

Современные подходы к диагностике злокачественных трофобластических опухолей

С.Н. Мамедли✉, М.А. Чекалова, Л.А. Мещерякова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

К злокачественным трофобластическим опухолям (ТО) относят инвазивный и метастатический пузырный занос, хориокарциному, ТО плацентарного ложа и эпителиоидную ТО. Встречаются редко, преимущественно у женщин репродуктивного возраста, а главное – всегда ассоциированы с беременностью. К настоящему времени в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» накоплен большой и уникальный опыт современной диагностики и лечения больных с различными формами злокачественных ТО. Обязательным этапом обследования является ультразвуковая диагностика органов малого таза. Кроме того, выполнение ультразвукового исследования в период лечения наряду с мониторингом уровня хорионического гонадотропина позволяет оценить эффективность лечения, диагностировать резистентность опухоли и констатировать наступление ремиссии.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, трофобластическая болезнь, трофобластические опухоли

Для цитирования: Мамедли С.Н., Чекалова М.А., Мещерякова Л.А. Современные подходы к диагностике злокачественных трофобластических опухолей. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 345–348. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200478

REVIEW

Modern approaches to the diagnosis of malignant trophoblastic tumors

Siusan N. Mamedli✉, Marina A. Chekalova, Liudmila A. Meshcheriakova

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Malignant trophoblastic tumors (TO) include invasive and metastatic cystic drift, choriocarcinoma, TO of the placental bed, and epithelioid TO. They are rare, mainly in women of reproductive age, and most importantly, they are always associated with pregnancy. To date, the Blokhin National Medical Research Center of Oncology has accumulated a large and unique experience of modern diagnostics and treatment of patients with various forms of malignant TO. An obligatory stage of the examination is ultrasound diagnostics of the pelvic organs. In addition, performing an ultrasound examination during the treatment period, along with monitoring the level of chorionic gonadotropin, makes it possible to assess the effectiveness of treatment, diagnose tumor resistance and ascertain the onset of remission.

Keywords: ultrasound diagnostics, trophoblastic disease, trophoblastic tumors

For citation: Mamedli SN, Chekalova MA, Meshcheriakova LA. Modern approaches to the diagnosis of malignant trophoblastic tumors. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 345–348. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200478

Введение

Понятие «трофобластическая болезнь» (ТБ) обобщает несколько связанных между собой патологических состояний трофобласта и включает в себя доброкачественные и злокачественные формы.

В соответствии с гистологической классификацией опухолей тела матки Всемирной организации здравоохранения от 2003 г. [1] к гестационной ТБ относятся следующие новообразования:

- хориокарцинома – ХК (9100/3);
- трофобластическая опухоль (ТО) плацентарного ложа – ТОПЛ (9104/1);
- эпителиоидная ТО – ЭТО (9105/3);
- пузырный занос – ПЗ (9100/0):
 - полный – ППЗ (9100/0);
 - частичный – ЧПЗ (9103/0);

- инвазивный – ИПЗ (9100/1);
- метастатический (9100/1).

К злокачественным ТО (ЗТО) относят ИПЗ и метастатический ПЗ, ХК, ТОПЛ и ЭТО.

Гистогенетически все эти заболевания схожи и возникают из патологически измененного трофобласта, сопровождаются патологическими изменениями ткани хориона, плаценты и плацентарного ложа [2].

Термин ТО (трофобластическая неоплазия – ТН) объединяет 2 различных биологических процесса: персистенция в организме матери элементов плацентарного трофобласта после завершения беременности (феномен, наиболее часто встречающийся после ЧПЗ или ППЗ) и трофобластическая малигнизация (ХК, опухоль плацентарного ложа и ЭТО), которые ассоциируются с любым исходом беременности.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Мамедли Сюзан Нариман кызы – аспирант, врач ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: msyusan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5661-2589

Чекалова Марина Альбертовна – д-р мед. наук, проф., отд-ние ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ch2me@yandex.ru

Мещерякова Людмила Александровна – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: 2010am@mail.ru

✉ Siusan N. Mamedli – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: msyusan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5661-2589

Marina A. Chekalova – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ch2me@yandex.ru

Liudmila A. Meshcheriakova – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: 2010am@mail.ru

ТО занимают особое место среди онкологических заболеваний. Встречаются редко (всего около 1–1,5% среди всей онкогинекологической патологии), преимущественно у женщин репродуктивного возраста, а главное – всегда ассоциированы с беременностью.

