

ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ, ЧАСТЬ II)

Л.А. Мещерякова

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Клиническая лекция посвящена вопросам планирования стандартного лечения злокачественных трофобластических опухолей.

Ключевые слова: злокачественные трофобластические опухоли, хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль, хорионический гонадотропин, лечение, химиотерапия стандартная.

TROPHOBLASTIC DISEASE. TREATMENT TACTICS FOR MALIGNANT TROPHOBLASTIC TUMORS (CLINICAL LECTURE, PART II)

L.A. Meshcheryakova

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»
of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The clinical lecture addresses the issues regarding planning of the standard treatment for malignant trophoblastic tumors.

Key words: malignant trophoblastic tumors, choriocarcinoma, placental site trophoblastic tumor, epithelioid trophoblastic tumor, chorionic gonadotropin, treatment, standard chemotherapy.

После установления диагноза «злокачественная трофобластическая опухоль» (ЗТО) на основании современных критериев FIGO пациентке необходимо выполнить обследование в минимальные (1–2 дня) сроки. Экстренность обследования больных обусловлена высоким злокачественным потенциалом трофобластических опухолей. В результате быстрого роста опухоли возможны серьезные осложнения: маточное профузное кровотечение, перфорация стенки матки опухолью, внутрибрюшное кровотечение из первичной опухоли или метастазов в паренхиматозных органах, отек или кровоизлияние в области церебральных метастазов. Такие состояния больной, своевременно не распознанные врачом, могут оказаться фатальными. Обследование пациенток выполняется в соответствии с разработанным планом.

План первичного обследования больных ТО:

- определение сывороточного уровня ХГ;
- гинекологический осмотр;

- УЗИ органов малого таза;
- рентгенологическое исследование легких.

При метастатическом поражении легких дополнительно выполняется:

- РКТ головного мозга с контрастированием;
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

При метастатическом поражении головного мозга:

- МРТ головного мозга с контрастированием.

При высоком уровне ХГ и отсутствии визуализируемой опухоли:

- РКТ легких.

Новая классификация трофобластических новообразований позволяет оценить распространение опухолевого процесса и риск возникновения резистентности опухоли к стандартной химиотерапии с помощью шкалы прогностических факторов.

При сумме баллов 6 и менее — низкий риск развития резистентности опухоли; 7 и более баллов — высокий.

Прогноз при трофобластических опухолях у абсолютного большинства больных определяется не только распространением опухоли, но прежде всего выбором начальной химиотерапии, которая сегодня стандартна и принята всеми трофобластическими центрами мира [5, 8].

Планирование лечения больных ТО

Лечение больных ТО следует проводить в специализированной клинике, располагающей всеми современными возможностями диагностики, а главное — опытом успешного лечения таких больных [11, 12, 13, 14, 35, 45, 46, 47, 48].

Лечение всегда начинается стандартной химиотерапией I линии, режим которой определяется «группой риска» возникновения резистентности опухоли по шкале ФИГО, 2000 г. (табл. 1).

Пациенткам, получавшим ранее нестандартные режимы химиотерапии, после оценки «группы риска» следует обязательно начать стандартную химиотерапию.

Кровотечение из опухоли не является противопоказанием к началу химиотерапии, которую необходимо проводить одновременно с интенсивной гемостатической терапией.

Клинический мониторинг в процессе химиотерапии:

- оценка динамики опухолевого процесса — еженедельный контроль сывороточного уровня ХГ (дни 0, 7, 14, 21 и т.д.);
- оценка состояния гемопоэза — еженедельное исследование клинического анализа крови (дни 0, 7, 14, 21 и т.д.);
- оценка биохимических показателей крови (один раз в две недели — дни 0, 14, 28 и т.д.);
- исследование функции почек (анализ мочи — один раз в две недели — дни 0, 14, 28 и т.д.).

Таблица 1

Классификация трофобластических новообразований FIGO 2000 (объединенная классификация ФИГО и ВОЗ, 2000 г.)

