениваться как прогрессирование болезни. Адекватным мониторингом эффективности химиотерапии считается ежедневный контроль уровня ХГ и установление момента отсутствия необходимой скорости снижения ХГ (плато ХГ).

Плато или снижение уровня ХГ менее 10%, зафиксированное при 3 последовательных исследованиях в течение 10-14 дней, или увеличение уровня ХГ на 20% и более во время или по окончании химиотерапии (до 6 месяцев), зафиксированное при 3 последовательных исследованиях в течение 10-14 дней – принятые в настоящее время критерии резистентности ЗТО.

Продолжаются поиски более ранних признаков резистентности опухоли. Предложены различные, в том числе математические, модели, но до настоящего времени единых подходов к интерпретации результатов динамики ХГ не существует (Burrows A. et al., 1996, Gore A. et al., 1995).

### Планирование лечения больных РТО

При выявлении резистентности опухоли к химиотерапии I линии следует выполнить повторное обследование. Обследование и лечение больных с РТО должно проводиться только в специализированной клинике, располагающей всем необходимым современным оборудованием для обследования (УЗКТ, РКТ, МРТ). Очень важно, чтобы в данной клинике был накоплен положительный опыт лечения таких больных.

На основании повторного обследования и уточнения распространенности опухоли повторно проводится подсчет баллов по шкале FIGO (FIGO, 2000). В зависимости от суммы баллов определяется выбор режима химиотерапии II линии: при сумме баллов 6 и менее у больных с исходно низким риском резистентности возможно применение монокимиотерапии дактиномицином, при сумме баллов 7 и более – ЕМА-СО. По данным ряда исследований, проведенных в крупных центрах по лечению ТО, последовательное назначение режимов химиотерапии (МТХ/ЕА, монокимиотерапия дактиномицином, ЕМА/СО) позволяет достичь 100% излечения. Всем больным с исходно высоким риском при резистентности опухоли к химиотерапии I линии в режиме ЕМА-СО назначается химиотерапия в режиме ЕМА-СЕ или ТР/ТЕ.

Химиотерапия II линии продолжается до нормализации уровня ХГ с последующими 3 курсами профилактической терапии в прежнем режиме либо до первых признаков развития резистентности (плато или увеличение ХГ).

### Стандартные режимы химиотерапии II линии

· *Дактиномицин 500 мкг в/в струйно в 1-5 дни (с противорвотной терапией). Повторение курсов с 15 дня x/m.*

· *ЕМА-СО:*

этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1,2 дни;

дактиномицин 500 мкг в/в струйно 1,2 дни;

метотрексат 100 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> 21 день;

лейковорин 15 мг/м<sup>2</sup> через 24 часа от введения метотрексата, затем – каждые 12 часов – всего - 4 дозы;

циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup> в/в 8 день;

винкристин 1 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно 8 день;

повторение курсов с 15 дня химиотерапии.

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

· *ЕМА-ЕР:*

этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1,2 дни;

дактиномицин 500 мкг в/в струйно 1,2 дни;

метотрексат 100 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> 1 день;

лейковорин 30 мг/м<sup>2</sup> через 24 часа от введения метотрексата, затем – каждые 12 часов – 7 доз;

этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 8 день;

цисплатин 60 – 100 мг/м<sup>2</sup> капельно с адекватной гидратацией 8 день (например, маннитол 10% 500 мл (50 г) в/в в течение часа, введение цисплатина в 800 мл физ. р-ра в течение 3 часов, постгидратация – 1200 мл физ. р-ра, 20 ммоль КCl, 1 г MgSO<sub>4</sub> в течение 2 часов);

повторение курсов с 15 дня химиотерапии.

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

· *ТР/ТЕ:*

1 день

дексаметазон 20 мг/м<sup>2</sup> или внутрь за 12 и 6 часов до паклитаксела;

димедрол 50 мг в/в струйно медленно за 30 минут до паклитаксела;

циметидин 50 мг в/в струйно медленно за 30 минут до паклитаксела;

паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 400 мл физ. р-ра в течение 3 часов;

маннитол 10% 500 мл (50 г) в/в в течение часа;

цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 800 мл физ. р-ра в течение 3 часов;

постгидратация – 1200 мл физ. р-ра, 20 ммоль КCl, 1 г MgSO<sub>4</sub> в течение 2 часов

15 день

дексаметазон 20 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до паклитаксела;

димедрол 50 мг в/в струйно медленно за 30 минут до паклитаксела;

циметидин 50 мг в/в струйно медленно за 30 минут до паклитаксела;

паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 400 мл физ. р-ра в течение 3 часов;

этопозид 150 мг/м<sup>2</sup> в 800 мл физ. р-ра.

Повторение курсов с 29 дня химиотерапии.

В процессе химиотерапии необходимо осуществлять контроль токсичности режима и клинический мониторинг.