В различных регионах мира заболеваемость ТБ значительно отличается. Некоторые расхождения в данных о заболеваемости ТБ связаны с различием между популяционными и госпитальными исследованиями. В странах Азии ТБ развивается чаще, чем в Северной Америке или Европе, из-за разницы в распространенности заболевания, из-за недоступности обзора основной патологии. Так, в Индонезии частота ТБ составляет 11,5 на 1 тыс. родов, в то время как в Америке – 1 на 1 тыс. родов [3–5]. За последние 30 лет составляет в странах Европы в среднем 0,6–1,1:1 тыс. беременностей. Другие развитые страны также сообщают о подобных данных [6].

ППЗ является наиболее часто встречаемой доброкачественной формой ТБ, ЧПЗ развивается в 10 раз реже [7].

По данным регистра префектуры Канагава, в Японии заболеваемость ТБ составляет 3,22 случая на 1 тыс. родов, ППЗ – 1,67, ЧПЗ – 1,20, ИПЗ – 0,07, ХК – 0,06 и персистирующей ТО – 0,02 случая на 1 тыс. родов [4].

В исследовании S. Ngan и соавт. показано, что ТОПЛ является самым редким подтипом ТБ с частотой примерно 1–5 на 100 тыс. беременностей, что составляет примерно 0,2% всех случаев и представлено в популяционных исследованиях [8–10]. По данным T. Ajithkumar и соавт. (2003 г.), опухоли плацентарного ложа составляют 0,4–2,0% от всех ТО [11], поэтому редкость этой группы онкологических заболеваний затрудняет изучение и статистическую обработку данных.

Аналогичные трудности существуют при изучении ЭТО, являющейся чрезвычайно редким подтипом ТН, на которую приходится только 1,0–2,0% всех случаев ЗТО [12, 13]. По данным Французского справочного центра по ТБ, в период с 2000 по 2011 г. зарегистрированы 2989 пациенток, из них 22 пациентки с редкими формами: ТОПЛ (15 пациенток) и ЭТО (7 пациенток), что составляет 0,7% ТБ [14].

Одной из важных особенностей ЗТО считается тот факт, что эти новообразования в настоящее время являются одними из самых излечимых среди всех солидных опухолей, при этом уровень излечения составляет более 90% даже при наличии диссеминированного процесса [15–17].

Современные возможности ранней диагностики, разработанные высокоэффективные режимы химиотерапии, четкий алгоритм лечения позволяют свести риск смерти от ЗТО практически к нулю: общая выживаемость больных с ЗТО достигает 98% [18].

Лечение больных с ЗТО рекомендовано проводить в специализированной клинике, располагающей всеми современными возможностями диагностики, а главное – опытом успешного лечения таких больных [19–27]. Лечение всегда начинается стандартной химиотерапией 1-й линии, режим которой определяется группой риска возникновения резистентности опухоли по шкале FIGO (2000 г.). При развитии лекарственной резистентности опухоли у большинства больных удается достичь полной ремиссии только с помощью химиотерапии 2-й линии [7].

Лечение больных при возникновении резистентности опухоли является сложной и до конца не решенной проблемой, особенно для пациенток с высоким риском [28–30].

Резистентность первичной опухоли или солитарных метастазов к стандартной химиотерапии является основным показанием к хирургическому лечению.

Показатели выживаемости, прогноз заболевания зависят от различных факторов, но в первую очередь – от адекватности планирования лечения, чему способствует своевременная и качественная диагностика.

Методы диагностики ТБ

Изучение жалоб больной, гинекологического и акушерского анамнеза необходимо для правильной постановки диагноза. Первичное обследование больных с ТО включает: определение сыровоточного уровня хорионического гонадотропина (ХГ), гинекологический осмотр, ультразвуковую (УЗ) томографию органов малого таза, рентгенологическое исследова-

ние легких. В случае выявления высокого уровня ХГ при отсутствии визуализируемой опухоли пациентке следует выполнить КТ легких [31].

