

# ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ СВЕРХВЫСОКОГО РИСКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

**А. С. Царева<sup>1</sup>, Э. Р. Израелян<sup>1</sup>, А. А. Румянцев<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ

**Введение.** Злокачественные трофобластические опухоли — редкие, но высоко агрессивные новообразования, связанные с беременностью. Хотя большинство пациенток с данной нозологией успешно излечивается химиотерапией, опухоли сверхвысокого риска (12 и более баллов по FIGO) характеризуются худшими показателями выживаемости из-за высокой частоты ранней смертности, а также вследствие развития множественной лекарственной резистентности, что требует поиска новых подходов к лечению.

**Цель:** проанализировать опыт лечения пациенток с ЗТО сверхвысокого риска лекарственной резистентности в российской популяции.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 44 пациенток с ЗТО сверхвысокого риска лекарственной резистентности, проходивших лечение в период с 2005 по 2023 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Первичной конечной точкой являлась однолетняя выживаемость без прогрессирования. Вторичные конечные точки исследования: однолетняя общая выживаемость, частота полной регрессии опухоли, токсичность и безопасность лечения. Статистическая обработка и анализ полученных данных проводились при помощи программы MedCalc.

**Результаты.** При медиане наблюдения 60,4 месяца однолетняя выживаемость без прогрессирования пациенток сверхвысокого риска составила 78,6 %, однолетняя общая выживаемость — 93,3 %. У 81,8 % больных была достигнута полная регрессия опухоли после первой линии химиотерапии, причем данный показатель отличался в зависимости от предлеченности, составляя 64,2 % и 90 % в подгруппах с предшествующим лечением и без соответственно ( $p = 0,039$ ). У всех пациенток была диагностирована III или IV стадия заболевания. Токсичность 3–4 степени отмечена у 63,6 % пациенток, основную часть которой представляли гематологические нежелательные явления.

**Заключение.** ЗТО сверхвысокого риска лекарственной резистентности, обладая наихудшими показателями излечения, являются крайне редкой патологией даже в практике крупных экспертных центров. Для улучшения отдаленных результатов лечения данной когорты пациенток необходимо изучение новых подходов, включающих помимо химиотерапии таргетную терапию и иммунотерапию.

**Ключевые слова:** злокачественные трофобластические опухоли, хориокарцинома, сверхвысокий риск лекарственной резистентности, стабилизационная химиотерапия

## MALIGNANT TROPHOBLASTIC OF EXTREMELY HIGH RISK OF DRUG RESISTANCE: A RETROSPECTIVE ANALYSIS

**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

**Introduction.** Malignant trophoblastic tumors are rare, but highly aggressive neoplasms, associated with pregnancy. Although most patients with this nosology are successfully treated with chemotherapy, tumors of extremely high risk (FIGO score of 12 or higher) are characterized by poorer survival rates due to the high incidence of early mortality, as well as to the development of multiple drug resistance, which requires the search for the new treatment approaches.

**Objective** is to analyze the experience of treating patients with malignant trophoblastic tumors of extremely high risk of drug resistance in the Russian population.

**Materials and Methods.** A retrospective analysis of 44 patients with malignant trophoblastic tumors of extremely high risk of drug resistance who had undergone treatment at Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation for the period from 2005 to 2023 was carried out. The primary endpoint was 1-year progression-free survival. Secondary endpoints of the study were 1-year overall survival, complete tumor regression rate, toxicity and safety of the treatment. Statistical processing and analysis of the data obtained were performed using the MedCalc software.

**Results.** With a median follow-up of 60,4 months, the 1-year progression-free survival rate of extremely high — risk patients was 78,6 %, and the 1-year overall survival rate was 93,3 %. Complete tumor regression was achieved in 81,8 % of patients after the first line of chemotherapy, and this indicator differed depending on the pre-treatment, making up 64,2 % and 90 % in the subgroups with or without prior treatment, respectively ( $p = 0,039$ ). All patients were diagnosed with stage III or IV of the disease. Grade 3–4 toxicity was observed in 63,6 % of patients, the majority of which were hematological adverse events.