### Дискуссионные вопросы химиотерапии РТО

Все трофобластические центры, в том числе один из наиболее известных - больница Charing-Cross в Великобритании, планируют химиотерапию II линии в зависимости от суммы баллов по шкале FIGO. При этом достигается 100% излечения больных с низким риском и 86% и более - больных с высоким риском (Ngan S. et al., 2007). У больных РТО с суммой баллов 6 и менее в качестве химиотерапии II линии возможно применение монохимиотерапии: смена метотрексата на дактиномицин или обратно в зависимости от препарата, использованного в химиотерапии I линии. Хорошие результаты получены Mangili G. et al., 1996, при лечении этопозидом 12 больных с резистентными к монохимиотерапии I линии опухолями. Все 12 больных были излечены. При сумме баллов 7 и более должна проводиться стандартная химиотерапия по схеме ЕМА-СО. В литературе также встречаются публикации о применении других режимов химиотерапии. В частности, Soto W. et al., 1997 показали 92% эффективность режима ЕМА у больных с резистентностью к монохимиотерапии I линии. Однако прямого сравнения комбинаций ЕМА-СО и ЕМА не проводилось.

При возникновении резистентности ТО у больных с исходно высоким риском существуют различные мнения по поводу комбинаций химиотерапии II линии. В настоящее время отсутствуют сравнительные рандомизированные исследования эффективности режимов химиотерапии II линии.

Наиболее изученным режимом химиотерапии является ЕМА-СЕ (используются также другие аббревиатуры данного режима: ЕМА-ЕР, ЕР/ЕМА) (Newlands E.S. et al., 2000).

По данным Bagshawe K.D., 1995, около 25% больных с риском резистентности более 8 баллов не могут быть излечены только с помощью режима ЕМА-СО. В таких случаях следует включать в режимы II линии цисплатин. При этом автор отмечает, что самостоятельно цисплатин не играет ведущей роли в контроле РТО. Применение цисплатина в режиме монохимиотерапии сопровождается быстрым развитием резистентности опухоли. В качестве II линии автор рекомендует режим ЕМА-СЕ (на 8 день используется цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup>, этопозид 100 - 200 мг/м<sup>2</sup>

вместо винкристина и циклофосфана). Как альтернативный режим возможна комбинация РОМВ (цисплатин, винкристин, метотрексат, лейковорин, блеомицин).

По мнению J. Soper et al., 1995, P. Fisher et al., 1997, выбор режимов химиотерапии II линии осуществляется с учетом ранее применявшихся цитостатических препаратов I линии. При неэффективности стандартной схемы I линии ЕМА-СО авторы рекомендуют сменить на 8 день препараты на цисплатин, этопозид (ЕМА-СЕ). Эффективность лечения при этом, по данным Newlands E.S. и соавт., 1991, составляет 80%.

Xiang Y. et al., 2004, показали 73,3% эффективность режима химиотерапии II линии по схеме ЕМА-СЕ у больных с высоким риском резистентности. Кроме этого, авторы рекомендуют применять этот режим в качестве I линии у больных с диссеминированной трофобластической опухолью плацентарного ложа.

В исследовании Lu W.G. et al., 2008, демонстрируется высокая эффективность режима ЕМА-СЕ в качестве терапии II линии после ЕМА-СО. Аналогичные сведения получены из многих крупных клиник мира (El-Helw L.M. et al., 2007; Mao Y. et al., 2007; Wang J., 2008).

Высокая эффективность режима ЕМА-СЕ показана при лечении больных с церебральными метастазами (Soper J.T. et al., 2007; Sagayan M.S., 2006; Lurain J.R. et al., 2006).

Несмотря на высокую эффективность режима ЕМА-СЕ, часть пациенток нуждается в продолжении химиотерапии. На помощь приходят как предклинические данные об эффективности новых препаратов на опухолевых линиях, так и схемы химиотерапии, отработанные при герминогенных опухолях яичка. Наиболее перспективным является применение режима ТР/ТЕ. Эффективность лечения режимом ТР/ТЕ составляет 75%, что эквивалентно режиму ЕМА-СЕ. Но режим ТР/ТЕ существенно превосходит ЕМА-СЕ по токсичности: 3 и 4 степени нейтропении встречались у 42 и 68%, 3 и 4 степени тромбоцитопении - у 13 и 42% соответственно (Wang J. et al., 2008; Ngan S. et al., 2007).

Исследование чувствительности опухолей к новым противоопухолевым препаратам *in vitro* является одним из путей поиска эффективных цитостатиков. Koeschli O. R. et al., 1995, сообщили о результатах исследования чувствительности двух клеточных линий трофобластических опухолей JAR и JEG-4. Оценена чувствительность опухоли к 10 противоопухолевым препаратам. Этопозид, таксол и винкристин оказались наиболее эффективными препаратами. Таким образом, впервые показана активность таксола *in vitro* на клеточных линиях трофобластических опухолей.

