

## Успешный опыт лечения гестационной трофобластической неоплазии высокого риска у пациентки с непереносимостью стандартной химиотерапии (клинический случай)

Г.М. Телетаева<sup>1</sup>, Е.А. Ульрих<sup>1-3</sup>, Д.Х. Латипова<sup>1</sup>, А.И. Семенова<sup>1</sup>, Е.В. Левченко<sup>1, 2</sup>, Д.Г. Ульрих<sup>4</sup>,  
И.В. Берлев<sup>1, 2</sup>, Т.Ю. Семглазова<sup>1, 2</sup>, С.А. Проценко<sup>1</sup>, А.Ф. Урманчиева<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;  
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;  
Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России;  
Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, 2;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;  
Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

**Контакты:** Гульфия Мидхатовна Телетаева drteletaeva@yahoo.com

Гестационная трофобластическая неоплазия — редкая опухоль, высокочувствительная к системной лекарственной терапии. Стандартными режимами химиотерапии 1-й и 2-й линий пациенткам с гестационной трофобластической неоплазией высокого риска являются схемы ЕМА-СО, ЕМА-ЕР и ТР/ТЕ, продемонстрировавшие свою эффективность и требующие соблюдения доз препаратов и интервалов введения. При несоблюдении этих критериев крайне высок риск развития резистентности с неблагоприятным исходом для пациенток. Крайне сложна ситуация, когда у пациентки имеется абсолютная аллергическая непереносимость одного из компонентов стандартных режимов, что представлено в данном клиническом случае.

**Ключевые слова:** гестационная трофобластическая неоплазия, трофобластическая болезнь, химиотерапия

**Для цитирования:** Телетаева Г.М., Ульрих Е.А., Латипова Д.Х. и др. Успешный опыт лечения гестационной трофобластической неоплазии высокого риска у пациентки с непереносимостью стандартной химиотерапии (клинический случай). Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(3):67–71.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-67-71



### Successful treatment of high-risk gestational trophoblastic disease in a patient with intolerance to standard chemotherapy (clinical case)

G.M. Teletaeva<sup>1</sup>, E.A. Ulrikh<sup>1-3</sup>, D.Kh. Latipova<sup>1</sup>, A.I. Semenova<sup>1</sup>, E.V. Levchenko<sup>1, 2</sup>, D.G. Ulrikh<sup>4</sup>, I.V. Berlev<sup>1, 2</sup>,  
T.Yu. Semiglazova<sup>1, 2</sup>, S.A. Protsenko<sup>1</sup>, A.F. Urmanchieva<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia;  
68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia;  
41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

<sup>3</sup>V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia;  
2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

<sup>4</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

Gestational trophoblastic disease is a rare tumor highly sensitive to systemic drug therapy. The standard regimens of chemotherapy of I and II lines for patients in the high-risk group for gestational trophoblastic disease are the EMA-CO, EMA-EP and TP/TE regimens, which have been demonstrated to be effective and require adherence to drug doses and intervals of administration. If these criteria are not met, the risk of developing resistance with an unfavorable outcome for patients is extremely high. The situation is extremely difficult when a patient has an absolute allergic intolerance to one of the components of standard regimens, which is presented in a clinical case.

**Key words:** gestational trophoblastic neoplasia, trophoblastic disease, chemotherapy

**For citation:** Teletaeva G.M., Ulrikh E.A., Latipova D.Kh. et al. Successful treatment of high-risk gestational trophoblastic disease in a patient with intolerance to standard chemotherapy (clinical case). Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(3):67–71. (In Russ.).

Гестационная трофобластическая болезнь — редкое заболевание, ассоциированное с развитием новообразования и представленное целым спектром связанных с беременностью расстройств, включающих доброкачественные/предраковые заболевания: полный и частичный пузырный занос, атипичский узел плацентарного ложа [1], а также злокачественные патологии: инвазивный пузырный занос, хориокарциному, трофобластическую опухоль плацентарного ложа и эпителиоидную трофобластическую опухоль. «Гестационная трофобластическая неоплазия» (ГТН) — термин, используемый для обозначения злокачественных и резистентных трофобластических опухолей.

