

РЕДКИЕ ФОРМЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ

М.Н. Тихоновская, Д.М. Веселова, К.И. Жордания

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

Цель. Провести систематический анализ данных современной литературы по редким формам злокачественных трофобластических опухолей (ЗТО), о частоте их встречаемости, особенностям диагностики, клинического течения и тактике лечения.

Материалы и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных исследований, проведенных по этой теме, опубликованных за последние 10 лет.

Результаты. Эпителиоидная трофобластическая опухоль (ЭТО) и опухоль плацентарного ложа (ТОПЛ) — крайне редко встречающиеся формы злокачественных трофобластических опухолей. Диагностика, как правило, основывается на гистологическом исследовании удаленной опухоли, проспективные и рандомизированные исследования отсутствуют, в связи с чем данные по оптимальной лечебной тактике ограничены. Биологическое поведение опухоли непредсказуемо, при I стадии частота излечения превышает 90%, при диссеминации опухолевого процесса прогноз неблагоприятный. В связи с низкой чувствительностью опухоли к лекарственной терапии лечение в большинстве наблюдений комбинированное — хирургическое и химиотерапия.

Заключение. Полученные в результате анализа данные подтверждают необходимость объединения клинических наблюдений по редким формам ЗТО в единой международной базе для накопления опыта и разработки оптимальной стратегии лечения ТОПЛ и ЭТО.

Ключевые слова: трофобластические опухоли, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль.

RARE TYPES OF MALIGNANT TROPHOBLASTIC TUMORS

M.N. Tikhonovskaya, D.M. Veselova, K.I. Zhordania

Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Medical Research Center of Oncology»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Objective of the study is to carry out a systematic analysis of the current literature data on rare types of malignant trophoblastic tumors (MTT), on their incidence rate, their diagnostic features, clinical course and treatment strategy.

Materials and Methods. The review comprises the data of foreign and Russian academic research, performed on the subject, published over the past 10 years.

Results. Epithelioid trophoblastic tumor (ETT) and placental site trophoblastic tumor (PSTT) — are the types of malignant trophoblastic tumors that occur extremely rarely. As a rule, the diagnosis is based on histologic examination of tumor that was excised by surgical resection, prospective and randomized research is absent, thereby the data on optimal treatment strategy is limited. Biological behavior of tumor is unpredictable, at stage I the cure rate exceeds 90%, in tumor dissemination process the prognosis is unfavourable. Due to low sensitivity of tumor to drug therapy in the majority of cases patients should receive combination treatment — surgery and chemotherapy.

Conclusion. The data obtained in the analysis confirm the necessity of combining the clinical observations on rare types of malignant trophoblastic tumors (MTT) in a single international database to accumulate experience and develop optimal strategy of the treatment of placental site trophoblastic tumor (PSTT) and epithelioid trophoblastic tumor (ETT).

Keywords: trophoblastic tumors, placental site trophoblastic tumor (PSTT), epithelioid trophoblastic tumor (ETT).

Трофобластические опухоли плацентарного ложа (ТОПЛ) и эпителиоидные трофобластические опухоли (ЭТО) являются редкими формами злокачественных трофобластических опухолей (ЗТО) с уникальными особенностями морфологии, клинического течения и лечения. ТОПЛ и ЭТО — относительно недавно выделенные формы трофобластической болезни. В 1976 году Kurmann и соавт. представили серию из 12 наблюдений, где описали патологию, изначально охарактеризованную как «трофобластическая псевдоопухоль матки» [1]. В 1981 году Twiggs и соавт. описали злокачественный характер роста такой опухоли [2] и в этом же году Scully и соавт. ввели понятие «трофобластическая опухоль плацентарного ложа» [3]. ТОПЛ и ЭТО могут развиваться через несколько месяцев или даже лет после беременности.

Эпителиоидная трофобластическая опухоль является самым редким вариантом ЗТО, впервые описана в 1998 году Shih соавт. [4]. В мировой литературе есть информация о 100 наблюдениях, в отечественной литературе — о 18 [5]. ЭТО могут локализоваться только в матке, или в матке с наличием метастазов в легких, или только в виде очагов за пределами матки, чаще всего в легких. Средний возраст пациенток 33–40 лет, опухоль иногда встречается у женщин постменопаузального возраста. ЭТО может развиваться через несколько лет после беременности, в среднем через 76 месяцев. Описаны наблюдения, когда опухоль диагностирована у пациенток без беременностей в анамнезе.

