

# ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ С ГЕСТАЦИОННОЙ ХОРИОКАРЦИНОМОЙ ЯИЧНИКА, СВЯЗАННОЙ С ВНЕМАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

**А. В. Зорина<sup>1,2</sup>, А. С. Абляметова<sup>1,2</sup>, А. Н. Летучих<sup>1,2</sup>,  
А. С. Царева<sup>1</sup>, Э. Р. Израелян<sup>1</sup>, А. А. Румянцев<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина»  
Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет  
имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

*В связи с редкостью гестационной и негестационной хориокарцином остается актуальным изучение подходов к лечению данных патологий. Однако трудности в принятии клинических решений могут возникнуть уже на этапе диагностики.*

*Представленный клинический случай демонстрирует возможности дифференциальной диагностики злокачественных трофобластических опухолей и герминогенных опухолей яичников. Помимо стандартных методов исследования (лабораторных, рентгенологических, морфологических) некоторым пациенткам требуется выполнение молекулярно-генетического анализа на наличие генетического материала партнера в опухоли.*

*Постановка точного диагноза позволяет определить оптимальную тактику ведения пациенток с хориокарциномой. Описанное клиническое наблюдение подтверждает данные литературы об эффективности цисплатинсодержащих режимов химиотерапии для инициального лечения пациенток со злокачественными трофобластическими опухолями высокого риска лекарственной резистентности.*

**Ключевые слова:** злокачественная трофобластическая опухоль, гестационная хориокарцинома, молекулярно-генетическое исследование, химиотерапия

## TREATMENT OF A PATIENT WITH GESTATIONAL OVARIAN CHORIOCARCINOMA ASSOCIATED WITH ECTOPIC PREGNANCY

**A. V. Zorinova<sup>1,2</sup>, A. S. Ablyametova<sup>1,2</sup>, A. N. Letuchikh<sup>1,2</sup>,  
A. S. Tsareva<sup>1</sup>, E. R. Israelyan<sup>1</sup>, A. A. Rumyantsev<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology"  
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N. I. Pirogov Russian National  
Research Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

*Due to the rare incidence of gestational and non-gestational choriocarcinomas, the study of approaches to the treatment of these pathologies remains relevant. However, challenges in making clinical decisions may arise already at the stage of diagnosis.*

*A clinical case, presented in the paper, demonstrates the possibilities of differential diagnosis of malignant trophoblastic tumors and germ cell tumors of the ovaries. In addition to standard research methods (laboratory, radiological, morphological) some patients need molecular-genetic examination to identify the presence of a partner's genetic material in the tumor.*

*Establishing a correct diagnosis allows to determine the optimal strategy of management of patients with choriocarcinoma. The clinical observation, presented in the paper, confirms the literature data on the effectiveness of cisplatin-containing chemotherapy regimens for the initial treatment of patients with malignant trophoblastic tumors at high risk of drug resistance.*

**Keywords:** malignant trophoblastic tumor, gestational choriocarcinoma, molecular-genetic examination, chemotherapy

### Введение

Хориокарцинома (ХК) является редкой злокачественной опухолью, которая гистологически характеризуется наличием аномального синцитиотрофобласта и цитотрофобласта, зон массивного некроза и кровоизлияний, а также отсутствием ворсин хориона. Чаще всего первичный очаг локализуется в матке и придатках, отдаленное метастазирование наиболее характерно в легкие, но также могут поражаться печень, селезенка, почки, кишечник и головной мозг [1]. В зависимости от этиопатогенеза можно выделить два типа ХК: гестационная (вариант трофобластической болезни), связанная с предшествующей беременностью, и негестационная, возникающая в отсутствие беременности, чаще всего как компонент смешанной недисгерминозной герминогенной опухоли.

Заболеваемость гестационной ХК колеблется от 1 на 40 000 беременностей в Северной Америке и Европе до 9,2 и 3,3 на 40 000 беременностей в Юго-Восточной Азии и Японии соответственно [2]. В то время как в качестве первичного новообразования яичников частота встречаемости ХК не превышает 0,1 % [3].

При патологоанатомическом исследовании данные подтипы ХК неотличимы друг от друга, и только после проведения молекулярно-генетического исследования (МГИ) на предмет наличия отцовского генетического материала в опухоли их можно дифференцировать между собой [4].

В основе МГИ лежит флуоресцентное микросателлитное генотипирование с использованием ДНК из образцов крови пациентки и ее партнера, а также из ткани опухоли. Панель из 12 пар праймеров, содержащих высокополиморфные микросателлитные повторы на разных ауосомах, используется для амплификации ДНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Затем генетический материал опухоли сравнивается с ДНК пациентки и ее партнера, чтобы определить генетическое происхождение ткани. Если в опухоли выявляется генетический материал партнера пациентки, то подтверждается ее гестационное происхождение [5].