Стадия	Локализация новообразования			
	0	1	2	4
I	Болезнь ограничена маткой			
II	Распространение новообразования за пределы матки, но ограничено половыми органами (придатки, широкая связка матки, влагалище)			
III	Метастазы в легких с или без поражения половых органов			
IV	Все другие метастазы			
	Количество баллов			
	0	1	2	4
Возраст (в годах)	не больше 40 лет	больше 40 лет		
Исход предшествующей беременности	пузырный занос	аборт	роды	
Интервал* (мес.)	менее 4	4–6	7–12	более 12
Уровень ХГ (МЕ/л)	менее 103**	103–104	104–105	более 105
Наибольшая опухоль, включая опухоль матки (см)	менее 3	3–5	более 5	
Локализация метастазов	легкие	селезенка, почка	жкт	печень, головной мозг
Количество метастазов		1–4	5–8	более 8
Предыдущая химиотерапия	—	—	1 препарат	два или более цитостатиков

* Интервал между окончанием предыдущей беременности и началом химиотерапии.

** Низкий уровень ХГ может быть при трофобластической опухоли на месте плаценты.

Дополнительные исследования при эффективном лечении выполняются только по показаниям.

Контроль эффективности и продолжительность химиотерапии:

- эффективное лечение соответствует постоянному прогрессивному еженедельному снижению сывороточного уровня ХГ;
- лечение проводится до нормализации уровня ХГ с последующими обязательными тремя курсами консолидирующей химиотерапии в аналогичном режиме либо до появления признаков *резистентности опухоли*.

Резистентность трофобластических опухолей — лекарственная устойчивость опухоли к *стандартной химиотерапии I линии*. Частота возникновения резистентности 11–24% [3, 5, 9], частота излечения больных при резистентности ТО составляет не более 50–75%. Частота возникновения резистентности (по данным гинекологического отделения ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 1996–2013 гг.) — 13%, частота излечения — 83%. Лечение больных при возникновении резистентности опухоли — сложная и до конца не решенная проблема, особенно для пациенток с высоким риском [1, 64, 65].

Наиболее частые причины возникновения резистентности трофобластических опухолей:

- 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;
- редко — биологические особенности опухоли.

Самые ранние критерии резистентности ЗТО:

- увеличение уровня ХГ во время или по окончании химиотерапии (до шести месяцев), зафиксированное при трех последовательных исследованиях в течение 10 дней;
- плато или снижение уровня ХГ менее 10%, зафиксированное при трех последовательных исследованиях в течение 10 дней.

Тактика врача при выявлении резистентности опухоли. Дальнейшее обследование и лечение больных с резистентностью трофобластической опухоли должны проводиться **только в специализированной клинике**, имеющей все необходимое современное оборудование для тщательного обследования пациентки (УЗКТ, РКТ, МРТ) и положительный опыт лечения таких больных, так как прогноз определяется эффективностью химиотерапии II линии.

Химиотерапия II линии (резистентная опухоль) в настоящее время стандартизована (табл. 2).

Принципы планирования химиотерапии II линии

При выявлении резистентности опухоли к химиотерапии I линии следует выполнить повторное обследование (в соответствии с планом), уточнив распространение болезни, после чего подсчитать сумму баллов по классификации ФИГО 2000 г. (табл. 1). На основании этого проводится смена режима химиотерапии.

1. У больных с низким риском: при сумме баллов менее семи назначается режим дактиномицин 1–5 дни, при сумме баллов семь и более — ЕМА-СО.

2. Больным с высоким риском при возникновении резистентности опухоли к химиотерапии I линии (ЕМА-СО) в качестве II линии химиотерапии мы рекомендуем лечение в режиме ЕМА-СЕ; альтернативным является режим ТР/ТЕ.

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

4. Возможность хирургического удаления резистентных очагов опухоли должна всегда рассматриваться как дополнительное лечение в случае резистентности опухоли к химиотерапии II линии, так как шансы на излечение больных после неэффективной II линии значительно убывают [49, 50, 51, 52, 53, 54].

Показания к хирургическому лечению:

- кровотечение из первичной опухоли или метастаза, угрожающие жизни больной;
- перфорация опухолью стенки матки;

- резистентность первичной опухоли (при неэффективности стандартной химиотерапии I и II линии и отсутствии отдаленных метастазов);

- резистентность метастазов опухоли (при отсутствии первичной опухоли возможности одномоментного удаления всех резистентных очагов).

