

*Е.А. Ульрих<sup>1,2,3</sup>, Г.М. Телетаева<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. Семизлазова<sup>1,2</sup>, С.А. Проценко<sup>1</sup>, А.Ф. Урманчиева<sup>1,2</sup>*

## Индивидуализация в лечении резистентных форм гестационной трофобластической неоплазии

<sup>1</sup>ФГБОУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России

<sup>2</sup>ФБОУ ВО «СЗГМУ им.И.И.Мечникова» Минздрава России,

<sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России,  
Санкт-Петербург

**Цель исследования:** суммировать опыт лечения пациенток с резистентными формами гестационной трофобластической неоплазии (ГТН) для оптимизации тактики ведения таких пациенток.

**Материалы и методы:** проанализированы данные 15 пациенток с резистентными формами ГТН, получавших лечение в НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова в период с 01.01.10 по 12.11.19.

**Результаты:** Из 15 пациенток в трех случаях опухоль первоначально относилась к группе низкого риска (3/15, 20%), в остальных 12 — к группе высокого риска (12/15, 80%). Из двенадцати больных высокого риска — 4 были ультравысокого риска (> 12 баллов по FIGO классификации). У пациенток низкого риска с резистентными формами в качестве второй линии химиотерапии оказалась эффективна схема ЕМА-СО. В восьми случаях среди пациенток высокого риска комбинированное лечение включало хирургический компонент (экстирпация матки — в 3-х случаях, торакотомия с метастазэктомией — в 3-х случаях, гистеротомия с иссечением опухолевого узла — в 1-м случае, иссечение опухолевого узла в проекции рубца передней брюшной стенки — в 1-м случае). В трех случаях ультравысокого риска ГТН эффективной оказалась схема химиотерапии ЕМА-ЕР, в одном из них — без комбинации с хирургическим лечением. Комбинированное лечение в двух других случаях эффективно дополнено в одном случае — торакотомией и метастазэктомией, в другом — использованием гамма-ножа для удаления метастаза головного мозга.

**Заключение:** таким образом, даже в случаях ГТН низкого риска, требуется тщательный мониторинг больных, поскольку, несмотря на адекватное лечение среди резистентных форм в 20% (3/15) случаев встречаются пациентки из группы первоначально низкого риска рецидивирования. После неэффективности монохимиотерапии метотрексатом пациентки

ГТН низкого риска могут быть излечены с помощью полихимиотерапии по схеме ЕМА-СО. Лишь редкие гистологические формы (эпителиодноклеточная трофобластическая опухоль, опухоль плацентарной площадки) не чувствительны к лекарственной терапии и требуют хирургического лечения. В случаях ГТН ультравысокого риска при резистентности к химиотерапии 1-й линии эффективна схема ЕМА-ЕР в сочетании или без хирургического вмешательства. 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.

**Ключевые слова:** гестационная трофобластическая болезнь; гестационная трофобластическая неоплазия; инвазивный пузырный занос; хориокарцинома; резистентная опухоль; опухоль низкого; высокого риска.

### Введение

Гестационная трофобластическая болезнь (ГТБ) является редким новообразованием и представлена спектром расстройств, связанных с беременностью, которые включают доброкачественные/предраковые заболевания (полный и частичный пузырный занос, атипичский узел плацентарного ложа) [1], а также злокачественные расстройства, такие, как инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль. Гестационная трофобластическая неоплазия (ГТН) — термин, используемый для злокачественных и резистентных опухолей.

Инвазивный пузырный занос и хориокарцинома являются опухолями, высокочувствительными к химиотерапии. Лекарственная терапия

(в сочетании с хирургическим вмешательством или без него) эффективна в 90 — 100% случаях ГТН низкого риска, в отличие от 80 — 90% — при ГТН высокого риска. Тем не менее, около 25% этих опухолей будут резистентны к первичной терапии и потребуют химиотерапии второй линии [2].

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 [3]. Считается, что Дактиномицин связан с большим количеством побочных эффектов, чем Метотрексат (особенно с алопецией и тошнотой). Однако, один Кокрейновский 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 используется двухнедельная пульс-терапия [4].

Резистентность опухоли к химиотерапии первой линии возможна у 45% больных 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 [5].