Пациентки с ГТН высокого риска в большей степени подвержены резистентности и, следовательно, нуждаются в комбинированной полихимиотерапии для излечения.

В настоящее время схема ЕМА-СО является стандартом 1-й линии химиотерапии ГТН высокого риска. Ранее в качестве 1-й линии терапии ГТН высокого риска использовались следующие режимы: МЕА (метотрексат, этопозид, дактиномицин), МАС (метотрексат, дактиномицин, хлорамбуцил), FA (5-фторурацил, дактиномицин), FAV (5-фторурацил, дактиномицин, винкристин), MEF (метотрексат, этопозид, 5-фторурацил), однако они продемонстрировали худший профиль «эффективность/токсичность» [2, 3].

Новым подходом к лечению резистентных форм ГТН является иммунотерапия. Обнадеживающая эффективность пембролизумаба в небольшой серии случаев с меньшей токсичностью делает его раннее применение привлекательной альтернативой высокодозной химиотерапии [4, 5]. В 2020 г. доложено об успешном использовании авелумаба при резистентных формах ГТН. К настоящему времени опубликованы результаты II фазы исследования TROPIMMUN [6]. Однако показание к использованию данных препаратов при ГТН не зарегистрировано в Российской Федерации.

При абсолютной непереносимости пациенткой стандартных режимов химиотерапии выбор средств лекарственной терапии крайне затруднителен. В качестве примера такой ситуации представим клинический случай.

#### Клинический случай

**Пациентка Н., 29 лет,** получила лечение в ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в 2018–2019 гг.

Из анамнеза: через 3 нед после родов отметила кровотечение из половых путей. Экстренно госпитализирована в гинекологический стационар, где выполнены аспират-биопсия эндометрия и правосторонняя аднексэктомия по поводу кисты яичника.

**Гистологическое исследование:** обильное количество свертков крови, фрагменты гипопластичного эндометрия,

представленного компактной цитогенной стромой и слабо-секреторными железами, киста правого яичника. Ультразвуковое исследование: матка размерами  $66 \times 55 \times 58$  мм, миометрий истончен по задней стенке, в его толще определяются множественные мелкие кистозные включения. М-эхо 27 мм, всю полость заполняет гетерогенное экзофитное новообразование с неровными контурами и мелкими множественными кистозными включениями. Правый яичник удален, левый яичник  $49 \times 32$  мм, содержит жидкостное новообразование размером  $27 \times 25$  мм, с густым содержимым.

Уровень хорионического гонадотропина бета ( $\beta$ -ХГЧ) (26.08.2018) — 310,368 мМЕ/мл.

Направлена в ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, дообследована. Компьютерная томография (КТ) легких: множественные метастазы в легких (рис. 1).

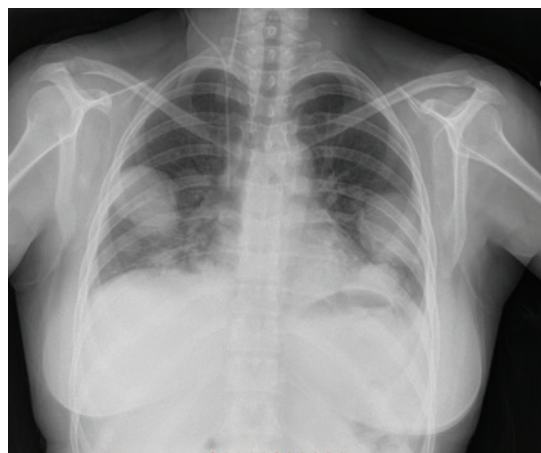
Установлен диагноз: гестационная трофобластическая болезнь T<sub>x</sub>N<sub>x</sub>M<sub>1a</sub> (mts pulm) III степени, группа высокого риска (10 баллов). Состояние после родов, лапароскопии в другом лечебном учреждении, правосторонней аднексэктомии.