Всего в литературе описано более 400 наблюдений ТОПЛ. Этот редкий тип опухоли составляет 0,2–3% от всех ЗТО и встречаются с частотой одна на 100 000 беременностей. Средний возраст пациенток 29–35 лет. Известны редкие наблюдения развития опухоли у женщин в постменопаузе. Чаще ТОПЛ диагностируются у женщин в сроке 3–36 мес после завершения беременности. В 2/3 наблюдений локализация опухоли ограничена маткой, частота лимфогенного метастазирования не превышает 6% [6]. Чаще всего метастазы обнаруживаются в легких, реже в печени, головном мозге, яичниках, влагалище, селезенке и поджелудочной железе.

ТОПЛ происходят из популяции клеток вневорсинчатого промежуточного трофобласта

и имеют схожую с нормальной, но более глубокую инвазию трофобласта. В большинстве случаев опухоли солидные и локализируются в матке и могут вовлекать параметральные ткани. Клетки опухоли преимущественно одноядерные, митозы встречаются редко. Инфильтрация преимущественно интерстициальная. Опухоль положительна по иммуногистохимическим маркерам hPL, цитокератин, CD146. Экспрессия hCG определяется в небольшом количестве клеток. Окраска на виментин отрицательная. Ki-67 обычно колеблется в пределах 8–10%. Положительная окраска на p53 определялась у 100% пациенток с метастатической болезнью против 16,7% у пациенток с локализованными формами опухоли, что, возможно, играет важную роль в прогрессировании заболевания. Описаны выраженная экспрессия маркеров EGFR и VEGF, а также отсутствие экспрессии HER2/neu и CD117 [6]. PD-L1 оказались положительными в 33,3% наблюдений, у остальных больных определялась слабая фокальная экспрессия или ее отсутствие [7].

В отличие от ТОПЛ эпителиоидные трофобластические опухоли (ЭТО) чаще локализируются в нижнем маточном сегменте и шейке матки (31%), а также за ее пределами, преимущественно в легких (19%). Клетки опухоли происходят из ворсинчатого промежуточного трофобласта и отличаются узловым характером роста. Опухоль микроскопически напоминает эпителиальные злокачественные опухоли, а именно плоскоклеточную карциному, часто локализуется в нижнем маточном сегменте или эндоцервиксе, что иногда приводит к диагностическим ошибкам. Гиперэкспрессия p16 в клетках опухолей шейки матки, ассоциированных с ВПЧ-поражением, может помочь в дифференциальной диагностике ЭТО и плоскоклеточного рака шейки матки. Для ЭТО характерны множественные участки некрозов. Количество митозов варьирует от 0 до 12, в среднем составляя 2 в 10 полях зрения, и коррелирует с Ki-67, средние показатели которого варьируют в пределах 15–18%. При иммуногистохимическом анализе ткань опухоли экспрессирует цитокератин 18, ЕМА, E-cadherin, EGFR (табл. 1). Положительная окраска на p63 и отсутствие экспрессии (или очень слабая) hPL позволит дифференцировать ЭТО от ТОПЛ [8].

Таблица 1

Дифференциальная диагностика злокачественных трофобластических опухолей

| | ТОПЛ | ЭТО | Хориокарцинома |
|----------|------|-----|----------------|
| СК | +++ | +++ | +++ |
| hPL | +++ | -/+ | -/+ |
| HGC | -/+ | -/+ | +++ |
| CD146 | +++ | -/+ | -/+ |
| Ki67 | + | + | +++ |
| EMA | ++ | +++ | NA |
| P63 | - | +++ | -/+ |
| Vimentin | - | +++ | - |

— 0–5%; + 5–30%; ++ 31–60%; +++ >60%

Экспрессия PD-L1 выражена в 28,6% наблюдений, является слабой и фокальной в 28,6% и не определяется в 42,8% случаев [7].

Следует отметить, что у трети пациенток имеют место трудности и ошибки диагностики редких форм ЗТО, поэтому диагноз должен быть подтвержден экспертным патоморфологическим исследованием, а при отсутствии морфологической верификации неадекватный ответ на химиотерапию может помочь клиницисту заподозрить редкие формы ЗТО.

