

Утверждено:
Общероссийская общественная
организация "Российское общество
специалистов по профилактике и
лечению опухолей репродуктивной
системы"

м.п.

Утверждено:
Общероссийская
общественная организация
"Российское общество
клинической онкологии"

м.п.

Утверждено:
Общероссийский национальный союз
"Ассоциация онкологов России"

м.п.

Клинические рекомендации

Трофобластические опухоли

Кодирование по Международной
статистической классификации болезней
и проблем, связанных со здоровьем: С58

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 20

Разработчики клинических рекомендаций:

- Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России"
- Общероссийская общественная организация "Российское общество клинической онкологии"
- Общероссийская общественная организация "Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы"

Оглавление

| | |
|--|----|
| Список сокращений..... | 4 |
| Термины и определения..... | 5 |
| 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)..... | 6 |
| 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... | 6 |
| 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... | 6 |
| 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... | 8 |
| 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем..... | 8 |
| 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... | 9 |
| 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... | 11 |
| 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики..... | 11 |
| 2.1. Жалобы и анамнез..... | 12 |
| 2.2. Физикальное обследование..... | 13 |
| 2.3 Лабораторные диагностические исследования..... | 13 |
| 2.4 Инструментальные диагностические исследования..... | 15 |
| 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения..... | 16 |
| 3.1. Лечение полного и частичного ПЗ при нежизнеспособном плоде..... | 16 |
| 3.2. Тактика при ПЗ и развивающейся беременности..... | 18 |
| 3.3 Лечение злокачественных ТО..... | 19 |
| 3.3.1. Консервативное лечение..... | 19 |
| 3.4. Лечение больных с редкими формами ЗТО..... | 25 |
| 3.5. Лечение пациенток с церебральными метастазами..... | 26 |
| 3.6. Хирургическое лечение..... | 27 |
| 3.7. Лечение рецидивирующей ЗТО..... | 28 |

| | |
|---|----|
| 3.8. Сопроводительная терапия у пациенток со злокачественными трофобластическими опухолями..... | 29 |
| 4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов..... | 31 |
| 4.1 Реабилитация после хирургического лечения..... | 31 |
| 4.2 Реабилитация при химиотерапии..... | 34 |
| 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики..... | 35 |
| 6. Организация оказания медицинской помощи..... | 37 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи..... | 43 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций..... | 51 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций..... | 54 |
| Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата..... | 57 |
| Приложение Б. Алгоритмы действий врача..... | 58 |
| Приложение В. Информация для пациента..... | 59 |
| Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях..... | 61 |

Список сокращений

в/в – внутривенный

в/м – внутримышечный

ЗТО – злокачественные трофобластические опухоли

ИПЗ – инвазивный пузырный занос

ПЗ – пузырный занос

ППЗ – полный пузырный занос

ЧПЗ – частичный пузырный занос

ТБ – трофобластическая болезнь

ГТБ – гестационная трофобластическая болезнь

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (L03AA

Колониестимулирующие факторы)

ТН – трофобластические неоплазии

ТО – трофобластические опухоли

ПТО – персистирующие трофобластические опухоли

ТОПЛ – трофобластическая опухоль плацентарного ложа

ЭТО – эпителиоидная трофобластическая опухоль

ХК - хориокарцинома

УЗИ – ультразвуковое исследование

МРТ – магнитно-резонансная томография

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека (хорионический гонадотропин (общий, бета-субъединица ХГЧ) в сыворотке крови

б-ХГЧ - бета-субъединица ХГЧ

КТ – компьютерная томография

ПЭТ-КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП

ЭКГ – регистрация электрокардиограммы

ЛФК – лечебная физическая культура

МКБ-10 – Международная классификация 10-го пересмотра

Термины и определения

Трофобластическая болезнь (синонимы: трофобластические опухоли, трофобластические неоплазии, гестационная трофобластическая болезнь) — это различные по гистологической структуре формы патологического состояния трофобласта: простой пузырьный занос, инвазивный пузырьный занос, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль, которые всегда ассоциированы с нормальной или патологической предшествующей беременностью.

Персистирующие трофобластические опухоли — результат циркуляции в организме женщины элементов трофобласта и их малигнизации после перенесенного пузырьного заноса.

Резистентность ЗТО — лекарственная устойчивость опухоли к стандартной химиотерапии 1-й линии.

Предреабилитация (prehabilitation) — это реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения/химиотерапии/лучевой терапии).

I этап реабилитации — это реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение/химиотерапию/лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания.

II этап реабилитации — это реабилитация в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации), в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений течения заболевания.

III этап реабилитации — это реабилитация в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда (учителя-дефектолога), оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в том числе в условиях санаторно-курортных организаций).

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Понятие «трофобластическая болезнь» (далее – ТБ) (синонимы: трофобластические опухоли (далее – ТО), трофобластические неоплазии (далее – ТН), гестационная трофобластическая болезнь (далее – ГТБ)) включает этиологически связанные между собой различные по морфологической структуре формы патологического состояния трофобласта: простой пузырный занос (ПЗ), инвазивный пузырный занос (далее – ИПЗ), хориокарциному (далее – ХК), трофобластическую опухоль плацентарного ложа (ТОПЛ) и эпителиоидную трофобластическую опухоль (ЭТО). Источником гестационной трофобластической болезни являются компоненты хориона человека [1, 2].

ЗТО составляют 1 % от всех онкогинекологических опухолей и поражают женщин преимущественно репродуктивного возраста. ЗТО характеризуются высокой агрессивностью, быстрым отдаленным метастазированием и при этом высокой частотой излечения только с помощью химиотерапии даже при наличии отдаленных метастазов. Репродуктивная функция после лечения сохраняется у большинства женщин, в том числе после проведения многокомпонентной химиотерапии, хотя проведение противоопухолевого лечения может вызывать преждевременное развитие менопаузы [3-6].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Развитие ТО всегда ассоциировано с предшествующей нормальной или патологической беременностью. Наиболее часто предшественником злокачественных ТО (ЗТО) является пузырный занос (ПЗ), полный или частичный. ПЗ - аномальная беременность с патологией эмбрионального развития в результате генетических нарушений, чаще встречается среди женщин моложе 16 и старше 45 лет. После перенесённого пузырного заноса риск повтора ПЗ составляет 1%, после двух ПЗ – 15-20%, риск не снижается при смене партнера. ЗТО могут возникать спустя месяцы и годы после перенесенной беременности. Выделяют два вида ПЗ: полный пузырный занос (далее – ППЗ) и частичный пузырный занос (далее – ЧПЗ). ППЗ целиком несет отцовский геном, чаще всего является диплоидным и содержит 46XX кариотип (результат дупликации гаплоидного генома одного сперматозоида), в 5 % случаев может иметь кариотип 46 XY (результат диспермического оплодотворения яйцеклетки). Ядерная материнская ДНК утрачена, однако сохраняется митохондриальная материнская ДНК. При ППЗ отсутствуют

элементы плода. ППЗ характеризуется диффузным отеком ворсин, различной степенью пролиферации трофобласта (от незначительной до выраженной). После эвакуации ППЗ в 15-20 % наблюдений происходит персистенция в организме матери и опухолевая трансформация элементов трофобласта с развитием персистирующих ТО [7-11].

У некоторых пациенток могут встречаться рецидивирующие пузырные заносы с диплоидным набором двуродительских хромосом, что обусловлено наличием специфических генетических нарушений, в т.ч. мутациями в генах NLRP7 и KHDC3L. Описаны случаи наследственной предрасположенности к развитию ТО, связанные с данными генетическими нарушениями [12]. Достижение нормальной беременности у этих женщин без использования вспомогательных репродуктивных технологий невозможно [13, 14]. Нередко самопроизвольный выкидыш малого срока беременности с хромосомной аномалией следует дифференцировать с пузырным заносом путем определения в тканях ядерного материнского белка P57 с помощью молекулярного генотипирования, либо проточной цитометрии (исследование клеточного цикла и пloidности клеток биологического материала методом проточной цитофлуориметрии (ДНК-цитометрия), либо методом гибридизации *in situ* (патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) [15]. Генотипирование полезно и при подозрении на наличие мутаций у женщин с рецидивирующими ПЗ [13, 14].

ЧПЗ встречается значительно реже. ЧПЗ включает как материнский, так и отцовский генетический материал, поэтому ЧПЗ почти всегда триплоидны. Чаще возникает кариотип 69XXX, редко – 69XXY. При ЧПЗ обязательно присутствуют элементы плода или фетальные эритроциты. На ранних сроках беременности установить диагноз сложно. В отличие от ППЗ локальная пролиферация трофобласта выражена слабо. Частота малигнизации при ЧПЗ – 3–7 % [2, 16].

Частичный пузырный занос может сосуществовать с нормально развивающимся плодом. Полный пузырный занос может иметь место при многоплодной беременности и сосуществовать с нормально развивающимся вторым плодом. Существует возможность доносить такую беременность до рождения жизнеспособного ребенка, не подвергаясь риску малигнизации. Пролонгирование таких беременностей требуют мультидисциплинарного подхода [17-19].

Самой частой формой ЗТО является персистирующая ТБ, которая развивается после ПЗ и характеризуется сохранением пролиферативной активности элементов трофобласта, **что сопровождается повышенным или растущим уровнем бета-хорионического гонадотропина (b-ХГЧ).** Проявления болезни в матке, влагалище, легких и других

локализациях обнаруживаются не всегда. Морфологически персистирующие ТО могут быть представлены ИПЗ, хориокарциномой, ЭТО или ТОПЛ [2].

ГТБ, являясь результатом генетических нарушений развития эмбриона, характеризуется двумя различными биологическими процессами: персистенцией в организме матери трофобластических клеток после завершения беременности (феномен, наиболее часто встречается после ЧПЗ или ППЗ) и трофобластической малигнизацией (ИПЗ, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная опухоль). Заболевание может сопровождаться специфическими паранеопластическими нарушениями, возникающими в результате гиперэкспрессии и секреции гормонов беременности, в частности хорионического гонадотропина человека (далее – ХГЧ). Этиология ГТБ включает не только хромосомные аномалии в развитии эмбриона, но и нарушения дифференцировки и пронуклеарного расщепления, децидуальной имплантации и инвазии миометрия, а также иммунной толерантности организма матери. Злокачественная трансформация элементов трофобласта (цито-, синцитиотрофобласта, промежуточных клеток) может встречаться как во время беременности (нормальной и эктопической), так и после ее завершения (роды, аборт), но наиболее часто развивается после полного пузырного заноса [7, 11, 15].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Простой пузырный занос (полный и частичный) относится к «предраковым» состояниям трофобласта, встречается в 1-3 случаях на 1000 беременностей в странах Европы, в Азиатских странах заболеваемость выше, однако в настоящее время наблюдается тенденция к росту заболеваемости в европейской популяции [1, 20]. В 15-20% после полного пузырного заноса и в 3-7% после частичного пузырного заноса происходит малигнизация и развитие персистирующих трофобластических опухолей, требующих проведения химиотерапии [17]. Частота встречается «редких» форм ЗТО неизвестна.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Все эти состояния трофобласта являются патологическими и предшествуют злокачественным новообразованиям плаценты, поэтому их все в целом зачастую объединяют в группу «гестационная трофобластическая болезнь», что соответствует коду С58 по международной классификации болезней (злокачественное новообразование плаценты).

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Морфологическая классификация проводится с использованием Международной морфологической классификации ВОЗ (IARC, 5-е издание, Лион, 2020), представленной в Таблице 1 [21], подходы к стадированию и определению риска развития резистентности к противоопухолевой лекарственной терапии – в Таблице 2 [22, 23].

Таблица 1. Морфологическая классификация трофобластических опухолей

| Источник | Гистологический тип | Морфологический код (МКБ-О)* | МКБ-10 |
|---------------------------------|---|-------------------------------------|---------------|
| Ворсины хориона | Полный пузырный занос | 9100/0 | O01 |
| | Частичный пузырный занос | 9103/0 | O01 |
| | Инвазивный / метастатический пузырный занос | 9100/1 | D39 |
| | Атипичный ворсинчатый хорион | | |
| Промежуточный трофобласт | Хориокарцинома | 9100/3 | C58 |
| | Трофобластическая опухоль плацентарного ложа | 9104/1 | D39 |
| | Гиперэргическая реакция плацентарного ложа | - | - |
| | Эпителиоидная трофобластическая опухоль | 9105/3 | C58 |
| | Узел плацентарного ложа/ атипичский узел плацентарного ложа | - | - |
| | Смешанные | - | - |

| | | | |
|--|------------------------------|--|--|
| | трофобластические опухоли | | |
|--|------------------------------|--|--|

*Цифра под дробью“/” означает: 0 — доброкачественная (опухоль), 1 — пограничная (опухоль), 3 — злокачественная (опухоль).

Примечание: для уточняющей диагностики, в т.ч. уточнения диагноза ЧПЗ, дифференциальной диагностики гестационных и негестационных хориокарцином может потребоваться генотипирование ²⁴

Таблица 2. Классификация трофобластических новообразований FIGO 2000 (объединенная классификация FIGO и WHO, 2000 г.)

| Стадия | Локализация новообразования | | | |
|--|--|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| I | Опухоль локализована в матке | | | |
| II | Опухоль распространяется за пределы матки, но ограничена половыми органами (придатки, широкая связка матки, влагалище) | | | |
| III | Метастазы в легких с поражением половых органов или без него | | | |
| IV | Другие отдаленные метастазы | | | |
| Количество баллов | | | | |
| Показатель | 0 | 1 | 2 | 4 |
| Возраст | <40 лет | ≥40 лет | – | – |
| Исход предшествующей беременности | Пузырный занос | Аборт | Роды | – |
| Интервал* | <4 мес. | 4–6 мес. | 7–12 мес. | >12 мес. |
| Уровень b-ХГЧ (мЕд/мл) | <10 ³ | 10 ³ –10 ⁴ | 10 ⁴ –10 ⁵ | ≥ 10 ⁵ |
| Размер наибольшей опухоли, включая опухоль матки | <3 см | 3–5 см | >5 см | – |
| Локализация метастазов | Легкие | Селезенка, почки | Желудочно-кишечный тракт | Печень, головной мозг |
| Количество метастазов | 0 | 1–4 | 5–8 | > 8 |
| Предыдущая химиотерапия (количество препаратов) | – | – | 1 | ≥2 |

Примечания. * – Интервал между окончанием предыдущей беременности и началом химиотерапии – низкий уровень ХГЧ может быть при трофобластической опухоли на месте плаценты; нормальный уровень b-ХГЧ в сыворотке крови – 5 мЕд/мл.