Несмотря на наличие данных о высокой чувствительности ХК к противоопухолевой лекарственной терапии, подходы к лечению, включая выбор оптимального режима химиотерапии (ХТ), отличаются в зависимости от этиопатогенетического варианта новообразования. Так, при злокачественных трофобластических опухолях (ЗТО) наиболее активным химиотерапевтическим агентом является метотрексат, а при герминогенных — препараты платины. Имеются различия и в подходах к использованию хирургического метода лечения: при гестационной ХК оперативное вмешательство выполняется в крайне редких случаях, тогда как при герминогенных опухолях яичников (ГОЯ) это неотъемлемая часть лечения.

Учитывая невозможность точной дифференциальной диагностики по данным лабораторных, рентгенологических и морфологических методов исследования в некоторых клинических случаях, а также важность постановки точного диагноза для определения тактики лечения, возникает необходимость использования молекулярно-генетического анализа.

В данной статье представлено клиническое наблюдение успешного лечения пациентки с распространенной ХК, демонстрирующее возможные трудности дифференциального диагноза при внematочной локализации первичного очага и важность применения МГИ.

### Клинический случай

Пациентка В., 34 лет, в ноябре 2021 г. в связи с появлением жалоб на боль в нижних отделах живота была экстренно госпитализирована в стационар. По поводу предполагаемой внematочной беременности выполнено хирургическое вмешательство в объеме диагностической лапароскопии, тубэктомии справа. При гистологическом исследовании послеоперационного материала заподозрена трофобластическая болезнь (ворсин хориона не обнаружено). Дополнительных обследований после хирургического вмешательства пациентка не проходила.

В связи с развитием кровотечения из половых путей 28.12.2021 пациентка была повторно госпитализирована. При обследовании по данным ультразвукового исследования (УЗИ)

выявлены увеличенный правый яичник до 100×55 мм с наличием солидного образования до 57×55 мм в передней части, а также утолщение передней стенки матки. Учитывая наличие выраженного болевого синдрома, клиническую картину острого живота, выполнена диагностическая лапароскопия. При интраоперационной ревизии в брюшной полости обнаружены свободная жидкость, образование правого яичника, в связи с чем 12.01.2022 выполнена овариоэктомия справа. По данным гистологического исследования ткани яичника получена хориокарцинома. В послеоперационном периоде впервые была определена концентрация бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (бета-ХГЧ), которая составила 230,9 мМЕ/мл. При динамическом контроле уровень маркера снижался, однако через две недели зафиксирован его стремительный рост (рис. 1).

Пациентка была дообследована. По данным УЗИ по висцеральной и париетальной брюшине в малом тазу выявлена многоузловая диссеминация опухолевой структуры максимальными размерами до 87×58 мм, сливающаяся с маткой в единый конгломерат, левый яичник увеличен до 75 мм.

Для определения дальнейшей тактики лечения пациентка направлена в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России. На момент обращения жалобы на боль внизу живота, периодическое повышение тем-

пературы тела до 37,8 °С, тошноту, многократную рвоту, выраженную слабость, общее состояние оценено как ECOG3. В ходе обследования был определен уровень других онкомаркеров: альфа-фетопротеин (АФП) 1,18 нг/мл, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 480 Ед/л.

По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза (МРТ ОМТ) выявлен канцероматоз брюшины, размер наибольшего узла составлял 54×74×67 мм (рис. 2а, б). По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) в обоих легких обнаружены мелкие метастазы тканевой плотности, наиболее крупные в S6 справа до 10 мм, субплеврально слева до 6 мм (рис. 2в, г).

Стоит отметить, что гистологические препараты, полученные при первом хирургическом вмешательстве (тубэктомия), были утеряны, что исключало возможность подтвердить факт беременности в анамнезе. При неоднократном пересмотре операционного материала после овариоэктомии выявлялись гистологические признаки, характерные только для хориокарциномы. Таким образом, без МГИ провести дифференциальный диагноз между герминогенной опухолью яичника и злокачественной трофобластической опухолью было невозможно.

В это же время тяжесть состояния пациентки была определено обусловлена распространенностью опухолевого процесса и требовала немедленного начала противоопухолевой терапии. Учитывая неудовлетворительный