**Conclusion.** Malignant trophoblastic tumors of extremely high risk of drug resistance, which have the worst cure rates, are an extremely rare pathology even in the practice of large expert centers. To improve the long-term results of treatment for this cohort of patients, it is necessary to explore new approaches, including, in addition to chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy.

**Keywords:** malignant trophoblastic tumors, choriocarcinoma, extremely high risk of drug resistance, stabilization chemotherapy

### Введение

Злокачественные трофобластические опухоли (ЗТО) представляют собой редкие новообразования, составляющие не более 2 % всех злокачественных новообразований в области онкогинекологии [1]. Эти опухоли возникают из-за генетических нарушений во время беременности, что приводит к аномальному росту трофобластической ткани [2]. Частота заболеваемости составляет один-три случая на 1000 беременностей [2]. ЗТО отличаются агрессивным течением и в то же время крайне высокой чувствительностью к химиотерапии (ХТ), что делает заболевание курабельным даже при диссеминированном процессе. На основании прогностической шкалы International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) ЗТО классифицируются как опухоли «низкого» и «высокого» риска лекарственной резистентности. Показатели излечения среди пациенток низкого риска приближаются к 100 %, тогда как ЗТО высокого риска поддаются лекарственному лечению хуже, достигая частоты излечения около 85 % при пятилетней общей выживаемости (ОВ) в 75–90 % [3, 4].

Согласно классификации FIGO 2015 года пациентки высокого риска (7 и более баллов по FIGO) были разделены на две подгруппы: подгруппа высокого риска (7–11 баллов) и подгруппа сверхвысокого риска (12 и более баллов) [5, 6]. Пациентки сверхвысокого риска развития лекарственной резистентности (здесь и далее —

сверхвысокий риск) обладают худшими прогностическими факторами в сравнении с больными высокого риска — инициальный уровень бета-хорионического гонадотропина человека (бета-ХГЧ) более 100 000 мМЕ/мл, более высокая частота метастатического поражения центральной нервной системы, печени, неудовлетворительный соматический статус на момент старта лечения. Согласно данным литературы, пятилетняя ОВ пациенток с ЗТО высокого риска и метастатическим поражением печени составляет 27 %, головного мозга — 70 %, обеих данных локализаций — 10 % [7]. Тяжелое состояние пациенток перед началом лечения, связанное с крайне диссеминированным опухолевым процессом, риск развития геморрагических осложнений, высокая чувствительность опухоли к ХТ делают необходимым начинать лечение таких больных с дробного введения низких доз цитостатиков, что позволяет снизить риск развития фатальных осложнений в первые четыре недели от начала ХТ (кровотечение, инфекция, полиорганная недостаточность или синдром лизиса опухоли) [8].

На данный момент существует крайне ограниченная информация о подгруппе сверхвысокого риска из-за ее редкости (менее 10 % от всей когорты больных ЗТО) [9]. Однако не оставляет сомнений, что эти пациентки подвержены более высокому риску смерти как от прогрессирования заболевания вследствие множественной лекарственной резистентности, так и от развития

ранних осложнений, что подтверждается данными различных авторов [9,10, 11, 12]. В связи с чем требуется поиск более эффективного подхода к лечению подгруппы пациенток с ЗТО сверхвысокого риска.

В настоящей публикации продемонстрированы результаты ретроспективного анализа лечения пациенток с ЗТО сверхвысокого риска в российской популяции.

### **Материалы и методы**

В рамках исследования проведен ретроспективный анализ базы данных пациенток, получивших лечение по поводу распространенных ЗТО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России в период с января 2005 года по декабрь 2023 года. Критериями включения являлись возраст старше 18 лет, морфологически подтвержденный диагноз ЗТО сверхвысокого риска (12 и более баллов по шкале FIGO). В случае отсутствия данных о риске лекарственной резистентности в истории болезни расчет проводился согласно стандартным критериям оценки риска ВОЗ. Если выполнение морфологической верификации опухоли было сопряжено с высокими рисками осложнений или тяжесть состояния пациенток требовала начала лечения в кратчайшие сроки, диагноз выставлялся на основании клинических данных (подтвержденный факт беременности в анамнезе, высокий уровень бета-ХГЧ). Всем пациенткам проводилось обследование, включавшее: сбор анамнеза, гинекологический осмотр (при отсутствии признаков активного маточного кровотечения), выполнение электрокардиографии, определение уровня бета-ХГЧ, общий анализ крови, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза, компьютерную томографию (КТ)/рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ/КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием при наличии метастатического поражения легких.