При сумме баллов ≤6 – низкий риск развития резистентности опухоли; ≥7 баллов – высокий [22].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

К основным клиническим симптомам полного пузырного заноса, которые чаще выявляются в сроке 10-18 недель, относятся: влагалищное кровотечение (более 90%), несоответствие размеров матки сроку гестации: размеры матки больше срока беременности, двухсторонние тека-лютеиновые кисты, в т.ч. крупных размеров, явления токсикоза, тошнота, рвота, головокружения, явления гипертиреоза. Возможно развитие осложнений опухолевого процесса: артериальная гипертензия, преэклампсия, разрыв тека-лютеиновых кист, перекрут ножки кисты, инфекционные осложнения, трофобластическая эмболизация с острыми дыхательными нарушениями, маточное кровотечение, ДВС-синдром. При частичном пузырном заносе размеры матки могут быть меньше срока гестации, возможны кровянистые выделения из половых путей в I триместре беременности, явления спонтанного аборта, сердцебиение плода отсутствует [23, 25, 26]. Возможно обнаружение УЗ-признаков пузырного заноса (многокамерные кистозные образования в проекции плаценты, тека-лютеиновые кисты яичников) при нормально развивающейся беременности. Инвазивный пузырный занос может встречаться одновременно с простым (полостным) пузырным заносом. Морфологическое подтверждение возможно лишь в удаленной матке или метастатическом очаге (признаки инвазии ворсинок в миометрий и др. ткани). ИПЗ характеризуется наличием отечных ворсинок хориона, отсутствием эмбриональных сосудов и вторжением пролиферирующих элементов цито- и синцитиотрофобласта в миометрий [2]. Опухоль обладает способностью к быстрой и глубокой инвазии в миометрий и может вызывать массивное внутрибрюшное кровотечение. Возможны симптомы беременности: тошнота, головокружение, вкусовые нарушения [2]. Спектр других возможных симптомов опухолевого процесса, связан с метастатическим поражением различных органов и систем.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния:

Для постановки диагноза ЗТО достаточно наличия двух составляющих: беременность (нормальная или патологическая) в анамнезе и динамическое увеличение сывороточного уровня б-ХГЧ (уровень хорионического гонадотропина (общего бета-ХГЧ в крови)). Обязательная морфологическая верификация опухолевого процесса не требуется.

Критерии диагноза ЗТО, необходимые для начала специфического противоопухолевого лечения (достаточно одного из признаков) [23, 27]:

- Плато уровня β -ХГЧ в 4 последовательных пробах в течение 3 недель после эвакуации пузырного заноса (например, 1-й, 7-й, 14-й и 21-й дни);
- Увеличение концентрации β -ХГЧ в 3 пробах в течение 2 недель (например, 1-й, 7-й, 14-й дни) после эвакуации пузырного заноса;
- Персистенция повышенной концентрации β -ХГЧ в течение более 6 мес. после эвакуации пузырного заноса;
- Повышенный уровень β -ХГЧ и наличие отдаленных метастазов (например, в легких, печени, головном мозге) при выявлении связи с предшествующей беременностью;
- Гистологически верифицированная ЗТО (хориокарцинома, ТОПЛ или ЭТО).

2.1. Жалобы и анамнез

Рекомендуется сбор жалоб и анамнеза у всех пациенток, обращая внимание на нарушение менструального цикла (аменорея, ациклические кровяные выделения, олигоменорея, маточные кровотечения различной интенсивности и продолжительности, выделения из влагалища пузырчатой ткани, боли внизу живота, одышка, тошнота, учащенное сердцебиение), возраст и др. для установления диагноза [2].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: возможны жалобы на боли внизу живота, в грудной клетке, кашель, кровохарканье, головную боль, различные проявления токсикоза беременных, явления тиреотоксикоза. В отдельных случаях пациентки самостоятельно обнаруживают метастазы во влагалище или опухоль в малом тазу, пальпируемую через переднюю брюшную стенку. Учитывается возраст пациентки, так как наиболее часто болезнь возникает у женщин репродуктивного возраста, хотя и может развиваться у пациенток в перименопаузе. Обращается внимание на наличие беременности, завершенной родами, аборт (искусственным или самопроизвольным), в том числе и эктопическим. Опухоль может возникнуть и в период развивающейся беременности. Пациенткам, ранее перенесшим ПЗ, при любых нарушениях менструального цикла следует определить сывороточный уровень β -ХГЧ.

- В период развивающейся беременности **рекомендуется** изучить жалобы, обратив внимание на влагалищные кровотечения различной интенсивности на фоне беременности, выделения из влагалища пузырчатой ткани, боли внизу живота,

одышка, тошнота, учащенное сердцебиение, тремор рук, быстрое увеличение живота в объеме во время беременности, головные боли, раннюю артериальную гипертензию, оценить акушерский анамнез (наличие в анамнезе бесплодия, беременности, завершенной спонтанным абортом, неразвивающейся беременности, необъяснимые осложнения беременности). Пузырный занос может обнаруживаться и в период развивающейся беременности [17].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.2. Физикальное обследование

- Рекомендуется в процессе первичного осмотра (приема, консультации) врача-онколога и/или врача акушера-гинеколога провести тщательное физикальное обследование пациентки, включая, в т. ч. визуальный осмотр наружных половых органов, вагинальный осмотр шейки матки и стенок влагалища в зеркалах, бимануальное влагалищное исследование, выполнить забор цитологического материала с экто- и эндоцервикса (получение влагалищного мазка) [17].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Комментарий: *часто можно обнаружить увеличение размеров матки, несоответствие сроку беременности, дню после родов, размягчение шейки матки, синюшный цвет слизистой влагалища, шейки матки, специфическую пузырьковую опухолевую ткань во влагалище, наличие характерной сосудистой опухоли в стенке или в куполе влагалища, в шейке матки, могут пальпироваться опухолевые образования. Осмотр органов малого таза при подозрении на трофобластическую опухоль должен быть очень бережным, чтобы не спровоцировать травматизацию опухоли и кровотечение. Патогномоничным признаком развития ТБ является наличие у пациентки тека-лютеиновых кист, часто больших размеров, что может привести к перекруту яичника, нарушению целостности стенки кисты с развитием клиники «острого живота» [17].*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Рекомендуется определить уровень хорионического гонадотропина (общего бета – субъединицы-ХГЧ) в сыворотке крови (Бета-ХГЧ) у всех пациенток для установления диагноза [17, 23, 28].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: в норме ХГЧ образуется в синцитиотрофобластических клетках плаценты, что обуславливает его высокий уровень у беременных. При этом первый триместр – период формирования, развития и прикрепления плаценты – характеризуется прогрессивным ростом уровня ХГЧ, а к концу первого триместра (11–12 недель) отмечается постепенное его снижение. Любое повышение уровня ХГЧ, не связанное с развивающейся беременностью, может свидетельствовать о возникновении ТО. Диагностическая чувствительность ХГЧ при трофобластической болезни близка к 100 %. Наличие у пациенток репродуктивного возраста нарушений менструального цикла и беременности в анамнезе требует исключения ТБ путем исследования уровня b-ХГЧ в сыворотке крови [17, 28].

Рекомендуется после эвакуации пузырного заноса выполнить патолого-анатомическое исследование удаленных из полости матки тканей, биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов [2].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности 5).

Комментарий: при патолого-анатомическом исследовании возможна верификация ЗТО, что позволяет определить тактику лечения, однако следует помнить, что морфологическая верификация для подтверждения диагноза ЗТО не является обязательной. При наличии других критериев диагноза ЗТО следует воздержаться от морфологической верификации с целью снижения риска кровотечения и своевременного начала химиотерапии.

- При выявлении ПЗ и развивающейся беременности (живого плода) рекомендуется: генетическое консультирование (прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный), пренатальная диагностика нарушений развития плода (комплексное исследование для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (внутриутробно), а при подозрении на хромосомные нарушения у плода рекомендуется определение кариотипа плода (исследование клеток крови для определения кариотипа методом дифференциальной окраски хромосом при различных генетических нарушениях [10, 15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при выявлении ЧПЗ и жизнеспособного плода, настойчивом желании женщины пролонгировать беременность необходимо подтвердить нормальный кариотип плода, отсутствие пороков развития, оценить риск генетических нарушений плода. Оценивать акушерские риски вынашивания беременности, ассоциированной с ПЗ, следует с учетом данных акушерско-гинекологического анамнеза, сопутствующих заболеваний пациентки, клинических данных в динамике беременности с привлечением специалистов

профильных медицинских организаций третьего уровня или выше для выработки общей тактики ведения беременности.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Рекомендуется всем пациенткам ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства, органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное) [29].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *УЗИ следует выполнять в день обращения пациентки. Метод позволяет обнаружить полный или частичный пузырный занос, наличие тека-лютеиновых кист. УЗИ, позволяет обнаружить как первичную трофобластическую опухоль матки, так и наличие метастазов. Первичная опухоль в матке может отсутствовать [29].*

Рекомендуется всем пациенткам рентгенологическое исследование органов грудной полости с целью выявления метастазов. Оптимальным методом диагностики метастазов в легких является компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием [17, 22, 28].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** проводить магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с контрастированием пациенткам с выявленными метастазами в легких в целях определения распространенности опухолевого процесса и планирования лечения [22, 30, 31].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

При рецидивах опухоли при планировании локального лечения **рекомендуется** позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с опухолотропными РФП (ПЭТ-КТ с 18-ФДГ) для топической диагностики резистентной опухоли и выбора тактики лечения [32-34].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Назначение и применение лекарственных препаратов, указанных в клинической рекомендации, направлено на обеспечение пациента клинически эффективной и безопасной медицинской помощью, в связи с чем их назначение и применение в конкретной клинической ситуации определяется в соответствии с инструкциями по применению конкретных лекарственных препаратов с реализацией представленных в инструкции мер предосторожности при их применении, также возможна коррекция доз с учетом состояния пациента.

3.1. Лечение полного и частичного ПЗ при нежизнеспособном плоде

Рекомендуется вакуум-эвакуация пузырного заноса (вакуум-аспирация эндометрия) с контрольным бережным кюретажем полости матки (раздельное диагностическое выскабливание полости матки) под УЗ-визуализацией (ультразвуковое исследование матки и придатков трансабдоминальное) в условиях акушерско-гинекологического стационара с последующим патолого-анатомическим исследованием материала (А08.20.002.002 Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала матки, придатков, стенки кишки с применением гистохимических методов) [23]. Пациенткам с резус-отрицательной кровью пузырным заносом необходимо ввести **иммуноглобулин человека антирезус Rho[D]**** [35].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *Эвакуация пузырного заноса острым путем (кроме случаев ПЗ с большим сроком беременности, требующих выполнения плодоразрушающей операции), путем гистеротомии, либо гистерэктомии (тотальная гистерэктомия (экстирпация матки) лапаротомическая, тотальная гистерэктомия (экстирпация матки) с использованием видеоэндоскопических технологий) увеличивает риск метастазирования.*

После эвакуации пузырного заноса необходимо дальнейшее тщательное наблюдение врачом- акушером-гинекологом в течение 1 года:

1. Еженедельное исследование уровня хорионического гонадотропина (свободная бета-субъединица) в сыворотке крови до получения 3-х последовательных отрицательных результатов, затем – ежемесячно – до 1 года.

2. УЗИ органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное) – после эвакуации ПЗ, затем – через 2-4 недели, далее – в зависимости от динамики уровня б-ХГЧ и клинических симптомов.
3. Рентгенография (или компьютерная томография органов грудной полости) легких в течение первых 2 суток после эвакуации ПЗ.
4. Рекомендации пациентке соблюдать контрацепцию не менее 1 года от момента нормализации уровня б-ХГЧ (гормональные контрацептивы системного действия и контрацептивы для местного применения можно назначать только после нормализации б-ХГЧ и восстановления менструального цикла).
5. Рекомендации пациентке вести менограмму (менструальный календарь) не менее 3 лет, оптимально – весь репродуктивный период. При нарушениях менструального цикла – исследование уровня хорионического гонадотропина (свободная бета-субъединица) в сыворотке крови.

Комментарий. В норме уровень б-ХГЧ после эвакуации пузырного заноса нормализуется через 6-8 недель. При динамическом снижении уровня ХГЧ допустимо наблюдение до 24 недель. Повышенный уровень ХГЧ более 16 недель требует повторного тщательного обследования пациентки в соответствии с алгоритмом в условиях медицинских организаций третьего уровня [36-38].

Показания к хирургическому лечению при ПЗ:

- кровотечение из первичной опухоли или метастаза, угрожающее жизни пациентки;
- нарушение целостности матки (перфорация опухолью);
- перекрут яичника при наличии тека-лютеиновой кисты.

Оптимальный объем вмешательства: перевязка маточных артерий (подвздошной артерии), селективная эмболизация (эндоваскулярная эмболизация сосудов при новообразованиях матки), ушивание повреждения стенки матки при перфорации, лапаротомическое, удаление кисты яичника/яичника. Необходимо максимально избегать выполнения радикальных хирургических вмешательств (гистерэктомия), особенно у пациенток репродуктивного возраста.

3.2. Тактика при ПЗ и развивающейся беременности

Сочетание ПЗ с развивающейся беременностью (бихориальная беременность, патология плаценты и др.) встречается крайне редко и требует совместного ведения пациентки врачом-онкологом и врачом-акушером-гинекологом.

