

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-3-68-74>

«Стабилизационные» курсы химиотерапии при злокачественных трофобластических опухолях высокого риска резистентности: ретроспективное исследование

А.С. Царева, А.А. Румянцев, Э.Р. Израелян, М.Н. Тихоновская, А.С. Шевчук, Д.Ю. Францев, И.В. Погребняков, Г.С. Юнаев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Анастасия Сергеевна Царева tsarevaas1997@gmail.com

Введение. Высокая чувствительность злокачественных трофобластических опухолей (ЗТО) к лекарственной терапии обуславливает большую степень курабельности пациенток с этой патологией, но быстрая реализация эффекта системной противоопухолевой терапии иногда приводит к развитию жизнеугрожающих осложнений. Проведение «стабилизационных» низкодозовых курсов химиотерапии перед основным этапом лечения может снижать риски, однако влияние такого подхода на отдаленные результаты лечения изучено недостаточно. Проведен ретроспективный анализ опыта специалистов Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина по лечению пациенток с ЗТО высокого и сверхвысокого риска формирования лекарственной резистентности с применением «стабилизационных» и полнодозовых курсов химиотерапии.

Материалы и методы. В одноцентровое сравнительное ретроспективное исследование включены пациентки с ЗТО высокого или сверхвысокого риска лекарственной резистентности, которым проводили первичное лечение в период с 2000 по 2023 г. Исключали пациенток с редкими подтипами ЗТО (опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль) и ранее получавших какую-либо химиотерапию. Больные, которым до начала стандартной проводили «стабилизационные» курсы химиотерапии по схеме этопозид + цисплатин, были отнесены к изучаемой группе исследования. Контрольную группу составили получавшие только полнодозовую химиотерапию участницы. После завершения «стабилизационных» курсов пациенткам проводилась стандартная многокомпонентная химиотерапия до нормализации концентрации β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) в плазме крови с последующей консолидацией. Первичной конечной точкой исследования была 1-летняя выживаемость без прогрессирования.

Результаты. Из 70 пациенток с ЗТО высокого риска резистентности 21 (30 %) получила «стабилизационную» химиотерапию. У большинства пациенток в этой группе, в отличие от контрольной, общий статус по шкале ECOG составил ≥ 2 баллов, отмечались клинически значимые кровотечения или метастатическое поражение центральной нервной системы. При медиане наблюдения 54,6 мес 1-летняя выживаемость без прогрессирования составила 81 % в группе «стабилизационной» химиотерапии и 90 % в группе контроля, различия не были статистически значимыми (отношение рисков 1,63, 95 % доверительный интервал 0,46–5,80; $p = 0,447$). Полный эффект химиотерапии в виде нормализации концентрации β -ХГЧ отмечен у 16 (77 %) и 43 (88 %) пациенток в группе «стабилизационной» химиотерапии и контрольной соответственно ($p = 0,231$). Медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп пациенток, показатель 3-летней общей выживаемости составил 95 и 98 % соответственно.

Заключение. Результаты проведенного ретроспективного исследования показали отсутствие статистически значимого влияния «стабилизационных» курсов химиотерапии на отдаленные результаты лечения пациенток с ЗТО высокого и сверхвысокого риска лекарственной резистентности. Возможность проведения «стабилизационной» химиотерапии должна рассматриваться при лечении пациенток с повышенными рисками осложнений опухолевого процесса и/или лекарственной терапии.

Ключевые слова: «стабилизационная» химиотерапия, трофобластическая болезнь, злокачественная трофобластическая опухоль, хориокарцинома

Для цитирования: Царева А.С., Румянцев А.А., Израелян Э.Р. и др. «Стабилизационные» курсы химиотерапии при злокачественных трофобластических опухолях высокого риска резистентности: ретроспективное исследование. Хирургия и онкология 2025;15(3):68–74.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-3-68-74>

Induction chemotherapy regimens in malignant trophoblastic tumors with high risk of resistance: retrospective study