Условия для хирургического лечения больных трофобластическими опухолями:

- хирургическое лечение должно выполняться в специализированной онкологической клинике;

- пациентка должна быть тщательно обследована, включая МРТ головного мозга (при диссеминированной опухоли);

- в день операции следует определить уровень ХГ (в последующем — еженедельно);

- в послеоперационном периоде не позднее семи суток необходимо решить вопрос о проведении современной химиотерапии (с учетом уровня ХГ и данных контрольного обследования).

Оптимальный объем операции:

- органосохраняющая гистеротомия с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей у больных репродуктивного возраста;

- резекция пораженного органа с резистентным метастазом в пределах здоровых тканей (возможно, эндоскопическим путем).

Таблица 2

Стандартная химиотерапия трофобластических опухолей

НИЗКИЙ РИСК	ВЫСОКИЙ РИСК
ХИМИОТЕРАПИЯ I ЛИНИИ	
Метотрексат 50 мг в/м в 1, 3, 5, 7 д. Лейковорин 6 мг в/м в 2, 4, 6, 8 дни, через 30 часов от введения метотрексата. Повторение курсов с 15-го дня х/т*	ЕМА-СО** Этопозид 100 мг/м ² в/в кап. в 1, 2 дни. Дактиномицин 500 мкг в/в в 1, 2 дни. Метотрексат 100 мг/м ² в/в струйно, с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м ² , в 1 день. Лейковорин 15 мг в/м через 24 часа от введения метотрексата, затем — каждые 12 часов — 3 дозы. Циклофосфан 600 мг/м ² в/в кап. на 8 день. Винкристин 1 мг/м ² в/в струйно на 8 день. Повторение курсов с 15 дня химиотерапии*
ХИМИОТЕРАПИЯ II ЛИНИИ (резистентная опухоль)	
Дактиномицин 500 мкг в/в струйно в 1–5 дни (с противорвотной терапией). Повторение курсов с 15 дня х/т*	ЕМА-ЕР** Этопозид 100 мг/м ² в/в кап. в 1, 2, 8 дни. Дактиномицин 500 мкг в/в в 1, 2 дни. Метотрексат 100 мг/м ² в/в струйно, с последующей 12-часовой инфузией в дозе 1000 мг/м ² , в 1-й день. Лейковорин 30 мг в/м через 24 часа от введения метотрексата, затем каждые 12 часов — 7 доз. Цисплатин 60–100 мг/м ² , в 8 день.** Повторение курсов с 15 дня химиотерапии*
ЕМА-СО**	ТР/ТЕ День 1-й 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 ² в/в капельно на 400 мл физ.р-ра в течение 3 часов Маннитол 10% — 500 мл в течение 1 часа Цисплатин 60 мг/м ² в 800 мл физ.р-ра в течение 3 часов Постгидратация-1200 мл физ.р-ра, 20 ммоль KCL, 1g MgSO4 в течение 2 часов День 15-й 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 ² в/в капельно на 400 мл физ.р-ра в течение 3 часов Этопозид 150 мг/м ² в 800 мл физ.р-ра в течение 1 часа. Повторение курсов с 29-го дня химиотерапии

* Лечение проводится до нормализации уровня ХГ, затем дополнительно три профилактических курса в аналогичном режиме.

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

Опухоли тела матки

Особенности лечения больных с метастазами трофобластических опухолей в головном мозге. Пациентки с церебральными метастазами потенциально излечимы как с помощью одной химиотерапии, так и путем комбинированного лечения (химиотерапия + облучение).

Лечение больных с церебральными метастазами должно проводиться только в условиях специализированной онкологической клиники, располагающей всеми современными диагностическими возможностями (РКТ, МРТ, ПЭТ) и опытом успешного лечения таких больных [55, 56, 57, 58, 59, 60, 61].

