

Резистентные трофобластические опухоли. Современные возможности лечения

Л.А. Мещерякова¹, д.м.н., в.н.с., А.С. Жарова¹, А.Ф. Масленников¹,
 М.А. Чекалова², д.м.н., профессор, И.Г. Комаров¹, д.м.н., профессор, в.н.с.,
 Н.А. Мещерякова¹, к.м.н., И.Ю. Давыдова³, д.м.н., в.н.с.,
 Н.М. Гиголаева¹, А.А. Мещеряков¹, д.м.н.

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

² Клинический госпиталь «Лапино-2» ГК «Мать и дитя», Московская область, Россия

³ ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логина» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Лечение больных злокачественными трофобластическими опухолями (ЗТО) с резистентностью в мировой практике является сложной задачей. До сих пор нет однозначных вариантов решения этой задачи. В работе представлен анализ самого большого в России клинического опыта современного лечения больных ЗТО с резистентностью в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, который позволит клиницистам лучше понимать данную проблему.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ХОРИОКАРЦИНОМА, ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ, ХИМИОТЕРАПИЯ, РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ, КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН ЧЕЛОВЕКА

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мещерякова Л.А., Жарова А.С., Масленников А.Ф. и соавторы. Резистентные трофобластические опухоли. Современные возможности лечения. Медицинский оппонент 2021; 2 (14): 70–80.

SUMMARY. The treatment of patients with malignant trophoblastic tumors with resistance in world practice is a difficult task. Until now, there are no unambiguous options for solving this problem. The paper presents an analysis of the largest clinical experience in Russia of modern treatment of patients with malignant trophoblastic tumors with resistance at the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, which will allow clinicians to better understand this problem.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: CHORIONEPITHELIOMA, MALIGNANT CHORIOCARCINOMAS, CHEMOTHERAPY, CHEMOTHERAPY-RESISTANT TROPHOBLASTIC NEOPLASIA, COMBINED TREATMENT, HUMAN CHORIONIC GONADOTROPINE

FOR CITATION: Meshcheryakova L.A., Zharova A.S., Maslennikov A.F. et al. Resistant trophoblastic tumors. Modern treatment options. Meditsinskiy opponant = Medical Opponent 2021; 2 (14): 70–80.

UDC 618.1-006.882.04

Resistant Trophoblastic Tumors. Modern Treatment Options

L.A. Meshcheryakova¹,
 A.S. Zharova¹, A.F. Maslennikov¹,
 M.A. Chekalova², I.G. Komarov¹,
 N.A. Meshcheryakova¹, I.Yu. Davydova³,
 N.M. Gigolaeva¹, A.A. Meshcheryakov¹

¹ FSBI National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² «Lapino-2» clinical hospital GC «Mother and Child», Moscow region, Russia

³ GBUZ «Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginov» of Department of Health of the city of Moscow, Moscow, Russia

Введение

Злокачественные трофобластические опухоли относятся к редким заболеваниям, составляют 1% от всей онкогинекологической патологии. ЗТО преимущественно поражают женщин репродуктивного возраста и всегда

ассоциированы с беременностью. Такие опухоли характеризуются чрезвычайно высокой злокачественностью, быстрым ростом и отдаленным метастазированием, частыми некрозами и кровотечениями. Они высокочувствительны к противоопухолевой лекарственной терапии, являясь моделью для химиотерапии.

К настоящему времени в клинической онкологии достигнуты большие успехи в лечении пациенток с ЗТО. Так, выживаемость больных ЗТО, получивших лечение в специализированном трофобластическом центре, достигает 95–98% [1, 2, 3].

ЗТО представляют собой излечимую группу опухолей, ассоциированных с беременностью. Однако около 25% случаев ЗТО являются резистентными к проводимой химиотерапии и могут рецидивировать после проведенного лекарственного лечения. Такие опухоли требуют определенной тактики, которая включает в себя комбинацию химиотерапии и хирургического метода. Ранее были разработаны различные режимы химиотерапии, которые по сей день успешно применяются во всем мире. Однако сегодня неясно, какие из них являются наиболее эффективными и наименее токсичными [4].