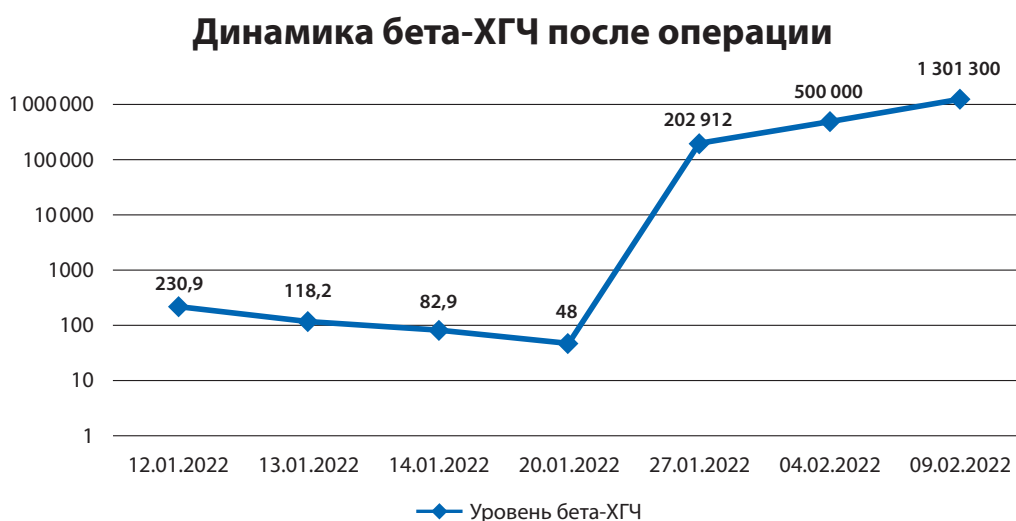
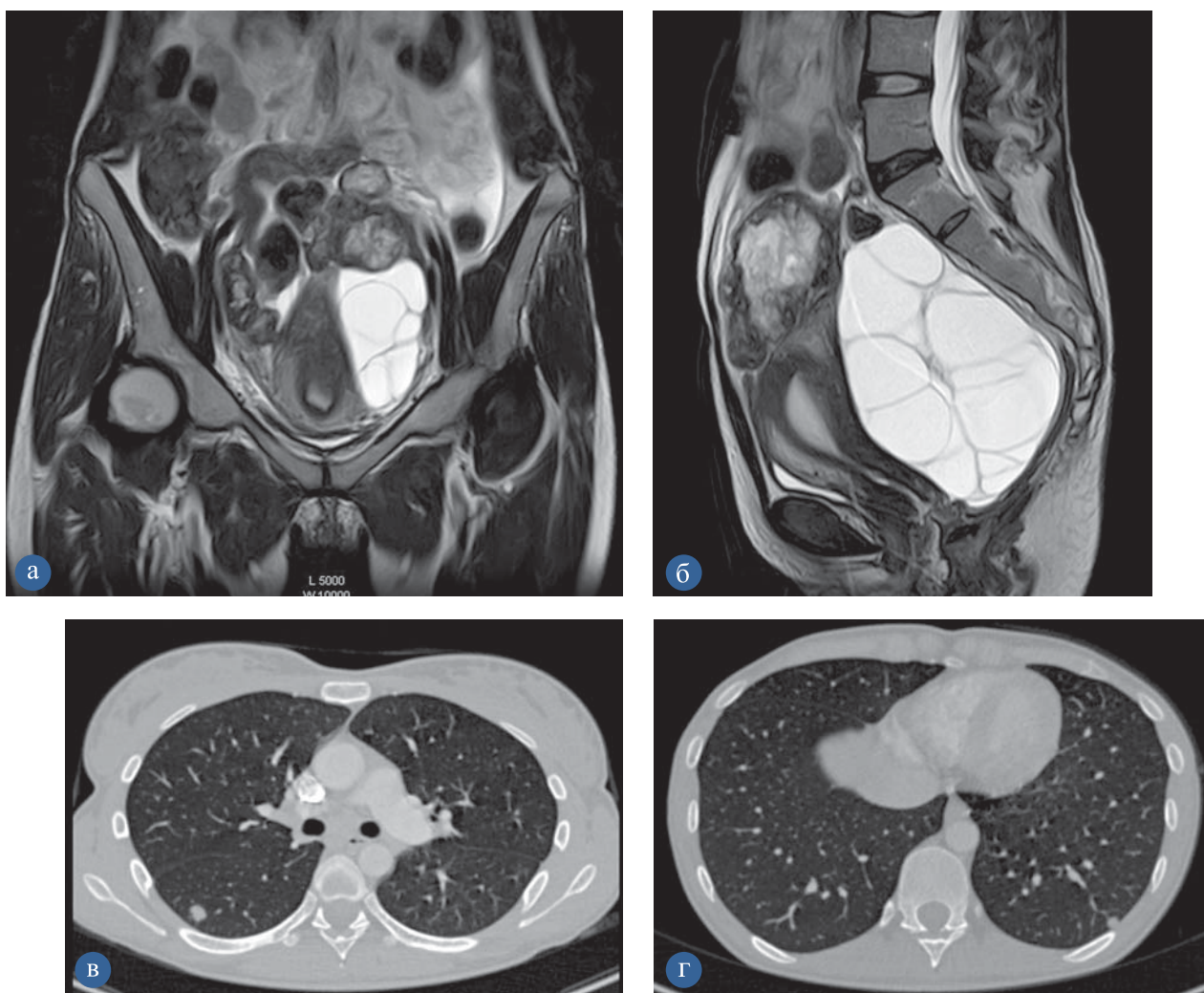