Наиболее частым симптомом ТОПЛ является нарушение менструального цикла по типу аменореи с последующим аномальным маточным кровотечением. Реже развиваются невротический синдром, вирилизация, галакторея, полицитемия. Боль в спине, головная боль, слабость и кашель могут быть симптомами метастатической болезни. Уровень б-ХГЧ повышен у 80–90% пациенток, но обычно значительно ниже, чем при хорионкарциноме и, по данным Chang и соавт., варьирует от 1,1 до 8300 мМЕ/мл [9].

Симптомы ЭТО схожи с таковыми при ТОПЛ. Чаще всего опухоль локализуется в нижнем маточном сегменте и может быть расценена как рак шейки матки. Уровень ХГЧ чаще варьирует в пределах 665–2500 мМЕ/мл [10].

Так как ЭТО и ТОПЛ являются редкими формами, данные по оптимальной лечебной тактике ограничены. Проспективные и рандомизированные исследования отсутствуют, более того, эти опухоли часто исключают из крупных

исследований по трофобластическим опухолям в связи с их неопределенным биологическим поведением, неблагоприятным прогнозом при диссеминации опухолевого процесса и низкой чувствительностью к химиотерапии в сравнении хориокарциномой.

В связи с тем, что морфологическая верификация ЗТО не обязательна для постановки диагноза, лечение начинается со стандартной химиотерапии.

Если получена морфологическая верификация ТОПЛ или ЭТО и отсутствуют признаки диссеминации болезни, лечение может быть начато с операции, которая является основным методом при ранней стадии заболевания.

Для женщин, реализовавших репродуктивную функцию, предпочтительно выполнение экстирпации матки с маточными трубами. Сохранение визуально здоровых яичников у женщин репродуктивного возраста без семейного анамнеза рака яичников и молочной железы допустимо, т.к. их метастатическое поражение встречается редко, а сама овариэктомия не влияет на прогноз заболевания [11]. Рутинное выполнение лимфаденэктомии не показано, однако потенциально лимфогенное метастазирование при ЭТО и ТОПЛ возможно. Частота поражения лимфатических узлов составляет не более 6% [6]. При наличии рентгенологических признаков поражения лимфатических узлов их следует удалять [12].

При I стадии заболевания, когда опухоль ограничена маткой, возможно органосохраняющее лечение — удаление опухолевого узла при гистероскопии или абдоминальной гистеротомии [13, 14]. Трудности органосохраняющего лечения при ТОПЛ заключаются в том, что оперирующий хирург не может адекватно оценить край резекции из-за диффузной инфильтрации опухолью миометрия. В связи с этим многие женщины подвергаются последующей гистерэктомии. Кроме того, существуют формы мультифокального роста опухоли, которые могут быть не распознаны своевременно даже при кажущемся отрицательном крае резекции. В связи с этим при плато или подъеме б-ХГЧ после попытки органосохраняющего лечения выполнение гистерэктомии является предпочтительным. В обзоре Chiofalo и соавт. описаны

18 пациенток, которым проведено органосохраняющее лечение. Лапаротомным доступом прооперированы 12 пациенток, пять из которых потребовалась гистерэктомия. Пять пациенток были излечены путем миниинвазивных вмешательств. Одна пациентка была излечена с помощью только химиотерапии, что явилось крайне редким, казуистическим наблюдением [15]. В исследовании Zhao и соавт. описано 23 наблюдения органосохраняющего лечения. От прогрессирования заболевания погибла одна пациентка, беременность наступила у семи пациенток, шесть из них родили в срок здоровых детей, одна пациентка выбыла из наблюдения на втором триместре беременности [16].

Данные по органосохраняющему лечению пациенток с ЭТО крайне ограничены. Tse и соавт. опубликовали наблюдение 25-летней пациентки, которой удалили объемное образование, исходящее из задней стенки матки. При гистологическом исследовании выявлена ЭТО, гистерэктомия не выполнялась. Пациентка жива без признаков заболевания и родила двоих детей через 4 и 7,5 года после заболевания [17]. Davis и соавт. опубликовали два наблюдения, когда пациентки с ЭТО отказались от гистерэктомии, у одной развился местный рецидив заболевания, у второй — прогрессирование в виде метастатического поражения легких [18]. В исследовании Zhao и соавт. в серии ретроспективных наблюдений 17 пациенткам выполнено органосохраняющее лечение в комбинации с химиотерапией, при этом не получено различий в результатах лечения в сравнении с группой из 40 пациенток, которым была выполнена гистерэктомия [19].