Из анализа были исключены пациентки с гистологически подтвержденными «редкими» типами ЗТО — эпителиоидная трофобластическая опухоль и трофобластическая опухоль плацентарного ложа, а также пациентки, в истории бо-

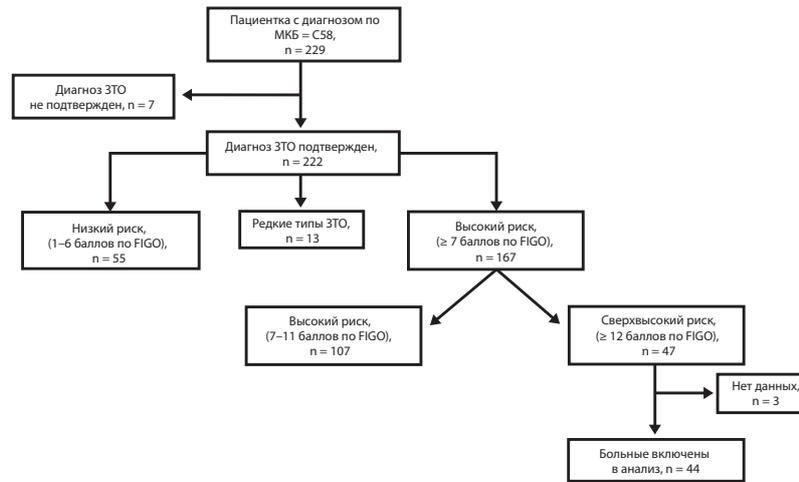
лезни которых не было достаточного количества данных для расчета группы риска по FIGO или отсутствовала информация о лечении. Все больные получали многокомпонентные режимы химиотерапии в качестве инициального лечения. Пациенткам с высоким риском ранней смерти (в течение первых четырех недель от начала лечения), химиотерапия начиналась со «стабилизационного» курса в режиме EP: этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в дни 1, 2 + цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> в дни 1, 2, повторение блоков еженедельно, суммарно 2–4. Эффективность лечения определялась динамикой уровня бета-ХГЧ, измеряемого еженедельно. Нежелательные явления (НЯ) оценены по международной шкале токсичности NCI-CTCAE v.5.0 (NCI-CTCAE — National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events). Статистическая обработка и анализ полученных данных проводились при помощи программы MedCalc.

Первичной конечной точкой исследования была одногодичная выживаемость без прогрессирования (ВБП) — время от момента начала специфического противоопухолевого лечения до прогрессирования, формирования лекарственной резистентности, либо смерти от любой причины в течение одного года. Прогрессирование определялось как рост концентрации бета-ХГЧ в плазме крови более чем через один месяц после нормализации онкомаркера. Резистентность — рост или плато бета-ХГЧ в процессе проводимой химиотерапии. Вторичными конечными точками исследования были частота достижения полной регрессии опухолевого процесса, которая определялась как нормализация концентрации бета-ХГЧ, сохраняющаяся в течение  $\geq 1$  месяца; общая выживаемость пациенток, которая определялась как время от момента начала специфического противоопухолевого лечения до смерти от любой причины или даты последнего наблюдения, а также профиль безопасности противоопухолевой терапии.

### **Результаты**

#### ***Характеристика больных***

В период с января 2005 года по декабрь 2023 года 222 пациентки с диагнозом ЗТО получили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии



**Рис. 1.** Распределение больных на группы риска с использованием прогностической шкалы FIGO

им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Больные были разделены на группы риска с использованием прогностической шкалы FIGO. После исключения из исследования пациенток низкого (1–6 баллов) и высокого риска (7–11 баллов), а также пациенток с «редкими» подтипами ЗТО, идентифицированы 44 пациентки с ЗТО сверхвысокого риска, которые соответствовали критериям включения и исключения из исследования (рис. 1).