По мнению Sugarman S. et al., 1993, режимы химиотерапии II линии должны включать комбинации цисплатина, этопозиды, 5 фторурацила, винка-алкалоидов и блеомицина.

Jiang J. et al., 2007, провели ретроспективный анализ эффективности режима II линии ЕР (цисплатин, этопозид 1-5 дни) в группе из 39 больных с высоким риском резистентности. Эффективность режима оказалась 74%.

Пациентки с вторичной резистентностью излечены (кроме трех) с помощью комбинированного лечения. Впоследствии 6 женщин родили здоровых детей.

Результаты применения комбинации EP: цисплатин в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> с 1 по 5 дни и этопозид в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> с 1 по 5 дни с интервалами между циклами в 14-21 день у 8 больных с резистентными трофобластическими опухолями опубликованы Soper J. T. et al. в 1995 году. Группа включенных больных имела крайне неблагоприятный прогноз – медиана суммы баллов по шкале ВОЗ до начала лечения равнялась 16, варьируя от 10 до 20. Проведенная химиотерапия была крайне токсичной: у 4 больных отмечен сепсис на фоне нейтропении, у 2 – потребовалось применение трансфузии тромбоцитов. В результате лечения у 6 (68%) больных достигнута полная ремиссия, но только 3 (43%) из них с исходно низкими показателями ХГ излечены. При значительной эффективности данного режима химиотерапии высокая частота выраженной гематологической токсичности, дополнительная нефротоксичность, также отмеченная авторами, создают значительные сложности для его применения.

С точки зрения Li-Pai C. et al., 1995, режим PEVA (цисплатин, этопозид, блеомицин, адриамицин) является оптимальной схемой лечения больных с резистентной трофобластической опухолью. В большом для данной опухоли исследовании – включено 26 больных – эффективность лечения составила 73,1% (излечено 19 больных). Дополнительно к полихимиотерапии по схеме PEVA 5 больным выполнена гистерэктомия, 9 пациенткам проведена локальная лучевая терапия на область метастазов в легких или влагалище и 2 пациенткам с метастазами в головном мозге – облучение головного мозга. Первоначальный эффект комбинации составил 96,2% (25 больных), но у 7 пациенток в дальнейшем развился рецидив болезни. Побочные эффекты были умеренными. Таким образом, данный режим может быть интересной альтернативой. В настоящее время проводится III фаза изучения режима PEVA у больных с резистентной трофобластической опухолью и резистентной герминогенной опухолью яичников (протокол NCI-D82-032-614).

Berkowitz R. et al., 1984, рекомендуют применение комбинации PVB (цисплатин, винбластин и блеомицин) или комбинации EМА-СЕ (модификация EМА-СО с повышением инфузионной дозы метотрексата до 1 г/м<sup>2</sup>, заменой циклофосфана и винкристина на 8 день цикла на цисплатин в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> и этопозид в дозе 100 мг/м<sup>2</sup>).

Эффективность режима PVB в исследовании M.D. Anderson Cancer Center у 10 больных составила 20% после неэффективности комбинации MAC (Gordon A. et al., 1986).

Azab M. et al., 1989, рекомендуют комбинацию PVB (цисплатин, блеомицин, винбластин) использовать в химиотерапии II линии.

Отрицательный опыт применения режима PVB (цисплатин, винбластин, блеомицин) получен DuBeshter B. et al., 1989. При высокой гематологической токсичности (5 из 7 больных), только у 4 (57%) из 7 больных удалось добиться полной ремиссии. Авторы сделали вывод о необходимости

поиска более эффективных режимов химиотерапии для этой категории больных.

Newlands E. и Bagshawe K. в 1979 году сообщили результаты применения комбинации высоких доз цисплатина, винкристина и метотрексата с лейковорином. Эффективность данного режима лечения составила 35%.

Монохимиотерапия ифосфамидом привела к значительному снижению титра ХГ у 1 из 2 больных, получавших прежде многократные циклы полихимиотерапии. С другой стороны, комбинация VIP (этопозид, ифосфамид, цисплатин) применена у 3 больных, также получавших прежде многократные циклы полихимиотерапии. В результате у всех 3 пациенток достигнуто значительное снижение уровня ХГ, а одна из них излечена (Surwit E. et al., 1991).

Уникальное наблюдение представлено Garris P. et al., 1995: пациентка 33 лет за 9 лет лечения получила многочисленные курсы химиотерапии, перенесла несколько операций по удалению резистентных метастазов. Полная ремиссия достигнута с помощью 4 курсов режима этопозид, ифосфамид, цисплатин.

Lotz J. et al., 1995, обсуждают возможность применения высокодозного режима: ифосфамид, карбоплатин, этопозид на фоне реинфузии костного мозга.