Рис. 1. Динамика бета-ХГЧ после операции, мМЕ/мл



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография органов малого таза, канцероматоз брюшины (а, б); компьютерная томография органов грудной клетки, в обоих легких мелкие метастазы тканевой плотности (в, г)

соматический статус пациентки, сверхвысокий уровень бета-ХГЧ, на первом этапе по жизненным показаниям с 11 по 15 февраля 2022 г. проведен стабилизационный курс ХТ по схеме EP (этопозид + цисплатин), что удовлетворяло стандартам лечения обеих нозологий. На фоне проведенной терапии отмечалась выраженная положительная динамика в виде регресса болевого синдрома, активизации пациентки, значительного снижения уровня бета-ХГЧ с 1301300 до 55340 мМЕ/мл. Нормализация общего состояния пациентки позволяла перейти к началу ХТ в полных дозах, однако результаты МГИ находились в работе.

Согласно имеющимся на тот момент данным (табл. 1), было принято решение трактовать болезнь как диссеминированную недисгерми-

номную герминогенную опухоль яичника и начать лечение в режиме ВЕР (блеомицин 30 мг в дни 1, 3, 5 + этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–5 + цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–5, 1 раз в 21 день).

С 22 по 26 февраля 2022 г. пациентке был проведен первый курс ХТ, на фоне чего уровень бета-ХГЧ снизился до 854,6 мМЕ/мл. К моменту начала второго курса ХТ было получено заключение молекулярно-генетического исследования: в исследуемых образцах опухоли наряду с аллелями, идентичными генотипу пациентки, присутствуют аллели, совпадающие с генотипом супруга, а также фрагмент гена Amel, соответствующий Y-хромосоме. После получения данных МГИ диагноз ЗТО сверхвысокого риска лекарственной резистентности (13 баллов по FIGO) не вызывал сомнений. Однако,



Таблица 1

Дифференциальная диагностика

	ЗТО	ГОЯ
Клиника	Маточное кровотечение	<i>Боль внизу живота</i>
Акушерский анамнез	Подтвержденный факт беременности	Отсутствие связи с беременностью
Наиболее частая локализация первичной опухоли	Матка	<i>Яичники</i>
Концентрация онкомаркеров	<i>Изолированное повышение бета-ХГЧ</i>	Часто помимо бета-ХГЧ повышение АФП, ЛДГ
Распространенность заболевания	Множественное поражение легких, головного мозга	<i>Канцероматоз брюшины</i>

учитывая выраженное снижение концентрации бета-ХГЧ после одного курса ХТ, наличие данных об эффективности режима ВЕР у пациенток с трофобластическими опухолями, лечение было продолжено в прежнем режиме.

Суммарно с 22.02.2022 по 30.04.2022 пациентке проведено четыре курса ХТ по схеме ВЕР. Далее, учитывая риски пульмональной токсичности при увеличении кумулятивной дозы блеомицина, необходимость достижения нормализации уровня бета-ХГЧ при лечении трофобластических опухолей, лечение проводилось без блеомицина. С 17.05.2022 по 09.06.2022 было проведено еще два курса ХТ по схеме ЕР. Динамика онкомаркера в процессе лечения представлена на рис. 3.

После нормализации бета-ХГЧ с 30.06.2022 по 03.08.2022 было проведено три консолидирующих курса ХТ в прежнем режиме. Стоит отметить, что проводимое лечение пациентка переносила с явлениями нефротоксичности,

с целью сохранения дозоинтенсивности цисплатина режим ХТ подвергался неоднократной модификации. А также в связи с развитием затяжной гематологической токсичности III–IV степени последние два курса лечения были проведены с редукцией дозы этопозида на 20 %.

При контрольном обследовании в августе 2022 г. после окончания лечения отмечалось уменьшение размеров всех ранее определяемых очагов в легких (максимальный до 0,6 см), очагов по брюшине (максимальный до 2,2×3,9×2,5 см). На момент написания статьи пациентка жива без признаков прогрессирования заболевания на протяжении 19 месяцев.

Обсуждение

В данном клиническом наблюдении пациентка с распространенной злокачественной трофобластической опухолью получала лекарственную терапию в режиме ВЕР, что не является стандартом лечения для данной патологии.