Медиана возраста на момент начала лечения составила 33 года (диапазон 16 — 50), причем 11 (25 %) пациенток были старше 40 лет. У 33 (75 %) пациенток диагноз ЗТО был подтвержден морфологически, 11 (25 %) больным поставлен на основании клинической картины и уровня бета-ХГЧ. Медиана концентрации бета-ХГЧ в сыворотке крови на момент старта ХТ составила 124 525,5 мМЕ/мл (диапазон 16,6 — 2 794 400 мМЕ/мл). Исходом предшествующей беременности был пузырьный занос в 3 (6,8 %) случаях, аборт в 20 (45,4 %) случаях и у 16 (36,4 %) пациенток беременность завершилась родами. Среднее время от завершения беременности до старта лечения — 14,4 месяца (диапазон 0,6 — 134 мес.), данный показатель составил более 12 месяцев у 17 (38,6 %) больных и ≤ 12 месяцев у 27 (61,4 %). Больше половины пациенток не получали ранее ХТ (n = 24 (54,5 %)), тогда как в 6 (13,6 %) и 14 (31,8 %) случаях лечению по поводу сверхвысокого риска предшествовала неэффективная однокомпонентная и многокомпонентная ХТ, со-

ответственно. Согласно классификации FIGO, у всех 44 пациенток диагностирована III (n = 26 (59,1 %)) или IV (n = 18 (40,9 %)) стадии заболевания, средний балл по шкале FIGO составил 14,7 (диапазон 12–20 баллов). Кроме того, у 9 (20,5 %) больных были выявлены метастазы в печень, у 12 (27,3 %) — в головной мозг, а в 5 (11,4 %) случаях диагностировалось одномоментное поражение вышеуказанных локализаций. Подробная характеристика пациенток приведена в таблице 1.

В качестве инициального лечения по поводу сверхвысокого риска 26 (59,1 %) пациенток получили многокомпонентную ХТ в режиме ЕМА-СО, лечение 18 (40,9 %) больных начато с платиносодержащей ХТ (16 (36,4 %) — с включением цисплатина, 2 (4,6 %) — карбоплатина). Среди всей когорты ЗТО сверхвысокого риска 13 пациенткам на начальном этапе проведен «стабилизационный» курс ХТ в режиме ЕР (медиана блоков — 2 (диапазон 1–4), из которых одна больная погибла во время первого курса лечения (в связи с развитием отека ГМ на фоне множественного метастатического поражения). Применяемые режимы ХТ подробно представлены в таблице 2.

Во всей когорте медиана курсов ХТ до нормализации бета-ХГЧ 6 (диапазон 1–12). В группе, получившей режим ЕМА-СО — 6 (диапазон 3–10), а в группе платиносодержащей ХТ — 3 (диапазон 1–12). Согласно полученным данным 32 (72,7 %) пациенткам проведено от 1 до 4 консолидирующих курса ХТ (28 (63,6 %) —

Таблица 1

больных получили 3 курса, 2 (4,5 %) — 2 курса и 1 (2,3 %) — 4). В связи с развитием резистентности к лекарственному лечению 8 (18,2 %) больным не проводились консолидирующие курсы ХТ, а 1 (2,3 %) пациентке проведен только один курс.

**Эффективность терапии**

При медиане наблюдения 60,4 месяца (диапазон 0,13 — 269,9 мес.) однолетняя и двухлетняя ВБП составили по 78,6 % (рис. 2), однолетняя и двухлетняя ОВ — 93,3 % и 86,3 % соответственно (рис. 3). Медианы ВБП и ОВ не достигнуты. Кривые Каплана-Мейера представлены на рис. 2, 3.

Частота достижения полной регрессии опухолевого процесса после первой линии ХТ среди всех пациенток сверхвысокого риска составила 81,8 %. Однако у предлеченных больных данный показатель составил 64,2 %, в сравнении с 90 % в подгруппе, ранее не получавшей лечение по поводу ЗТО (p = 0,039) (табл. 3).