Collins R. H. et al., 1991, сообщили о случае успешного лечения больной с резистентностью трофобластической опухоли. Безуспешное применение нескольких режимов полихимиотерапии привело к прогрессированию болезни: появлению метастазов в легких и головном мозге, повышению титра ХГ. После удаления резистентных метастазов и лучевой терапии на весь головной мозг был применен режим химиотерапии, состоящий из высоких доз этопозид и циклофосфана. У больной была быстро достигнута полная ремиссия. Авторы рекомендуют этот режим для применения у больных с резистентной к нескольким линиям химиотерапии опухолью.

Интересным представляется сообщение MD Anderson Cancer Center об успешном лечении пациентки с резистентными метастазами в головном мозге, которой в качестве химиотерапии II линии (после EМА-СО) впервые успешно применен режим ифосфамид, карбоплатин, этопозид (Piamsomboon S. et al., 1997).

Эффективность высокодозной химиотерапии с включением циклофосфана, этопозид и мелфалана с последующей трансплантацией костного мозга показана в работе Giacalone P. L. et al., 1995. Одна больная с резистентной трофобластической опухолью после применения нескольких комбинаций полихимиотерапии и гистерэктомии по поводу резистентного очага опухоли была излечена высокодозной химиотерапией с трансплантацией костного мозга, время наблюдения после окончания лечения составило 3 года.

Matsui H. et al., 2002, показали высокую эффективность нового режима FA (высокие дозы 5 – фторурацила и дактиномицина) – 80%. Излечены 8 из 10 больных с резистентной опухолью, ранее получавших этопозид, – содержащие режимы (EМА, EМА-СО).

В двух публикациях сообщено о результатах применения таксола в лечении резистентной трофобластической опухоли. Jones W. B. et al., 1996, применили таксол у 2 больных, получавших прежде лечение по схеме ЕМА-СО и химиотерапию II линии с включением цисплатина. У обеих больных достигнут значительный клинический эффект. У одной из них в дальнейшем болезнь прогрессировала с появлением метастазов в печени и головном мозге. У другой таксол был применен в комбинации с карбоплатином с одновременной краниотомией и удалением резистентного очага опухоли с достижением полной ремиссии.

Termrungruanglert W. et al., 1996, удалось излечить одну больную высоко резистентной трофобластической опухолью с метастазом в головном мозге после нескольких линий полихимиотерапии. Таксол в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> был применен одновременно с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Побочные эффекты данного лечения были незначительными.

Gerson R. et al., 1997, сообщают об успешном лечении одной пациентки с высоко резистентной опухолью с помощью паклитаксела.

Проводится II фаза исследования (GOG-57) химиотерапии в режиме MAC (метотрексат, дактиномицин, хлорамбуцил) у первичных больных с метастазами и плохим прогнозом (метастазы в печени, мозге) и пациенток с резистентной ТО.

## Хирургическое лечение

Хирургические вмешательства в лечении резистентной трофобластической опухоли имеют важное значение, особенно у больных с исходно высоким риском резистентности. Возможность хирургического удаления резистентных очагов опухоли должна рассматриваться как дополнительный вариант лечения в случае резистентности опухоли к химиотерапии II линии. При неэффективности стандартной химиотерапии II линии пациентке необходимо выполнить повторное обследование (включая МРТ и ПЭТ у больных с диссеминированным процессом), после чего решить вопрос либо о хирургическом лечении, либо о химиотерапии III линии экспериментальными режимами.

Хирургическая тактика должна быть активной и обоснованной. Хирургическое вмешательство возможно при наличии условий для адекватного удаления всех резистентных очагов опухоли. Адекватным объемом операции является иссечение метастаза в пределах здоровых тканей (туморэктомия). При решении вопроса об операции необходимо тщательно оценить операционный риск и пользу (возможность излечения пациентки после операции).

Tomoda Y. et al., 1992, анализируют опыт комбинированного лечения больных с метастазами ТО в легких (1957 – 1984гг.). Из 125 больных 32 дополнительно к химиотерапии выполнены хирургические вмешательства на легком. Условия для выполнения торакальных операций у больных предложены Thomford M. et al. (1965г.): 1) пациентка

должна иметь низкий риск хирургического вмешательства; 2) первичная опухоль матки должна быть излечена; 3) не должно быть других локализаций опухоли; 4) опухоль ограничена одним легким. Из 32 больных, подвергшихся торакальной операции, 20 отвечали всем 4 условиям, среди них излечены все 100%. Из остальных 12 пациенток излечено лишь 33%.

Shirley R. et al., 1972, оперировали 4 пациентки с легочными метастазами, 3 из них вылечены. Автор считает более перспективной химиотерапию, т.к. трудно полностью исключить метастазы других локализаций.

Hammond C. et al., 1980, выполнили 11 операций на легком, излечены лишь 4 пациентки.

Xu L. et al., 1985, сообщили, что из 43 пациенток с резистентными метастазами в легкие 32 подверглись дополнительной операции. В результате излечено 16 больных (50%).