Незамедлительно начато введение препаратов в рамках 1-го цикла химиотерапии по схеме ЕМА-СО. Введение этопозиды осложнилось аллергической реакцией III степени тяжести.

Уровень  $\beta$ -ХГЧ перед началом 2-го цикла химиотерапии — 20,571 мМЕ/мл.

Проведено еще 4 цикла химиотерапии по схеме ЕМА-СО с эскалацией дозы метотрексата до  $1 \text{ г/м}^2$  и исключением этопозиды ввиду развития на него аллергической реакции.

Лечение осложнилось стоматитом III степени тяжести, тромбоэмболией сегментарных ветвей легочной



**Рис. 1.** Компьютерная томография органов грудной клетки пациентки Н., 29 лет, до начала лекарственного лечения: множественные метастазы с обеих сторон — в правом легком размерами до  $53 \times 40$  мм, в левом — размерами до  $58 \times 33$  мм

**Fig. 1.** Patient N., 29 years old. Computed tomography image of the chest before the initiation of pharmacotherapy: multiple metastases, both in the right lung (up to  $53 \times 40$  mm) and left lung (up to  $58 \times 33$  mm)

артерии. Проведена антикоагулянтная, симптоматическая терапия.

По данным КТ отмечено уменьшение размеров некоторых метастазов в легких.

Наблюдалось дальнейшее снижение уровня  $\beta$ -ХГЧ до 39 мМЕ/мл, однако с формированием плато.

На фоне лечения по данным ультразвукового исследования вен и артерий шеи отмечены признаки тромбоза правых подключичной и аксиллярных вен.

Проведен 1-й цикл 2-й линии химиотерапии по модифицированной схеме ЕМА-ЕР (без этопозида), уровень  $\beta$ -ХГЧ после проведения химиотерапии составил 19,7 мМЕ/мл. Далее наблюдалось повышение уровня  $\beta$ -ХГЧ до 22,5 мМЕ/мл.

Принято решение о смене схемы химиотерапии ЕМА-ЕР на схему ТР/ТЕ (без этопозида).

Проведено 2 цикла 2-й линии химиотерапии по схеме ТР/ТЕ (без этопозида), однако введение паклитаксела осложнилось острой аллергической реакцией III степени тяжести. Принято решение о прекращении введения препаратов.

По данным КТ брюшной полости данных, указывающих на метастатическое поражение в брюшной полости и малом тазу, не получено. КТ грудной полости: метастазы в легких (по сравнению с исследованием от 25.10.2018 — уменьшение размеров очагов), тромбы в правой внутренней яремной и подключичной венах (уменьшились с 19.11.2018). Данных, указывающих на тромбоэмболию легочной артерии, не получено.

Магнитно-резонансная томография малого таза: признаки структурных изменений эндометрия вдоль задней стенки, рубцово-кистозного характера, без признаков гипervasкулярности (рис. 2).

Зарегистрировано дальнейшее повышение уровня  $\beta$ -ХГЧ до 44,8 мМЕ/мл.

Для исключения очаговых изменений в полости матки выполнена гистерорезектоскопия (рис. 3). Визуально патологии не выявлено, гистологически: пласты цервикального эпителия, слизь, эндометрий с компактной стромой и слабо пролиферирующим эпителием без митозов, в миометрии поля гемосидерофагов.

Выполнена попытка проведения химиотерапии по схеме ЕР после премедикации дексаметазоном 16 мг в 00.00 и 06.00 при поддержке анестезиолого-реанимационной службы, однако через 10 мин после введения вновь отмечено развитие аллергической реакции III степени тяжести (бронхоспазм, боль в грудной клетке, боль в поясничной области, мелькание мушек перед глазами). Состояние купировано. Пациентка переведена на схему МА-Р, но с интенсификацией режима, увеличением доз дактиномицина и метотрексата. Проведено 3 курса, отмечены осложнения: стоматит III степени тяжести, острый ринит, рецидивирующие носовые кровотечения, астения II степени. Уровень  $\beta$ -ХГЧ снизился до 9,4 мМЕ/мл.