A.S. Tsareva, A.A. Rumyantsev, E.R. Israyelyan, M.N. Tikhonovskaya, A.S. Shevchuk, D. Yu. Frantsev, I.V. Pogrebnyakov, G.S. Yunayev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Anastasiya Sergeevna Tsareva tsarevaas1997@gmail.com

Background. High sensitivity of gestational trophoblastic disease (GTD) to chemotherapy makes this disease highly curable, but rapid destruction of tumor can lead to development of life-threatening complications. Low-dose chemotherapy before the main anticancer treatment can reduce these risks, but the effects on long-term outcomes are not sufficiently studied. We conducted a retrospective analysis of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology experience in treating patients with high- and ultra-high risk GTD treated with low-dose induction or full-dose chemotherapy.

Materials and methods. The monocenter comparative retrospective study included patients with high or ultra-high risk GTD who received initial treatment in 2000–2023. Patients with rare GTD subtypes, patients who had previously received any chemotherapy were excluded. Patients who received low-dose induction chemotherapy with etoposide + cisplatin comprised the experimental group, while those who received full-dose chemotherapy comprised the control group. After completion of low-dose chemotherapy, standard multidrug chemotherapy was administered until normalization of serum beta human chorionic gonadotropin (β -hCG), followed by consolidation chemotherapy. The primary endpoint of the study was 1-year progression-free survival.

Results. The study included 70 patients with GTD, 21 (30 %) patients received low-dose induction chemotherapy. In this group, more patients had ECOG performance status ≥ 2 , clinically significant bleeding, or central nervous system metastases. With median follow-up of 54.6 months, 1-year progression-free survival was 81 % in the low-dose induction chemotherapy group and 90 % in the control group, the differences were not statistically significant (hazard ratio 1.63; 95 % confidence interval 0.46–5.80; $p = 0.447$). Complete β -hCG response was noted in 16 (77 %) patients in the low-dose induction group and 43 (88 %) patients in control group ($p = 0.231$). Three-year overall survival rates were 95 % and 98 %, respectively.

Conclusion. The results of this retrospective study show no differences in survival of patients with high-risk and ultra-high-risk GTD receiving low-dose induction chemotherapy. In treatment of patients with high risks of complications due to tumor process and/or drug therapy, low-risk induction chemotherapy should be considered as an option.

Keywords: induction chemotherapy, gestational trophoblastic disease, choriocarcinoma, low-dose chemotherapy

For citation: Tsareva A.S., Rumyantsev A.A., Israyelyan E.R. et al. Induction chemotherapy regimens in malignant trophoblastic tumors with high risk of resistance: retrospective study. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2025;15(3):68–74. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-3-68-74>

Введение

Злокачественные трофобластические опухоли (ЗТО) – редкие новообразования, ассоциированные с беременностью [1, 2]. Агрессивное течение, низкая частота встречаемости и недостаточный уровень онкологической настороженности часто приводят к запоздалой диагностике этих новообразований, что повышает риски неблагоприятных исходов, связанных с прогрессированием опухолевого процесса и осложнениями специфического лечения [3, 4]. Быстрая реализация эффекта системной противоопухолевой терапии может приводить к гибели большого количества пролиферирующих опухолевых клеток, развитию биохимических и макроскопических признаков синдрома распада опухоли: повреждению почек и ассоциированным электролитным расстройствам, кровотечениям, а также другим осложнениям [5, 6].

Есть данные об эффективности использования так называемых «стабилизационных» низкодозовых

курсов химиотерапии (ХТ) в раннем периоде проведения специфического лечения, использование которых направлено на подавление активной пролиферации опухолевых клеток и поэтапной химической редукции опухолевой массы [5, 7]. Однако успешность данного подхода была продемонстрирована в первую очередь при герминогенных неоплазиях, которые своей биологической природой отличаются от ЗТО [8, 9]. Влияние проведения «стабилизационных» курсов химиотерапии на отдаленные результаты лечения пациенток изучено недостаточно, имеются сообщения о рисках ухудшения выживаемости. В данной работе проведен ретроспективный анализ опыта НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по лечению пациенток с высоким и сверхвысоким риском формирования лекарственной резистентности с применением «стабилизационных» и полнодозовых курсов лекарственной противоопухолевой терапии.