При неэффективности первой линии терапии для достижения ремиссии начинают вторую линию химиотерапии (дактиномицин, если до этого в качестве первой линии использовался метотрексат, либо режим ЕМА/СО: этопозид, метотрексат, дактиномицин/циклофосфамид, винкристин).

Хотя ГТН высокого риска встречается реже, чем ГТН низкого риска, ее лекарственная устойчивость к химиотерапии первой линии гораздо сложнее поддается лечению.

В настоящее время ЕМА/СО является стандартом химиотерапии первой линии ГТН высокого риска, поскольку имеет наилучшее соотношение «эффективность/токсичность». Для ГТН высокого и очень высокого риска ( $\geq 12$  баллов) режим ЕМА/ЕР оказался наиболее эффективным по сравнению с ЕМА/СО с показателями ремиссии 88% и 67%, соответственно, однако, с выраженной токсичностью [6].

Такие редкие новообразования, как опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль менее чувствительны к химиотерапии, и имеют более высокую вероятность резистентности. Поэтому первым этапом лече-

ния этих редких опухолей является хирургическое вмешательство (гистерэктомия с возможным удалением лимфатических узлов малого таза) с назначением адъювантной химиотерапии женщинам с метастатическим заболеванием [7].

Даже при использовании стандартного режима ЕМА/СО при ГТН высокого риска в 30-40% может развиваться резистентность или рецидив опухоли, что потребует спасательной химиотерапии. По мнению ряда авторов [8, 9] возможными факторами, способствующими развитию резистентности к лечению при ГТН высокого риска являются: количество и локализация метастазов (прогноз у больных с метастазами в головном мозге, печени и желудочно-кишечном тракте хуже), неадекватность предыдущего лечения.

В качестве компонента комбинированного лечения резистентных опухолей рассматривается и хирургический метод лечения (гистеротомия, гистерэктомия, метастазэктомия) [7].

Новым подходом к лечению резистентных форм ГТН является иммунотерапия. Согласно современным исследованиям таким компонентом спасательной терапии может выступать пембролизумаб (иммунный препарат, воздействующий на путь PD1/PDL1). Препарат препятствует блокированию активности Т-лимфоцитов опухолевыми клетками и восстанавливает подавленную противоопухолевую активность. В небольшой серии случаев получены обнадеживающие результаты, указывающие на его эффективность при умеренной токсичности, что делает его ранее применение привлекательной альтернативой высокодозной химиотерапии [10, 11].

Впервые на конференции ASCO в 2020 г. 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 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-и случаях после неэффективности Метотрексата, в 1-м случае после неэффективности Дактиномицина). За период 2016-2019 года проанализированы данные этих 15 пациенток, получивших Авелумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели до нормализации уровня ХГЧ и затем 3 консолидирующих курсов. 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, обнадеживающим вариантом выбора при лечении этих новообразований может стать иммунотерапия.

### Материалы и методы

Проанализированы данные больных резистентными формами гестационных трофобластических неоплазий, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» в период с 01.01.10 по 12.11.19 года. Первоначально в исследование включено 18 пациенток, однако, из-за недостаточной полноты данных, потери связи с больными, подверглись детальному анализу результаты лечения 15 пациенток.

### Результаты

За 10-летний период проанализированы данные 15 пациенток с резистентными формами трофобластической болезни (табл. 1).

**Таблица 1. Характеристика пациенток с резистентными формами гестационной трофобластической неоплазии**

Характеристика пациенток	n
Первично низкого риска	3
Лечение первой линии:	
Метотрексат	3
Лечение второй линии:	
ЕМА-СО	3
Комбинированное лечение, включавшее хирургическое	1*
Первично высокого риска	12
С метастазами в легких	11
С метастазами в легких и других органах	3
Лечение первой линии:	
Метотрексат	2
ЕМА-СО	8**
ВЕР	1
Паклитаксел, Цисплатин, 5-FU	1
Лечение второй линии:	
ЕМА-СО	4
ЕМА-ЕР	7
Гистеротомия, резекция миометрия	1
Комбинация с хирургическим лечением:	
Гистерэктомия	3
Торакотомия/метастазэктомия	3
Иссечение метастаза передней брюшной стенки	1

\* — опухоль плацентарного ложа  
 \*\* — одной пациентке проводилась ЕМА-СО с несоблюдением режима и дозы препаратов

Средний возраст больных составил 31,08 года±7,11 (от 20 до 46 лет).