ЗТО – единственная злокачественная опухоль, не требующая обязательной морфологической верификации для планирования лечения. Но следует заметить, что роль морфологического исследования возрастает при изучении удаленных метастазов опухоли [32]. Вместе с тем гистологическая форма ТО в ряде случаев может иметь важное прогностическое значение и определяет тактику лечения пациентки, поскольку для одних морфологических вариантов основным методом лечения является химиотерапия, а для других, например, редких форм ТН – операция.

Ведущим диагностическим тестом при всех формах ТБ является определение сыровоточного уровня β -субъединицы ХГ [33].

Наличие у больной репродуктивного возраста нарушений менструального цикла, ациклических кровотечений и беременности в анамнезе всегда требует исключения ТБ путем определения уровня ХГ в сыровотке крови.

В норме ХГ образуется в синцитиотрофобластических клетках плаценты, что обуславливает высокий уровень гормона у беременных. Любое повышение уровня ХГ, не связанное с развивающейся беременностью, подозрительно в отношении ТО.

Диагностическая чувствительность ХГ при ТБ близка к 100% [7].

Повышенный уровень ХГ через 8 нед после эвакуации ПЗ может свидетельствовать о развитии ЗТО, что требует обязательного повторного обследования больной (гинекологический осмотр, УЗ-исследование – УЗИ органов малого таза и рентгенограмма легких).

Критерием диагноза трофобластических новообразований после ПЗ (FIGO, 2000) [34] является увеличение уровня β -ХГ человека (β -ХГЧ) в сыровотке в 3 последовательных исследованиях в течение 2 нед (1, 7, 14-й дни) и через 6 мес и более после удаления ПЗ. В норме уровень β -ХГЧ нормализуется через 4–8 нед после операции. Если повышенный уровень β -ХГЧ сохраняется в течение 8 нед, это может свидетельствовать о развитии ЗТО, что требует обязательного повторного обследования больной и принятия решения о терапии.

Уровень β -ХГЧ более 100 тыс. мМЕ/мл чаще встречается при ИПЗ и ХК [35]. Концентрация ХГ в сыровотке крови коррелирует с массой опухоли. В соответствии с прогностической шкалой WHO-FIGO сыровоточный уровень β -ХГЧ при ЗТО, преимущественно ХК и ИПЗ, менее 1 тыс. мМЕ/мл соответствует хорошему прогнозу, а 100 тыс. мМЕ/мл и более – неблагоприятному.

ТОПЛ характеризуется умеренной секрецией β -ХГЧ даже при распространенном процессе, но при этом значительной экспрессией плацентарного лактогена – полипептидного гормона, вырабатываемого плацентой [36]. Это соотношение лежит в основе дифференциальной диагностики. Однако самым информативным в данном случае является иммуногистохимическое исследование по определению плацентарного лактогена в ткани опухоли [37, 38].

Уровень β -ХГЧ в сыровотке крови обычно повышен в нижнем диапазоне (<2500 мМЕ/мл) при ЭТО в отличие от ХК [39].

Обязательным этапом обследования является УЗ-диагностика органов малого таза [40]. УЗИ и доплерография отличаются информативностью, надежностью, простотой использования, отсутствием инвазивности и широкими возможностями неоднократного применения для динамического наблюдения за течением заболевания в процессе противоопухолевой терапии и при дальнейшем наблюдении за больной [41].

Основная роль УЗ-метода заключается в выявлении инвазивных форм ТБ на доклиническом этапе. При этом эхография дает возможность не только уточнить клинический диагноз, обнаружив ТН, но и определить особенности сосудистого русла матки, локализацию, размеры, структуру опухолевого узла, глубину поражения стенки матки, риск перфорации органа, уточнить особенности кровотока, оценить состояние придатков, органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Кроме того, выполнение УЗИ в период лечения наряду с мониторингом уровня ХГ позволяет оценить эффективность

лечения, диагностировать резистентность опухоли и констатировать наступление ремиссии. При эффективности проводимого лечения размеры узлов прогрессивно уменьшаются после каждого курса лечения, их структура становится более плотной и гиперэхогенной. Далее на месте бывшей опухоли либо формируется рубец, либо остаются варикозно расширенные сосуды, либо перестают определяться какие-либо изменения ткани миометрия.