- **Рекомендуется** мультидисциплинарный подход к ведению пациенток при ПЗ и развивающейся беременности с участием врача-акушера-гинеколога и врача-онколога, имеющего опыт в лечении трофобластической болезни [39].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Принятие решения о пролонгировании беременности, ассоциированной с пузырным заносом, возможно только консилиумом с привлечением специалистов медицинских организаций третьего уровня на основании результатов первого и второго акушерских скринингов, консультации врача-генетика, динамического контроля показателей опухолевых маркеров (ХГЧ, АФП, ПЛ), данных пренатальной неинвазивной диагностики (неинвазивное пренатальное тестирование (определение внеклеточной ДНК плода по крови матери)) и исключения признаков малигнизации.

Комментарий: *продолжение беременности, ассоциированной с пузырным заносом, возможно при исключении пороков развития плода, его нормальном кариотипе, умеренных акушерских рисках, отсутствия признаков малигнизации, согласия пациентки. Риск малигнизации ПЗ одинаков как после родов, так и после прерывания беременности и ПЗ. При несоответствии срока беременности показателям мониторинга, развитию осложнений дальнейшая тактика определяется консилиумом специалистов. Родоразрешение целесообразно выполнять в клинике, имеющей соответствующий опыт. В послеродовом периоде необходимо патолого-анатомическое исследование плаценты и удаленных из полости матки тканей, еженедельный контроль концентрации β -ХГЧ, в первые 2 суток после родов выполнить ультразвуковое исследование органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное) и рентгенографию легких для оценки клинической ситуации и определения последующей тактики лечения [40].*

- **Не рекомендуется** выполнять повторные отдельные диагностические выскабливания матки при наличии метроррагии в позднем послеродовом периоде без предварительного исследования уровня хорионического гонадотропина (общего бета-ХГЧ) в крови [17].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств –5).

3.3 Лечение злокачественных ТО

У пациенток со злокачественными трофобластическими опухолями целесообразно проведение противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии с общими принципами, изложенными в «Практических рекомендациях по общим вопросам проведения противоопухолевой лекарственной терапии» Российского общества клинической онкологии (https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-1_1-01.pdf) [41].

3.3.1. Консервативное лечение

Основным методом лечения пациенток с ЗТО считается противоопухолевая лекарственная терапия. Химиотерапия позволяет достичь полного выздоровления большинства больных без применения дополнительных методов лечения.

Рекомендуется планирование химиотерапии 1-й линии для пациенток с ЗТО по результатам подсчета суммы баллов по шкале FIGO-WHO, 2000 (Приложение Г) с последующим определением принадлежности пациентки к группе риска резистентности – при сумме баллов ≤ 6 – низкий риск, 7-12 баллов – высокий риск, ≥ 13 баллов – сверхвысокий риск [31, 42].

Выбор режима химиотерапии в соответствии с группой риска формирования лекарственной резистентности (табл. 2) [17, 23, 28, 51].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *пациентки с 5 или 6 баллами по шкале FIGO-ВОЗ могут характеризоваться повышенным риском формирования лекарственной резистентности, особенно при наличии отдаленных метастазов и/или гистологическом подтипе, представленной хориокарциномой. При лечении таких пациенток возможно использование многокомпонентной химиотерапии [43]. Пациентки с ≥ 13 баллами могут быть отнесены к группе сверхвысокого риска лекарственной резистентности, в данной популяции пациенток наравне с режимом ЕМА-СО возможно использование платиносодержащих режимов химиотерапии (ЕМА-ЕР, ЕР-ЕМА, ВЕР) в качестве первоначального лечения [17, 44-46].*

Рекомендуется проведение стандартной химиотерапии первой линии (табл. 2), режим которой определяется принадлежностью пациентки к группе риска резистентности опухоли по шкале FIGO для достижения излечения [17, 23, 28, 42, 51].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: кровотечение из опухоли не является противопоказанием к началу химиотерапии, которую необходимо проводить одновременно с интенсивной гемостатической терапией. Неконтролируемое маточное кровотечение возможно купировать путем тугой тампонады влагалища (тампонирование лечебное влагалища), селективной эмболизации ветвей маточных артерий (эндоваскулярная эмболизация сосудов при новообразованиях женских половых органов), либо перевязки маточных (подвздошных) артерий [47, 48].

- **Рекомендуется** при значительном распространении ЗТО с вовлечением паренхиматозных органов, головного мозга, при высоком риске профузного кровотечения из распадающейся опухоли, риске перфорации органа опухолью и других неотложных состояний, обусловленных массивным опухолевым поражением проводить индукционную низкодозную химиотерапию в режиме: **# цисплатин** 20 мг/м² в 1,2 дни + этопозид** 100 мг/м² внутривенно капельно в 1, 2 дни**, повторение цикла с 8 дня, всего рекомендуется 1-3 цикла с последующим переходом на стандартный режим химиотерапии для высокого риска резистентности (например, ЕМА-СО или ЕМА-ЕР) [28, 31, 46, 49, 50].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Таблица 3. Стандарты химиотерапии 1-й линии для пациенток ЗТО

| Низкий риск | Высокий риск |
|---|--|
| Мtx/FA [17,51] | ЕМА-СО [17,49,52] |
| Метотрексат** 1 мг/кг в/м в 1, 3, 5, 7-й дни. | Этопозид** 100 мг/м ² в/в кап. в 1-й, 2-й дни. |
| Кальция фолинат** 0,1 мг/кг в/м во 2, 4, 6, 8-й дни, через 30 часов от введения метотрексата** (округление до 5 мг) или 15 мг внутрь во 2, 4, 6, 8-й дни. | Дактиномицин 500 мкг в/в в 1-й, 2-й дни. |
| Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии | Метотрексат** 100 мг/м ² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м ² в 1-й день (или 300 мг/м ² в течение 12-часовой инфузии в 1-й день) ¹ |
| ИЛИ | Кальция фолинат** 15 мг в/м через 24 часа от введения метотрексата**, затем – каждые 12 часов, всего 4 дозы. |
| Метотрексат** 0,4 мг/кг в/в в 1-5 | #Циклофосфамид** 600 мг/м ² в/в в 8-й день. |
| | Винкристин** 1 мг/м ² (максимум 2 мг) в/в струйно в 8-й день. |
| | Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии |

| | |
|---|--|
| <p>дни каждые 14 дней (максимальная суточная доза 25 мг)</p> <p>ИЛИ</p> <p>Метотрексат** 50 мг в/м в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й дни, кальция фолинат 15 мг внутрь во 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни через 24 часов после введения метотрексата**; повторение курсов — с 15-го дня, считая от 1-го дня предыдущего курса</p> | <p>(от 1-го дня химиотерапии)</p> |
| <p>Монотерапия дактиномицином Дактиномицин 0,5 мг (500 мкг) в/в в 1-5-й дни. Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии [53, 54]</p> <p>ИЛИ</p> <p>Дактиномицин 1,25 мг/м² (максимум 2 мг) в/в в 1-й день. Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии [51, 55]</p> | <p>Монотерапия дактиномицином, как правило, используется при индивидуальной непереносимости метотрексата**.</p> <p>Не следует использовать в качестве опции лечения при резистентности к метотрексату**, а также при верифицированных хориокарциномах [43]</p> |

¹Длительность инфузии метотрексата** не должна превышать 12 часов в силу меньшей эффективности более длительной инфузии. При метастазах в головном мозге рекомендуется увеличить дозу метотрексата** до 1000 мг/м², увеличить продолжительность инфузии с 12 до 24 часов, дополнительно использовать кальция фолинат 15 мг внутрь каждые 6 часов, всего 12 доз, начиная через 32 часа после начала инфузии метотрексата** [17, 28].

Рекомендуется оценка концентрации β -ХГЧ в плазме крови для клинической оценки эффективности проведения противоопухолевой химиотерапии [17, 28]:

1. для группы низкого риска контроль ХГЧ в 0, 14, 28-й дни и т. д. (перед началом каждого курса химиотерапии),
2. для группы высокого и ультравысокого риска контроль ХГЧ в 0, 7, 14, 22-й дни и т. д. (еженедельно).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *эффективное лечение соответствует динамическому прогрессивному снижению сывороточного уровня ХГЧ.*

Рекомендуется проводить химиотерапию до нормализации уровня ХГЧ с последующими 3-4 консолидирующими курсами в аналогичном режиме либо до появления признаков резистентности опухоли [56]. При низком риске развития лекарственной резистентности с 0-2 баллами возможно ограничиться 2 консолидирующими курсами химиотерапии [57].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *основным критерием излеченности от ЗТО является постоянный нормальный уровень b-ХГЧ. Критерии резистентности ЗТО включают: плато или снижение уровня ХГ менее 10 %, зафиксированное при 3 последовательных исследованиях в течение дней, увеличение уровня ХГЧ в период или по окончании химиотерапии, зафиксированное при 3-х последовательных исследованиях в течение 10 дней;*

Рекомендуется при формировании резистентности ЗТО выполнить дополнительное обследование пациенток в соответствии с алгоритмом для планирования лечения, направленного на достижение ремиссии.

Для пациенток группы исходно низкого риска при развитии резистентности к монокимиотерапии следует произвести повторный подсчет суммы баллов по шкале FIGO (2000 г.) с учетом результатов обследования (см. табл. 2):

- ≤ 6 баллов соответствует низкому риску; в этой группе **рекомендуется** проводить химиотерапию 2-й линии дактиномицином (табл. 3) или проведение химиотерапии в режиме ЕМА-СО [17, 54, 58, 59];
- ≥ 7 баллов соответствует высокому риску; в этой группе в качестве химиотерапии 2-й линии **рекомендуется** режим ЕМА-СО (табл. 3), при сверхвысоком риске возможно проведение терапии в режиме ЕМА-СО или ЕМА-ЕР, ЕР-ЕМА [45, 49, 52].

Для пациенток группы исходно высокого риска повторный пересчет баллов не производится. В этой группе **рекомендуется** проведение 2-й линии химиотерапии в режиме ЕМА-ЕР или использование других платиносодержащих режимов химиотерапии (табл. 3) [60-63].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *доказательства превосходства какого-либо режима платиносодержащей химиотерапии отсутствуют. Наиболее часто применяется режим*

ЕМА-ЕР или ЕР-ЕМА, в качестве альтернативы во второй линии терапии возможно использование режима ВЕР.

Рекомендуется проводить оценку эффективности химиотерапии 2-й линии у пациенток аналогично таковой для 1-й линии (по динамическому снижению уровня ХГЧ) [126].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: возникновение плато или увеличение уровня ХГЧ во время проведения химиотерапии 2-й линии свидетельствует о развитии множественной лекарственной резистентности опухоли и неблагоприятном прогнозе.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы химиотерапии 2-й линии при резистентности злокачественных трофобластических опухолей

| Исходно низкий риск резистентности | Исходно высокий риск резистентности |
|---|---|
| <p>Дактиномицин 500 мкг в/в струйно с 1-го по 5-й день Повторные курсы – с 15-го дня от начала предыдущего курса [53]¹</p> <p>ИЛИ</p> <p>Дактиномицин 1,25 мг/м² (максимум 2 мг) в/в в 1-й день. Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии [55]</p> <p>Примечание: не следует использовать в качестве опции лечения при первичной резистентности к метотрексату**, а также при верифицированных хориокарциномах</p> | <p>ЕМА-ЕР³ [31, 61, 64]</p> <p>Этопозид** 100 мг/м² в/в в 1 и 8-й дни. Дактиномицин 500 мкг в/в в 1-й день. Метотрексат** 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м² в 1-й день или 300 мг/м² в/в в течение 12-часовой инфузии (1000 мг/м² в/в инфузия в течение 24 часов – при метастазах в центральной нервной системе). Кальция фолинат** 15 мг в/м через 24 ч после начала введения метотрексата**, затем каждые 12 ч, всего 4 дозы (всего 12 доз, начиная через 32 ч после начала введения метотрексата** – при использовании дозы метотрексата** 1000 мг/м²). #Цисплатин** 75 мг/м² в/в в 8-й день. Г-КСФ (короткого действия) 5 мкг/кг п/к с 3-го по 6-й и с 10-го по 13-й дни</p> <p>Повторные курсы – с 15-го дня от начала предыдущего курса¹</p> |
| <p>ЕМА-СО [17, 45, 49] (см. табл. 2)²</p> | <p>ТР/ТЕ (режим используется при прогрессировании, ЕМА-ЕР, его непереносимости или невозможности проведения) [65]¹ 1-й день:</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>#Паклитаксел** 135 мг/м² в/в капельно #Цисплатин** 60 мг/м² в/в капельно в 1-й день 15-й день: #Паклитаксел** 135 мг/м² в/в капельно в 1-й день Этопозид** 150 мг/м² в 1-й день Повторные курсы – с 29-го дня от начала предыдущего курса</p> |
| | <p>ВЕР [17,63] #блеомицин** 30 мг в/в в 1-й, 3-й, 5-й дни или в 1-й, 8-й, 15-й дни; этопозид** 100 мг/м² в/в в 1–5-й дни; #цисплатин** 20 мг/м² в/в в 1–5-й дни; Г-КСФ (продолжительного действия) 6 мг в 8-й день или Г-КСФ (короткого действия) 5 мкг/кг п/к в 6–14-й дни. Повторение курсов каждые 3 нед., считая от первого дня предыдущего курса. Проводится не более 4 курсов химиотерапии с включением #блеомицина**.</p> |
| | <p>VIP [66] этопозид** 75 мг/м² в/в в 1–5-й дни; #ифосфамид** 1200 мг/м² в/в в 1–5-й дни + месна** 100% от дозы #ифосфамида** в/в болюсно за 15 мин. до введения #ифосфамида**, затем — через 4 и 8 часов после введения #ифосфамида** в 1–5-й дни; #цисплатин** 20 мг/м² в/в в 1–5-й дни; Г-КСФ (продолжительного действия) 6 мг в 8-й день или Г-КСФ (короткого действия) 5 мкг/кг п/к в 6–14-й дни. Повторение курсов каждые 3 нед., считая от первого дня предыдущего курса</p> |
| | <p>ТИР [126] ⁶⁶⁻ #Паклитаксел** 250 мг/м² в/в в 1-й день. #Ифосфамид** 1500 мг/м² в/в во 2–5-й дни + Месна** 100% от дозы #ифосфамида** в/в болюсно за 15 мин. до введения #ифосфамида**, затем — через 4 и 8 часов после введения #ифосфамида** во 2–5-й дни; #Цисплатин** 25 мг/м² в/в в 2–5-й дни; Повторение курсов каждые 3 нед., считая от первого дня предыдущего курса.</p> |
| | <p>Иммунотерапия [28, 126] #Пембролизумаб** 200 мг /в капельно каждые 3 нед. #Авелумаб** 800 мг в/в капельно каждые 2 нед.</p> |

| | |
|---|--|
| | #Ниволумаб** 240 мг в/в капельно каждые 2 нед. |
| \ | Дополнительные режимы для пациенток с резистентностью к полихимиотерапии и/или иммунотерапии [28, 67]: #Капецитабин** по 1250 мг/м ² 2 раза в день внутрь в 1–14-й дни. Повторение курсов каждые 3 нед., считая от первого дня предыдущего курса; |

¹ Лечение проводится до нормализации уровня ХГЧ, затем дополнительно проводятся 3 консолидирующих курса в аналогичном режиме (для пациенток с IV стадией – 4 курса).