Материалы и методы

В данном одноцентровом ретроспективном исследовании проанализированы результаты лечения пациентов, получавших лечение по поводу распространенных ЗТО в период с января 2000 г. по декабрь 2023 г. Критерии включения: возраст старше 18 лет, морфологически или клинически подтвержденный диагноз ЗТО высокого (≥ 7 баллов по шкале FIGO) или сверхвысокого (≥ 12 баллов по FIGO) риска лекарственной резистентности [10]. Клинически диагноз мог быть установлен в соответствии со стандартными критериями в случае, если морфологическая верификация опухоли была сопряжена с высокими рисками осложнений или состояние пациентки требовало незамедлительного начала ХТ. В исследование не включались данные пациенток с верифицированными «редкими» подтипами ЗТО (трофобластическая опухоль плацентарного ложа или эпителиоидная трофобластическая опухоль) [11]. Все больные получали многокомпонентные режимы ХТ в качестве инициального лечения. Пациентки, получившие до включения в исследование какую-либо системную противоопухолевую ХТ, в том числе моноХТ метотрексатом, дактиномицином или нестандартные режимы лечения, не были включены в анализ. В качестве исследуемой группы выбраны пациентки с высоким или сверхвысоким риском лекарственной резистентности, которым по причине высокого риска осложнений противоопухолевой терапии проводили «стабилизационные» курсы ХТ. Наиболее часто использовалась схема этопозид 100 мг/м² день 1, 2 + цисплатин 20 мг/м² день 1, 2 каждые 7 дней; пациентки получали от 2 до 4 курсов по данной схеме. После завершения этапа «стабилизационной» ХТ больным проводили стандартную многокомпонентную ХТ в режимах ЕМА/ЕР, ЕМА/СО или ВЕР. В контрольную группу включены пациентки, которые получили только полнodosовые режимы ХТ без «стабилизационного» этапа. В обеих группах ХТ проводили до нормализации концентрации в плазме крови β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ), оценку динамики которой в процессе лечения выполняли еженедельно с последующим проведением 3–4 консолидирующих курсов ХТ. Дополнительно оценивали наличие клинически значимых кровотечений на момент начала противоопухолевой терапии, под которыми понималось наличие кровотечения любой локализации, требующего назначения медикаментозной терапии, проведения инвазивных манипуляций или трансфузии компонентов крови.

Эффективность противоопухолевой терапии, помимо определения концентрации β -ХГЧ в плазме крови, оценивали по показаниям инструментальных методов обследования (компьютерная или магнитно-резонансная томография или ультразвуковое исследование), при этом критерием достижения полного ответа на терапию считалась нормализация концентрации β -ХГЧ

в плазме крови длительностью ≥ 28 дней вне зависимости от сохранения или регрессии опухолевых очагов. Хирургическое лечение в объеме удаления первичной опухоли или метастатических очагов проводили только в случае наличия жизнеугрожающих осложнений, не купируемых консервативно. Пациенткам с метастатическим поражением центральной нервной системы могли дополнительно назначать лучевую терапию на область резидуальных опухолевых очагов.

Медиану наблюдения рассчитывали с использованием обратного метода Каплана–Майера. Первичная конечная точка исследования – выживаемость без прогрессирования (ВБП), которую определяли как промежуток времени от начала специфического противоопухолевого лечения до прогрессирования, формирования лекарственной резистентности либо смерти от любой причины. Общая выживаемость (ОВ) и частота достижения полного ответа на терапию были вторичными конечными точками данного исследования. Выживаемость анализировали в соответствии с методом Каплана–Майера и с помощью *log-rank*-теста. Для сравнения качественных признаков использовали χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2×2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Дополнительно запланировано проведение регрессионного анализа методом Кокса для определения влияния различных факторов на выживаемость пациенток. Во всех случаях использован 95 % доверительный интервал и двусторонний *p*. Статистическую обработку и анализ полученных данных проводили с помощью программных пакетов R и RStudio.