Время установления диагноза, исходя из среднего интервала от предшествующей беременности и началом лечения составил 6,1 мес. (1-24 мес.). У 8 пациенток опухоль ассоциирована с доношенной беременностью и установлена в период 6,5 мес. после родов (от 1 до 24 мес.), у 4 — с медицинским абортom и установлена в период 3,5 мес. после искусственного прерывания беременности (от 1,5 до 8 мес.), у 3 — диагностирован пузырный занос.

При тщательном сборе анамнеза оказалось, что основными симптомами заболевания были маточные кровотечения (n=8), ошибочно расцененные, как нарушение менструального цикла, три пациентки обратились в связи с симптоматикой, обусловленной наличием отдаленных метастазов: у одной — птоз правого века, кровохарканье и неврологическая симптоматика, у второй — неврологическая симптоматика, у третьей — нарушение зрения.

Из 15 пациенток в трех случаях опухоль первоначально была из группы низкого риска (3/15, 20%), остальные 12 были, соответственно, из группы высокого риска (12/15, 80%).

Все пациентки из группы низкого риска были старше 30 лет (36 лет, 43 лет и 31 года). Предшествующая диагнозу беременность у одной из них закончилась доношенной беременностью, у двух других — замершей беременностью и самопроизвольным выкидышем. В среднем, число баллов по системе FIGO, 2009 составило 4,7 баллов (4, 6 и 4 баллов). У одной пациентки в анамнезе было четыре беременности (искусственное прерывание беременности — 2, роды -1, самопроизвольный выкидыш — 1), у другой — 7 беременностей (самопроизвольный выкидыш — 3, роды — 3, замершая беременность — 1), у третьей — число беременностей составило 3 (искусственное прерывание беременности — 1, роды — 2). Ни у одной пациентки не было отдаленных метастазов. Всем пациентками проводили стандартный режим химиотерапии (метотрексат в сочетании с фолином кальция).

Только в одном случае среди пациенток группы низкого риска диагностирована редкая гистологическая форма злокачественной трофобластической неоплазии, а именно, опухоль плацентарного ложа у 31-летней пациентки. Женщина обратилась с жалобами на кровянистые выделения из половых путей, за семь месяцев до этого у нее были срочные роды без осложнений, уровень ХГЧ на момент установления диагноза составлял 159 мМЕ/мл. По месту жительства выполнено раздельное диагностическое выскабливание полости матки и установлена ГТН. Было начато лекарственное лечение в со-

ответствие с критериями низкого риска, на фоне 2 цикла химиотерапии выявлена эскалация ХГЧ вдвое (до 361,1 мМЕ/мл). Далее осуществлена попытка проведения двух циклов химиотерапии 2-й линии по схеме ЕМА-СО, на фоне которой положительной динамики не наблюдалось. Учитывая нечувствительность опухоли к лекарственному лечению выполнена экстирпация матки, с двухсторонней тубэктомией, двусторонней тазовой лимфаденэктомией. В удаленном препарате обнаружена эпителиодноклеточная трофобластическая опухоль тела матки с инвазией в миометрий более  $\frac{1}{2}$  толщины (до 1,2 см), 4 см в наибольшем измерении, имевшая сходное морфологическое строение с первичной опухолью плацентарной площадки по препаратам материала диагностического выскабливания полости матки. Лимфатические узлы без патологических изменений. В дальнейшем у пациентки зарегистрировано нормализация уровня ХГЧ, после чего она оставлена под наблюдением.

У двух других пациенток уровень ХГЧ был крайне высоким, 19.000 мМЕ/мл и 383.700 мМЕ/мл, однако, сумма баллов по FIGO/2009 не превышала 4. В анамнезе число беременностей у этих пациенток составило 4 и 7 соответственно. На фоне первого и начала второго курса химиотерапии метотрексатом у обеих пациенток зарегистрировано снижение уровня ХГЧ (до 75,56 Ед/мл у первой и до 5.309 Ед/мл — у второй), с последующим увеличением уровня ХГЧ, что потребовало смены химиотерапии на схему ЕМА-СО. На фоне проводимой химиотерапии у обеих зарегистрирована положительная динамика: в первом случае проведено 2 курса, во втором — 3 курса химиотерапии до нормализации уровня маркера и далее обеим проведено 3 консолидирующих курса. В общей сложности, первая пациентка получила 5 курсов, а вторая — 6 курсов химиотерапии по схеме ЕМА-СО. Лечение пациентки перенесли без выраженных побочных явлений, у обеих восстановился менструальный цикл после лечения.