**Последующие линии лечения**

В исследованной когорте пациенток с ЗТО сверхвысокого риска 11 (25 %) получили вторую линию лекарственного лечения: в 3 (27,3 %) случаях отмечено прогрессирование заболевания после окончания первой линии ХТ, а у 8 (72,7 %) пациенток была зафиксирована резистентность к инициальному лечению. В качестве второй линии терапии использовались следующие режимы ХТ: ЕМА-ЕР (n = 5), ТР/ТЕ (n = 2), ЕМА-СО (n = 1), доцетаксел+оксалиплатин (n = 1); 1 пациентка получила иммунотерапию, а также в качестве второй линии в одном случае использовалась комбинация иммунотерапии с химиотерапией.

При прогрессировании ЗТО в последующих линиях пациентки получали режимы химиотерапии и иммунотерапии, не использованные ранее.

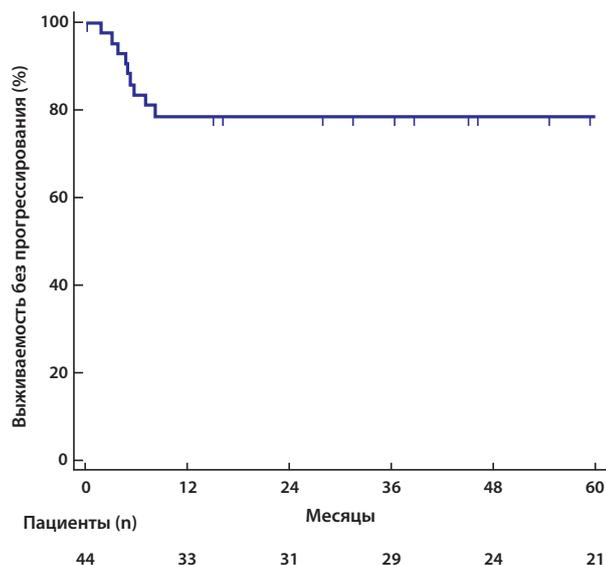
**Хирургическое лечение**

Перед началом лекарственного лечения 10 (22,7 %) пациенткам выполнено хирургическое вмешательство в объеме экстирпации матки с/без придатков, однако, в семи случаях опе-