Органосохраняющее лечение при редких формах требует индивидуального подхода и может проводиться у отдельной группы пациенток, которые настаивают на сохранении фертильности и имеют настойчивое желание реализовать репродуктивную функцию при условии локализации опухоли только в матке и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза. Лечение должно проводиться в специализированном центре, имеющем опыт лечения этой группы пациенток. Строгий мониторинг b-ХГЧ является обязательным, а если нормальные значения уровня ХГЧ не достигнуты или отмечается рост уровня опухолевого маркера,

рекомендуется выполнить гистерэктомию даже при отсутствии признаков наличия опухоли в матке [20].

В отличие от хориокарциномы, основным методом лечения которой является химиотерапия, практически всем пациенткам с ЭТО и ТОПЛ проводятся хирургические вмешательства различного объема. Palmer и соавт. продемонстрировали результаты лечения 52 пациенток с ЭТО, каждой из них проводилось хирургическое лечение в разном объеме (гистерэктомия — 73%, резекция легкого — 21% и др.), причем 39% вмешательств выполнены без проведения химиотерапии [21].

При I стадии заболевания рутинное проведение адъювантной химиотерапии после хирургического лечения не рекомендовано, т.к. не улучшает результатов лечения. После гистерэктомии ожидаемая общая выживаемость составляет 90–100%. В серии из 60 наблюдений пациенток с ТОПЛ I стадии общая выживаемость составила 96,7% в группе хирургического лечения и 79,1% в группе операция + химиотерапия [22]. В исследовании Schmid и соавт. три пациентки со II стадией заболевания после комбинированного лечения были излечены, при этом у двух пациенток после хирургического лечения развился рецидив заболевания.

Адъювантная химиотерапия рекомендуется пациенткам при выявлении болезни более чем через 4 года после предшествующей беременности, при глубокой инвазии опухоли в миометрии или прорастании серозы матки, а также при высоком митотическом индексе опухоли [23]. Согласно рекомендациям ESMO, показано проведение 8 нед. адъювантной ХТ в режиме EP/EMA или TP/TE (4 курса) [24]. Адъювантную химиотерапию следует начинать как можно раньше после завершения этапа хирургического лечения. В исследовании Felmate и соавт. прослежены результаты лечения 13 пациенток с ТОПЛ, восьмерым из которых проводилась адъювантная химиотерапия. Четырем пациенткам химиотерапия начата в течение недели после операции, рецидив развился у одной из них. Среди пациенток, у которых лекарственная терапия была начата через 3 и более нед. после операции, рецидив развился у трех из четырех больных [25].

Лечение диссеминированных форм ЭТО и ТОПЛ представляет особые трудности в связи с низкой чувствительностью опухоли к химиотерапии. В отличие от хориокарциномы при ЭТО и ТОПЛ проводят химиотерапию первой линии с платиносодержащими агентами (в режиме ЕМА-ЕР или ТР/ТЕ) до нормализации уровня опухолевого маркера плюс 4 консолидирующих курса (8 нед. лечения). Общая 10-летняя выживаемость при III и IV стадиях заболевания составляет около 49% [23].

При ретроспективном многофакторном анализе пациенток из международной базы данных Общества по изучению трофобластических опухолей выявлены два независимых фактора неблагоприятного прогноза: IV стадия заболевания (HR 18.74) и дебют болезни более чем через 4 года после завершения предшествующей беременности (HR 10.78) [12].

После завершения лечения пациентки с редкими формами ЗТО должны наблюдаться в течение всей жизни, регулярно мониторируя уровень β -ХГЧ, повышение которого при исключении нормальной беременности свидетельствует о рецидиве заболевания. При развитии рецидива достичь ремиссии удается лишь у 33% пациенток [21, 23]. В нескольких наблюдениях лекарственную полирезистентность удалось преодолеть и полностью излечить пациенток путем применения иммунотерапии (анти-PD-L1 агенты) [26].