Результаты

Всего в исследование включены 70 пациенток с ЗТО, из них 21 (30 %) получила «стабилизационную» ХТ перед проведением основного этапа лечения. Клинические характеристики больных представлены в табл. 1. Можно отметить, что у существенно большего числа пациенток в группе «стабилизационной» ХТ отмечались симптомы опухолевого процесса: общий статус по шкале ECOG составил ≥ 2 баллов у 11 (52 %) пациенток в сравнении с 6 (12 %) в группе контроля, чаще отмечалось наличие клинически значимых кровотечений из половых путей, медиана концентрации β -ХГЧ в плазме крови была существенно выше. Также в исследуемой группе чаще встречалось метастатическое поражение центральной нервной системы.

Медиана наблюдения составила 54,6 мес (95 % доверительный интервал 45–70,5). За указанный период прогрессирование заболевания было зарегистрировано у 10 пациенток. По результатам исследования медиана ВБП не была достигнута ни в одной из групп пациенток, 1-летняя ВБП составила 81 % (95 % доверительный интервал 66–99) в группе «стабилизационной» ХТ и 90 % (95 % доверительный интервал 82–99) – в группе контроля, различия не были статистически

Таблица 1. Клинические характеристики пациенток
Table 1. Clinical characteristics of the patients

Характеристика Characteristic	Группа «стабилизационной» химиотерапии, <i>n</i> = 21 Induction chemotherapy group, <i>n</i> = 21	Группа контроля, <i>n</i> = 49 Control group, <i>n</i> = 49	<i>p</i>
Возраст, медиана (мин. — макс.), лет Age, median (min — max), years	34 (21–45)	34 (19–58)	
Статус ECOG, <i>n</i> (%): ECOG status, <i>n</i> (%): 0–1 2+	10 (48) 11 (52)	43 (88) 6 (12)	0,0003
IV стадия заболевания по шкале FIGO, <i>n</i> (%) Stage IV of disease per the FIGO scale, <i>n</i> (%)	5 (24)	10 (20)	0,7506
Сверхвысокий риск лекарственной резистентности, <i>n</i> (%) Ultra-high risk of drug resistance, <i>n</i> (%)	10 (48)	14 (29)	0,1239
Концентрация β-субъединицы хорионического гонадо- тропина человека до начала лечения, медиана (мин. — макс.), мМЕ/мл β-human chorionic gonadotropin level prior to treatment, median (min — max), mIU/mL	209 759 (583–27 944 000)	68 626 (41–698 219)	
Локализация отдаленных метастазов, <i>n</i> (%)*: Distant metastases location, <i>n</i> (%)*: печень liver легкие lungs головной мозг brain другая other	2 (10) 15 (71) 4 (19) 6 (29)	6 (12) 44 (90) 3 (6) 7 (14)	0,743 0,053 0,0986 0,159
Наличие кровотечения на момент начала лечения, <i>n</i> (%) Bleeding at the start of treatment, <i>n</i> (%)	11 (52)	14 (29)	0,0568
Количество «стабилизирующих циклов», медиана (мин. — макс.) Number of induction cycles, median (min — max)	2 (1–4)	Не применимо	

*Процентное значение может превышать 100 в связи с тем, что у пациентки могло быть более 1 зоны метастазирования.
*Percentage can exceed 100 due to patients having more than 1 organ with metastases.

значимыми (отношение рисков 1,63, 95 % доверительный интервал 0,46–5,80; $p = 0,447$), хотя отмечалась некоторая тенденция к повышению риска прогрессирования в группе «стабилизационной» ХТ. Кривые Каплана–Майера по ВБП пациенток представлены на рис. 1.

Полный эффект ХТ в виде нормализации концентрации β-ХГЧ отмечен у 16 (77 %) и 43 (88 %) пациенток в группе «стабилизационной» ХТ и контрольной группе соответственно ($p = 0,231$). Медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп пациенток, показатель 3-летней ОВ составил 95 % в исследуемой и 98 % в контрольной группе; в связи с малым количеством событий ($n = 3$) формальный статистический анализ по данной конечной точке не проводился.