Работа Lehman E. et al., 1994, M.D. Anderson Cancer Center, посвящена изучению роли хирургического лечения больных резистентными трофобластическими опухолями. С 1962 по 1991г. 33 пациентки были оперированы. После операций изучалось снижение уровня ХГ и, в конечном счете, выживаемость больных. Вначале выполнено 29 гистерэктомий, 4 торакотомии и 1 нефрэктомия (одновременно с гистерэктомией). У 14 (42%) пациенток достигнута полная ремиссия без дополнительного лечения. Из остальных 19 больных 8 (42%) удалось излечить с помощью дальнейшей химиотерапии. У 4 больных достигнута полная ремиссия после проведения повторных операций: 2 торакотомии, 1 трепанация черепа с удалением резистентного метастаза, 1 резекция печени. Авторами сделано заключение: удаление резистентных очагов ТО у специально подобранной группы больных может играть положительную роль и приводить к излечению. В этом сообщении следует особо отметить возможность излечения больных после удаления резистентных очагов ТО без дополнительной химиотерапии и возможность выполнения повторных операций у части больных с последующим излечением.

Jones W. et al., 1993, привели данные о роли удаления резистентных метастазов в легких. У 6 из 9 пациенток после оперативного лечения достигнута полная ремиссия. Авторы сделали вывод о необходимости и возможности удаления резистентных метастазов в легких для излечения больных.

В более поздней публикации Jones W. et al., 1996, оценена роль различных видов оперативных вмешательств в лечении больных ТО. Из 242 больных, получавших лечение в Mount Sinai госпитале Нью-Йорка с 1967 по 1994 годы, у 87 (35,9%) выполнено хотя бы одно хирургическое вмешательство, всего 118 операций, в том числе: по две операции у 26 пациенток, по 3 – у 5 больных. Чаще выполнялась гистерэктомия – 56 (47,4%) больных, гистеротомия – 15 (12,7%), торакотомия – 13 (11%), трепанация черепа с удалением резистентного метастаза – 5 (4,2%), другие операции (включая овариэктомию, резекцию печени) – 29 (24,5%) больных. В 24,5% операций требовалось

участие специалистов других областей хирургии, т.к. они не могли быть выполнены только гинекологами. Из 87 включенных в исследование больных только 24 (27,6%) больных исходно не имели отдаленных метастазов.

При общей выживаемости 242 больных, равной 90,4%, выживаемость в группе больных с выполненными оперативными вмешательствами составила 79,3% по сравнению с 96,7% без операций.

В группе больных, подвергшихся гистерэктомии, выживаемость составила 76,7%, из них: без отдаленных метастазов на момент операции - 77,7% и с отдаленными метастазами - 75,8%. Примерно по 50% операций в объеме гистерэктомии выполнено в группах с отдаленными метастазами и без метастазов.

Совершенно очевидна положительная роль удаления резистентных очагов опухоли в легких и головном мозге: у 9 (81,8%) из 11 больных после торакотомии достигнута полная ремиссия, 2 из 5 больных после краниотомии и удаления опухоли также излечены. Авторы справедливо сделали вывод о том, что оперативные вмешательства у больных ТО часто требуют участия специалистов других областей хирургии и наиболее успешное лечение может быть проведено только в высокоспециализированных клиниках.

Sugarman S. M. et al., 1993, указывают на возможность хирургического лечения резистентных очагов опухоли с учетом данных радиоизотопного исследования с моноклональными антителами, позволяющего точно определить наличие активных очагов опухоли.

Sablinska B. et al., 1993, сообщили об опыте комбинированного лечения (химиотерапия и гистерэктомия) в Варшавском онкологическом институте. Из 34 больных, получивших дополнительное хирургическое лечение, в 53% наблюдений операция выполнена по поводу резистентности опухоли, что позволило излечить 100% больных.

Newlands E. et al., 1991, анализируют опыт лечения 148 больных с высоким риском резистентности, получивших режим ЕМА-СО в качестве первой линии химиотерапии. У 11 больных развилась резистентность ТО к химиотерапии I линии. Девять из них излечены с помощью режима ЕМА-СЕ, 8 из них подверглись дополнительному хирургическому лечению (излечены из этой группы 7 больных). Авторы делают важный вывод о необходимости своевременного хирургического лечения у больных группы высокого риска с развитием резистентности к ЕМА-СО режиму.

Doumplis D. et al., 2007, подчеркивают значимость своевременно выполненной гистерэктомии в лечении резистентной опухоли матки. Tjalma W.A. et al, 2006, рекомендуют гистерэктомию как альтернативу гистерэктомии в

комбинированном лечении РТО матки. Неоспоримую пользу от удаления резистентных очагов опухоли хирургическим путем отмечают также Lurain J.R. et al., 2006.