Для достижения максимальной эффективности лечения все пациентки с редкими формами ЗТО должны быть направлены в учреждение экспертного уровня, имеющее опыт лечения этой группы больных. Ведущая роль по объединению и анализу данных принадлежит Международному обществу по изучению опухолей плацентарного ложа и эпителиодных трофобластических опухолей. Созданная база данных позволяет объединить и проанализировать результаты лечения собранных со всего мира наблюдений. Размещение каждого наблюдения редких форм ЗТО в Международной базе позволит накопить опыт для разработки оптимальной стратегии лечения ТОПЛ и ЭТО. Для регистрации пациентов необходимо пройти по ссылке <http://stcd.group.shef.ac.uk/psstuhr/index.html>.

Заключение. ЭТО и ТОПЛ — это редкие формы злокачественных трофобластических опухолей потенциально высокого риска. При первой стадии излечение возможно с помощью хирургического метода, при II–III стадиях проводится химиотерапия для высокого риска ЗТО, лечение часто дополняется операцией. Важно, что каждая пациентка требует индивидуализированного подхода. Для достижения максимальной эффективности лечения все пациентки с редкими формами ЗТО должны быть направлены в учреждение экспертного уровня, имеющее опыт лечения этой группы больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. R.J. Kurman, R.E. Scully, H.J. Norris, Trophoblastic pseudotumor of the uterus: an exaggerated form of syncytial endometritis simulating a malignant tumor, *Cancer* 38 (1976) 1214–1226.
2. L.B. Twiggs, T. Okagaki, G.L. Phillips, J.R. Stroemer, L.L. Adcock, Trophoblastic pseudotumor — evidence of malignant disease potential, *Gynecol. Oncol.* 12 (1981) 238–248.
3. R.E. Scully, R.H. Young, Trophoblastic pseudotumor: a reappraisal, *Am. J. Surg. Pathol.* 5 (1981) 75–76.
4. I.M. Shih, R.J. Kurman, Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma, *Am. J. Surg. Pathol.* 22 (1998) 1393–1403.
5. Мамедли С.Н., Чекалова М.А., Мещерякова Л.А. и др. Эпителиодная трофобластическая опухоль матки: возможности современной диагностики, определяющей эффективную стратегию лечения (клиническое наблюдение). *Опухоли женской репродуктивной системы* 2019;15(3):64–8.
6. C. Lan, Y. Li, J. He, J. Liu, Placental site trophoblastic tumor: lymphatic spread and possible target markers, *Gynecol. Oncol.* 116 (2010) 430–437.
7. E. Veras, R.J. Kurman, T.L. Wang, I.M. Shih, PD-L1 expression in human placentas and gestational trophoblastic diseases, *Int. J. Gynecol. Pathol.* 36 (2017) 146–153.
8. Feng X, Wei Z, Zhang S, Du Y and Zhao H (2019) A Review on the Pathogenesis and Clinical Management of Placental Site Trophoblastic Tumors. *Front. Oncol.* 9:937.
9. Y.L. Chang, T.C. Chang, S. Hsueh, K.G. Huang, P.N. Wang, H.P. Liu, Y.K. Soong, Prognostic factors and treatment for placental site trophoblastic tumor-report of 3 cases and analysis of 88 cases, *Gynecol. Oncol.* 73 (1999) 216–222.