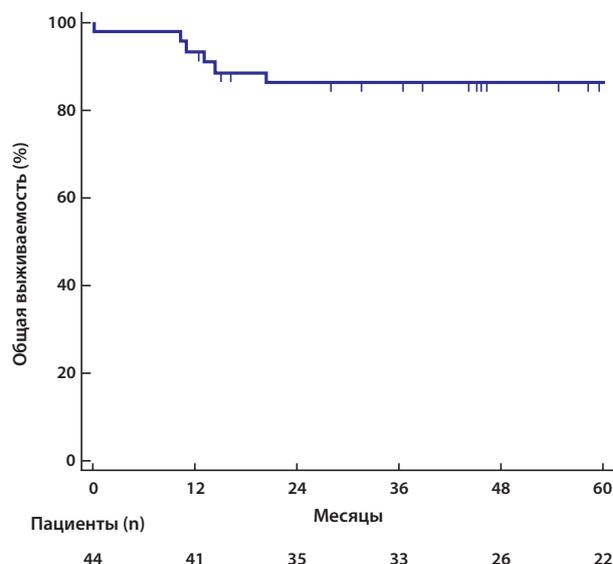
**Характеристика пациенток**

Характеристика пациенток		N = 44	%
Возраст	<40	33	75,0
	≥40	11	25,0
Стадия	I	0	0
	II	0	0
	III	26	59,1
	IV	18	40,9
Исход беременности	Пузырный занос	3	6,8
	Аборт	20	45,4
	Роды	16	36,4
	Нет достоверной информации	5	11,4
Интервал от завершения беременности до начала химиотерапии (месяцы)	<4	13	29,6
	4–7	6	13,6
	7–12	8	18,2
	>12	17	38,6
Распространенность в малом тазу	Только матка	32	72,7
	Влагалище	4	9,1
	Придатки матки	4	9,1
	Другое	4	9,1
Локализация метастазов	Легкие	42	95,5
	Почки, селезенка	6	13,6
	ЖКТ	1	2,3
	Печень, головной мозг	16	36,4
	Канцероматоз	5	11,4
	Лимфоузлы	5	11,4
	Другие	6	13,6
Количество метастазов	1–4	3	6,8
	5–8	2	4,5
	>8	39	88,6
Метастазы в печени	Да	9	20,5
	Нет	35	79,5
Метастазы в ЦНС	Да	12	27,3
	Нет	32	72,7
Предшествующая неэффективная ХТ	Нет	24	54,5
	Однокомпонентная	6	13,6
	Многокомпонентная	14	31,8
ECOG на момент начала лечения	0–1	27	61,4
	2	9	20,5
	3–4	8	18,2
Жизнеугрожающее кровотечение на старте	Да	15	34,1
	Нет	29	65,9

рация выполнена по экстренным показаниям в связи с развитием жизнеугрожающего кровотечения, у трех больных оперативное лечение было плановым. Помимо этого в связи с профузным кровотечением из матки на фоне начала ХТ и неэффективностью консервативной терапии



**Рис. 2.** Кривая Каплана-Майера по выживаемости без прогрессирования пациенток



**Рис. 3.** Кривая Каплана-Майера по общей выживаемости пациенток

3 (6,8 %) пациенткам также была проведена экстренная экстирпация матки.

В рамках комбинированного лечения 3 (6,8 %) пациенткам выполнено хирургическое лечение (2 — экстирпация матки, 1- метастазэктомия (резекция легкого)); в связи с метастатическим поражением головного мозга 3 (4,5 %) пациентки были подвержены нейрохирургическому вмешательству (2 — в плановом порядке, 1 — экстренно).

### Токсичность лечения

Токсичность была оценена у всей группы пациенток сверхвысокого риска, а так же в зависимости от режима полученной ХТ. Нежелательные явления (НЯ) 3–4-й степени наблюдались у 28 (63,6 %) больных, основным из которых являлась гематологическая токсичность, составляющая более половины всех зафиксированных НЯ. Среди 24 пациенток, у ко-

торых была отмечена нейтропения 3–4-й степени, у 7 наблюдалось осложнение в виде фебрильной нейтропении. Развитие токсичности 3–4-й степени привело к редукации доз препаратов у 11 (25 %) пациенток. Летальных исходов, связанных с проведением ХТ, не было. Подробнее токсичность представлена в таблице 4.

### Обсуждение

В нашем исследовании группа ЗТО сверхвысокого риска составила 21,2 % от всей когорты пациенток с ЗТО. При анализе данных 44 пациенток с ЗТО сверхвысокого риска лекарственной резистентности однолетняя ВБП составила 78,6 %, однолетняя ОВ — 93,3 %. Полученные данные отличаются от показателей многих зарубежных авторов. Так, в крупной работе Kong Yujia с соавторами включены 143 пациентки с ЗТО сверхвысокого риска, 130 из которых в первой линии лечения получили

Таблица 2

Режимы ХТ, применяемые в 1 линии лечения

Режимы ХТ	N = 44	%
ЕМА-СО	25	56,8
ЕМА-ЕР	8	18,2
ВЕР/ЕР/ТИР/Рt	8	18,2
Режимы с карбоплатином	2	4,5

Таблица 3

**Частота достижения полной регрессии опухоли в зависимости от предлеченности**

	Полная регрессия, n	Неполная регрессия, n	Частота	P
<b>Многокомпонентная ХТ в анамнезе</b>				
да	9	5	64,2%	0,039
нет	27	3	90%	

ХТ в режиме FAEV (флоксуридин, винкристин, дактиномицин, этопозид) [13]. Однолетняя ОВ этих пациенток составила 72,2 %. Однако стоит отметить, что китайская популяция включала большее число пациенток с метастатическим поражением печени и ЦНС, а также больных, ранее получивших многокомпонентные режимы ХТ, в сравнении с нашей когортой сверхвысокого риска.