Лучевая терапия при трофобластических опухолях. Основное показание — метастазы опухоли в головном мозге. Оптимально — дис-

тансионная гамма-терапия на весь головной мозг РОД 2Гр, СОД 30–40Гр.

В последние годы стало возможным локальное воздействие на метастазы в головном мозге без повреждения здоровой ткани: стереотаксическая лучевая терапия и радиохирургия (гамма-нож, кибер-нож). Это расширило возможности лечения резистентных метастазов ЗТО в мозге.

Рецидивы болезни. Частота выявления рецидивов трофобластических опухолей варьирует от 3 до 8% (у больных с высоким риском резистентности — до 20%). Все рецидивы диагностируются в сроки от 6 до 36 месяцев (наиболее часто — от 6 до 18 месяцев). Частота излечения больных с рецидивами составляет 75%.

Таблица 3

Распределение больных по стадиям (ФИГО)

Стадия ФИГО	I	II	III	IV
Низкий риск резистентности, 260 больных	213 (821%)	10 (4%)	37 (14%)	—
Высокий риск резистентности, 85 больных	21 (25%)	3 (4%)	33 (39%)	28 (32%)
Всего n=345	234 (68%)	13 (4%)	70 (20%)	28 (8%)

Таблица 4

Данные морфологического исследования

Пузырный занос	162 (47%)
Инвазивный пузырный занос	18 (5%)
Хориокарцинома	52 (15%)
Эпителиоидная опухоль	9 (3%)
Трофобластическая опухоль плацентарного ложа	8 (2%)
Без верификации	96 (28%)

Таблица 5

Результаты лечения больных трофобластическими опухолями (1996–2013 гг.)

Количество больных	345	
Излечено	Всего	337 (97,6%)
	I стадия	234 (100%)
	II стадия	13 (100%)
	III стадия	67 (96%)
	IV стадия	23 (82%)
Умерли	8 (2,4%)	
Частота резистентности	42 (12%)	
Частота гистерэктомии	6 (2%)	

Фертильность пациенток, подвергшихся химиотерапии по поводу трофобластических опухолей. Абсолютное большинство исследователей считают: возможность деторождения сохраняется у молодых пациенток, число аномальных беременностей при этом не выше, чем в популяции. Данные последних лет свидетельствуют: безопасным сроком (в отношении аномалий развития) для наступления беременности и вынашивания здорового ребенка является 12 месяцев от окончания последнего курса химиотерапии. Не выявлено также зависимости между проведенной химиотерапией и последующим бесплодием [62].

В качестве иллюстрации приводим данные о лечении больных ЗТО, проведенном в соответствии с современными принципами в гинекологическом отделении ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Результаты лечения больных трофобластическими опухолями в гинекологичес-

ком отделении ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 1996–2013 гг.

Общая характеристика больных. Лечение получали 345 больных в возрасте от 14 до 57 лет (средний возраст — 30 лет). Интервал от завершения беременности до манифестации болезни варьировал от 1 до 30 месяцев, в нескольких наблюдениях составлял 4, 7, 10, 12, 14, 15 и 19 лет.

Различным хирургическим вмешательствам до установления диагноза подверглись 56 (16%) пациенток (36 из них выполнена гистерэктомия). До обращения в РОНЦ 69 (20%) пациенток получали нестандартную химиотерапию, которая оказалась неэффективной.