Динамика бета-ХГЧ в процессе ХТ

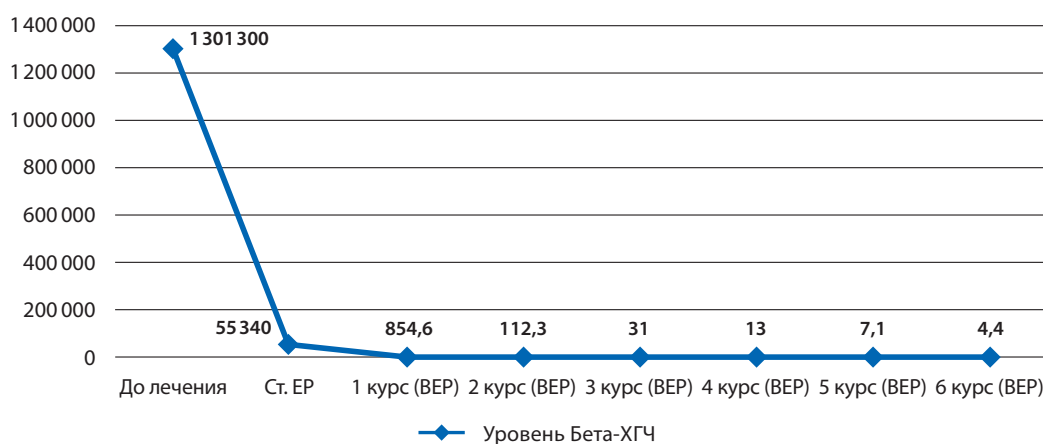


Рис. 3. Динамика бета-ХГЧ в процессе ХТ, мМЕ/мл

В дебюте заболевания пациентка предъявляла жалобы на выраженную боль в нижних отделах живота, что наиболее характерно для герминогенных опухолей яичников. В это время основной симптом трофобластических опухолей — маточные кровотечения — на первом этапе отсутствовал [6].

Важно отметить, что первичный очаг заболевания локализовался в маточной трубе, что возможно как при герминогенной опухоли (распространение с яичника), так и при трофобластической неоплазии (распространение с матки или внематочная трубная беременность). Однако гестационная ХК без первичного поражения матки встречается крайне редко, и внематочная локализация опухоли в отсутствие факта подтвержденной беременности в анамнезе заставляет усомниться в диагнозе [7].

Пересмотр гистологического материала, полученного во время первого хирургического вмешательства (при подозрении на внематочную беременность), в профильном онкологическом учреждении мог бы сыграть решающую роль в определении природы опухоли, однако препараты были утеряны.

Помимо данных анамнеза во время проведения дифференциальной диагностики характер распространения заболевания также выступал в пользу негестационной ХК: многоузловая диссеминация по брюшине, наличие единичных очагов в легких. Так, известно, что герминогенные опухоли яичников имеют тенденцию к имплантационному и лимфогенному метастазированию, а трофобластические обычно распространяются гематогенным путем [6].

Важно понимать, что течение опухолевого процесса у таких пациентов ассоциировано с высокими показателями ранней летальности, связанной с развитием терапевтических осложнений, таких как синдром лизиса опухоли, кровотечение, инфекция, полиорганная недостаточность. Это обусловлено быстрым разрушением опухолевых клеток на фоне высокой чувствительности к химиотерапии. В связи с этим лечение таких пациентов целесообразно начинать с дробного введения низких доз цитостатиков для постепенного уменьшения опухолевого объема с целью предотвращения развития вышеописанных осложнений. После стабилизации

состояния возможно продолжение лечения в стандартных дозах, что позволяет поддерживать дозоинтенсивность противоопухолевого лечения [8–12]. Так, британские авторы продемонстрировали эффективность применения индукционных низких доз эпозиды и цисплатина (EP) до начала стандартной химиотерапии в когорте пациентов с распространенными трофобластическими и герминогенными опухолями и неудовлетворительным соматическим статусом. В исследовании ретроспективно оценили всех пациентов ( $n = 104$ ) с данными патологиями, которые получили химиотерапию в «стабилизационном» режиме EP в период с 01.01.2012 по 31.12.2016 на базе Charing Cross Hospital. При этом наиболее часто первичный очаг заболевания локализовался в гонадах ( $n = 41,39\%$ ) и матке ( $n = 44,42\%$ ). Показаниями к назначению индукционной ХТ были наличие выраженных симптомов заболевания ( $n = 66,63\%$ ), массивная распространенность опухолевого процесса ( $n = 51,49\%$ ) и полиорганная недостаточность, требующая коррекции в отделении интенсивной терапии ( $n = 9,9\%$ ). В результате анализа во всей когорте было зафиксировано два (2%) случая ранней смерти (в течение четырех недель от начала лечения), что подтверждает необходимость применения такого подхода у данной когорты пациентов [13].

Учитывая вышеописанные данные, несмотря на неоднозначность диагноза, лечение нашей пациентки было начато в стабилизационном режиме ХТ по схеме EP. Это позволило добиться нормализации общего состояния пациентки и планировать дальнейшее лечение. В силу отсутствия результатов МГИ было возможно два варианта ведения больной: согласно стандартам лечения ЗТО или ГОЯ.