Из 12 пациенток группы высокого риска с развившимися резистентными формами заболевания, средний возраст составил  $31 \pm 7$  года и колебался от 20 до 46 лет. Только 3 пациентки были старше 40 лет (25%), одной было 30 лет, остальные восемь были моложе 30 лет. Анамнестически отклонений в менструальной функции у пациенток не выявлено, лишь у одной менархе с 16 лет. Нельзя утверждать, что у большинства пациенток в анамнезе было большое число беременностей: только у одной было 14 беременностей (пять родов, семь аборт и один самопроизвольный выкидыш). У трех пациенток в анамнезе была единственная беременность, закончившаяся родами, с которой и была ассоци-

ирована трофобластическая неоплазия. В трех случаях трофобластической неоплазии предшествовал медицинский аборт, в двух — замершая беременность, но в большинстве случаев — доношенная беременность ( $n=7$ ).

В 7-и наблюдениях диагноз хориокарциномы подтвержден морфологически до начала лечения. В остальных случаях диагноз установлен клинически, по совокупности имеющихся данных. В среднем, число баллов составило 10,5 (от 7 до 17 баллов). Во всех случаях кроме одного, имелись метастазы в легкие. В трех случаях метастазы в легких сочетались с другими отдаленными метастазами: у одной пациентки — с метастазами в сетчатку глаза, у второй — с метастазами в головной мозг, у третьей — с метастазами в печень и левый надпочечник. Все три пациентки были из группы ультравысокого риска ( $> 12$  баллов). Всего пациенток ультравысокого риска в нашем наблюдении было 4. Только у одной пациентки ультравысокого риска (13 баллов, без учета еще двух баллов ввиду неадекватной предшествующей химиотерапии), не было других отдаленных метастазов, кроме множественных изменений в легких, однако, резистентность у этой пациентки, возможно, связана с длительным установлением диагноза: в течение двух лет женщине выполняли неоднократные выскабливания полости матки по поводу «замерших беременностей», в дальнейшем, по месту жительства назначена неадекватная лечения первой линии (Метотрексат, Лейковарин). После консультации в НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова проведено 3 курса ЕМА-СО, на фоне которого наблюдалось снижение уровня маркера с 330000 Ед/мл до 182 Ед/мл, рекомендовано продолжить химиотерапию по месту жительства, однако, рекомендации не выполнены в связи с осложнениями химиотерапии, через месяц — эскалация ХГЧ до 40800 Ед/мл, маточное кровотечение. Выполнена экстирпация матки в лечебном учреждении по месту жительства. Проведено еще два курса ЕМА-СО с тенденцией снижения маркера, однако в дальнейшем — прогрессирование заболевания (по данным КТ — в легких увеличение количества метастазов), проведено 5 курсов полихимиотерапии ЕМА-ЕР, на фоне которой — регресс метастатических изменений, нормализация уровня маркера. В настоящее время данных за рецидив нет.

В восьми случаях комбинированное лечение включало хирургический компонент в связи с резистентностью опухоли к лекарственному лечению (экстирпация матки — в трех случаях, торакотомия с метастазэктомией — в трех случаях, гистеротомия с иссечением опухолевого узла — в 1 случае, иссечение опухолевого узла в проекции рубца передней брюшной стен-