## Рецидивы ТО

Рецидив ТО – возобновление опухолевого роста после достижения полной маркерной ремиссии (окончание профилактической химиотерапии). Рецидивы ТО встречаются в 3-8% наблюдений.

Mutch D. et al., 1990, анализируют частоту возникновения рецидивов болезни (1968-1985гг.). Рецидивы имели место у 28 пациенток из 346. У 16 больных первый рецидив развился в течение 36 месяцев после окончания лечения: у 50% – через 3 месяца, у 85% – до 18 месяцев. Среди 16 больных с первым рецидивом 5(2,5%) пациенток из 204 без метастазов; 3(3,7); пациентки из 81 с метастазами и хорошим прогнозом; 8(13%) пациенток из 1 с плохим прогнозом. 14 больных имели второй рецидив. Анализируя причины рецидивов и факторы прогноза, авторы отмечают неадекватные стадирование и терапию, длительные интервалы между курсами химиотерапии, отсутствие профилактической химиотерапии. Так, до 1978 года (до внедрения современных режимов химиотерапии) излечено только 4 из 10 больных с рецидивами, после 1978 излечено 15 из 18 пациентов с рецидивами.

Newlands E. et al., 1998, сообщают о 5,4% рецидивов после лечения больных с высоким риском в режиме ЕМА-СО. Достичь излечения больных с рецидивами удалось лишь в 75% наблюдений.

Wong L. et al., 1986, наблюдали 5,1% рецидивов у больных после проведения успешной химиотерапии I линии эпопозидом, все пациентки излечены.

В другом сообщении Soper J. et al., 1994, наблюдали рецидивы болезни у 6(35%) из 17 пациенток с полным эффектом от ЕМА-СО - режима; пять пациенток излечены.

Goldstein D. et al., 1998, демонстрируют частоту рецидивов болезни у 2,1% пациенток без метастазов, у 5,1% пациенток – с метастазами и хорошим прогнозом, у 21% пациенток – с метастазами и плохим прогнозом.

Yang J.J. et al., 2007, анализируя 20-летний опыт лечения больных ЗТО, показали возможность рецидива у 5% больных с остаточными опухолями. Ngan H.Y. et al., 2006, представили данные о лечении 18 больных с рецидивами ТО. Выживаемость составила 78%.

В заключение следует отметить, больные с резистентностью ТО потенциально излечимы. Прогноз у них определяется эффективностью химиотерапии II линии. Для улучшения эффективности лечение должно быть своевременным, активным и профессиональным.

## Литература

1. Мещерякова Л.А. Злокачественные трофобластические опухоли: современная диагностика, лечение и прогноз. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – Москва, 2005.
2. Bagnshaw K.D. Treatment of high-risk choriocarcinoma // J. Reprod. Med. – 1984. – Vol.29. – P. 813-820.
3. Bolis G., Bonazzi C., Landoni F. et al. EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor (GTT) // Gynaecol. Oncol. – 1988. – Vol.31. – P.439-444.