Первостепенной задачей для онкогинекологов является раннее выявление ЗТО.

Не менее важным остается проведение дифференциальной диагностики ЗТО с другими патологическими состояниями внутренних гениталий, ассоциированными с беременностью. Особенно это важно у женщин в послеродовом периоде, характеризующемся высокой частотой диагностических ошибок. Кроме того, высокая частота диагностических, а затем и тактических ошибок характерна при нарушениях менструального цикла у женщин после аборта, эктопической беременности [42].

В настоящее время описаны 2 семиотических варианта УЗ-изображения ЗТО: с солидной и смешанной кистозно-солидной (лакунарной) структурой [2].

ИПЗ – опухоль или опухолеподобный процесс, характеризующийся гиперплазией трофобласта с инвазией в миометрий [43].

По данным Т. Ng и соавт. (2003 г.), у большинства пациенток ИПЗ обычно развивается менее чем через 6 мес после эвакуации ПЗ, но это не исключает развития болезни в более поздние сроки [44].

Характерными признаками ИПЗ являются локальное расположение опухоли, инвазивный рост и реже – метастазирование (20–40%) [7].

По данным Ю.С. Мартусовой и соавт. на основе 10 наблюдений, УЗ-картина ИПЗ обусловлена скоплением патологически расширенных, измененных сосудов и интерстициальным очагом в миометрии со смешанной кистозно-солидной структурой, без отчетливых границ [45].

ИПЗ обладает высокой чувствительностью к химиотерапии и при правильном лечении характеризуется благоприятным исходом.

Трофобластическая ХК – злокачественная опухоль, возникающая из эпителия трофобласта, с элементами как синцитио-, так и цитотрофобласта [7]. Характеризуется высокой злокачественностью, быстрым ростом и гематогенным метастазированием, а также высокой чувствительностью к химиотерапии.

ХК чаще располагается в теле матки (в зоне, предшествующей имплантации эмбриона), где может иметь субмукозную (83%), интрамуральную (5,6%) или субсерозную (7%) локализацию. При внематочной форме очаги ХК могут выявляться в яичниках и маточных трубах (1–4%), головном мозге, легких, влагалище (17%). Первичная опухоль быстро увеличивается в размерах, способна к глубокой инвазии в стенки матки с последующим ее разрушением и высокой частотой метастазов [45–47]. В результате быстрого гематогенного метастазирования наиболее часто поражаются легкие – в 70–80%, влагалище – 30–34%, головной мозг – 10–13%, ЖКТ – 4–5%, почки – 4–5%, печень – 10–11%, параметрий – в 6% случаев [48–50].

Как показывает исследование М.А. Чекаловой (1998 г.) с участием 8 пациенток, для наблюдений с гистологическим диагнозом трофобластической ХК наиболее характерно наличие в стенке матки узла солидного строения, преимущественно гиперизоэхогенной структуры. Структура узла, как правило, аваскулярна, а по периферии его определяются расширенные патологические опухолевые сосуды в виде гипозоногенного ободка [2].

По данным С. Venson и соавт. (2000 г.), включающим 5 пациенток, ХК чаще незначительно деформирует контур стенки матки, реже может быть полиповидной и пролабировать в полость матки [51].

ХК высокочувствительна к химиотерапии, что позволяет достичь излечения в более чем 90% наблюдений. Однако отдаленные результаты лечения у больных с диссеминированными формами ХК и поздней диагностикой не всегда остаются удовлетворительными [46, 50].

ТОПЛ – редкая опухоль, возникающая на плацентарной части трофобласта и состоящая главным образом из клеток синцитиотрофобласта [32].

ТОПЛ чаще диагностируется у женщин, находящихся в репродуктивном периоде и наиболее социально активном возрасте – от 31 до 33 лет, что делает проблему диагностики и лечения этой патологии особенно актуальной [52].

Ю.С. Мартусова и соавт. (2014 г.) в своем исследовании (7 пациенток) показали, что УЗ-картина при ТОПЛ по многим параметрам идентична ТХК, но гораздо чаще опухоль локализуется непосредственно в полости матки, деформируя и пролабирывая ее [32].