Так, лечение ЗТО основано на определении группы риска лекарственной резистентности по шкале FIGO, при расчете которой учитываются возраст пациентки, интервал между окончанием беременности и началом химиотерапии, уровень бета-ХГЧ в крови, наличие, локализация и размер метастазов, а также ряд других факторов [14]. Показатели излечения среди пациенток низкого риска ( $\leq 6$  баллов по шкале FIGO) приближаются к 100% при использовании однокомпонентной химиотерапии мето-

трексом. Тогда как ЗТО высокого риска ( $\geq 7$  баллов по шкале FIGO) характеризуются более агрессивным течением, достигая частоты излечения около 85 % при пятилетней общей выживаемости (ОВ) в 75–90 %, и требуют применения многокомпонентных схем ХТ [15, 16]. Наиболее часто используемой в лечении пациенток с ЗТО высокого риска является схема ЕМА-СО [17–19]. Однако изучаются и другие схемы ХТ, такие как ЕМА-ЕР, ТР/ТЕ, ВЕР, FAEV, FA [19]. Song SQ и соавт. продемонстрировали эффективность и безопасность цисплатинсодержащей химиотерапии (ВЕР) у пациенток с гестационной трофобластической неоплазией высокого риска. При анализе всей когорты пациенток ( $n = 45$ ) частота достижения полного ответа составила 88,89 % ( $n = 40$ ). При этом лишь у пяти пациенток развилась лекарственная резистентность, потребовавшая перехода на вторую линию лечения. Смена режима ХТ позволила добиться полного выздоровления у четырех из пяти пациенток [21].

Важно отметить, что группа пациенток высокого риска лекарственной резистентности, несмотря на в целом благоприятный прогноз, является неоднородной. Так, в 2015 г. пациентки, имеющие по шкале FIGO 7 и более баллов, были разделены на две подгруппы: высокого (7–11 баллов) и сверхвысокого ( $\geq 12$  баллов) риска развития лекарственной резистентности. Прогноз последней значительно хуже, пятилетняя общая выживаемость (ОВ) пациенток сверхвысокого риска не превышает 67,9 % [22]. В связи с этим ряд авторов рекомендуют инициально использовать более агрессивные платиносодержащие режимы ХТ в лечении таких пациенток [23].

В свою очередь, ГОЯ встречаются еще реже, в связи с чем принципы их лечения во многом основаны на результатах исследований, полученных при изучении герминогенных опухолей (ГО) у мужчин, так как эти нозологические формы имеют схожий молекулярный портрет, особенности течения и чувствительность к терапии [24]. Стандартом первой линии ХТ является режим ВЕР, который обладает высокой эффективностью и приемлемой токсичностью [25, 26]. Также в отличие от трофобластических опухолей важная роль отводится

хирургическому этапу лечения (хирургическое стадирование для определения дальнейшей тактики, удаление остаточной опухоли более 1 см после завершения ХТ).

Учитывая более агрессивное течение ГОЯ, наличие данных об эффективности цисплатинсодержащей ХТ при ЗТО, представлялось целесообразным ведение пациентки согласно стандартам лечения ГОЯ. Однако, учитывая разные подходы к терапии гестационной и негестационной ХК, оставалось необходимым проведение дифференциальной диагностики, что было возможно после получения результатов МГИ.

При использовании данного метода может возникнуть ряд трудностей. Во-первых, существуют технические и финансовые ограничения в его проведении. Во-вторых, выполнение МГИ — достаточно длительный процесс, и в реальной клинической практике не всегда есть возможность ожидания его результата в силу агрессивности ХК. Также стоит отметить, что зачастую лечение пациенток с распространенными формами ЗТО проводится без морфологической верификации, что делает выполнение МГИ невозможным из-за отсутствия гистологического материала.

Так, в представленном клиническом наблюдении диагноз ГО был выставлен на основании клинко-лабораторных данных, в связи с чем лечение проводилось согласно протоколу ведения пациентов с ГОЯ. Наличие гистологического материала позволило выполнить МГИ, результат которого опроверг первоначальный диагноз. Несмотря на это, смена схемы химиотерапии представлялась нецелесообразной, учитывая выраженный положительный эффект на фоне начала лечения. Однако легочная токсичность блеомицина ограничивает объем химиотерапии в данном режиме до четырех курсов (стандарт лечения ГО), тогда как подтвержденный диагноз ЗТО требует нормализации уровня бета-ХГЧ. Отказ от блеомицина и продолжение ХТ с сохранением дозоинтенсивности цисплатина сделали возможным завершение лечения пациентки согласно стандартам лечения ЗТО.

Проведение точной дифференциальной диагностики, модификация химиотерапии в зависимости от эффективности и переносимости

позволили добиться успешных результатов лечения. При отсутствии признаков прогрессирования заболевания у пациенток с ЗТО в течение двух лет мы можем говорить об их излечении.

### Заключение

Несмотря на пересечение общих подходов к лечению гестационной и негестационной ХК, важно помнить про колоссальные различия в тактике ведения таких пациенток. В большинстве случаев диагноз ЗТО или ГО является очевидным, однако существуют ситуации, когда без МГИ определить природу опухоли невозможно. Данный клинический случай демон-

стрирует важность применения молекулярно-генетического анализа в дифференциальной диагностике этих патологий.

Успешное лечение пациентки также не противоречит данным литературы о применении цисплатинсодержащих режимов ХТ для инициального лечения пациенток с ЗТО высокого риска.