С целью уточнения наличия независимого влияния различных факторов на отдаленные результаты лечения пациенток с точки зрения ВБП был выполнен регрессионный анализ, результаты которого

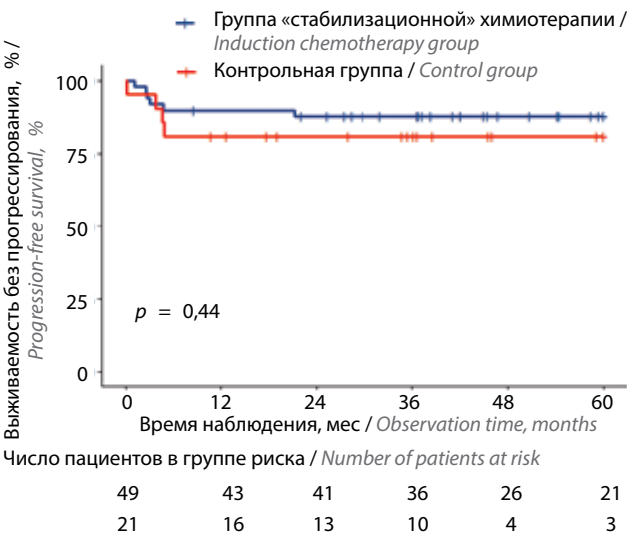


Рис. 1. Кривые Каплана–Майера выживаемости без прогрессирования
Fig. 1. Kaplan–Meier curves for progression-free survival

Таблица 2. Регрессионный анализ Кокса факторов, влияющих на отдаленные результаты лечения

Table 2. Cox regression analysis of factors affecting long-term treatment outcomes

Фактор Factor	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
Возраст Age	0,97 (0,90–1,05)	0,485
IV стадия заболевания по шкале FIGO Stage IV of disease per the FIGO scale	4,07 (1,18–14,1)	0,031
Статус ECOG ≥ 2 ECOG status ≥ 2	1,38 (0,36–5,35)	0,639
Концентрация β -субъединицы хорионического гонадотропина человека до начала лечения $>100\,000$ мМЕ/мл β -human chorionic gonadotropin level prior to treatment $>100\,000$ mIU/mL	1,34 (0,38–4,76)	0,647
Наличие метастазов в центральной нервной системе Metastases in the central nervous system	4,51 (1,16–17,5)	0,023
Наличие кровотечения до начала химиотерапии Bleeding prior to chemotherapy	0,42 (0,09–1,98)	0,275
Сверхвысокий риск лекарственной резистентности Ultra-high risk of drug resistance	1,97 (0,57–6,81)	0,283
Наличие «стабилизационной» ХТ Presence of induction chemotherapy	1,63 (0,47–5,80)	0,447

представлены в табл. 2. Так как только метастатическое поражение центральной нервной системы и стадия опухолевого процесса оказались значимыми в однофакторном анализе, а эти факторы являются тесно связанными друг с другом, многофакторный анализ не проводили.

Обсуждение

Результаты данного исследования продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий в ВБП и ОВ в группах пациенток со «стабилизационными» курсами ХТ и без них. Однолетняя ВБП составила 81 % в исследуемой группе по сравнению с 90 % – в контрольной ($p = 0,447$). У большинства пациенток в обеих группах отмечена полная биохимическая регрессия опухолевого процесса. Подчеркнем, что в группе «стабилизационной» ХТ такие цифры были достигнуты, несмотря на массивную распространенность опухолевого процесса и наличие симптомов и/или осложнений заболевания у большинства включенных в нее пациенток.