От других видов ТО, в частности ХК, опухоль плацентарного ложа отличаются менее выраженные некротические и геморрагические изменения [53].

Y. Zhou и соавт. (2013 г.) в своих исследованиях, включающих 11 пациенток, описывают 3 различных варианта эхографического изображения опухоли плацентарного ложа: неоднородный солидный узел в полости матки; неоднородный солидный узел в стенке матки, а также образование преимущественно кистозной структуры в миометрии (лакунарный тип) [54]. Кровоток в опухоли, по данным зарубежных авторов, может варьировать от слабо выраженного до весьма интенсивного [37, 54, 55].

S. Allen и соавт. (2006 г.) в своем обзоре приводят данные о 2 формах ТОПЛ: гипо- и гиперваскулярной. Как следует из названия, 1-й тип не связан с выраженной васкуляризацией на доплерографии [40].

В исследовании D. Нуман и соавт. (2013 г.), включающем 17 пациенток, в случаях морфологически верифицированной ТОПЛ оптимальным методом лечения является хирургический [56], при метастатическом поражении показана химиотерапия для высокого риска резистентности опухоли.

Л.А. Мещерякова (2014 г.), описала 8 наблюдений с подтвержденным диагнозом ТОПЛ. При этом отметила, что для данной опухоли характерно непредсказуемое клиническое течение: в 90% либо регрессирует, либо поддается лечению, в 10% наблюдений метастазирует и слабо чувствительна к стандартной химиотерапии [7].

В 1995 г. докторами I. Shih и R. Kurman ЭТО впервые признана как характерный и редкий подтип ТБ, а затем включена в классификацию Всемирной организации здравоохранения в 2003 г. Большинство случаев наблюдается у женщин репродуктивного возраста, но может встречаться также у женщин в постменопаузе. Средний латентный период между предшествующей беременностью и первоначальной диагностикой ЭТО составляет 6,2 года (от 1 до 18 лет) [57].

По данным I. Shih и соавт., как иммуногистохимические, так и морфологические исследования показали, что ЭТО в основном состоит из промежуточных трофобластических клеток хорионического типа [57].

В работах Y. Zhu и соавт. (2017 г.), включающих 22 пациенток, отмечается развитие ЭТО из шейки матки или нижнего сегмента матки примерно в 50% после предыдущей беременности, сопровождающееся вагинальным кровотечением [58].

ЭТО по УЗ-данным визуально имеет сходство с ТОПЛ, с гиперэхогенной неоднородной, «пятнистой» структурой, четкими контурами, патологический кровоток регистрируется при цветовом доплеровском картировании преимущественно в периферических отделах опухоли, аваскулярные гипозоногенные участки при этом соответствуют обширным зонам некроза, характерным для морфологической картины этих неоплазий [59].

УЗ-картина при ЭТО характеризуется, как показывают J. Qin и соавт. (2014 г.) в своем исследовании с участием 12 пациенток, преимущественно наличием солитарного узла округлой формы с четкими контурами, который локализуется чаще в области дна матки, перешейке или слизистой цервикального канала и может ошибочно приниматься за рак шейки матки [60].

Y. Zhu и соавт. (2017 г.) также в своем обзоре описывают наличие доплеровского сигнала вокруг опухоли, а не в структуре ЭТО, что, по их мнению, не встречается при ХК и ИПЗ [58].

S. Allen и соавт. (2006 г.) описывают УЗ-картину при ЭТО как хорошо ограниченную опухоль, окруженную гипозоногенным ободком, расширяющуюся экспансивным образом и глубоко проникающую в шейку матки или миометрий [40].

Сравнивая результаты УЗИ у пациенток с ЭТО и пациенток с ТОПЛ, ИПЗ и ХК, J. Qin и соавт. (2014 г.) не нашли разницу в максимальном диаметре или гемодинамике поражений мат-

ки. Однако они идентифицировали хорошо визуализируемую границу с гипозоногенным ободком во всех случаях ЭТО ($n=12$) по сравнению только с 1-м из 21 случая ТОПЛ и в 1-м из 16 случаев ИПЗ и ХК. Кроме того, они идентифицировали периферическую васкуляризацию при цветовом доплеровском картировании у пациенток с ЭТО. Эти УЗ-данные согласованы с экспансивной картиной роста и сосудистой морфологией, обычно наблюдаемой при ЭТО [60].