После купирования осложнений лекарственного лечения выполнены видеоассистированная мини-торакотомия

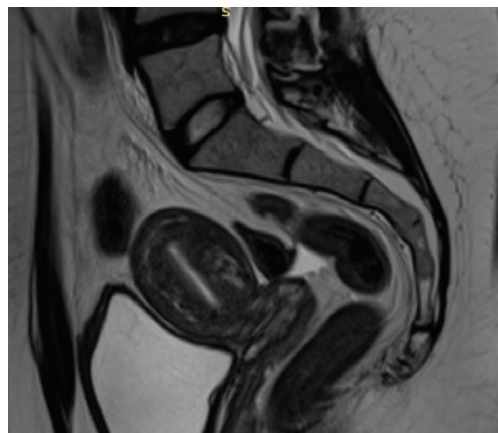


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография малого таза пациентки Н., 29 лет, на фоне 4-го курса химиотерапии по модифицированной схеме ЕМА-СО: мочевой пузырь умеренно наполнен, стенки его не утолщены, явных интравескулярных образований не выявлено. Матка в положении АФ — тело размерами 54 × 34 × 41 мм. Миометрий диффузно неоднородный, без явных узловых образований. Полость матки прослеживается, до 3,5 мм толщиной. Вдоль задней стенки отмечается участок структурных изменений подлежащего слоя, рубцово-кистозного характера, 6 × 4 мм, без признаков гипervasкулярности. Иных участков нарушения структурности подлежащего слоя не отмечено. Эндометрий дает гетерогенный магнитно-резонансный сигнал, больше в левых отделах дна. Шейка матки изогнута, строма без особенностей. Сосудистые сплетения паракольпума расширены

Fig. 2. Patient N., 29 years old. Magnetic resonance image of the pelvis during the 4<sup>th</sup> course of chemotherapy using the modified EMA-CO scheme: the bladder is moderately filled; its walls are not thickened; no obvious intraluminal formations can be seen. The uterus is in the af position; its size is 54 × 34 × 41 mm. The myometrium is diffusely inhomogeneous, without obvious nodules. The uterine cavity is up to 3.5 mm thick. A 6 × 4 mm area of structural changes (scar/cystic without signs of hypervascularity) is detected in the underlying layer along the posterior wall. No other areas of structural changes in the underlying layer were detected. The endometrium gives heterogeneous magnetic resonance signal, mainly in the left parts of the floor. The cervix is curved; stroma is normal. Vascular plexuses of the paracolpium are dilated

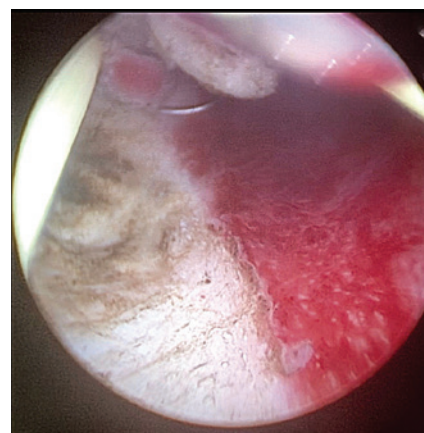


Рис. 3. Цервикогистерорезектоскопия пациентки Н., 29 лет, после 2-го цикла 2-й линии химиотерапии по модифицированной схеме ТР/ТЕ: полость матки гладкая, не деформирована, эндометрий атрофичен

Fig. 3. Patient N., 29 years old, after the second cycle of second-line chemotherapy using the modified ТР/ТЕ scheme: the uterine cavity is smooth and not deformed; the endometrium is atrophic