² Лечение в 1-й и 2-й дни проводится с обязательной гидратацией (не менее 2 л раствора натрия хлорида**), и противорвотной терапией.

³ Лечение в 1, 2 и 8-й дни проводится с обязательной гидратацией (не менее 2 л раствора натрия хлорида**), и противорвотной терапией. Для профилактики нейтропении возможно назначение Г-КСФ короткого действия (филграстим**) в дозе 5 мкг/кг подкожно в дни 3 - 6, 9 -12 в каждом цикле химиотерапии. Г-КСФ пролонгированного действия – пэгфилграстим.

Комментарий. Резистентность ЗТО к 2-м линиям стандартной химиотерапии у больных с исходно высоким риском является крайне неблагоприятным фактором прогноза.

3.4. Лечение больных с редкими формами ЗТО

Лечение больных с редкими формами ГТБ (эпителиоидная опухоль, опухоль плацентарного ложа) **рекомендуется** проводить с проведением дистанционных телемедицинских консультаций со специалистами профильных медицинских центров. Все пациентки с редкими формами ЗТО относятся к высокому риску лекарственной резистентности [31].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. Несмотря на относительно благоприятное течение ТОПЛ, прогноз может оказаться непредсказуемым, поскольку опухоль характеризуется невысокой чувствительностью к химиотерапии. Еще более сложным является прогноз при ЭТО. К наиболее важным факторам неблагоприятного прогноза относятся: возраст старше 40 лет, исход предшествующей беременности, стадия болезни (FIGO), длительность латентного периода (время от завершения предшествующей беременности до манифестации болезни), уровень ХГЧ и митотический индекс [68, 69].

Тактика лечения определяется с учетом факторов прогноза и опыта клиники.

При наличии факторов неблагоприятного прогноза, диссеминированной болезни целесообразно начинать лечение с проведения химиотерапии в режиме ЕМА-ЕР (табл. 3) [17, 31].

Рекомендуется рассмотреть возможность хирургического лечения на первом этапе, особенно у пациенток с локализованными формами болезни и не заинтересованных в сохранении фертильности. Альтернативное хирургическое лечение (гистерорезектоскопия, тотальная гистерэктомия) **рекомендуется** рассматривать только при I стадии болезни и отсутствии факторов негативного прогноза. Принятие решения о хирургическом лечении и объеме операции должно осуществляться с обязательным участием специалистов медицинских центров третьего уровня [127].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: у пациенток, заинтересованных в сохранении фертильности, возможна попытка органосохраняющего лечения. Лечение начинают с неоадъювантной платиносодержащей химиотерапии. При развитии резистентности и возможности хирургического лечения проводится органосохраняющая операция с последующей адъювантной химиотерапией. Лечение следует проводить в центрах, обладающих опытом лечения таких пациенток [70, 71].

При I стадии заболевания после выполнения гистерэктомии и в случае нормализации сывороточного уровня b-ХГЧ возможно отказаться от проведения адъювантной терапии при следующих условиях:

- возможность строгого динамического контроля (b-ХГЧ, КТ/МРТ)
- интервал от последней беременности менее 2 лет
- поверхностная инвазия опухоли в стенку матки
- отсутствие некрозов в ткани опухоли
- количество митозов менее 5/10

Во всех остальных случаях показано проведение адъювантной химиотерапии.

3.5. Лечение пациенток с церебральными метастазами

Рекомендуется противоопухолевое лечение пациенткам начинать в 1-е сутки от момента установления диагноза. При отсутствии неврологических нарушений рекомендуется интенсивная химиотерапия в режиме ЕМА-ЕР (см. табл. 3) с учетом рекомендаций врача-невролога или врача-нейрохирурга. Возможно, начало терапии со «стабилизирующих

курсов» химиотерапии - индукционная низкодозная химиотерапия в режиме: **#цисплатин** 20 мг/м² в 1,2 дни + этопозид** 100 мг/м²** внутривенно капельно в 1, 2 дни . Повторение цикла с 8 дня. Всего рекомендуется до 3-х циклов с последующим переходом на стандартный режим химиотерапии [31, 49].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: до начала лечения необходимо провести совместный консилиум с врачом-неврологом или врачом-нейрохирургом для оценки неврологического статуса пациентки и коррекции нарушений с помощью симптоматической терапии.

Рекомендуется рассмотреть возможность проведения стереотаксического облучения резистентных метастазов в головном мозге (А07.23.001.004 Дистанционная лучевая терапия при поражении центральной нервной системы и головного мозга стереотаксическим методом пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов) [128].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.6. Хирургическое лечение

Показания к хирургическому лечению:

- *кровотечение из первичной опухоли или метастаза, угрожающее жизни пациентки;*
- *перфорация опухолью стенки матки;*
- *резистентность первичной опухоли (при неэффективности стандартной химиотерапии 1-й и 2-й линий и отсутствии отдаленных метастазов);*
- *резистентность солитарных метастазов опухоли (при отсутствии первичной опухоли и метастазов в других органах, наличии условий для одномоментного удаления всех резистентных очагов и возможности проведения химиотерапии после операции;*
- *локальный рецидив опухоли (после подтверждения с помощью ПЭТ-КТ (позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с опухолетропными РФП) [32, 33].*

Рекомендуется проводить пациенткам хирургическое лечение для достижения излечения (при ограниченном метастатическом поражении, в случае возможности радикального удаления всех очагов опухолевого роста) [31, 68]:

- органосохраняющую гистерорезекцию

- (гистерорезектоскопия, атипичная резекция матки, удаление новообразования) с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей у пациенток репродуктивного возраста при множественной лекарственной резистентности;
- органосохраняющую гистеротомию с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей у больных репродуктивного возраста при резистентности при невозможности адекватной гистероскопической резекции
- резекцию пораженного органа (удаление новообразования легкого (атипичная резекция, удаление новообразования легкого (атипичная резекция) видеоторакоскопическое, резекция печени атипичная, лапароскопическая краевая (атипичная) резекция печени и др.) с резистентным метастазом в пределах здоровых тканей (возможно, эндоскопическим путем).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: хирургические вмешательства на матке следует выполнять лапаротомным доступом в целях сохранения абластичности вмешательства и предупреждения метастазирования высоко агрессивной опухоли. В отдельных ситуациях возможно выполнение операции лапароскопическим доступом (опухоли небольших размеров, локализация в верхнем сегменте матки, выполнение операции без маточного манипулятора). Имеющиеся данные ретроспективного исследования из крупного мирового центра по лечению трофобластических опухолей не показали ухудшения 5-летней выживаемости у пациенток, оперированных лапароскопически по поводу ТО в сравнении с лапаротомным доступом [72]. У пациенток репродуктивного возраста целесообразно сохранение яичников при любых морфологических формах ЗТО. Наличие тека-лютеиновых кист не является показанием к овариэктомии.

3.7. Лечение рецидивирующей ЗТО

При рецидивирующем течении и/или формировании множественной лекарственной резистентности ЗТО к стандартным режимам **рекомендуется** назначение иммунотерапии: #пембролизумаб** 200 мг в/в капельно в течение 30 минут каждые 3 недели ИЛИ #авелумаб 800 мг в/в капельно каждые 14 дней ИЛИ #ниволумаб** 240 мг в/в капельно каждые 14 дней. Лечение проводится до нормализации уровня хорионического гонадотропина (общего бета- ХГЧ) в крови с последующими консолидирующими циклами (не менее 4-5) [73-75, 126]. Для пациенток сверхвысокого риска лекарственной резистентности возможно тальнпроведение химиоиммунотерапии с добавлением #пембролизумаба** к стандартным схемам химиотерапии, например, ЕМА-СО, ЕМА-ЕР или ТР-ТЕ [31, 76, 126].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Пациенткам с наличием остаточных проявлений болезни после завершения химиотерапии рекомендуется проводить динамическое наблюдение при условии нормализации сывороточного уровня В-ХГЧ [77].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: на момент завершения консолидирующих курсов химиотерапии могут сохраняться остаточные «опухолевые узлы» в матке и других органах. Нормальный сывороточный уровень в-ХГЧ свидетельствует об отсутствии в них «живой» опухолевой ткани. У большинства пациенток они редуцируются через 6-12 месяцев и не требуют лечения. У ряда пациенток на месте редуцированной опухоли формируются сосудистые мальформации, которые при отсутствии жалоб со стороны пациентки также не требуют лечения. При локализации такой патологии в стенке матки у женщин репродуктивного возраста возможно развитие гиперполименореи, которая может быть купирована назначением комбинированных пероральных контрацептивов, (G03AA Гестагены и эстрогены фиксированные комбинации) а в случае их неэффективности возможно проведение селективной эмболизации [77].

3.8. Сопроводительная терапия у пациенток со злокачественными трофобластическими опухолями

Пациентам рекомендуется профилактика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений при наличии показаний к её проведению [78].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: при проведении медикаментозной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений следует учитывать высокие риски геморрагических осложнений на фоне реализации эффекта противоопухолевой терапии, в первую очередь. Предпочтительным может быть использование препаратов группы гепарина (низкомолекулярных гепаринов). Принципы диагностики, профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии:

Сомонова О. В. и соавт. Тромбоэмболические осложнения.

<https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=thromboembolism>

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии препаратами с эметогенным побочным действием пациентам рекомендуется проведение профилактики и лечения тошноты и рвоты [79].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Принципы диагностики, профилактики и лечения тошноты и рвоты при проведении противоопухолевой лекарственной терапии изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Владимирова Л. Ю. и соавт. Тошнота и рвота. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nausea_vomiting

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений [80].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений, принципы антибактериальной терапии изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Сакаева Д. Д. и соавт. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=febrile_neutropenia

- При проведении противоопухолевого лечения пациентам рекомендуется лечение хронического болевого синдрома [81].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Алгоритмы диагностики и лечения хронического болевого синдрома у онкологических больных изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Когония Л.М. и соавт. Хронический болевой синдром. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=chronic_pain_syndrome

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение инфузионных реакций [82].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Алгоритмы профилактики, диагностики и лечения инфузионных реакций изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Орлова Р.В. и соавт. Инфузионные реакции. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=infusion_reactions

- При проведении терапии пациентам рекомендуется мониторинг и лечение реактивации/обострения хронических вирусных гепатитов [83].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Принципы мониторинга и лечебной тактики у онкологических пациентов с хроническим вирусным гепатитом изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Феоктистова П.С. и соавт. Хронические вирусные гепатиты. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=chronic_viral_hepatitis

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Каких-либо методов специальной реабилитации для пациентов ТО не существует. Реабилитационные мероприятия осуществляются в соответствии с общими рекомендациями.