Учитывая редкость обеих патологий, данные литературы в большинстве своем носят ретроспективный характер, а проведение рандомизированных исследований крайне ограничено. В связи с этим требуется дальнейшее изучение подходов к лечению и диагностике данных нозологий.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ:

1. Ngan H. Y., Seckl M. J., Berkowitz R. S., et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2015; Volume 131 Suppl2:S123–126. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.06.008. PMID: 26433668.
2. Ngan H. Y. S., Seckl M. J., Berkowitz R. S., et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2018; Volume 143 Suppl 2:79–85. DOI: 10.1002/ijgo.12615. PMID: 30306586.
3. Bishop B. N., Edemekong P. F. Choriocarcinoma. [Updated 2023 Feb 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535434/>
4. Cronin S., Ahmed N., Craig A. D., et al. Non-Gestational Ovarian Choriocarcinoma: A Rare Ovarian Cancer Subtype. *Diagnostics (Basel)* 2022 Feb 22;12(3):560. DOI: 10.3390/diagnostics12030560. PMID: 35328112; PMCID: PMC8947355.
5. Fisher R. A., Savage P. M., MacDermott C., et al. The impact of molecular genetic diagnosis on the management of women with hCG-producing malignancies. *Gynecol Oncol.* 2007 Dec;107(3):413–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.07.081. Epub 2007 Oct 22. PMID: 17942145.
6. Hui P. Gestational Trophoblastic Tumors: A Timely Review of Diagnostic Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2019 Jan;143(1):65–74. doi: 10.5858/arpa.2018–0234-RA. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30407075.
7. Seckl M. J., Sebire N. J., Berkowitz R. S. Gestational trophoblastic disease. *Lancet.* 2010;376(9742):717–29. DOI: 10.1016/S0140–6736(10)60280–2. PMID: 20673583.
8. Gillessen S., Powles T., Lim L., Wilson P., Shamash J. Low-dose induction chemotherapy with Baby-BOP in patients with metastatic germ-cell tumours does not compromise outcome: a single-centre experience. *Ann Oncol.* 2010 Aug;21(8):1589–1593. DOI: 10.1093/annonc/mdq019. Epub 2010 Feb 17. PMID: 20164149.
9. Patel S. M., Arora R., Tiwari R., et al. Management of “ultra-high risk” gestational trophoblastic neoplasia at a tertiary center in India. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2020;41:345–50. DOI: 10.4103/ijmpo.ijmpo\_235\_18.
10. Malovrh E. P., Lukinovič N., Bujas T., et al. Ultra-High-Risk Gestational Choriocarcinoma of the Ovary Associated with Ectopic Pregnancy. *Curr Oncol.* 2023 Feb 11;30(2):2217–2226. DOI: 10.3390/currconcol30020171. PMID: 36826132; PMCID: PMC9955943.
11. Alifrangis C., Agarwal R., Short D., et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 10;31(2):280–6. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.1817. Epub 2012 Dec 10. PMID: 23233709.
12. Tryakin A., Fedyanin M., Bulanov A., et al. Dose-reduced first cycle of chemotherapy for prevention of life-threatening acute complications in nonseminomatous germ cell tumor patients with ultra high tumor markers and/or poor performance status. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018 Sep;144(9):1817–1823. DOI: 10.1007/s00432–018–2695–4. Epub 2018 Jul 5. PMID: 29974210.