К особенностям ЭТО можно отнести обнаружение экстрагенитальных опухолевых очагов при отсутствии какой-либо патологии в матке (возможны метастазы в головном мозге, легких, клетчатке малого таза).

Заключение

Таким образом, имеющийся в настоящее время в отечественной и зарубежной специальной литературе опыт свиде-

тельствует об успехах в диагностике и лечении ЭТО. Вместе с тем редкость данных новообразований, непредсказуемость клинического течения в отдельных случаях, сложность дифференциальной диагностики и лечения редких морфологических вариантов являются основанием для дальнейшего изучения этой патологии.

К настоящему времени в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» накоплен большой уникальный опыт современной диагностики и лечения больных с различными формами ЭТО. Разработка УЗ-семиотики ТО в зависимости от морфологического варианта может быть полезна для адекватного планирования лечения этих больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Genest DR, Berkowitz R, Fisher RA, et al. Gestational trophoblastic disease. In: WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Eds FA Tavassoli, P Devilee. Lyon: IARC Press, 2003; p. 250-4.
- Чекалова М.А. Ультразвуковая диагностика злокачественных опухолей тела матки. Дис. ... д-ра мед. наук, М., 1998 (Chekalova MA. Ultrasound diagnostics of malignant tumors of the uterine body. Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 1998 (in Russian)).
- Redline RW, Abdul-Karim F. Pathology of gestational trophoblastic disease. *J Semin Oncol*. 1995;22(2):95-106.
- Bracken MB. Incidence and aetiology of hydatidiform mole: an epidemiological review. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987;94:1123-35.
- Palmer JR. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med*. 1994;39:155-62.
- Jeffers MD, O'Dwyer P, Curran B, et al. Partial hydatidiform mole: a common but underdiagnosed condition. A 3-year retrospective clinicopathological and DNA flow cytometric analysis. *Int J Gynecol Pathol*. 1993;12:315-23.
- Мещерякова Л.А. Трофобластическая болезнь. *Опухоль женской репродуктивной системы*. 2014;4 [Meshcheriakova LA. Trophoblastic disease. *Tumors of the female reproductive system*. 2014;4 (in Russian)].
- Ngan S, Seckl MJ. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. *Curr Opin Oncol*. 2007;19:486-91.
- Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, et al. Prognostic markers and longterm outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet*. 2009;374:48-55.
- Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010;376:717-29.
- Ajithkumar TV, Abraham EK, Rejishkumar R, Minimole AL. Placental site trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol Surv*. 2003;58(7):484-8.
- Lybol C, Thomas CM, Bulten J, et al. Increase in the incidence of gestational trophoblastic disease in The Netherlands. *Gynecol Oncol*. 2011;121:334-8.
- Li J, Shi Y, Wan X, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: a clinicopathological and immunohistochemical study of seven cases. *Med Oncol*. 2011;28:294-9.
- de la Jolinerie JB, Khomsi F, Fadhlouai A, et al. Placental site trophoblastic tumor: a case report and review of the literature. *Front Surg*. 2014;1:31.
- Gestational trophoblastic disease. Eds BW Hancock, MJ Seckl, RS Berkowitz, LA Cole. 3rd ed. London, UK: International Society for the Study of Trophoblastic Diseases, 2009.
- Soper JT. Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol*. 2006;108:176-87.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 2009;112:654-62.
- Wang J, Short D, Sebire NJ, et al. Salvage chemotherapy of relapsed or high risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE). *Ann Oncol*. 2008;19(9):1578-83.
- Bagshawe KD. Treatment of high-risk choriocarcinoma. *J Reprod Med*. 1984;29(11):813-20.
- Aifantis 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;31(2):280-6.
- Bolis G, Bonazzi C, Landoni F, et al. EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor (GTT). *Gynecol Oncol*. 1988;31(3):439-44.
- Bower M, Newlands ES, Holden L, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumor: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2636-43.