**Рис. 4.** Компьютерная томография органов грудной клетки пациентки Н., 29 лет, после окончания лекарственного лечения: в легких сохраняются множественные рассеянные метастазы (а) в прежнем количестве, размеры уменьшились; контрольные: в доле S6 левого легкого размером 40 × 28 мм (ранее 47 × 32 мм) (б), в доле S10 правого легкого — размером 27 × 23 мм (ранее 37 × 30 мм) (в)

**Fig. 4.** Patient N., 29 years old. Computed tomography image of the chest after completion of pharmacotherapy: multiple disseminated metastases (a) are still detected in the lungs; their number hasn't changed, but their size has decreased: 40 × 28 mm (earlier 47 × 32 mm) in the S6 segment of the left lung (б) and 27 × 23 mm (earlier 37 × 30 mm) in the S10 segment of the right lung (в)

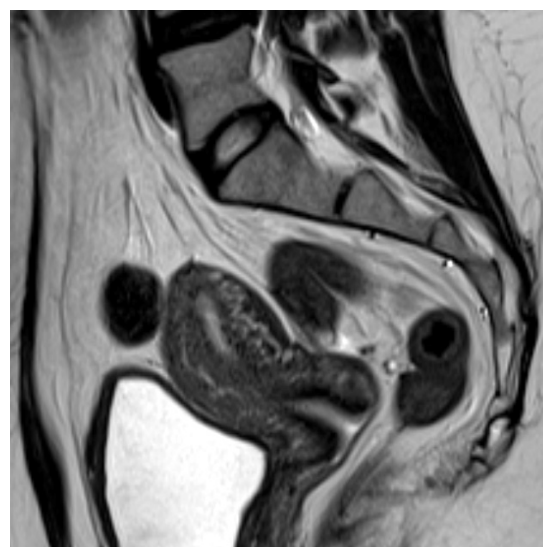
слева и метастазэктомия слева, через 3 мес — торакотомия справа, метастазэктомия (рис. 4). Гистологическое исследование: все резецированные образования легких представлены полями бесклеточного детрита, окруженными формирующейся фиброзной капсулой с лимфогистиоцитарным инфильтратом, скоплениями пенистых макрофагов и гемосидерофагов. Фрагмент S5 ткани левого легкого с очаговым кровоизлиянием. Жизнеспособной опухоли в исследованном материале не выявлено.

В настоящее время данных, указывающих на прогрессирование заболевания, нет (рис. 5, 6), уровень  $\beta$ -ХГЧ до 2,9 мМЕ/мл. Менструальный цикл возобновился.



**Рис. 5.** Компьютерная томография органов грудной клетки пациентки Н., 29 лет, через 6 мес после метастазэктомии с краевой резекцией левого легкого и метастазэктомии с краевой и клиновидной резекцией правого легкого: послеоперационные изменения в легких, на этом фоне метастатические очаги убедительно не определяются. Инфильтративных изменений в легких не выявлено. Минимальное количество жидкости в правой плевральной полости. В левой плевральной полости жидкость не определяется

**Fig. 5.** Patient N., 29 years old. Computed tomography image of the chest 6 months after metastasectomy with marginal resection of the left lung and metastasectomy with marginal and cuneiform resection of the right lung: postoperative changes in the lungs; metastatic foci cannot be clearly identified. No infiltrative changes in the lungs. Minimum amount of fluid in the right pleural cavity. No fluid in the left pleural cavity



**Рис. 6.** Магнитно-резонансная томография малого таза пациентки Н., 29 лет, после окончания комбинированного лечения: матка сохраняет прежние размеры, структуру, положение. Полость матки прослеживается, до 3 мм толщиной. Вдоль задней стенки сохраняется участок структурных изменений подлежащего слоя, рубцового характера, 5 × 3 мм (ранее 6 × 4 мм), без признаков гипervasкулярности. Иных участков нарушения структурности подлежащего слоя не отмечено. Эндометрий дает гетерогенный магнитно-резонансный сигнал, больше в левых отделах дна. Шейка матки изогнута, строма без особенностей. Сосудистые сплетения параколюмиума расширены. Яичники: левый позади матки, размерами 27 × 16 мм, стромальный с единичными мелкими фолликулами