13. Chan Wah Hak C., Coyle C., Kocache A., et al. Emergency Etoposide-Cisplatin (Em-EP) for patients with germ cell tumours (GCT) and trophoblastic neoplasia (TN). *BMC Cancer*. 2019 Aug 5;19(1):770. DOI: 10.1186/s12885-019-5968-7. PMID: 31382912; PMCID: PMC6683367.
14. Jiang F., Wan X. R., Xu T., et al. Evaluation and suggestions for improving the FIGO 2000 staging criteria for gestational trophoblastic neoplasia: A ten-year review of 1420 patients. *Gynecol Oncol*. 2018 Jun;149(3):539–544. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.04.001. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29653688.
15. DuBeshter B., Berkowitz R. S., Goldstein D. P., et al. Metastatic gestational trophoblastic disease: experience at the New England Trophoblastic Disease Center, 1965 to 1985. *Obstet Gynecol*. 1987 Mar;69(3 Pt 1):390–5. PMID: 3029641. DOI: [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(87\)90051-5](https://doi.org/10.1016/0090-8258(87)90051-5).
16. Braga A., Paiva G., Ghorani E., et al. Predictors for single-agent resistance in FIGO score 5 or 6 gestational trophoblastic neoplasia: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2021 Aug;22(8):1188–1198. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00262-X. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34181884.
17. Newlands E. S., Bagshawe K. D., Begent R. H., et al. Results with the EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high risk gestational trophoblastic tumours, 1979 to 1989. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991 Jun;98(6):550–7. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1991.tb10369.x. PMID: 1651757.
18. Bower M., Newlands E. S., Holden L., et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol*. 1997 Jul;15(7):2636–43. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.7.2636. Erratum in: *J Clin Oncol* 1997 Sep;15(9):3168. PMID: 9215835.
19. 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;51(10):767–72. PMID: 17086804. DOI: [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(92\)90547-V](https://doi.org/10.1016/0090-8258(92)90547-V).
20. Alazzam M, Tidy J, Osborne R, et al. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 13;2016(1):CD008891. DOI: 10.1002/14651858.CD008891.pub3. PMID: 26760424; PMCID: PMC6768657.
21. Song S. Q., Wang C., Zhang G. N., et al. BEP for high-risk gestational trophoblastic tumor: results from a cohort of 45 patients. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015;36(6):726–9. PMID: 26775361
22. Kong Y., Yang J., Jiang F., et al. Clinical characteristics and prognosis of ultra high-risk gestational trophoblastic neoplasia patients: A retrospective cohort study. *Gynecol Oncol*. 2017 Jul;146(1):81–86. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.04.010. Epub 2017 Apr 29. PMID: 28461032.
23. Cyriac S., Rajendranath R., Sridevi V., Sagar T. G. 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. DOI: 10.1016/j.ijgo.2011.04.017. Epub 2011 Jul 29. PMID: 21802685.
24. Vazquez I., Rustin G. J. Current controversies in the management of germ cell ovarian tumours. *Curr Opin Oncol*. 2013 Sep;25(5):539–45. DOI: 10.1097/01.cco.0000432609.39293.77. PMID: 23942298.
25. Gershenson D. M., Morris M., Cangir A. et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol*. 1990 Apr;8(4):715–20. DOI: 10.1200/JCO.1990.8.4.715. PMID: 1690272.
26. Williams S., Blessing J. A., Liao S. Y., et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1994 Apr;12(4):701–6. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.4.701. PMID: 7512129.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зоринова Алина Владимировна, клинический ординатор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, ординатор отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, 115478, Каширское ш. 24, ORCID 0009-0004-4632-3195, e-mail: alinazorinova@mail.ru

Zorinova Alina V., clinical resident of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Medical Faculty of N. I. Pirogov RNIMU, resident of the Department of Antitumor Drug Therapy № 4, National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia, 24 Kashirskoye sh., 115478, Moscow, ORCID 0009-0004-4632-3195, e-mail: alinazorinova@mail.ru

Абляметова Авашерфе Сапуетовна, клинический ординатор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, ординатор отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, 115478, Каширское ш. 24, ORCID 0000-0002-6750-5201, e-mail: avasherfe99@mail.ru

## Опухоли придатков матки

*Ablyametova Avasherfe S.*, clinical resident of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Medical Faculty of N. I. Pirogov RNIMU, resident of the Department of Antitumor Drug Therapy № 4, National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia, 24 Kashirskoye sh., 115478, Moscow, ORCID 0000-0002-6750-5201, e-mail: avasherfe99@mail.ru

*Летучих Ангелина Николаевна*, клинический ординатор кафедры ФДПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, ординатор отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, 115478, Каширское ш. 24, ORCID 0000-0003-4481-4164. e-mail: letuchih1998@mail.ru

*Letuchikh Angelina N.*, clinical resident of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Medical Faculty of N. I. Pirogov RNIMU, resident of the Department of Antitumor Drug Therapy № 4, National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. 24 Kashirskoye sh., 115478, Moscow, ORCID 0000-0003-4481-4164, e-mail: letuchih1998@mail.ru

*Царева Анастасия Сергеевна*, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, 115478, Каширское ш. 24, ORCID 0000-0002-0635-9343, e-mail: tsarevaas1997@gmail.com

*Tsareva Anastasia S.*, medical oncologist at the Chemotherapy Department № 4 of the N. N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 24 Kashirskoye sh., 115478, Moscow, ORCID 0000-0002-0635-9343, e-mail: tsarevaas1997@gmail.com

*Израелян Эдгар Рудикович*, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, 115478, Каширское ш. 24, ORCID 0000-0002-6666-549X, e-mail: e.israelyan@yandex.ru

*Israelyan Edgar R.*, medical oncologist at the Chemotherapy Department № 4 of the N. N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 24 Kashirskoye sh., 115478, Moscow, ORCID 0000-0002-6666-549X, e-mail: e.israelyan@yandex.ru

*Румянцев Алексей Александрович*, кандидат медицинских наук, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 4, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, 115478, Каширское ш. 24, Россия, ORCID 0000-0003-4443-9974, e-mail: alexeymma@gmail.com

*Rumyantsev Alexey A.*, Candidate of Medical Sciences, Head of the Chemotherapy Department № 4 of the N. N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 24 Kashirskoye sh., 115478, Moscow, ORCID 0000-0003-4443-9974, e-mail: alexeymma@gmail.com