У всех больных в нашей когорте был диагностирован метастатический опухолевый процесс (III и IV стадии), причем абсолютное большинство пациенток имели множественное поражение внутренних органов (> 8 очагов), что является независимым фактором неблагоприятного прогноза, согласно шкале FIGO.

Ранее во многих исследованиях было показано, что прогрессирование заболевания на фоне ранее проведенной комбинированной ХТ прогнозирует неблагоприятные результаты лечения [13, 14, 15, 16], что подтверждается нашими данными: полная регрессия опухоли после первой линии ХТ была достигнута в 64,2 % случаев

в группе предлеченных пациенток и 90 % — в группе, не получавшей ранее ХТ.

Помимо развития резистентности к лекарственной терапии, именно данная подгруппа пациенток подвержена риску ранней смерти (смерть, наступившая в течение первых четырех недель от начала ХТ), связанной с развитием фатальных осложнений, таких как кровотечение, инфекция, полиорганная недостаточность или синдром лизиса опухоли. В связи с этим лечение таких пациенток необходимо начинать с низких доз химиопрепаратов для постепенного уменьшения опухолевого объема перед началом полноценной терапии (так называемая «стабилизационная» химиотерапия). С. Alifrangis и соавторы в своем исследовании впервые оценили эффективность применения индукционных низких доз этопозида 100 мг/м<sup>2</sup> и цисплатина 20 мг/м<sup>2</sup> (EP в день 1–2, каждые 7 дней) до начала ЕМА/СО в когорте пациенток высокого риска с 1995 по 2010 год. В настоящее исследование включены 140 пациенток высокого риска (7 и более баллов по FIGO), которые

Таблица 4

**Токсичность лечения**

Токсичность 3–4 степени	Вся когорта, n (%)	ЕМА-СО, n	Платина, n
Фебрильная нейтропения	7 (15,9%)	1	6
Нейтропения	24 (54,5%)	13	11
Тромбоцитопения	9 (20,5%)	2	7
Анемия	22 (50%)	12	10
Тошнота/рвота	7 (11,4%)	2	5
Стоматит	6 (13,6%)	1	5
Диарея	1 (2,3%)	0	1
Тромбоз	3 (6,8%)	1	2
Нефротоксичность	4 (9,1%)	0	4
Ототоксичность	1 (2,3%)	0	1
Повышение трансаминаз	8 (18,2%)	6	2

получали ЕМА/СО в первой линии лечения. Из 140 пациенток 33 получили низкодозовую индукционную химиотерапию в вышеописанном режиме ЕР, отбор кандидатов для такого лечения был основан на клинической оценке риска ранней смерти. Использование такого подхода позволило увеличить ОВ с 86,2 % до 97,9 %, что, в первую очередь, является результатом улучшения ОВ среди пациенток высокого риска (с 85,4 % до 94,3 % ( $p = 0,013$ )).

Так, в нашем исследовании среди всей когорты ЗТО сверхвысокого риска почти трети больных (13 (29 %)) на начальном этапе потребовалось проведение «стабилизационной» ХТ в режиме ЕР. Данный подход позволил снизить количество осложнений опухолевого процесса на фоне начала лекарственного лечения и связанного с ними числа ранних смертей.