**Fig. 6.** Patient N., 29 years old. Magnetic resonance image of the pelvis after completion of combination treatment: the size, structure, and position of the uterus have not changed. The uterine cavity is up to 3.0 mm thick. A 5 × 3 mm (earlier 6 × 4 mm) area of structural changes (scar/cystic without signs of hypervasculature) is detected in the underlying layer along the posterior wall. No other areas of structural changes in the underlying layer were detected. The endometrium gives heterogeneous magnetic resonance signal, mainly in the left parts of the floor. The cervix is curved; stroma is normal. Vascular plexuses of the paracoliolum are dilated. Ovaries: left ovary is located behind the uterus, is 27 × 16 mm in size, is stromal with single small follicles

*Заключительный диагноз: гестационная трофобластическая болезнь ТхNxM1a (mts pulm) III степени, группа высокого риска. Состояние после родов, лапароскопии в другом лечебном учреждении, правосторонней аднексэктомии. Состояние после комбинированного лечения (химиотерапии 1, 2, 3-й линий, видеоассистированной мини-тораэтомии, метастазэктомии) в 2018–2019 гг. Ремиссия.*

Лечение пациенток с ГТН требует тщательного соблюдения режимов и временных интервалов лекарст-

венной терапии. Трудности возникают при абсолютной непереносимости признанных основных действующих агентов (этопозид, паклитаксел); у таких пациенток может потребоваться модификация схемы с эскалацией доз метотрексата, дактиномицина, которая оказалась эффективной в приведенном клиническом случае. Даже несмотря на большую распространенность опухолевого процесса и резистентность опухоли, возможно сохранение репродуктивной функции.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kaur B., Short D., Fisher R.A. et al. Atypical placental site nodule (APSN) and association with malignant gestational trophoblastic disease; a clinicopathologic study of 21 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2015;34(2):152–8.
2. Ning F., Hou H., Morse A.N., Lash G.E. Understanding and management of gestational trophoblastic disease. *F1000Res* 2019;8(F1000Faculty Rev):428. DOI: 10.12688/f1000research.14953.1.
3. Banerjee D., Barsode S.D., Basu P. Management of gestational trophoblastic diseases – an update. *Rev Recent Clin Trials* 2015;10(4):255–62.
4. Ngan H.Y.S., Seckl M.J., Berkowitz R.S. et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143(Suppl 2):79–85.
5. Veras E., Kurman R.J., Wang T.-L., Shih I.-M. PD-L1 expression in human placentas and gestational trophoblastic diseases. *Int J Gynecol Pathol* 2017;36:146–53. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000305.
6. You B., Bolze P.A., Lotz J.P. et al. Avelumab in patients with gestational trophoblastic tumors resistant to monotherapy: Final outcomes of TROPHIMMUN phase II trial, cohort A. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl):abstr. LBA6008.

### Вклад авторов

Г.М. Телетаева, Е.А. Ульрих: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

А.И. Семенова, Д.Х. Латипова: обзор публикаций по теме статьи;

Е.В. Левченко: научное редактирование статьи;

Д.Г. Ульрих: анализ полученных данных;

Т.Ю. Семиглазова, И.В. Берлев, С.А. Проценко, А.Ф. Урманчеева: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи.

### Authors' contributions

G.M. Teletaeva, E.A. Ulrikh: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, article writing;

A.I. Semenova, D.Kh. Latipova: review of publications on the theme of the article;

E.V. Levchenko: scientific editing of the article;

D.G. Ulrikh: analysis of the data obtained;

T.Yu. Semiglazova, I.V. Berlev, S.A. Protsenko, A.F. Urmanceeva: review of publications on the theme of the article, scientific editing of the article.

### ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Берлев / I.V. Berlev: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of her data.

**Статья поступила:** 03.08.2020. **Принята к публикации:** 29.09.2020.

**Article submitted:** 03.08.2020. **Accepted for publication:** 29.09.2020.