4.1 Реабилитация после хирургического лечения

1-й этап реабилитации

Рекомендуется всем пациентам тактика fast track rehabilitation («быстрый путь») и ERAS (early rehabilitation after surgery – ранняя реабилитация после операции), включающая в себя комплексное обезболивание, раннее энтеральное питание, отказ от рутинного применения

зондов и дренажей, ранняя мобилизация пациенток уже с 1–2-х суток после операции не увеличивает риски ранних послеоперационных осложнений, частоту повторных госпитализаций. Тактика fast track rehabilitation уменьшает длительность пребывания в стационаре и частоту послеоперационных осложнений [84, 85].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется всем пациентам раннее начало выполнения комплекса лечебной физической культуры (далее – ЛФК) с включением в программу аэробной, силовой нагрузок и упражнений на растяжку, не увеличивающих частоту послеоперационных осложнений, улучшающих качество жизни [86].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Рекомендуется всем пациентам применение побудительной спирометрии, подъем головного конца кровати, раннее начало дыхательной гимнастики и ранняя активизация пациенток, способствующие профилактике застойных явлений в легких в послеоперационном периоде [85-87].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется всем пациентам ранняя активизация, назначение антикоагулянтов с профилактической целью и ношение компрессионного трикотажа, способствующие профилактике тромботических осложнений в послеоперационном периоде у онкогинекологических пациентов [88, 89].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Рекомендуется всем пациентам лечение болевого синдрома в послеоперационном периоде, который имеет междисциплинарный характер и, помимо медикаментозной коррекции, включает в себя физическую реабилитацию (ЛФК), лечение положением, психологические методы коррекции боли (релаксация), чрескожную электростимуляцию, акупунктуру [90].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется всем пациентам проведение сеансов общего массажа медицинского начиная со 2-х суток после операции, уменьшающих интенсивность болевого синдрома, беспокойство, напряжение, улучшая качество жизни [91].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется всем пациентам проведение психологической коррекции и методик релаксации в послеоперационном периоде, позволяющих снизить кратность обезболивания и улучшающих качество жизни у онкогинекологических пациентов [92].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

2-й этап реабилитации

Рекомендуется пациенткам с ожирением и ведущим малоподвижный образ жизни после комплексного лечения опухолей матки проведение ЛФК и снижение веса, являющиеся самостоятельными факторами, ухудшающими качество жизни пациенток, приводя к дистрессу [93]. Сочетание силовых нагрузок, аэробных, упражнений на растяжку значительно улучшает качество жизни пациенток, позволяет контролировать вес [94].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Повышенный уровень физической активности значительно улучшает качество жизни и выживаемость пациенток [95].*

3-й этап реабилитации

Рекомендуется всем пациенткам здоровый образ жизни, ежедневная физическая нагрузка позволяющие контролировать такие клинические проявления болезни, как депрессия, слабость, а также проводить профилактику сердечно-сосудистых осложнений и осложнений, связанных с остеопорозом, у пациенток после комбинированного лечения злокачественных новообразований [96].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Рекомендуется работа с медицинским психологом, методики релаксации, гипнотерапия, информирование пациентов о болезни, улучшающие качество жизни пациенток после комбинированного лечения опухолей женской репродуктивной системы [97].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Рекомендуется всем пациентам (при отсутствии противопоказаний) проведение периодических курсов общего массажа медицинского, значительно улучшающих качество жизни у онкогинекологических пациенток, уменьшая слабость, депрессию [91].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется всем пациентам при нарушении мочеиспускания упражнения для укрепления мышц тазового дна, Biofeedback-терапия, тиббиальная нейромодуляция, электростимуляция мышц тазового дна и промежности, направленные на коррекцию функциональных нарушений органов малого таза, профилактику физической и психической инвалидизации [98].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

4.2 Реабилитация при химиотерапии

Рекомендуется всем пациентам ежедневное выполнение комплекса ЛФК в процессе комбинированного лечения и после его окончания, приводящий к увеличению мышечной силы, улучшающий работу сердечно-сосудистой системы, уменьшающий опасность развития тревоги и депрессии, слабости, тошноты, рвоты, болевого синдрома, улучшающий настроение. Повышение уровня физической активности положительно влияет на сексуальную функцию [96].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Рекомендуется всем пациентам дозированная, постепенно нарастающая физическая нагрузка улучшающая переносимость химиотерапии у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями [99, 100].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: *Применение аэробной нагрузки на фоне высокодозной химиотерапии повышает уровень гемоглобина и эритроцитов и снижает длительность лейко- и тромбоцитопении [100].*

Для уменьшения слабости и депрессии на фоне химиотерапии **рекомендуется** всем пациенткам проведение ЛФК. Сочетание ЛФК с психологической поддержкой (нейропсихологическая реабилитация) в лечении слабости и депрессии на фоне химиотерапии более эффективно, чем только медикаментозная коррекция [101].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

Рекомендуется всем пациенткам проведение курса шведского лечебного массажа (при отсутствии противопоказаний) в течение 6 недель для уменьшения слабости на фоне комбинированного лечения [102].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Рекомендуется всем пациенткам упражнения на тренировку баланса, выносливость и силовые упражнения, активная ходьба для коррекции полинейропатии [103, 104].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Рекомендуется пациенткам применение физиотерапевтических методов для лечения периферической полинейропатии: низкоинтенсивной лазеротерапии и\или низкочастотной магнитотерапия и\или чрескожной электростимуляция (20 минут в день 4 недели) [105, 106, 107].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Рекомендуется всем пациенткам низкоинтенсивная лазеротерапия для профилактики мукозита полости рта на фоне химиотерапии [108].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Рекомендуется пациенткам применение криотерапии кожи головы, позволяющей проводить профилактику алопеции на фоне химиотерапии [109].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Рекомендуется всем пациенткам выполнение комплекса ЛФК, для снижения частоты развития кардиальных осложнений на фоне химиотерапии [110].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Рекомендуется в целях профилактики рецидивов ЗТО строгое соблюдение дизайна стандартного лечения (выбор режима в соответствии с группой риска, соблюдение доз и интенсивности лечения) и мониторинга болезни с обязательным проведением консолидирующих курсов химиотерапии. Начало консолидации – при нормализации уровня ХГЧ (5мМЕ/мл) [27, 28, 111, 113, 114, 116, 117, 119, 121, 123, 124, 125].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется подвергать диспансерному наблюдению врачом- акушером-гинекологом (диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога) всех пациенток после удаления ПЗ: еженедельное исследование уровня хорионического гонадотропина в крови (общего бета – ХГЧ) до получения 3 последовательных отрицательных результатов, затем 2 раза в месяц первые 3 мес, далее – ежемесячно до 1 года, второй год – 1 раз в 2 мес, третий год – 1 раз в 3–4 мес для профилактики рецидивов [115, 122].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: при возникновении плато, или увеличении уровня ХГЧ после ПЗ, или персистенции сывороточного ХГЧ более 16 недель необходима консультация врача-онколога, врача-акушера-гинеколога, врача-радиолога для определения тактики дальнейшего ведения пациентки [112, 113]. Пациенткам, ранее перенесшим ЗТО, в дальнейшем после родов необходимо исследовать уровень хорионического гонадотропина в крови (общий бета-ХГЧ) через 2, 4 и 6 недель (до нормализации) [112, 113, 114].

Рекомендуется выполнять УЗИ органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное) через 2 недели после эвакуации ПЗ, и далее – в зависимости от динамики уровня ХГЧ для профилактики рецидивов [113, 114].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется выполнять рентгенографию легких через 2 недели после эвакуации ПЗ, далее – в зависимости от динамики ХГЧ для определения тактики дальнейшего ведения пациентки [27, 113, 122].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Рекомендуется контрацепция в течение 1 года после нормализации уровня ХГЧ при ПЗ, предпочтительнее гормональные контрацептивы системного действия (перорального применения), которые следует назначать только после нормализации уровня ХГЧ и восстановления менструального цикла, для предотвращения беременности [113, 114].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Рекомендуется обязательная контрацепция после окончания лечения для пациенток с I–III стадией – не менее 1 года, с IV стадией – не менее 2-х лет для предотвращения беременности и отслеживания рецидива ЗТО [113].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Рекомендуется ведение менограммы (менструальный календарь) для всех пациенток, перенесших ЗТО, не менее 3 лет после окончания лечения для профилактики рецидивов [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Рекомендуется при метроррагии в послеродовом периоде проводить исследование уровня хорионического гонадотропина в крови (общего бета-ХГЧ) и УЗИ органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное) до выполнения повторных отдельных диагностических выскабливаний матки [114, 116, 118, 120, 121, 122].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Рекомендуется при любых длительных (более 2 месяцев) нарушениях менструального цикла (метроррагия, аменорея, гиперполименорея и др.) у женщин репродуктивного возраста с беременностью в анамнезе определять сывороточный уровень общего ХГЧ

(исследовать уровень хорионического гонадотропина в крови (общего бета-ХГЧ) наряду с выполнением УЗИ органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное) до выполнения процедуры раздельного диагностического выскабливания полости матки [111, 114, 116, 118, 120, 121, 122, 129].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается:

1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти;

2) в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, утверждаемыми уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями

3) на основе настоящих клинических рекомендаций;

4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи, а при его отсутствии в первичном онкологическом кабинете, поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы).

При подозрении или выявлении у пациента онкологического заболевания врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи, а при отсутствии в первичный онкологический кабинет, поликлиническое отделение онкологического диспансера (онкологической больницы) для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы) не должна превышать срока, установленного в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи,

утверждаемой Правительством Российской Федерации. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или поликлинического отделения онкологического диспансера (онкологической больницы) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет) биопсийного (операционного) материала, иных диагностических исследований пациент направляется врачом-онкологом в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Срок выполнения патолого-анатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественных новообразований не должен превышать срок, установленный в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

Сроки проведения диагностических инструментальных и лабораторных исследований в случае подозрения на онкологическое заболевание не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

Диагноз онкологического заболевания устанавливается врачом-специалистом на основе результатов диагностических исследований, включающих в том числе проведение цитологической и (или) гистологической верификации диагноза, за исключением случаев, когда взятие биопсийного и (или) пункционного материала не представляется возможным.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета) направляет пациента в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или иную медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, в том числе подведомственную федеральному органу исполнительной власти (далее – федеральная медицинская организация), для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания), определения тактики лечения, а также в случае наличия медицинских показаний для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

При онкологических заболеваниях, входящих в рубрики С37, С38, С40–С41, С45–С49,

C58, D39, C62, C69–C70, C72, C74 МКБ-10, а также соответствующих кодам международной классификации болезней – онкология (МКБ-О), 3 издания 8936, 906-909, 8247/3, 8013/3, 8240/3, 8244/3, 8246/3, 8249/3 врач-онколог онкологического диспансера (онкологической больницы) или иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения лечебной тактики организует проведение консультации или консилиума врачей, в том числе с применением телемедицинских технологий, в федеральных государственных бюджетных учреждениях, подведомственных Министерству здравоохранения Российской Федерации, оказывающих медицинскую помощь (далее в целях настоящего Порядка – национальные медицинские исследовательские центры).

В сложных клинических случаях для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания) в целях проведения оценки, интерпретации и описания результатов врач-онколог организует направление:

цифровых изображений, полученных по результатам патоморфологических исследований, в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр) путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

цифровых изображений, полученных по результатам лучевых методов исследований, в дистанционный консультативный центр лучевой диагностики, путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

биопсийного (операционного) материала для повторного проведения патоморфологических, иммуногистохимических, и молекулярно-генетических исследований: в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр), а также в молекулярно-генетические лаборатории для проведения молекулярно-генетических исследований.

Тактика лечения устанавливается консилиумом врачей, включающим врачей-онкологов, врача-радиотерапевта, врача-нейрохирурга (при опухолях нервной системы) медицинской организации, в составе которой имеются отделения хирургических методов лечения злокачественных новообразований, противоопухолевой лекарственной терапии, радиотерапии (далее – онкологический консилиум), в том числе онкологическим консилиумом, проведенным с применением телемедицинских технологий, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Диспансерное наблюдение врача-онколога за пациентом с выявленным онкологическим заболеванием устанавливается и осуществляется в соответствии с порядком диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями.

С целью учета информация о впервые выявленном случае онкологического заболевания направляется в течение 3 рабочих дней врачом-онкологом медицинской организации, в которой установлен соответствующий диагноз, в онкологический диспансер или организацию субъекта Российской Федерации, исполняющую функцию регистрации пациентов с впервые выявленном злокачественным новообразованием, в том числе с применением единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения. В случае подтверждения у пациента наличия онкологического заболевания информация об уточненном диагнозе направляется из онкологического диспансера или организации субъекта Российской Федерации, исполняющей функции регистрации пациентов с впервые выявленном злокачественным новообразованием, в медицинскую организацию, осуществляющую диспансерное наблюдение пациента.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь взрослому населению при онкологических заболеваниях, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным положением об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Специализированная, за исключением высокотехнологичной, медицинская помощь в медицинских организациях, подведомственных федеральным органам исполнительной власти, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным порядком направления пациентов в медицинские организации и иные организации, подведомственные федеральным органам исполнительной власти, для оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи, предусмотренного в приложении к положению об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. В случае если в реализации Программы принимают участие несколько федеральных медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь при заболеваниях, состояниях (группе заболеваний, состояний), соответствующих заболеваниям, состояниям (группе заболеваний, состояний) пациента, лечащий врач обязан проинформировать пациента (законного представителя пациента) о возможности выбора федеральной медицинской организации, в том числе о возможных сроках ожидания специализированной медицинской помощи, которые могут превышать сроки ожидания, установленные программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской

помощи.

Сроки ожидания оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний для проведения медицинской реабилитации врач-онколог организует ее проведение в соответствии с порядком организации медицинской реабилитации взрослых.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний к санаторно-курортному лечению врач-онколог организует его в соответствии с порядком организации санаторно-курортного лечения.

Паллиативная медицинская помощь пациенту с онкологическими заболеваниями оказывается в соответствии с положением об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья.