- McNeish IA, Strindand 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;20(7):1838-44.
- 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.
- Lurain JR, Nejad B, John I. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2005;97(2):618-23.
- Lybol C, Thomas CM, Blanken EA, et al. Comparing cisplatin-based combination chemotherapy with EMA/CO chemotherapy for the treatment of high risk gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Cancer*. 2013;49(4):860-7.
- Lybol C, Westerdijk K, Sweep FC, et al. Human chorionic gonadotropin (hCG) regression nomograms for patients with highrisk gestational trophoblastic neoplasia treated with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine) chemotherapy. *Ann Oncol*. 2012;23(11):2903-6.
- Alazzam M, Tidy J, Osborne R, et al. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD008891.
- Мещерякова Л.А., Козаченко В.П., Чекалова М.А., и др. Трофобластическая болезнь: ошибки в диагностике и прогноз. *Акушерство и гинекология*. 2004;4:50-5 [Meshcheriakova LA, Kozachenko VP, Chekalova MA, et al. Trophoblastic disease: mistakes in diagnosis and prognosis. *Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2005* (in Russian)].
- Newlands ES, Bower M, Holden L, et al. Management of resistant gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med Obstet Gynecol*. 1998;43(2):111-8.
- Мещерякова Л.А. Злокачественные трофобластические опухоли: современная диагностика, лечение и прогноз. Дис. ... д-ра мед. наук, М., 2005 [Meshcheriakova LA. Zlokachestvennyye trofoblasticheskie opukholi: sovremennaya diagnostika, lechenie i prognoz. Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2005 (in Russian)].
- Мартусова Ю.С., Чекалова М.А., Мещерякова Л.А., Мороз Е.А. Опыт ультразвуковой диагностики трофобластической опухоли плацентарного ложа. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2014;4:42 [Martusova YuS, Chekalova MA, Meshcheriakova LA, Moroz EA. Opyt ultrazvukovoi diagnostiki trofoblasticheskoj opukholi platsentarnogo lozha. *Ultrazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2014;4:42 (in Russian)].
- Tse KY, Ngan HYS. Gestational trophoblastic disease. Best Practice & research. *Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2012;26(3):357-70.
- Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers FIGO Committee on Gynecological Oncology. *Int J Gynecol Obstet*. 2000;70(2):209-62.
- Gromis J, Leeb C-H, Beltre M, et al. Cesarean section scar choriocarcinoma, an unusual entity with ultrasound, MRI and pathologic correlation. *Clin Imaging*. 2019;53:43-8.
- Мещерякова Л.А. Трофобластическая болезнь (клиническая лекция). *Онкогинекология*. 2013;4:10-9 [Meshcheriakova LA. Trofoblasticheskaia bolezni (klinicheskaia leksiia). *Onkoginekologiya*. 2013;4:10-9 (in Russian)].
- Huang F, Zheng W, Liang Q, Yin T. Diagnosis and treatment of placental site trophoblastic tumor. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(7):1448-51.
- 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;39(2):572-7.
- Shih IM, Kurman RJ. The pathology of intermediate trophoblastic tumours and tumour like lesions. *Int J Gynecol Pathol*. 2001;20:31-47.
- Allen SD, Lim AK, Seckl MJ, et al. Radiology of gestational trophoblastic neoplasia. *Clin Radiol*. 2006;61:301-13.
- Толокнов Б.О., Славина Е.Г., Кадагидзе З.Г., и др. Иммунный статус у пациенток с трофобластической болезнью. *Опухоль женской репродуктивной системы*. 2009;1-2 [Toloknov BO, Slavina EG, Kadagidze ZG, et al. Immunny status u patsientok s trofoblasticheskoj bolezniu. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoy sistemy*. 2009;1-2 (in Russian)].
- Гасанбекова З.А. Ошибки в диагностике и лечении злокачественных трофобластических опухолей. Дис. ... канд. мед. наук, М., 2019 [Gasanbekova ZA. Oshibki v diagnostike i lechenii zlokachestvennykh trofoblasticheskiikh opukholi. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2019 (in Russian)].
- Мещерякова Л.А. Стандартное лечение трофобластической болезни. *Практ. онкология*. 2008;9(3):160-70 [Meshcheriakova LA. Standartnoe lechenie trofoblasticheskoj bolezni. *Prakt. onkologiya*. 2008;9(3):160-70 (in Russian)].