ки — в 1 случае). В двух случаях, выполнена экстирпация матки по поводу резистентности заболевания (одной пациентке на фоне ЕМА-СО с выраженными осложнениями лечения и эскалацией маркера, второй — после смены химиотерапии с ЕМА-СО на ЕМА-ЕР, но невозможности продолжения лекарственной терапии из-за непереносимости). В дальнейшем, в первом случае потребовалась смена химиотерапии на ЕМА-ЕР (суммарно 5 курсов) в связи с прогрессированием заболевания по метастазам в легких, во втором случае не потребовалось продолжения лекарственного лечения. Обе пациентки в настоящее время находятся в ремиссии. В одном наблюдении экстирпация матки выполнена по поводу подозрения на остаточную опухоль в матке по данным МРТ, хотя уровень маркеров снизился до нормы. По результатам послеоперационного гистологического исследования жизнеспособной опухолевой ткани не обнаружено, в настоящее время пациентка в ремиссии. Аналогичное гистологическое заключение было получено у пациентки, которой выполнена гистеротомия, иссечение опухолевого узла матки в связи с крупными размерами (5см) и медленным снижением ХГЧ (10 мМЕ/мл) после 7-го курса ЕМА-СО, после операции в дальнейшем в динамике наблюдалась нормализация уровня ХГЧ. В настоящее время данных за рецидив нет. Пациентке, которой выполнялось иссечение опухоли послеоперационного рубца после кесарева сечения в связи с маркерным плато (11,07 МЕд/мл) на фоне второй линии химиотерапии ЕМА-ЕР (после 9 курсов первой линии ЕМА-СО) гистологически жизнеспособной опухолевой ткани также не обнаружено. При послеоперационном наблюдении данных за рецидив не получено.

Во всех случаях ультравысокого риска эффективной оказалась схема химиотерапии ЕМА-ЕР, в одном случае без комбинации с хирургическим лечением: пациентке с метастазом в сетчатку глаза после установления диагноза ГТН ультравысокого риска (резистентной после химиотерапии Паклитаксел, Цисплатин, 5-FU) удалось достичь ремиссии после 4 курсов ЕМА-ЕР с полным регрессом отдаленных метастазов. В двух других случаях пришлось прибегнуть к комбинации хирургического, хирургического-радиоволнового методов лечения. В случае пациентки с метастазами в головной мозг, кроме торакотомии с метастазэктомией, выполнено лучевое лечение на аппарате гамма-нож — облучение метастаза в головной мозг. В дальнейшем достигнута нормализация уровня ХГЧ — полная ремиссия. Лишь в одном случае имело место крайне неблагоприятное течение заболевания у 29-летней пациентки с метастазами в легких, в печень, левый надпочечник. Диагноз

был установлен через 1,5 года после доношенной беременности по повышенному уровню ХГЧ (16672 МЕд/мл), отдаленным метастазам, при этом, изменений в матке не отмечено. Неэффективными оказались 6 курсов ЕМА/СО, 4 курса ЕМА/ЕР, 3 курса ТП, хирургическое лечение (торакотомия слева, метастазэктомия с изолированной нормотермической химиоперфузией левого легкого, левосторонняя адреналэктомия, с гистологическим: подтверждением поражения хориокарциномой), 4 курса ЕР (с эскалированной дозой этопозида), повторное хирургическое лечение (торакотомия справа, метастазэктомия из правого легкого, изолированная нормотермическая химиоперфузия правого легкого, гистологически — хориокарцинома). Пациентка отказалась от лечения, через 2 месяца по данным компьютерной томографии — появление новых метастазов в левом легком и левой почке, повышение уровня ХГЧ до 128000 МЕд/мл.

Тем не менее, в большинстве случаев ГТН оказалась чувствительной к лекарственному воздействию с возможностью сохранения репродуктивной функции: у 10 пациенток с сохраненной репродуктивной функцией во всех случаях восстановлен менструальный цикл; у одной пациентки наступила беременность через четыре года, которая закончилась замершей беременностью.

### Заключение

Таким образом, даже несмотря на невысокую частоту резистентности к лечению 1-й линии ГТН низкого риска, требуется тщательный мониторинг данных больных, поскольку несмотря на адекватное лечение среди резистентных форм в 20% (3/15) случаях встречаются пациентки из первоначально низкого риска рецидивирования. После неэффективности монохимиотерапии метотрексатом пациентки успешно могут быть излечены полихимиотерапией ЕМА-СО. Лишь редкие гистологические формы (эпителиодноклеточная трофобластическая опухоль, опухоль плацентарной площадки) не чувствительны к лекарственной терапии и потребуют хирургического лечения, которое может оказаться единственно эффективным, и впоследствии не потребуются лекарственного лечения.