При подозрении и (или) выявлении у пациента онкологического заболевания в ходе оказания ему скорой медицинской помощи его переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме являются:

- 1) наличие осложнений онкологического заболевания, требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
- 2) наличие осложнений лечения онкологического заболевания (хирургическое вмешательство, ЛТ, лекарственная терапия и т.д.), требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме являются:

- 1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, а также проведение эндоскопических исследований при

невозможности выполнить их амбулаторно, требуют последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;

2) наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, ЛТ, в том числе контактная, ДЛТ и другие виды ЛТ, лекарственная терапия и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показаниями к выписке пациента из медицинской организации являются:

1) завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь

3) в случаях несоблюдения пациентом предписаний или правил внутреннего распорядка медицинской организации, если это не угрожает жизни пациента и здоровью окружающих;

4) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества медицинской помощи взрослым пациенткам с диагнозом трофобластическая болезнь (код по МКБ: С 58)

| № | Критерии качества | Оценка выполнения |
|---|--|-------------------|
| 1 | Выполнено патолого-анатомическое исследование материала после эвакуации пузырного заноса. | Да/нет |
| 2 | Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства, органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное) | Да/нет |
| 3 | Выполнена компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием | Да/нет |
| 4 | Произведена оценка группы риска резистентности по шкале FIGO при установлении диагноза и выбора химиотерапии 1-й линии | Да/нет |
| 5 | Проведена химиотерапия 1-й линии в соответствии с группой риска | Да/нет |
| 6 | Выполнено мониторинг эффективности лечения по уровню хорионического гонадотропина в крови | Да/нет |

Список литературы

1. Steigrad SJ. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17(6):837-847. doi:10.1016/S1521-6934(03)00049-X
2. 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(6):531-539. doi:10.1016/j.ajog.2010.06.073
3. Joneborg U, Coopmans L, Van Trommel N, Seckl M, Lok CAR. Fertility and pregnancy outcome in gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(3):399-411. doi:10.1136/ijgc-2020-001784
4. Bafna UD. Fertility Preservation in Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN). In: Nayak B, Singh U, eds. *Gestational Trophoblastic Disease.* Springer Singapore; 2021:141-145. doi:10.1007/978-981-33-4878-3_16
5. Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol.* 2017;144(1):200-207. doi:10.1016/j.ygyno.2016.08.330
6. Tranoulis A, Georgiou D, Sayasneh A, Tidy J. Gestational trophoblastic neoplasia: a meta-analysis evaluating reproductive and obstetrical outcomes after administration of chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(6):1021-1031. doi:10.1136/ijgc-2019-000604
7. Goto S, Yamada A, Ishizuka T, Tomoda Y. Development of Postmolar Trophoblastic Disease after Partial Molar Pregnancy. *Gynecol Oncol.* 1993;48(2):165-170. doi:10.1006/gyno.1993.1028
8. Wiesma S, Kerkmeijer L, Bekkers R, Pyman J, Tan J, Quinn M. Persistent trophoblast disease following partial molar pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2006;46(2):119-123. doi:10.1111/j.1479-828X.2006.00539.x
9. Thapa B, Maharjan M, Tuladhar H. Persistent gestational trophoblastic disease following ovarian molar pregnancy: A case report of a rare entity with review of the literature. *Clin Case Rep.* 2021;9(9):e04738. doi:10.1002/ccr3.4738
10. Hoffner L, Surti U. The genetics of gestational trophoblastic disease: a rare complication of pregnancy. *Cancer Genet.* 2012;205(3):63-77. doi:10.1016/j.cancergen.2012.01.004
11. Shih IM. Gestational trophoblastic neoplasia—pathogenesis and potential therapeutic targets. *Lancet Oncol.* 2007;8(7):642-650. doi:10.1016/S1470-2045(07)70204-8
12. Rath A, Sethi P, Jena SK, Mitra S. Familial recurrent molar pregnancy: positive for KHDC3L gene mutation. *BMJ Case Rep.* 2023;16(11):e254435. doi:10.1136/bcr-2022-254435

13. Kopelman ZA, Hope ER. High-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia from a Homozygous NLRP7 Mutation. *Gynecol Oncol Rep.* 2021;37:100803. doi:10.1016/j.gore.2021.100803
14. Bagga R, Katoch T, Srinivasan R, et al. Is gestational trophoblastic neoplasia more common among women with recurrent hydatidiform moles and biallelic NLRP7 mutations? a 17-years prospective study from India. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2025;311:114022. doi:10.1016/j.ejogrb.2025.114022
15. Fisher RA, Maher GJ. Genetics of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;74:29-41. doi:10.1016/j.bpobgyn.2021.01.004
16. Paradinas FJ. The diagnosis and prognosis of molar pregnancy: The experience of the National Referral Centre in London. *Int J Gynecol Obstet.* 1998;60(S1). doi:10.1016/S0020-7292(98)80006-4
17. Ульрих Е.А., Румянцев А.А., Телетаева Г.М., Хохлова С.В., Урманчеева А.Ф., Тюляндина А.С.. Злокачественные трофобластические опухоли. *Malig Tumours.* 2024;14(3s2-2):189-206. doi:10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-07
18. Ulrikh E, Dikareva E, Govorov I, et al. Gestational Trophoblastic Disease with Coexisting Progressing Pregnancy: Personalised Treatment Modalities. Ramalingam K, ed. *Int J Clin Pract.* 2023;2023:1-8. doi:10.1155/2023/5502317
19. Hemida R, Khashaba E, Zalata K. Molar pregnancy with a coexisting living fetus: a case series. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):681. doi:10.1186/s12884-022-05004-3
20. Joneborg U. Epidemiology of Gestational Trophoblastic Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2024;38(6):1173-1190. doi:10.1016/j.hoc.2024.07.003
21. Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer, eds. *Female Genital Tumours.* 5th ed. International agency for research on cancer; 2020.
22. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000: FIGO Oncology Committee. *Int J Gynecol Obstet.* 2002;77(3):285-287. doi:10.1016/S0020-7292(02)00063-2
23. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24:vi39-vi50. doi:10.1093/annonc/mdt345
24. Mangla M, Palo S, Kanikaram P, Kaur H. Non-gestational choriocarcinoma: unraveling the similarities and distinctions from its gestational counterpart. *Int J Gynecol Cancer.* 2024;34(6):926-934. doi:10.1136/ijgc-2023-004906
25. Тихоновская М.Н. *Персистирующие Трофобластические Опухоли: Диагностика и Лечение.* дис. канд. мед. наук. 2015.

26. Тихоновская М.Н., Быстрицкая Д.А., Кузнецов В.В., Мещерякова Л.А.. Персистирующие трофобластические опухоли. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2013;1-2:52-59. doi:10.17650/1994-4098-2013-0-1-2-52-59
27. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *The Lancet*. 2010;376(9742):717-729. doi:10.1016/S0140-6736(10)60280-2
28. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Gestational Trophoblastic Neoplasia. Version 2.2025. Accessed May 14, 2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gtn.pdf
29. Li J, Wang Y, Lu B, Lu W, Xie X, Shen Y. Gestational trophoblastic neoplasia with extrauterine metastasis but lacked uterine primary lesions: a single center experience and literature review. *BMC Cancer*. 2022;22(1):509. doi:10.1186/s12885-022-09620-2
30. Borella F, Cosma S, Ferraioli D, et al. From Uterus to Brain: An Update on Epidemiology, Clinical Features, and Treatment of Brain Metastases From Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Front Oncol*. 2022;12:859071. doi:10.3389/fonc.2022.859071
31. Lok C, Van Trommel N, Braicu EI, et al. Practical Guidelines for the Treatment of Gestational Trophoblastic Disease: Collaboration of the European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease (EOTTD)–European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO)–Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG)–International Society for the Study of Trophoblastic Diseases (ISSTD). *J Clin Oncol*. Published online May 13, 2025;JCO-24-02326. doi:10.1200/JCO-24-02326
32. Mapelli P, Mangili G, Picchio M, et al. Role of 18F-FDG PET in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(4):505-513. doi:10.1007/s00259-012-2324-4
33. Bezzi C, Monaco L, Ghezzi S, et al. 18F-FDG PET/CT May Predict Tumor Type and Risk Score in Gestational Trophoblastic Disease. *Clin Nucl Med*. 2022;47(6):525-531. doi:10.1097/RLU.00000000000004135
34. Dudiak KM, Maturen KE, Akin EA, et al. ACR Appropriateness Criteria® Gestational Trophoblastic Disease. *J Am Coll Radiol*. 2019;16(11):S348-S363. doi:10.1016/j.jacr.2019.05.015
35. Cavaliere A, Ermito S, Dinatale A, Pedata R. Management of molar pregnancy. *J Prenat Med*. 2009;3(1):15-17.
36. Eysbouts Y, Brouwer R, Ottevanger P, et al. Serum Human Chorionic Gonadotropin Normogram for the Detection of Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(5):1035-1041. doi:10.1097/IGC.0000000000000966

37. Mock P, Chardonens D, Stamm P, Campana A, Bischof P. The apparent late half-life of human chorionic gonadotropin (hCG) after surgical treatment for ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;78(1):99-102. doi:10.1016/S0301-2115(98)00018-9
38. Schoeberl MR. A model for the behavior of β -hCG after evacuation of hydatidiform moles. *Gynecol Oncol.* 2007;105(3):776-779. doi:10.1016/j.ygyno.2007.02.021
39. Management of Gestational Trophoblastic Disease: Green-top Guideline No. 38 – June 2020. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2021;128(3). doi:10.1111/1471-0528.16266
40. Zilberman Sharon N, Maymon R, Melcer Y, Jauniaux E. Obstetric outcomes of twin pregnancies presenting with a complete hydatidiform mole and coexistent normal fetus: a systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2020;127(12):1450-1457. doi:10.1111/1471-0528.16283
41. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., et al. Общие принципы противоопухолевой лекарственной терапии. *Malig Tumours.* 2024;14(3s2-1):33-46. doi:10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-01
42. Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2019(9). doi:10.1002/14651858.CD007102.pub4
43. 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;22(8):1188-1198. doi:10.1016/S1470-2045(21)00262-X
44. Elias KM, Berkowitz RS, Horowitz NS. Ultra High-risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2024;38(6):1259-1264. doi:10.1016/j.hoc.2024.08.015
45. Lybol C, Thomas CMG, 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):860-867. doi:10.1016/j.ejca.2012.09.015
46. Patel SM, 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):345-350. doi:10.4103/ijmpo.ijmpo_235_18
47. Tse KY, Chan KKL, Tam KF, Ngan HYS. 20-year experience of managing profuse bleeding in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 2007;52(5):397-401.

48. Wang Z, Li X, Pan J, et al. Bleeding from gestational trophoblastic neoplasia: embolotherapy efficacy and tumour response to chemotherapy. *Clin Radiol*. 2017;72(11):992.e7-992.e11. doi:10.1016/j.crad.2017.06.004
49. 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):280-286. doi:10.1200/JCO.2012.43.1817
50. Chan Wah Hak C, Coyle C, Kocache A, et al. Emergency Etoposide-Cisplatin (Em-EP) for patients with germ cell tumours (GCT) and trophoblastic neoplasia (TN). *BMC Cancer*. 2019;19(1):770. doi:10.1186/s12885-019-5968-7
51. Schink JC, Filiaci V, Huang HQ, et al. An international randomized phase III trial of pulse actinomycin-D versus multi-day methotrexate for the treatment of low risk gestational trophoblastic neoplasia; NRG/GOG 275. *Gynecol Oncol*. 2020;158(2):354-360. doi:10.1016/j.ygyno.2020.05.013
52. Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Primary treatment of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia with EMA-CO chemotherapy. *J Reprod Med*. 2006;51(10):767-772.
53. Prouvot C, Golfier F, Massardier J, et al. Efficacy and Safety of Second-Line 5-Day Dactinomycin in Case of Methotrexate Failure for Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(5):1038-1044. doi:10.1097/IGC.0000000000001248
54. Lurain JR, Chapman-Davis E, Hoekstra AV, Schink JC. Actinomycin D for methotrexate-failed low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med*. 2012;57(7-8):283-287.
55. Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC, et al. Phase III Trial of Weekly Methotrexate or Pulsed Dactinomycin for Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2011;29(7):825-831. doi:10.1200/JCO.2010.30.4386
56. Lybol C, Sweep FCGJ, Harvey R, et al. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2012;125(3):576-579. doi:10.1016/j.ygyno.2012.03.003
57. Cioffi R, Fruscio R, Sabetta G, et al. Consolidation courses in low-risk gestational trophoblastic neoplasia and relapse rate: A MITO-9 retrospective study. *Gynecol Oncol*. 2025;196:54-58. doi:10.1016/j.ygyno.2025.03.033
58. Cortés-Charry R, Hennah L, Froeling FEM, et al. Increasing the human chorionic gonadotrophin cut-off to ≤ 1000 IU/l for starting actinomycin D in post-molar gestational

- trophoblastic neoplasia developing resistance to methotrexate spares more women multi-agent chemotherapy. *ESMO Open*. 2021;6(3):100110. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100110
59. McNeish IA, 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;20(7):1838-1844. doi:10.1200/JCO.2002.07.166
 60. Even C, Pautier P, Duvillard P, et al. Actinomycin D, cisplatin, and etoposide regimen is associated with almost universal cure in patients with high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Cancer*. 2014;50(12):2082-2089. doi:10.1016/j.ejca.2014.05.002
 61. 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):360-365. doi:10.1111/j.1048-891X.2004.014222.x
 62. Song SQ, Wang C, Zhang GN, et al. BEP for high-risk gestational trophoblastic tumor: results from a cohort of 45 patients. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015;36(6):726-729.
 63. Wang M, Shen L, Xu X, et al. Real-World Study of Cisplatin, Etoposide, and Bleomycin Chemotherapy Regimen in Gestational Trophoblastic Neoplasia. Ozgu-Erdinc AS, ed. *BioMed Res Int*. 2021;2021(1):6661698. doi:10.1155/2021/6661698
 64. Aminimoghaddam S, Nezhadisalami F, Anjidani S, Barzin Tond S. Outcome of treatment with EMA/EP (etoposide methotrexate and actinomycin-D/ etoposide and cisplatin) regimen in gestational trophoblastic neoplasia. *Med J Islam Repub Iran*. 2018;32(1):210-213. doi:10.14196/mjiri.32.36
 65. 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):1578-1583. doi:10.1093/annonc/mdn181
 66. Lurain JR, Nejad B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2005;97(2):618-623. doi:10.1016/j.ygyno.2005.02.004
 67. Bianconi MI, Otero S, Storino C, Jankilevich G. Role of Capecitabine in the Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Drug for Two Settings. *J Reprod Med*. 2017;62(5-6):250-256.
 68. Chang YL, Chang TC, Hsueh S, et al. Prognostic Factors and Treatment for Placental Site Trophoblastic Tumor—Report of 3 Cases and Analysis of 88 Cases. *Gynecol Oncol*. 1999;73(2):216-222. doi:10.1006/gyno.1999.5344
 69. Liu W, Zhao W, Huang X. Outcomes and prognostic factors of placental-site trophoblastic tumor: a retrospective study of 58 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(5):1633-1641. doi:10.1007/s00404-022-06502-7

70. Davis MR, Howitt BE, Quade BJ, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: A single institution case series at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol*. 2015;137(3):456-461. doi:10.1016/j.ygyno.2015.03.006
71. Feltmate CM, Genest DR, Wise L, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental Site Trophoblastic Tumor: A 17-Year Experience at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol*. 2001;82(3):415-419. doi:10.1006/gyno.2001.6265
72. Sugrue R, Foley O, Elias KM, et al. Outcomes of minimally invasive versus open abdominal hysterectomy in patients with gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 2021;160(2):445-449. doi:10.1016/j.ygyno.2020.11.022
73. Baas IO, Westermann AM, You B, Bolze PA, Seckl M, Ghorani E. Immunotherapy for Gestational Trophoblastic Neoplasia: A New Paradigm. *Gynecol Obstet Invest*. 2024;89(3):230-238. doi:10.1159/000533972
74. Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *The Lancet*. 2017;390(10110):2343-2345. doi:10.1016/S0140-6736(17)32894-5
75. You B, Bolze PA, Lotz JP, et al. Avelumab in Patients With Gestational Trophoblastic Tumors With Resistance to Single-Agent Chemotherapy: Cohort A of the TROPHIMMUN Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(27):3129-3137. doi:10.1200/JCO.20.00803
76. Wang X, Cang W, Liu X, et al. Anti-PD-1 therapy plus chemotherapy versus anti-PD-1 therapy alone in patients with high-risk chemorefractory or relapsed gestational trophoblastic neoplasia: a multicenter, retrospective study. *eClinicalMedicine*. 2023;59:101974. doi:10.1016/j.eclinm.2023.101974
77. Touhami O, Gregoire J, Noel P, Trinh XB, Plante M. Uterine arteriovenous malformations following gestational trophoblastic neoplasia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;181:54-59. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.07.023
78. Соменова ОВ, Антух ЭА, Варданян АВ, et al. Тромбоэмболические осложнения. *Malig Tumours*. 2023;13(3s2-2):167-178. doi:10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-167-178
79. Владимирова ЛЮ, Гладков ОА, Королева ИА, et al. Практические рекомендации RUSSCO. Тошнота и рвота. 2024;14(3s2):32-47. doi:https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-02
80. Сакаева ДД, Борисов КЕ, Булавина ИС, et al. Практические рекомендации RUSSCO. Фебрильная нейтропения. 2024;14(3s2):61-70.