Лечение 344 пациенток в нашей клинике начато с химиотерапии стандартными режимами (табл. 3). Одной пациентке, ранее получавшей курсы химиотерапии в другом лечебном учреждении, выполнено только успешное хирургическое удаление резистентных метастазов в легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мещерякова Л.А. Злокачественные трофобластические опухоли: современная диагностика, лечение и прогноз: Дис... д-ра мед. наук, М., 2005.
2. Bagshawe K.D.; Trophoblastic tumors: diagnostic methods, epidemiology, clinical features and management // Gynecologic oncology. 1995; 1027–1043.
3. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Chorionic tumours // N. Engl. J. Med. 1996; 335: 1740–1748.
4. Berkowitz R.S., Goldstein D.P.: Recent advances in gestational trophoblastic disease // Curr. Opin. Obstet. Gynecol., 1998; 10:61.
5. Ngan H.Y. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia // Int J Gynecol Cancer. 2004; 14(2): 202–5.
6. Shimizu T., Yaegashi N. Gestational trophoblastic tumors and recent clinical information [Article in Japanese] // Gan To Kagaku Ryoho. 2002; 29(8):1363–70.
7. Sugarman S.M., Kavanagh J.J. Gestational trophoblastic tumors // Medical Oncology: a comprehensive review. 1993; 245–254.
8. Wang Y.X., Zhang X., Guan Y.L., Jang A.Y., Long Z.Q. Assessment of staging and prognostic scoring system for malignant trophoblastic neoplasia // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2005; 40(2): 87–90.
9. Wolf N.G., Lage J.M. Genetic analysis of gestational trophoblastic disease: a review // J. Seminars in Oncology, 1995; 22(2): 113–118.
10. Sugarman S.M., Kavanagh J.J. Gestational trophoblastic tumors // Medical Oncology: a comprehensive review. 1993; 245–254.
11. Bagshawe K.D. Treatment of high-risk choriocarcinoma // J. Reprod. Med. 1984; 29: 813–820.
12. Alifrangis C., Agarwal R., Short D., Fisher R.A. 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.
13. Bolis G., Bonazzi C., Landoni F. et al. EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor (GTT) // Gynecol. Oncol. 1988; 31: 439–444.
14. Bower M., Newlands E.S., Holden L. et al. EMA-CO — for high-risk trophoblastic tumor: results from a cohort of 272 patients // J. Clin. Oncol. 1997, 15(7): 2636–43.
15. DeBaz B.P., Lewis T.J. Imaging of gestational trophoblastic disease // Seminars in Oncology, 1995; 22(2): 134–137.
16. Fisher P.M., Hancock B.W. Gestational trophoblastic diseases and their treatment // J. Oncol. Med. 1997; 23: 1–16.