Ведение пациенток с гестационной трофобластической неоплазией требует тщательного динамического контроля, строгого соблюдения режимов и временных интервалов лекарственной терапии (в 4 из 15 случаев развились резистентные формы ввиду несоблюдения вышеуказанных рекомендаций). В случаях резистентности при ГТН ультравысокого риска эффективна схема ЕМА-ЕР в сочетании или

без хирургического вмешательства. 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. В большинстве случаев, несмотря на большую распространенность опухолевого процесса, возможно сохранить фертильность в процессе лечения (в 10 из 15 случаев).

#### ЛИТЕРАТУРА

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 Mar;34(2):152-8.
2. Ning F., Hou H., Morse A.N., Lash G.E. Understanding and management of gestational trophoblastic disease. *F1000Res.* 2019 Apr 10;8:F1000 Faculty Rev-428.
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. Alazzam M., Tidy J., Hancock B.W. et al. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jul 11;7(7):CD007102.
5. Alazzam M., Tidy J., Osborne R. et al. Chemotherapy for Resistant or Recurrent Gestational Trophoblastic Neoplasia *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016; Issue 1. Art. No.: CD008891.
6. Cyriac S., Rajendranath R., Sridevi V. et al. Etoposide, cisplatin-etoposide, methotrexate, actinomycin-D as primary treatment for management of very-high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011 Oct;115(1):37-9.
7. 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 Oct;143(Suppl 2):79-85.
8. Жарова А.С., Мещерякова Л.А., Масленников А.Ф. и др. Современные возможности лечения резистентных трофобластических опухолей и рецидивов. *Доктор.Ру.* 2020; 19(1):55–61.
9. Lurain J.R. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2011;January:11–18.
10. Veras E., Kurman R.J., Wang T-L. et al. PD-L1 expression in human placentas and gestational trophoblastic diseases. *Int J Gynecol Pathol.* 2017;36:146–53.
11. 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.
12. 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).

*E.A. Ulrikh<sup>1,2,3</sup>, G.M. Teletaeva<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. Urmancheeva<sup>1,2</sup>*

#### Individualization in the treatment of resistant forms of gestational trophoblastic neoplasia

<sup>1</sup>N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov Ministry of Health of Russia,

<sup>3</sup>Almazov National Medical Research Centre Ministry of Health of Russia,

<sup>4</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of Russia

**Objective:** to summarize the experience of treatment patients with resistant forms of gestational trophoblastic neoplasia (GTN). **Materials and methods:** results of treatment of 15 patients with resistant forms of GTN treated in the N.N. Petrov Research Institute of Oncology through the period 01.01.10-12.11.19 were analyzed. **Results:** In three out of the 15 patients the tumor was initially characterized as the low-risk (3/15, 20%), the remaining 12 women were from the high-risk group (12/15, 80%). Four out of 12 high-risk patients were ultra-high risk (> 12 points according to the FIGO classification). In low-risk patients with resistant GTN forms EMA-CO therapy proved to be effective as the second line chemotherapy. In eight high-risk patients the combined treatment included the surgical component (hysterectomy in 3 cases, thoracotomy with metastasectomy in 3 cases, hysterotomy with excision of the tumor in 1 case, excision of the tumor from the abdominal wall — in 1 case). In three cases of ultra-high risk GTN, the EMA-EP chemotherapy proved effectiveness, in one of them — without a combination with surgical treatment. Combined treatment was performed in two other cases: in one case with chemotherapy was followed by thoracotomy, metastasectomy, in another — by a gamma knife radiotherapy of brain metastasis. **Conclusion:** even in cases of low-risk GTN careful monitoring of patients is required, despite adequate treatment among resistant forms. After the failure of methotrexate monotherapy with low-risk GTN patients can be successfully treated with EMA-CO chemotherapy. Only rare histological forms (epithelioid trophoblastic tumor, placental site trophoblastic tumor) are not sensitive to drug therapy and require surgical treatment. In cases of ultrahigh-risk GTN with resistance to 1st-line chemotherapy an EMA-EP regimen is effective with or without surgical intervention. Residual “tumor nodes” after completion of treatment and normalization of the HCG level do not always require surgical removal, their dynamic observation is possible, because according to the results of observations, when they were nevertheless excised, no histologically viable tumor tissue was found.

Key words: gestational trophoblastic disease, gestational trophoblastic neoplasia, invasive mole, choriocarcinoma, resistant tumor, low-risk, high-risk tumor