4. *Burrows A, Faddy MJ, Kboo S.K.* Regression pattern of beta human chorionic gonadotrophin in blood after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia. *Aust. New Zealand // J. Obstet. Gynaecol.* – 1996. – Vol.36/3. – P.331-334.
5. *Cagayan M.S., Lu-Lasala L.R.* Management of gestational trophoblastic neoplasia with metastasis to the central nervous system: A 12-year review at the Philippine General Hospital // *J. Reprod. Med.* 2006. Oct. – Vol.51(10). – P.785-792.
6. *Chen Y.X., Shen Y.M., Qian J.H. et al.* Effects of primary chemotherapy with single methotrexate on low-risk gestational trophoblastic neoplasia and influencing factors thereof // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2005 Aug 10. – Vol.85(30). – P.2109-2112.
7. *Collins R.H., Jr., White C.S., Stringer C.A., Fay J.W.* Successful treatment of refractory gestational trophoblastic neoplasm with high-dose etoposide and cyclophosphamide // *Gynaecol. Oncol.* – 1991. – Vol.43/3. – P.317-319.
8. *Doumplis D., Al-Khatib K., Sieumarine K. et al.* A review of the management by hysterectomy of 25 cases of gestational trophoblastic tumours from March 1993 to January 2006 // *BJOG.* – 2007, Sep. – Vol.114(9). – P.1168-1171. – Epub, 2007, Jul 6.
9. *El-Helw L.M. et al.* Treatment of metastatic gestational trophoblastic neoplasia // *Lancet. Oncol.* – 2007, Aug. – Vol.8(8). – P.715-724.
10. *Garis P.D., Gallup D.G., Melton K.* Long-term remission of previously resistant choriocarcinoma with a combination of etoposide, ifosfamide, and cisplatin // *Gynaecol. Oncol.* – 1995. – Vol.57(2). – P. 254-256.
11. *Gerson R., Kudelka A. et al.* Person of choriocarcinoma to paclitaxel. Case report and review of resistance // *Europ. J. Gynaecol. Oncol.* – 1997. – Vol.18(2). – P.108-110.
12. *Giacalone P.L., Benos P., Donnadio D., Laffargue F.* High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for refractory gestational trophoblastic disease // *Gynaecol. Oncol.* – 1995. – Vol.58/3. – P.383-385.
13. *Goldstein D.P., Zanten-Przybylski IV. et al.* Revised FIGO staging system for gestational trophoblastic tumors: recommendations regarding therapy // *J. Reprod. Med. Obstet. Gynaecol.* – 1998. – Vol.43(1). – P.37-43.
14. *Gore A., Lorizan P.C., Coleman R.R.E., Hancock B.W.* The role of human chorionic gonadotrophin (beta h CG) half life and risk score in prediction of treatment failure in patients receiving methotrexate for persistent gestational trophoblastic disease (Meeting abstract) // *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol.14. – P.A43.
15. *Hammond C.B., Weed J.C., Currie J.L.* The role of operation in the current therapy of gestational trophoblastic disease // *Am.J.Obst.Gynaecol.* – 1980. – Vol.136. – P.844-858.
16. *Jiang J., Nan F.F., Yang X.S. et al.* Combination chemotherapy with etoposide and cisplatin for high-risk, chemorefractory and recurrent gestational trophoblastic neoplasia // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2007, Sep. – Vol.42(9). – P.595-599.
17. *Jones W.B., Romain K., Erlandson R.A. et al.* Thoracotomy in the management of gestational choriocarcinoma: A clinicopathological study // *Cancer.* – 1993. – Vol.72/7. – P.2175-2181.
18. *Jones W.B., Wolchok J., Lewis J.L. Jr.* The role of surgery in the management of gestational trophoblastic disease // *Int. J. Gynaecol. Cancer.* – 1996. – Vol.6/4. – P.261-266.
19. *Koechli O.R., Schaer G.N., Sevin B.U. et al.* In vitro chemosensitivity of paclitaxel and other chemotherapeutic agents in malignant gestational trophoblastic neoplasms // *Anti-Cancer Drugs.* – 1995. – Vol.6/1. – P. 94-100.
20. *Lehman E., Gershenson D.M., Burke T.W. et al.* Salvage surgery for chemorefractory gestational trophoblastic disease // *J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol.12/12. – P.2737-2742.
21. *Lotz J.P., Andre T., Donsimoni R. et al.* High dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatin, and etoposide combined with autologous bone marrow transplantation for the treatments of poor-prognosis germ cell tumors and metastatic trophoblastic disease in adults // *Cancer.* – 1995. – Vol.75(3). – P.874-875.
22. *Lu W.G., Ye F., Shen Y.M. et al.* EMA-CO chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: a clinical analysis of 54 patients // *Int. J. Gynaecol. Cancer.* – 2008, Mar-Apr. – Vol.18(2). – P.357-362. Epub, 2007, Aug 17.
23. *Lurain J.R., Singh D.K., Schink J.C.* Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia // *J. Reprod. Med.* – 2006, Oct. – Vol.51(10). – P.773-776.
24. *Lurain J.R., Brewer J.I.* Treatment of high-risk gestational trophoblastic disease with methotrexate, actinomycin D and cyclophosphamide chemotherapy // *Obst. Gynaecol.* – 1985. – Vol. 65. – P.830-836.
25. *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, Oct. – Vol.51(10). – P.767-772.
26. *Mao Y., Wan X., Lu W. et al.* Relapsed or refractory gestational trophoblastic neoplasia treated with the etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EP-EMA) regimen // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2007, Jul. – Vol.98(1). – P.44-47. Epub, 2007, May 3.
27. *Matsui H., Suzuka K., Iitsuka Y. et al.* Salvage combination chemotherapy with 5-fluorouracil and actinomycin D for patients with refractory, high-risk gestational trophoblastic tumors // *Cancer.* – 2002. – Vol.95(5). – P.1051-1054.
28. *Mutch D.G., Soper J.T., Babcock C.J. et al.* Recurrent gestational trophoblastic disease. Experience of the Southeastern Regional gestational Trophoblastic Disease Center // *Cancer.* – 1990. – Vol.66(5). – P.978-982.
29. *Newlands E.S., Mulholland P.J., Holden L. et al.* Etoposide and cisplatin/etoposide, Methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol.18. – P.854-859.