В качестве первичной конечной точки в нашем исследовании оценивалась 1-летняя ВБП. Такой временной период оценки ВБП был выбран в связи с тем, что вследствие уникальных биологических особенностей течения ЗТО наибольшее количество событий происходит именно в течение 1 года после лечения. Достижение контроля заболевания в течение этого времени указывает на низкие риски последующего прогрессирования опухолевого процесса, характеристика

кривых Каплана–Майера в нашем исследовании также это подтверждает. Абсолютные отдаленные результаты лечения с точки зрения ВБП и ОВ, отмеченные в данном исследовании, подчеркивают потенциальную курябельность ЗТО даже при массивной распространенности опухолевого процесса.

Ряд авторов изучали проблему лечения распространенных ЗТО при проведении индукционной ХТ. С. Alifrangis и соавт. в 2013 г. опубликовали результаты 15-летнего опыта лечения этой патологии в клинике Charing Cross Hospital (Великобритания, 1995–2010 гг., $n = 140$). Там с 1995 г. перед лечением по стандартной схеме ЕМА/СО пациенток с повышенными рисками смерти вследствие распространенности процесса начали использовать режим индукционной ХТ этопозид + цисплатин ($n = 33$). Такая практика позволила снизить риск ранней смерти пациенток из-за осложнений лечения с 7,2 до 0,7 %. При этом репортированная частота прогрессирования опухолевого процесса или формирования лекарственной резистентности составила 21 % и достоверно не различалась в группах больных с наличием «стабилизационной» ХТ и без нее [7]. Результаты нашего исследования сопоставимы с полученными С. Alifrangis и соавт. S. Patel и соавт. в 2020 г. опубликовали итоги лечения 37 пациенток с ЗТО высокого или сверхвысокого риска лекарственной резистентности, из которых 7 (19 %) получили «стабилизационную» ХТ. Ремиссия опухолевого процесса отмечена у 5 (71 %) из них [12]. В силу редкости

патологии какие-либо крупные и/или проспективные исследования по проблеме отсутствуют.

Мы не включали в исследование пациенток, ранее получавших какую-либо системную противоопухолевую терапию. Это уменьшило потенциальную популяцию для проведения анализа, однако, по нашему мнению, позволило снизить разнородность сравниваемых групп за счет исключения пациенток с ранее проведенным неадекватным лекарственным лечением или с формированием лекарственной резистентности к моноХТ метотрексатом или дактиномицином, которые могут использоваться для лечения ЗТО низкого риска.

Естественными ограничениями нашего исследования являются небольшой размер выборки и ретроспективный характер. Размер выборки мог ограничить мощность исследования и не позволить выявить различия в выживаемости пациенток. Отмеченная тенденция к ухудшению ВБП пациенток в группе «стабилизационной» ХТ не позволяет полностью исключить негативный эффект использования низких доз противоопухолевой терапии. Однако с учетом значимо большего количества пациенток с осложненным и симптомным течением опухолевого процесса в этой группе наиболее вероятно, что именно эти факторы, а также большая распространенность онкологической патологии послужили причиной наблюдаемой тенденции.

Нумерические различия в ВБП и ОВ пациенток оказались невелики, а малый размер выборки ограничил возможность проведения многофакторного анализа для уточнения независимого влияния анализируемых ковариат на результаты лечения.

Как и в опубликованных ранее работах, ретроспективный характер исследования не позволяет делать окончательные выводы о наличии причинно-следственных связей наблюдаемых различий, следует учитывать возможное влияние иных предполагаемых и неидентифицированных факторов. Тем не менее проведение проспективных и/или рандомизированных исследований в данной области представляется невозможным в связи с редкостью изучаемой патологии и тем, что начало лечения полнодозовой ХТ в ряде случаев несет риски тяжелых, в том числе фатальных, осложнений лечения.