17. Freedman R.S., Tortolero-Luna G., Pandey D.K. et al. Gestational trophoblastic disease // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 1996; 23(2): 545–571.
18. Lurain J.R. Gestational trophoblastic tumors // *Semin. Surg. Oncol.* 1990; 6: 347–353.
19. Baergen R.N., Rutgers J.L., Young R.H., Osann K., Scully R.E. Placental site trophoblastic tumor: A study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance // *Gynecol Oncol.* 2006; 100(3):511–20.
20. Behnamfar F., Mousavi A., Rezapourian P., Zamani A.E. Placental site trophoblastic tumor, report of a case with unusual presentation. *ur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Apr; 40(4):505–13.
21. Deng S., Yang X.Y. Diagnosis and therapeutics of placental site trophoblastic tumor // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2002; 24(4): 418–21.
22. Hyman D.M., Bakios L., Gualtiere G. et al., Placental site trophoblastic tumor: Analysis of presentation, treatment, and outcome. *Gynecol Oncol.* 2013 Apr; 129(1):58–62.
23. Kim S.J. Placental site trophoblastic tumour // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003; 17(6):969–84.
24. Moutte A., Doret M., Hajri T. et al., Placental site and epithelioid trophoblastic tumours: diagnostic pitfalls. *Gynecol Oncol.* 2013 Mar; 128(3):568–72.
25. Rhoton V.A., Wagner J.M., Rutgers J.L., Baergen R.N., et al. Placental site trophoblastic tumor: human placental lactogen and pregnancy-associated major basic protein as immunohistologic markers // *Hum.Pathol.* 1998; 29(3): 280–288.
26. Shen X., Xiang Y., Guo L. et al., Fertility-preserving treatment in young patients with placental site trophoblastic tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2012 Jun;22(5):869–74.
27. Allison K.H., Love J.E., Garcia R.L. Epithelioid trophoblastic tumor: review of a rare neoplasm of the chorionic-type intermediate trophoblast // *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130(12):1875–7.
28. Kuo K.T., Chen M.J., Lin M.C. Epithelioid trophoblastic tumor of the broad ligament: a case report and review of the literature // *Am J Surg Pathol.* 2004; 28(3): 405–9.
29. Ohira S., Yamazaki T., Hatano H., Harada O., Toki T., Konishi I. Epithelioid trophoblastic tumor metastatic to the vagina: an immunohistochemical and ultrastructural study // *Int. J. Gynecol. Pathol.,* 2000; 19(4):381–386.
30. Scott E.M., Smith A.L., Desouki M.M., Olawaiye AB. Epithelioid trophoblastic tumor: a case report and review of the literature. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2012; 2012: 862472.
31. Sung W.J., Shin H.C., Kim M.K., Kim M.J. Epithelioid trophoblastic tumor: clinicopathologic and immunohistochemical analysis of three cases. *Korean J Pathol.* 2013 Feb; 47(1):67–73.
32. Vencken P.M., Ewing P.C., Zweemer R.P. Epithelioid trophoblastic tumour: a case report and review of the literature // *J Clin Pathol.* 2006; 59(12):1307–8.
33. Tsukamoto N., Iwasaka T., Kashimura Y. et al. Gestational trophoblastic disease in women aged 50 or more // *Gynecol. Oncol.* 1985; 20(1): 53–61.
34. Hasanzadeh M., Sharifi N., Esmaili H. et al. Immunohistochemical expression of the proliferative marker Ki67 in hydatidiform moles and its diagnostic value in the progression to gestational trophoblastic neoplasia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013 Feb; 39(2):572–7.
35. McNeish I.A., Stricland S. et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992–2000 // *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(7): 1838–44.
36. Betel C., Atri M., Arenson A.M., Khalifa M., Osborne R., Tomlinson G. Sonographic diagnosis of gestational trophoblastic disease and comparison with retained products of conception // *Ultrasound Med.* 2006; 25(8):985–93.
37. Bidzinski M., Lemieszczuk B., Drabik M. The assessment of value of transvaginal ultrasound for monitoring of gestational trophoblastic diseases treatment // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.,* 1997; 18(6): 541–543.
38. Kohorn E.I., McCarthy S.M., Taylor K.J.W. Nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia: role of ultrasonography and magnetic resonance imaging // *J. Reprod. Med. Obstet. Gynecol.,* 1998; 43(1): 14–20.
39. Nikolic B., Lukic R. Choriocarcinoma — post disease ultrasonographic findings // *Int. J. Gynecol. Cancer,* 2004; 14(4): 677–9.
40. Chang T.C., Yen T.C., Li Y.T., Wu Y.C., Chang Y.C., Ng K.K., Jung S.M., Wu T.I., Lai C.H. The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in gestational trophoblastic tumours: a pilot study // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006; 33(2):156–63.
41. Dhillon T., Palmieri C., Sebire N.J., Lindsay I., Newlands E.S., Schmid P., Savage P.M., Frank J., Seckl M.J. Value of whole body 18FDG-PET to identify the active site of gestational trophoblastic neoplasia // *J Reprod Med.* 2006; 51(11):879–87.
42. Lai C.H., Yen T.C., Chang T.C. Positron emission tomography imaging for gynecologic malignancy // *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007 Feb; 19(1):37–41.