10. X. Zhang, W. Lü, B. Lü, Epithelioid trophoblastic tumor: an outcome-based literature review of 78 reported cases, *Int. J. Gynecol. Cancer* 23 (2013) 1334–1338.
11. H.J. Lee, W. Shin, Y.J. Jang, C.H. Choi, J.W. Lee, D.S. Bae, B.G. Kim Clinical characteristics and outcomes of placental site trophoblastic tumor: experience of single institution in Korea, *Obstet. Gynecol. Sci.* 61 (2018) 319–327.
12. B. Hancock, F. Froeling, R. Ramaswami, J. Horsman, L. Ellis, M. Seckl, on behalf of the ISSTD PSTT database collaborators, The ISSTD global placental site and epithelioid trophoblastic tumor (PSTT/ETT) database — an analysis of 326 patients. Abstract # 12. ISSTD XVIII World Congress on Gestational Trophoblastic Disease. Bali, Indonesia September 15–18, 2015.
13. S. Saso, J. Haddad, P. Ellis, I. Lindsay, N.J. Sebire, A. McIndoe, et al., Placental site trophoblastic tumours and the concept of fertility preservation, *BJOG* 119 (2012) 369–374.
14. X. Shen, Y. Xiang, L. Guo, F. Feng, X. Wan, Y. Xiao, et al., Fertility preserving treatment in young patients with placental site trophoblastic tumors, *Int. J. Gynecol. Cancer* 22 (2012) 869–874.
15. Chiofalo B, Palmara V, Lagana AS, Triolo O, Vitale SV, Conway F, et al. Fertility sparing strategies in patients affected by placental site trophoblastic tumor. *Curr Treat Options Oncol* 2017;18(10):58.
16. J. Zhao, W.G. Lv, F.Z. Feng, X.R. Wan, J.H. Liu, X.F. Yi, P.P. Qu, F.X. Xue, Y.M. Wu, X. Zhao, T. Ren, J.J. Yang, X. Xie, Y. Xiang, Placental site trophoblastic tumor: a review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment, *Gynecol. Oncol.* 142 (2016) 102–108.
17. K.Y. Tse, K.W.H. Chiu, K.K.L. Chan, M.M.Y. Chu, S.F. Ngu, A.N.Y. Cheung, H.Y.S. Ngan, Ip PPC, A case series of five patients with pure or mixed gestational epithelioid trophoblastic tumors and a literature review on mixed tumors, *J. Clin. Pathol.* 150 (2018) 318–332.
18. M.R. Davis, B.E. Howitt, B.J. Quade, C.P. Crum, N.S. Horowitz, D.P. Goldstein, R.S. Berkowitz, Epithelioid trophoblastic tumor: a single institution case series at the New England trophoblastic disease center, *Gynecol. Oncol.* 137 (2015) 456–461.
19. Zhao J, Xiang Y, Guo L, Wan X, Feng F, Ren T. [Preservation of fertility for seventeen patients with placental site trophoblastic tumor]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2014;49:265–9.
20. P.E. Pfeiffer, N. Sebire, I. Lindsay, A. McIndoe, A. Lim, M.J. Seckl, Fertility-sparing partial hysterectomy for placental-site trophoblastic tumour, *Lancet Oncol* 8 (2007) 744–746.
21. Palmer JE, Macdonald M, Wells M, Hancock BW, Tidy JA. Epithelioid trophoblastic tumor: a review of the literature. *J Reprod Med* 2008;53:465–75.
22. J.C. Nie, G.H. Chen, A.Q. Yan, X.S. Liu, Postoperative chemotherapy on placental site trophoblastic tumor in early stage: analysis of 60 cases, *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 38 (2017) 431–440.
23. Schmid P, Nagai Y, Agarwal R., Hancock B.W., Savage P.M., Sebire N.J., et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet* 2009;374:48–55.
24. M.J. Seckl, N.J. Sebire, R.A. Fisher, F. Golfier, L. Massuger, C. Sessa, Gestational trophoblastic disease: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann. Oncol.* 24 (Suppl. 6) (2013) vi39–vi50.
25. C.M. Feltmate, D.R. Genest, L. Wise, M.R. Bernstein, D.P. Goldstein, R.S. Berkowitz, Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the New England trophoblastic disease center, *Gynecol. Oncol.* 82 (2001) 415–419.
26. Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, Short D, Joneborg U, Carlson JW, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet* 2017;390:2343–5.

АВТОРЫ

Тихоновская Мария Николаевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения №8 (онкогинекология) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе д. 24, 115522, e-mail: rommary03@mail.ru

Tikhonovskaya Maria N., PhD., Department of Gynecologic oncology of Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: rommary03@mail.ru

Веселова Дарья Михайловна, клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе д. 24, 115522, e-mail: daria.veselova17@gmail.com

Veselova Darya M., postgraduate student of Gynecologic oncology department of Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: daria.veselova17@gmail.com

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения №8 (онкогинекология) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: e-mail: kiaz02@yandex.ru

Zhordania Kirill I., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., Department of Gynecologic oncology of Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: kiaz02@yandex.ru