Заключение

Таким образом, результаты данного ретроспективного исследования показали отсутствие достоверного влияния проведения «стабилизационных» курсов ХТ на отдаленные результаты лечения пациенток с ЗТО высокого и сверхвысокого риска лекарственной резистентности. Проведение такой ХТ должно рассматриваться при лечении пациенток с повышенными рисками осложнений опухолевого процесса и/или лекарственной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Szulman A.E., Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131(6):665–71. DOI: 10.1016/0002-9378(78)90829-3
2. Ngan H.Y.S., Seckl M.J., Berkowitz R.S. et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet* 2021;155(S1):86–93. DOI: 10.1002/ijgo.13877
3. Gueye M., Ndiaye-Gueye M.D., Kane-Gueye S.M. Diagnosis, treatment and outcomes of gestational trophoblastic neoplasia in a low resource income country. *Int J MCH AIDS* 2016;5(2):112–8. DOI: 10.21106/ijma.108
4. Braga A., Elias K.M., Horowitz N.S., Berkowitz R.S. Challenges in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2021;43(07):503–6. DOI: 10.1055/s-0041-1735177
5. Chan W.H.C., Coyle C., Kocache A. et al. Emergency etoposide-cisplatin (Em-EP) for patients with germ cell tumours (GCT) and trophoblastic neoplasia (TN). *BMC Cancer* 2019;19(1):770. DOI: 10.1186/s12885-019-5968-7
6. McAlarnen L.A., Smith N.J., Nance B.A. et al. Acute cardiopulmonary failure in a young woman with high-risk gestational trophoblastic neoplasia: a case of induction chemotherapy during extracorporeal membrane oxygenation. *Gynecol Oncol Rep* 2021;37:100849. DOI: 10.1016/j.gore.2021.100849
7. 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;31(2):280–6. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.1817
8. Tryakin A., Fedyanin M., Bulanov A. et al. Dose-reduced first cycle of chemotherapy for prevention of life-threatening acute complications in nonseminomatous germ cell tumor patients with ultra high tumor markers and/or poor performance status. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144(9):1817–23. DOI: 10.1007/s00432-018-2695-4
9. Gillessen S., Powles T., Lim L. et al. Low-dose induction chemotherapy with Baby-BOP in patients with metastatic germ-cell tumours does not compromise outcome: a single-centre experience. *Ann Oncol* 2010;21(8):1589–93. DOI: 10.1093/annonc/mdq019
10. Ngan H.Y.S., Seckl M.J., Berkowitz R.S. et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet* 2015;131(S2):S123–6. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.06.008
11. Ульрих Е.А., Румянцев А.А., Телетаева Г.М. и др. Злокачественные трофобластические опухоли. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2-2):189–206. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-07
12. Ul'rikh E.A., Rumyantsev A.A., Teletaeva G.M. et al. Malignant trophoblastic tumors. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2024;14(3s2-2):189–206. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-07
12. Patel S.M., Arora R., Tiwari R. et al. Management of “ultra-high risk” gestational trophoblastic neoplasia at a tertiary center in India. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2020;41(03):345–50. DOI: 10.4103/ijmpo.ijmpo_235_18

Вклад авторов

А.С. Царева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи;

А.А. Румянцев: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи;

Э.Р. Израелян: сбор материала;

М.Н. Тихоновская: сбор материала, редактирование текста статьи;

А.С. Шевчук, Д.Ю. Францев, И.В. Погребняков, Г.С. Юнаев: редактирование текста статьи.

Authors' contributions

A.S. Tsareva: concept and design of the study, data collection and processing, article writing;

A.A. Rumyantsev: concept and design of the study, article editing;

E.R. Israyelyan: data collection;

M.N. Tikhonovskaya: data collection, article editing;

A.S. Shevchuk, D.Yu. Frantsev, I.V. Pogrebnyakov, G.S. Yunayev: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Царева / A.S. Tsareva: <https://orcid.org/0000-0002-0635-9343>

А.А. Румянцев / A.A. Rumyantsev: <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>

Э.Р. Израелян / E.R. Israyelyan: <https://orcid.org/0000-0002-6666-549X>

М.Н. Тихоновская / M.N. Tikhonovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-3349-0854>

А.С. Шевчук / A.S. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-9259-4525>

Д.Ю. Францев / D.Yu. Frantsev: <https://orcid.org/0000-0002-6331-5611>

И.В. Погребняков / I.V. Pogrebnyakov: <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>

Г.С. Юнаев / G.S. Yunayev: <https://orcid.org/0000-0002-9562-9113>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.