43. *Mapelli P., Mangili G., Picchio M.* et al., Role of (18) F-FDG PET in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Apr; 40(4):505–13.
44. *Sironi S., Picchio M., Mangili G.* et al. [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a useful indicator of metastatic gestational trophoblastic tumor: preliminary results in three patients // *Gynecol Oncol.* 2003; 91(1):226–30.
45. *Ghaemmaghami F., Modares M., Arab M.* et al. EMA-EP regimen, as firstline multiple agent chemotherapy in high-risk GTT patients (stage II–IV) // *Int J Gynecol Cancer.* 2004; 14(2):360–5.
46. *Lurain J.R., Nejad B. John I.* Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia // *Gynecol Oncol.* 2005; 97(2):618–23.
47. *Lybol C., Thomas C.M., Blanken E.A.* et al., Comparing cisplatin-based combination chemotherapy with EMA/CO chemotherapy for the treatment of high risk gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Cancer.* 2013 Mar; 49(4):860–7.
48. *Lybol C., Westerdijk K., Sweep F.C.* et al., Human chorionic gonadotropin (hCG) regression normograms for patients with high-risk gestational trophoblastic neoplasia treated with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine) chemotherapy. *Ann Oncol.* 2012 Nov; 23(11):2903–6.
49. *Alifrangis C., Wilkinson M.J., Stefanou D.C.* et al., Role of thoracotomy and metastatectomy in gestational trophoblastic neoplasia: a single center experience. *J Reprod Med.* 2012 Jul-Aug; 57(7–8):350–8.
50. *Lurain J.R., Singh D.K., Schink J.C. John I.* Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia // *J Reprod Med.* 2006; 51(10):773–6.
51. *Pires L.V., Uberti E.M., Fajardo Mdo C.* et al., Role of hysterectomy in the management of patients with gestational trophoblastic neoplasia: importance of receiving treatment in reference centers. *J Reprod Med.* 2012 Jul-Aug; 57(7–8):359–68.
52. *Sablinska B., Kietlinska Z., Zielinski J.* Chemotherapy combined with surgery in the treatment of gestational trophoblastic disease (GTD) // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 1993; 14/ suppl.: 146–151.
53. *Sergent F., Verspyck E., Lemoine J.P., Marpeau L.* Place of surgery in the management of gestational trophoblastic tumors // *Gynecol Obstet Fertil.* 2006; 34(7–8):670.
54. *Zhang Y., Xiang Y., Ren T., Wan X.R., Yang X.Y.* Study on the indication of surgical resection of pulmonary metastasis of malignant trophoblastic tumor // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2005; 40(2):83–6.
55. *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; 51(10):785–92.
56. *Evans A.C. Jr., Soper J.T., Clarke-Pearson D.L.* et al. Gestational trophoblastic disease metastatic to the central nervous system // *Gynecol. Oncol.* 1995; 59 (2): 226–230.
57. *Neubauer N.L., Latif N., Kalakota K.* et al., Brain metastasis in gestational trophoblastic neoplasia: an update. *J Reprod Med.* 2012 Jul-Aug; 57(7–8):288–92.
58. *Schechter N.R., Mychalczak B., Jones W.* et al. Prognosis of patients treated with whole-brain radiation therapy for metastatic gestational trophoblastic disease // *Gynecol. Oncol.* 1998; 68(2): 183–192.
59. *Semple P.L., Denny L., Coughlan M.* et al. The role neurosurgery in the treatment of cerebral metastases from choriocarcinoma: a report of two cases // *Int. J. Gynecol. Cancer,* 2004; 14: 157–161.
60. *Soper J.T., Spillman M., Sampson J.H., Kirkpatrick J.P., Wolf J.K., Clarke-Pearson D.L.* High-risk gestational trophoblastic neoplasia with brain metastases: Individualized multidisciplinary therapy in the management of four patients // *Gynecol Oncol.* 2007; 104(3):691–4.
61. *Yang J.J., Xiang Y., Yang X.Y., Wan X.R., Wang R.Z., Ren Z.Y., Yin H.M., Guo W.D., Ou X.M.* Evaluation of emergency craniotomy for the treatment of patients with intracranial metastases of choriocarcinoma // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2005; 40(5):335–8.
62. *Bates M., Everard J., Wall L.* et al. Is there a relationship between treatment for infertility and gestational trophoblastic disease? // *Hum Reprod.* 2004; 19(2):365–7.
63. *Fu J., Fang F., Xie L., Chen H., He F., Wu T., Hu L., Lawrie T.A.* Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17; 10:CD007289.
64. *Meshcheryakova L.A., Kozachenko V.P., A.A. Meshcheryakov* Chemotherapy in resistant Gestational Trophoblastic Tumor (GTT), *International J. of Gynecological Cancer,* vol.13, s. 1, 2003, PO 102.
65. *Newlands E.S., Bower M., Holden L.* et al. Management of resistant gestational trophoblastic tumors // *J. Reprod. Med. Obstet. Gynecol.* 1998; 43(2): 111–118.
66. *Alazzam M., Tidy J., Osborne R., Coleman R.,* et al., Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. Dec 12.