30. *Newlands ES, Bower M, Holden L. et al.* Management of resistant gestational trophoblastic tumors // J.Reprod. Med. Obstet. Gynaecol. – 1998. – Vol.43(2). – P.111-118.
31. *Newlands ES, Bower M, Holden L. et al.* Management of resistant gestational trophoblastic tumors // J.Reprod. Med. Obstet. Gynaecol. – 1998. – Vol.43(2). – P.111-118.
32. *Newlands ES, Bagsbaev K.D.* Results with the EMA/CO (etoposide-methotrexate-actinomycin D/ cyclophosphamide-vincristine) regimen in high-risk gestational trophoblastic tumors, 1979-1989 // J. Obst. Gynec. – 1991. – Vol.98(6). – P.550-557.
33. *Ngan S, Seckl MJ.* Gestational trophoblastic neoplasia management: an update // Curr. Opin. Oncol. – 2007, Sep. – Vol.19(5). – P.486-491.
34. *Ngan H.Y., Tam K.F., Lam K.W. et al.* Relapsed gestational trophoblastic neoplasia: A 20-year experience // J. Reprod. Med. – 2006, Oct. – Vol.51(10). – P.829-834.
35. *Piamsomboon S, Kudelka A.P. et al.* Remission of refractory gestational trophoblastic disease in the brain with ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE): first report and review of literature // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 1997. – Vol.18(6). – P.453-456.
36. *Plascencia J.L., Gonzalez F.T., Vargas A.N. et al.* Persistent trophoblastic tumour. Fifteen cases report at Instituto Nacional de Perinatologia // Gynaecol. Obstet. Mex. – 1995. – Vol.63. – P.417-421.
37. *Rob L., Zavadil M., Schusterova H., Vlachova J.* Current treatment management of low and mediate risk group GTD (gestational trophoblastic disease) in CZTDS Prague // Klin. Onkol. – 1996. – Vol.9/1. – P.14-17.
38. *Sablinska B., Kietlinska Z., Zielinski J.* Chemotherapy combined with surgery in the treatment of gestational trophoblastic disease (GTD) // Europ. J. Gynaecol. Oncol. – 1993. – Vol.14/ suppl. – P.146-151.
39. *Shirley R.L., Goldstein D.P., Collins J.J.* The role of thoracotomy in the management of patients with chest metastases from gestational metastatic disease // J.Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1972. – Vol.63. – P.545-550.
40. *Soper J.T.* Surgical therapy for gestational trophoblastic disease // J. Reprod. Med. – 1994. – Vol.39. – P.168.
41. *Soper J.T., Spillman M., Sampson J.H. et al.* High-risk gestational trophoblastic neoplasia with brain metastases: individualized multidisciplinary therapy in the management of four patients // Gynaecol Oncol. – 2007, Mar. – Vol.104(3). – P.691-694. Epub, 2006, Nov. 29.
42. *Soto W.V., Goldstein D.P., Bernstein M.R. et al.* The management of gestational trophoblastic tumors with etoposide, methotrexate, and actinomycin D // Gynaecol. Oncol. – 1997. – Vol.64(1). – P.156-159.
43. *Surwit E.A., Childers J.M.* High-risk metastatic gestational trophoblastic disease: a new dose-intensive multiagent chemotherapeutic regimen // J. Reprod. Med. – 1991. – Vol.36. – P.45-48.
44. *Termrungruanglert W., Kudelka A.P., Piamsomboon S. et al.* Remission of refractory gestational trophoblastic disease with high-dose paclitaxel // Anti-Cancer Drugs. – 1996. – Vol.7/5. – P.503-506.
45. *Tomoda Y., Ishizuka T., Goto S. et al.* Trophoblastic disease // Cur.Topics in Pathol. – 1992. – Vol.85. – P.225-227.
46. *Turan T., Karacay O., Tulunay G. et al.* Results with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasia // Int. J. Gynaecol. Cancer. – 2006, May-Jun. – Vol.16(3). – P.1432-1438.
47. *Tjalma W.A., Vermorken J.B.* The role of hysterotomy in the management of gestational trophoblastic neoplasia // Int. J. Gynaecol. Cancer. – 2006, Mar-Apr. – Vol.16(2). – P.882-883.
48. *Wang J., Short D., Sebire N.J. et al.* Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE) // Ann. Oncol. – 2008, May 2. [Epub ahead of print].
49. *Wong L.C., Choo Y.C., Ma H.K.* Primary oral etoposide therapy in gestational trophoblastic disease, an update // Cancer. – 1986. – Vol.58. – P.14-17.
50. *Xu L.T., Sun C.F., Wang Y.E. et al.* Resection of pulmonary metastatic choriocarcinoma in 43 drug – resistant patients // Ann.Thorac.Surg. – 1985. – Vol.39. – P.257-259.
51. *Yang J., Xiang Y., Wan X., Yang X.* Recurrent gestational trophoblastic tumor: management and risk factors for recurrence // Gynaecol. Oncol. – 2006, Nov. – Vol.103(2). – P.587-590. Epub, 2006, Jun. 5.
52. *Yang J.J., Xiang Y., Wan X.R. et al.* Outcome of gestational trophoblastic neoplasia patients with residual lung tumor after completion of treatment // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2007, Jan. – Vol.42(1). – P.26-28.