81. Когония ЛМ, Новиков ГА, Орлова РВ, Сидоров АВ, Королева ИА, Сакаева ДД. Практические рекомендации RUSSCO. Хронический болевой синдром. 2024;3s2(14):227-249. doi:10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-14
82. Орлова РВ, Жабина АС, Иванова АК, Наталенко КЕ, Телетаева ГМ. Практические рекомендации RUSSCO. Инфузионные реакции. 2024;14(3s2):313-332. doi:10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-17
83. Феоктистова ПС, Винницкая ЕВ, Нурмухаметова ЕА, Тихонов ИИ. Практические рекомендации RUSSCO. Реактивация / Оострение хронических вирусных гепатитов во время противоопухолевой терапии. 2024;14(3s2):346-353.
84. Carter J. Fast-track surgery in gynaecology and gynaecologic oncology: a review of a rolling clinical audit. ISRN Surgery 2012;2012:368014.
85. Nelson G., Bakkum-Gamez J., Kalogera E. et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations – 2019. Int J Gynecol Cancer 2019;29(4):651–68.
86. De Almeida E.P.M., de Almeida J.P., Landoni G. et al. Early mobilization programme improves functional capacity after major abdominal cancer surgery: a randomized controlled trial. Br J Anaesth 2017;119(5):900–7.
87. Wren S.M., Martin M., Yoon J.K. et al. Postoperative pneumonia-prevention program for the inpatient surgical ward. Journal of the American College of Surgeons 2010;210(4):491–5.
88. Peedicayil A., Weaver A., Li X. et al. Incidence and timing of venous thromboembolism after surgery for gynecological cancer. Gynecol Oncol 2011;121(1):64–9.
89. Cantrell LA et. al. Thrombosis and Thromboprophylaxis in Gynecology Surgery. / Clin Obstet Gynecol. 2018 Jun;61(2):269-277. doi: 10.1097/GRF.0000000000000355.
90. Swarm R., Abernethy A.P., Anghelescu D.L. et al. NCCN Adult Cancer Pain. Adult cancer pain. J Natl Compr Canc Netw 2010;8:1046–86.
91. Ben-Arye E., Samuels N., Lavie O. Integrative medicine for female patients with gynecologic cancer. J Altern Complement Med 2018;24:881–9.
92. Goerling U., Jaeger C., Walz A. et al. The efficacy of psycho-oncological interventions for women with gynaecological cancer: a randomized study. Oncology 2014;87:114–24.
93. Smits A., Lopes A., Bekkers R. et al. Body mass index and the quality of life of endometrial cancer survivors – a systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol 2015;137:180–7.
94. Schmitz K.H., Courneya K.S., Matthews C. et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. Med Sci Sports Exerc 2010;42:1409–26.

95. Zhou Y., Chlebowski R., LaMonte M.J. et al. Body mass index, physical activity, and mortality in women diagnosed with ovarian cancer: results from the Women's Health Initiative. *Gynecol Oncol* 2014;133(1):4–10.
96. Bifulco G et al. Quality of life, lifestyle behavior and employment experience: a comparison between young and midlife survivors of gynecology early stage cancers./ *Gynecol Oncol*. 2012 Mar;124(3):444-51. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.11.033. Epub 2011 Nov 23.
97. Goerling U., Jaeger C., Walz A. et al. The efficacy of psycho-oncological interventions for women with gynaecological cancer: A randomized study // *Oncology*. 2014;87:114–124. Crossref, Medline .
98. Dumoulin C., Cacciari L.P., Hay-Smith E.J.C. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD005654.
99. Cannioto R.A., Moysich K.B. Epithelial ovarian cancer and recreational physical activity: a review of the epidemiological literature and implications for exercise prescription. *Gynecol Oncol* 2015;137(3):559–73.
100. Hu M., Lin W. Effects of exercise training on red blood cell production: implications for anemia. *Acta Haematol* 2012;127(3):156–64.
101. Mustian K.M., Alfano C.M., Heckler C. et al. Comparison of pharmaceutical, psychological, and exercise treatments for cancer-related fatigue: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3:961–8.
102. Kinkead B., Schettler P.J., Larson E.R. et al. Massage therapy decreases cancer-related fatigue: Results from a randomized early phase trial. *Cancer* 2018;124(3):546–54.
103. Streckmann F., Zopf E.M., Lehmann H.C. et al. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. *Sports Med* 2014;44:1289–304.
104. Kleckner I.R., Kamen C., Gewandter J.S. et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2018;26:1019–28.
105. Muzi J.L., Look R.M., Turner C. et al. Low-level laser therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Clin Oncol* 2012;30(15):9019.
106. Rick O., von Hehn U., Mikus E. et al. Magnetic field therapy in patients with cytostatics-induced polyneuropathy: A prospective randomized placebo-controlled phase-III study. *Bioelectromagnetics* 2016;38(2):85–94.

107. Kılınç M., Livanelioğlu A., Yıldırım S.A., Tan E. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with peripheral and central neuropathic pain. *J Rehabil Med* 2014;46(5):454–60.
108. Oberoi S., Zamperlini-Netto G., Beyene J., Treister N.S., Sung L. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(9):e107418.
109. Ross M., Fischer-Carlidge E. Scalp Cooling: A Literature Review of Efficacy, Safety, and Tolerability for Chemotherapy-Induced Alopecia. *Clin J Oncol Nurs* 2017;21(2):226–33.
110. Spence R.R., Heesch K.C., Brown W.J. Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2010;36(2):185–194.
111. Мещерякова Л. А., Карселадзе А. И., Козаченко В. П. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных трофобластических опухолей. Злокачественные опухоли; Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2021, том 11.15. с.233–243.
112. Мещерякова Л.А., Козаченко В.П., Кузнецов В.В. Трофобластическая болезнь. Клиническая онкогинекология. Под ред. В.П. Козаченко. М.: Бином, 2016. С. 324–67.
113. Seckl M.J., Sebire N.J., Fisher R.A. et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):39–50.
114. Гасанбекова З.А. Ошибки в диагностике и лечении злокачественных трофобластических опухолей: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2019.
115. Trommel N.E., Massuger L.F., Verheijen R.H. et al. The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey. *Gynecol Oncol* 2005;99(1):6–13.
116. Мещерякова Л.А. Трофобластические опухоли. Противоопухолевая лекарственная терапия. Национальное руководство. Под редакцией профессора В. А. Горбуновой, д м н М.Б. Стениной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. С. 298–305.
117. Мещерякова Л.А., Жарова А.С., Масленников А.Ф., Чекалова М.А., Комаров И.Г., Мещерякова Н.А., Давыдова И.Ю., Гиголаева Н.М., Мещеряков А.А. Резистентные трофобластические опухоли. Современные возможности лечения. Медицинский оппонент, 2021, №2 (14): с.70-80.
118. Мещерякова Л.А., Масленников А.Ф., Кузнецов В.В., Чекалова М.А., Давыдова И.Ю., Мещеряков А.А. Хирургическое вмешательство при злокачественной трофобластической опухоли, выполненное до начала химиотерапии – важный

- фактор негативного прогноза. Поволжский онкологический вестник. Т. 11, № 1, 2020, с. 31-36.
119. Мещерякова Л.А., Жарова А.С., Масленников А.Ф., Кузнецов В.В., Чекалова М.А., Комаров И.Г., Мещерякова Н.А., Давыдова И.Ю., Молчанов Г.В., Гиголаева Н.М., Мещеряков А.А. Опыт лечения рецидивов злокачественных трофобластических опухолей. Российский онкологический журнал. 2020, том 25, №1, с. 9-16.
 120. Масленников А.Ф. Хирургическое лечение злокачественных трофобластических опухолей. Автореферат канд. дис., М: 2021.
 121. Pierre-Adrien Bolze, Jocelyne Attia, Jérôme Massardier, for the EOTTD group et al. Formalized consensus of the European Organization for Treatment of Trophoblastic Diseases on management of gestational trophoblastic diseases. Published: June 16, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.026>. Full length article|, Volume 142, ISSUE 1, P102-108, July 01, 2016.
 122. Antonio Braga, Paulo Mora, Andréia Cristina de Melo, Angélica Nogueira-Rodrigues, Joffre Amim-Junior, Jorge Rezende-Filho and Michael J Seckl. Challenges in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia worldwide. World J Clin Oncol. Feb 24, 2019; 10(2): 28-37 published online Feb 24, 2019. doi: 10.5306/wjco.v10.i2.28. Review Article| Volume 153, ISSUE 3, P684-693, June 01, 2019.
 123. Angiolo Gadducci, Silvestro Carinelli, Guerrieri Maria Elena, Giovanni Damiano Aletti. Placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor: Clinical and pathological features, prognostic variables and treatment strategy. Published: April 29, 2019 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.03.011>.
 124. N.S. Horowitz, R.N. Eskander b, M.R. Adelman c, W. Burke d et al, Epidemiology, diagnosis, and treatment of gestational trophoblastic disease: A Society of Gynecologic Oncology evidenced-based review and recommendation☆ Cite <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.10.003> Gynecologic Oncology Volume 163, Issue 3, December 2021, Pages 605-613
 125. Ngan H.S., Seckl M.J., Berkowitz R.S. et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update // International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. – 2021. – Vol. 155, N Suppl 1. – P.86-93
 126. NCCN Clinical Practice Guidelines. Gestationl Trophoblastic Neoplasia. V.3.2025. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gtn.pdf.
 127. Mitric C, Yang K, Bhat G, et al. Int J Gynecol Cancer 2023;33:1724–1732.

128. Ngan H, Seckl M, Berkowitz R et al,. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2025 update. Int J Gynecol Obstet. 2025;171(Suppl. 1):78–86
129. Мещерякова Л.А. Алгоритм лечения больных злокачественными трофобластическими опухолями. Практическая онкология 2008;9(3):187.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Ашрафян Л.А.**, академик РАН, д.м.н., профессор, директор Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.
2. **Мещерякова Л.А.**, д.м.н., врач ФГБУ «ФНКЦ ФХМ им Ю.М. Лопухина» ФМБА РФ.
3. **Карселадзе А.И.**, профессор, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.
4. **Мещеряков А.А.**, д.м.н., заместитель генерального директора по лечебной работе ФГБУ Федеральный Научно-Клинический центр Физико-химической медицины им. академика Ю.М. Лопухина ФМБА.
5. **Чекалова М.А.**, профессор, д.м.н., эксперт ультразвуковой диагностики, ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ» им. А.И. Бурназяна.
6. **Ульрих Е.А.**, профессор, д.м.н., заведующая НИЛ онкогинекологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», главный научный сотрудник НИЛ репродуктивных технологий Института перинатологии и педиатрии, руководитель центра компетенций «Центр Онкофертильности» НМИЦ им. В. А. Алмазова.
7. **Урманчеева А.Ф.**, д.м.н., профессор, доцент, заслуженный врач РФ, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
8. **Коломиец Л.А.**, д.м.н., профессор, заведующая гинекологическим отделением НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН».
9. **Меньшенина А.П.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

10. **Новикова Е.Г.**, д.м.н., профессор, заместитель начальника отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
11. **Румянцев А.А.**, к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №4 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
12. **Тихоновская М.Н.**, к.м.н., научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
13. **Хохлова С.В.**, д.м.н., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ.
14. **Шевчук А.С.**, к.м.н., заведующий отделением онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
15. **Болотина Л.В.**, д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
16. **Дмитриев В.Н.**, д.м.н., заведующий дневным стационаром противоопухолевой лекарственной терапии, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
17. **Телетаева Г.М.**, к.м.н., врач онколог, научный сотрудник, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
18. **Вереникина Е.В.**, д.м.н., доцент, заведующая отделением онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Блок по медицинской реабилитации

1. **Кончугова Т.В.**, профессор, д.м.н., врач-физиотерапевт, заведующая отделом преформированных физических факторов ФГБУ «НМИЦ реабилитации и курортологии» Минздрава России.
2. **Обухова О.А.**, к.м.н., врач ФРМ отделения реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания (ESPEN), член Российской ассоциации парентерального и энтерального питания (RESPEN).
3. **Семиглазова Т.Ю.**, д.м.н., профессор, заведующая отделом, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и

реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

4. **Иванова Г.Е.**, д.м.н., главный специалист по медицинской реабилитации Минздрава России, заведующая отделом медико-социальной реабилитации инсульта НИИ ЦВПИ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.
5. **Степанова А.М.**, к.м.н., зам. генерального директора по науке и образованию ФГБУ ФНКЦ МРиК ФМБА России.