### Заключение

Учитывая редкость данной патологии, мы имеем возможность проводить исключительно

исследования ретроспективного характера для пациенток с ЗТО сверхвысокого риска лекарственной резистентности, что не позволяет делать окончательные выводы. Однако полученные нами результаты, а также данные литературы, позволяют сделать однозначное заключение о наиболее неблагоприятном прогнозе у пациенток с ЗТО и показателем FIGO  $\geq 12$  баллов по сравнению с общей когортой ЗТО. С внедрением в практику «стабилизационной» ХТ значительно улучшились результаты лечения пациенток с ЗТО, особенно в группе сверхвысокого риска. Ранее проведенное неадекватное лечение повышает риски развития лекарственной резистентности, что негативно сказывается на показателях выживаемости пациенток. Для преодоления множественной резистентности требуется изучение новых опций лекарственной терапии, использование комплексного подхода и направление больных в крупные центры, имеющие опыт в лечении данной нозологии.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Shahzadi M., Khan S. R., Tariq M., Baloch S. S., Shahid A., Moosajee M., Samon Z. Review of current literature on gestational trophoblastic neoplasia. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2023 Nov 27;35(1):37. doi: 10.1186/s43046-023-00195-y.
2. Seckl M. J., Sebire N. J., Fisher R. A., Golfier F., Massuger L., Sessa C. ESMO Guidelines Working Group. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi39-50. doi: 10.1093/annonc/mdt345.
3. DuBeshter B., Berkowitz R. S., Goldstein D. P., Cramer D. W., Bernstein M. R. 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.
4. 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.
5. Crawford R. A., Newlands E., Rustin G. J., et al. Gestational trophoblastic disease with liver metastases: the Charing Cross experience. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Jan;104(1):105-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.1997.tb10659.x.
6. 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. doi: 10.1002/ijgo.12615.
7. Lurain J. R., Schink J. C. Importance of salvage therapy in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med.* 2012 May-Jun;57(5-6):219-24.
8. 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.
9. Elias K. M., Berkowitz R. S., Horowitz N. S. Ultra High-risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2024 Dec;38(6):1259-1264. doi: 10.1016/j.hoc.2024.08.015.
10. Bolze P. A., Riedl C., Massardier J., Lotz J. P., et al. Mortality rate of gestational trophoblastic neoplasia with a FIGO score of  $\geq 13$ . *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Mar;214(3):390.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.083.
11. Management of "Ultra-High Risk" Gestational Trophoblastic Neoplasia at a Tertiary Center in India. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2020; 41(03): 345-350. doi:10.4103/ijmpo.ijmpo\_235\_18

12. Hassan A. R., Itsura P. M., Rosen B. P., et al. Mortality factors in high and ultra-high-risk gestational trophoblastic neoplasia at moi teaching & referral hospital: A decade-long observation in kenya. *Gynecol Oncol Rep.* 2024 Apr 16;53:101392. doi:10.1016/j.gore.2024.101392.
13. 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.
14. Seckl M. J., Sebire N. J., Berkowitz R. S. Gestational trophoblastic disease. *Lancet.* 2010 Aug 28;376(9742):717–29. doi: 10.1016/S0140–6736(10)60280–2.
15. McNeish I. A., Strickland S., Holden L., et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol.* 2002 Apr 1;20(7):1838–44. doi: 10.1200/JCO.2002.07.166.
16. Mitchell H., Bagshawe K. D., Newlands E. S., et al. Importance of accurate human chorionic gonadotropin measurement in the treatment of gestational trophoblast disease and testicular cancer. *J Reprod Med.* 2006 Nov;51(11):868–70. PMID: 17165431.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

*Царева Анастасия Сергеевна*, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: tsarevaas1997@gmail.com, ORCID: 0000–0002–0635–9343

*Tsareva Anastassiya S.*, M. D., Oncologist of the Department of Anti-Tumor Drug Therapy № 4 of the Division of Drug Therapy of Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of Russian Academy of Sciences and Russian Academy of Medical Sciences N. N. Trapeznikov of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: tsarevaas1997@gmail.com, ORCID: 0000–0002–0635–9343

*Израэлян Эдгар Рудикович*, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: e.israelyan@yandex.ru, ORCID: 0000–0002–6666–549X

*Israelyan Edgar R.*, M. D., Oncologist of the Department of Anti-Tumor Drug Therapy № 4 of the Division of Drug Therapy of Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of Russian Academy of Sciences and Russian Academy of Medical Sciences N. N. Trapeznikov of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: e.israelyan@yandex.ru, ORCID: 0000–0002–6666–549X

*Румянцев Алексей Александрович*, кандидат медицинских наук, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: alexeymma@gmail.com, ORCID: 0000–0003–4443–9974

*Rumyantsev Alexey A.*, M. D., Ph.D. in medical Sciences, Head of the Department of Anti-Tumor Drug Therapy № 4 of the Division of Drug Therapy of Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of Russian Academy of Sciences and Russian Academy of Medical Sciences N. N. Trapeznikov of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: alexeymma@gmail.com, ORCID: 0000–0003–4443–9974