- Ng YF, Wong LC. Diagnosis and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2003;17:893-903. DOI:10.1016/S1521-6934(03)00098-1
- Мартусова Ю.С., Чекалова М.А., Мещерякова Л.А., и др. Ультразвуковая картина инвазивного пузырного заноса. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2014;8(1):20-5 [Martusova YuS, Chekalova MA, Meshcheriakova LA, et al. Ultrazvukovaya kartina invazivnogo puzyrnogo zanosa. *Diagnosticheskaya i intervensionnaya radiologiya*. 2014;8(1):20-5 (in Russian)].
- Гасанбекова З.А., Алиев С.А. К вопросу о лечении трофобластической болезни. *Проблемы репродукции*. 2013;1:33-4 [Gasanbekova ZA, Aliev SA. K voprosu o lechenii trofoblasticheskoj bolezni. *Problemy reprodukcii*. 2013;1:33-4 (in Russian)].
- Гриневич Ю.А., Юргина Л.Г. Корреляционные связи эндокринной функции тимуса и других желез внутренней секреции на этапах развития хориокарциномы матки. *Вопр. онкологии*. 2001;47(2):209-13 [Grinevich YuA, Yurgina LG. Korrelatsionnyye svyazi endokrinnoy funktsii timusa i drugih zhelez vnutrennei sekrecii na etapakh razvitiya khoriokartsinomy матки. *Vopr. onkologii*. 2001;47(2):209-13 (in Russian)].
- Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Management of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia: FIGO stages 2-4: risk factor score > or = 7. *Int J Gynecol Med*. 2010;55(5):199-207.
- Исамухомедова М.А., Мамеделиева Я.С., Атаева С., Кошкина Т.А. Возможности эхографии в диагностике и мониторинге злокачественных форм трофобластической болезни, таких как инвазивный пузырный занос и хориокарцинома. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2006;5:45-9 [Isamukhomedova MA, Mamedeliyeva YaS, Ataeva S, Koshkina TA. Vozmozhnosti ekhografi v diagnostike i monitoringe zlokachestvennykh form trofoblasticheskoj bolezni, takikh kak invazivnyy puzyrnyy zanos i khoriokartsinoma. *Ultrazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2006;5:45-9 (in Russian)].
- Чернышова А.Л. Хориокарцинома матки. *Сиб. онкол. журн*. 2003;3:35-6 [Chernyshova AL. Khoriokartsinoma матки. *Sib. onkol. zhurn*. 2003;3:35-6 (in Russian)].
- Benson CB, Genest DR, Bernstein MR, et al. Sonographic appearance of first trimester complete hydatidiform moles. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000.
- Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: Epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:531-9.
- Morgan JM, Lurain JR. Gestational trophoblastic neoplasia: an update. *Curr Opin Reprod*. 2008;10(6):497-504.
- Zhou Y, Lu H, Yu C, et al. Sonographic characteristics of placental site trophoblastic tumor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(6):679-84.
- Betel C, Atri M, Areson A.M, et al. Sonographic diagnosis of gestational trophoblastic disease and comparison with retained products of conception. *J Ultrasound Med*. 2006;25(8):985-93.
- Hyman DM, Bakios L, Gualtiere G, et al. Placental site trophoblastic tumour: Analysis of presentation, treatment, and outcome. *Gynecol Oncol*. 2013;129:58-62.
- Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:1393-403.
- Zhu Y, Zhang GH, Zhang RB, et al. Sonographic image of cervix epithelioid trophoblastic tumor coexisting with mucinous adenocarcinoma in a postmenopausal woman: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(38).
- Чекалова М.А., Мещерякова Л.А. Эпителиоидная трофобластическая опухоль – редкая опухоль человека, ассоциированная с беременностью. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2006;6:18-27 [Chekalova MA, Meshcheriakova LA. Epithelioidnaia trofoblasticheskaia opukhol' – redkaia opukhol' cheloveka, assotsirovannaya s beremennostyu. *Ultrazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2006;6:18-27 (in Russian)].
- Qin J, Ying W, Cheng X, et al. A well-circumscribed border with peripheral Doppler signal in sonographic image distinguishes epithelioid trophoblastic tumor from other gestational trophoblastic neoplasms. *PLoS One*. 2014;9(11).

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCOR.RU