Блок по организации медицинской помощи

1. **Геворкян Т.Г.**, заместитель директора по реализации федеральных проектов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
2. **Иванов С.А.**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог ЦФО Минздрава России.
3. **Хайлова Ж.В.**, к.м.н. заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
4. **Комаров Ю.И.**, к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.
5. **Фоменко Ю.А.**, к.м.н., заместитель генерального директора по клинико-экспертной работе ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России.

Блок по сопроводительной терапии

1. **Гладков О.А.**, профессор, д.м.н., директор медицинского центра ООО “ЭВИМЕД”.
2. **Карасева В.В.**, д.м.н., доцент, профессор, кафедра онкологии ИНОПР ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Конфликта интересов нет.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи акушеры-гинекологи;
- врачи-онкологи;
- врачи-хирурги;
- врачи-радиотерапевты;
- врачи-генетики.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме РБ в Российской Федерации и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Таблица 5. Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики (диагностических вмешательств)

| Уровень достоверности доказательств | Расшифровка |
|-------------------------------------|---|
| 1 | Систематические обзоры исследований с контролем референтным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа |
| 2 | Отдельные исследования с контролем референтным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа |
| 3 | Исследования без последовательного контроля референтным методом или исследования с референтным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |

Таблица 6. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| Уровень достоверности доказательств | Расшифровка |
|-------------------------------------|---|
| 1 | Систематический обзор рандомизированных клинических |

| | |
|---|--|
| | исследований с применением метаанализа |
| 2 | Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай – контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

Таблица 7. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| Уровень убедительности рекомендаций | Расшифровка |
|--|--|
| A | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) |
| B | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |
| C | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество, и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |

Порядок обновления клинических рекомендаций. Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Экономический анализ. Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка,
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций. Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать, прежде всего насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-околологов и врачей-акушеров-гинекологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка: проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем 1 раз в 5 лет с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов с ЗТО. Решение об обновлении принимает Минздрав России на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Классификация трофобластических опухолей (FIGO, 2003 г. и объединенная классификация FIGO и WHO, 2000 г.)

| | | | | |
|---|--|--|--|--------------------------|
| Стадия | Локализация новообразования | | | |
| I | Болезнь ограничена маткой | | | |
| II | Новообразование распространяется за пределы матки, но ограничено половыми органами (придатки, широкая связка матки, влагалище) | | | |
| III | Метастазы в легких в сочетании или без поражения половых органов | | | |
| IV | Другие метастазы | | | |
| Определение риска развития резистентности к лекарственной терапии | | | | |
| Параметры | Количество баллов | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 4 |
| Возраст (в годах) | ≤40 лет | >40 лет | - | - |
| Исход предшествующей беременности | Пузырный й занос | Аборт | Роды | |
| Интервал между окончанием предыдущей беременности и началом ХТ | <4 мес. | 4-6 мес. | 7-12 мес. | >12 мес. |
| Уровень β-ХГЧ | <10 ³ МЕ/л ¹ | 10 ³ -10 ⁴ МЕ/л | 10 ⁴ -10 ⁵ МЕ/л | >10 ⁵ МЕ/л |
| Наибольший размер опухоли, включая опухоль | <3 см | 3–5 см | >5 см | |

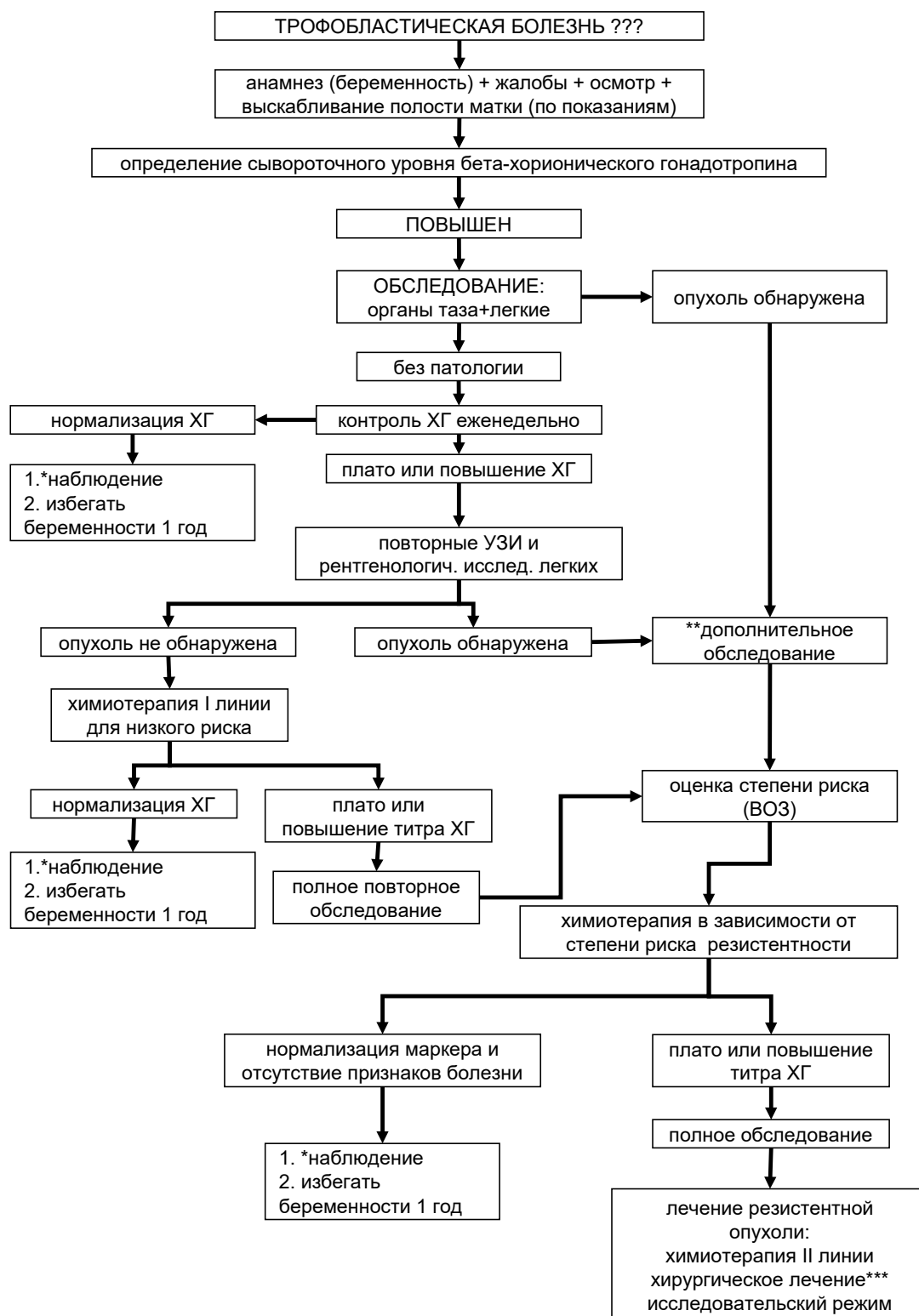
| | | | | |
|---------------------------|--------|---------------------|------------------|--------------------------------|
| матки | | | | |
| Локализация метастазов | Легкие | Селезенка, почка | Органы ЖКТ | Печень головной мозг |
| Количество метастазов | | 1-4 | 5-8 | >8 |
| Предыдущая ХТ | | | Один препарат | Два или более препаратов |

¹низкий уровень β -ХГЧ может быть при трофобластической опухоли плацентарного ложа

При сумме баллов 6 и менее – низкий риск развития резистентности опухоли; 7-12 баллов – высокий, 13 или более баллов – сверхвысокий

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритм диагностики ТБ и выбора тактики лечения



Примечания. * – Определение ХГ 1 раз в 1–6 мес, 1 раз в 2–6 мес, 1 раз в 4 мес – 2 года, 1 раз в 1–2 года; ** – рентгенография легких; МРТ головного мозга, селезенки ультразвуковое исследование органов брюшной полости комплексное (только при выявлении метастазов в легких); *** – если других локализаций опухоли при повторном обследовании не найдено.

Приложение В. Информация для пациента

Всем пациенткам после удаления пузырного заноса следует:

- Контролировать сывороточный уровень общего бета-ХГЧ еженедельно до нормализации показателей (норма – 5 мМЕ/ мл) (желательно в одной лаборатории).
- По достижении нормального уровня ХГЧ продолжать мониторинг последнего 1 раз в месяц – до 1 года.
- Обязательна контрацепция в течение 1 года от момента нормализации бета- ХГЧ.
- Гормональная контрацепция предпочтительна, но необходимо помнить, что гормональные контрацептивы системного действия можно начать принимать только после нормализации уровня ХГЧ и восстановления собственного менструального цикла.
- Обязательным является ведение менограммы не менее 3 лет после пузырного заноса.
- При возникновении плато (отсутствие снижения уровня) или прогрессивном увеличении уровня бета-ХГЧ пациентка должна обратиться к врачу-онкологу или \врачу-акушеру-гинекологу в срочном порядке.

Пациенткам репродуктивного возраста следует помнить:

- При любых нарушениях менструального цикла более 2 месяцев (аменорея, гиперполименорея, ациклические кровотечения) и наличии беременности в анамнезе (маточной, эктопической, роды, медицинские и самопроизвольные аборты) всегда необходимо проводить исследование уровня хорионического гонадотропина (общего бета-ХГЧ) в крови.
- В раннем и позднем послеродовом периоде при наличии маточных кровотечений следует всегда проводить исследование уровня хорионического гонадотропина (общего бета-ХГЧ) в крови.
- При нарушениях менструального цикла (аменорея, маточные кровотечения) после прерывания беременности (самопроизвольный аборт, искусственный аборт, эктопическая беременность) следует всегда проводить исследование уровня хорионического гонадотропина (общего бета-ХГЧ) в крови.
- Пациенткам, ранее перенесшим ЗТО, в дальнейшем после родов необходимо исследовать проводить исследование уровня хорионического гонадотропина (общего бета-ХГЧ) в крови. через 2, 4 и 6 недель.

- Следует знать, что стойкое прогрессивное повышение уровня бета-ХГЧ может быть только при беременности либо при развитии трофобластической болезни либо герминогенных опухолях.
- Если беременность не подтверждается данными ультразвукового исследования матки и придатков трансвагинального и трансабдоминального (комплексного) , необходимо срочно обратиться к к врачу-онкологу или врачу-акушеру-гинекологу.

При повторных кровотечениях в послеродовом периоде следует всегда проводить исследование уровня хорионического гонадотропина (общего бета-ХГЧ) в крови.

**Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные
инструменты состояния пациента, приведенные в клинических
рекомендациях**

Нет.

Документ подписан и передан через систему разработки и ведения стандартов медицинской помощи

Владелец сертификата: организация,
сотрудник

Сертификат: серийный номер, период Дата и время подписания
действия

OID.1.2.643.100.4=7728394106, СНИЛС=01122097179,
ОГРН=1177700023434, ИНН=770203132310, C=RU, S=77
Г.Москва, L=Г.Москва, STREET="ул. Академика Опарина,
4", O=РОСОРС, CN=РОСОРС, Т=президент, G=Левон
Андреевич, SN=Ашрафян

02516a8a0063b3a8ad424b1e00765e31da 2026.02.24 16:41:42
C 2025.09.25 по 2026.12.25

OID.1.2.643.100.4=7728394106, СНИЛС=01122097179,
ОГРН=1177700023434, ИНН=770203132310, C=RU, S=77
Г.Москва, L=Г.Москва, STREET="ул. Академика Опарина,
4", O=РОСОРС, CN=РОСОРС, Т=президент, G=Левон
Андреевич, SN=Ашрафян

02516a8a0063b3a8ad424b1e00765e31da 2026.02.24 16:41:40
C 2025.09.25 по 2026.12.25

OID.1.2.643.100.4=7704278213, СНИЛС=03499811996,
ОГРН=1117799001462, ИНН=701802145259,
E=svasileva@russco.org, C=RU, S=77 город федерального
значения Москва, L=ГОРОД МОСКВА, STREET="ТРУБНАЯ
УЛ,ДОМ 25,КОРПУС 1", O="ОБЩЕРОССИЙСКАЯ

02c91a7900a6b29caa4dd90901444ed801 2026.02.17 15:55:46
C 2025.03.20 по 2026.06.20

OID.1.2.643.100.4=7704278213, СНИЛС=03499811996,
ОГРН=1117799001462, ИНН=701802145259,
E=svasileva@russco.org, C=RU, S=77 город федерального
значения Москва, L=ГОРОД МОСКВА, STREET="ТРУБНАЯ
УЛ,ДОМ 25,КОРПУС 1", O="ОБЩЕРОССИЙСКАЯ

02c91a7900a6b29caa4dd90901444ed801 2026.02.17 15:53:59
C 2025.03.20 по 2026.06.20

OID.1.2.643.100.4=7704278213, СНИЛС=03499811996,
ОГРН=1117799001462, ИНН=701802145259,
E=svasileva@russco.org, C=RU, S=77 город федерального
значения Москва, L=ГОРОД МОСКВА, STREET="ТРУБНАЯ
УЛ,ДОМ 25,КОРПУС 1", O="ОБЩЕРОССИЙСКАЯ

02c91a7900a6b29caa4dd90901444ed801 2026.02.17 15:53:56
C 2025.03.20 по 2026.06.20

OID.1.2.643.100.4=7714190568, СНИЛС=02153054900,
ОГРН=1057700011082, ИНН=773133300683,
E=l.papuk@oncology-association.ru, C=RU, S=77 город
федерального значения Москва, L=ГОРОД МОСКВА,
STREET="ПРИЧАЛЬНЫЙ ПРОЕЗД,ДОМ 8,КОРПУС

02eb1df80005b3dea342d958e3ba97d6ad 2026.02.17 11:18:42
C 2025.06.23 по 2026.09.23