Современные возможности ранней диагностики, применение стандартных режимов химиотерапии 1-й линии, соблюдение алгоритма лечения в настоящее время позволяют свести к минимуму риск смерти от трофобластической болезни. Так, общая выживаемость больных ЗТО в специализированных трофобластических центрах находится в пределах 96–98% [5, 6]. Стандартом лечения таких пациентов является химиотерапия, режим которой определяется в соответствии с классификацией FIGO (2000) путем определения риска резистентности опухоли по шкале факторов прогноза. Больным с низким риском резистентности назначается монокимиотерапия (метотрексат/лейковорин), с высоким — комбинированная химиотерапия ЕМА-СО. Эти режимы обладают высокой эффективностью. Так, полная ремиссия наступает у 90% пациентов с низким риском резистентности и 82–87% человек с высоким риском [7, 8]. У части больных, несмотря на применение высокоэффективных стандартных режимов 2-й линии, развивается лекарственная устойчивость опухоли. Лечение таких пациентов является одной из наиболее сложных проблем клинической онкогинекологии.

По данным различных авторов, частота возникновения резистентности ЗТО варьирует от 11 до 24% [9, 10, 11, 12, 13]. Частота излечения пациентов при этом составляет не более 50–75%.

У части больных стандартная химиотерапия не позволяет достичь излечения. Пациентки с высоким риском и резистентностью к химиотерапии 2-й линии нуждаются в индивидуальном подходе при выборе тактики. Это наиболее неблагоприятная в отношении прогноза группа больных. В таких наблюдениях зачастую встает вопрос о выполнении хирургического вмешательства по удалению резистентной опухоли либо о применении радиохи-

рургического метода. У больных с высоким риском и множественной лекарственной резистентностью (после 2-й и 3-й линий химиотерапии) актуальным является решение о хирургическом удалении резистентной опухоли. Важно правильно выбрать «окно» для такого лечения и соблюсти ряд правил. Это может дать пациентке дополнительный шанс к выздоровлению, а запоздалое решение ухудшит прогноз [14, 15, 16].

Таким образом, сегодня лечение больных с резистентностью ЗТО в мировой практике является сложной задачей. До сих пор нет однозначных вариантов решения этой задачи. Поэтому **целью настоящего исследования** является анализ самого большого в России клинического опыта современного лечения пациентов с ЗТО в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина, который позволит клиницистам лучше понимать данную проблему.

Пациенты и методы

Проведен ретроспективный анализ 545 историй болезни пациенток. Все они проходили лечение ЗТО в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина с 1996 по 2019 год в соответствии с разработанным в отделении гинекологии и внедренным в клиническую практику протоколом «Стандартизация диагностики и лечения злокачественных трофобластических опухолей» (1996) (табл. 1). Для настоящего исследования отобраны истории болезни 72 пациенток с установленной резистентностью опухоли к стандартизированной химиотерапии 2-й линии.

Женщин с резистентностью ЗТО разделили на 2 группы: с низким риском резистентности (42 человека) и с высоким риском (30 больных).

Лечение пациенток из 1-й и 2-й групп в нашей клинике было начато с использованием стандартной химиотерапии в соответствии с группой риска резистентности по шкале FIGO, 2003. Режимы химиотерапии представлены в табл. 2.

Лечение больных проводилось до нормализации уровня ХГЧ. Затем дополнительно было назначено 3 профилактических курса в аналогичном режиме. Либо лечение проводили до появления плато или увеличения уровня бета-хорионического гонадотропина (ХГЧ).

Критерии резистентности трофобластической опухоли:

- увеличение уровня β -ХГЧ в период или по окончании химиотерапии (до 6 месяцев);
- плато или снижение уровня β -ХГ менее 10%, зафиксированное при трех последующих исследованиях в течение 10 дней;

Таблица 1. Частота резистентности у больных ЗТО

Table 1. Frequency of resistance in patients with malignant trophoblastic tumors

	Низкий риск Low risk	Высокий риск High risk	Общая группа больных ЗТО Common group of patients with malignant trophoblastic tumors
Количество больных Patients No	373	172	545
Резистентность Resistance	42 (11,2%)	30 (17,4%)	72 (13,2%)

Таблица 2. Режимы химиотерапии для лечения больных ЗТО

Table 2. Chemotherapy regimens for the treatment of patients with malignant trophoblastic tumors

Низкий риск Low risk	Высокий риск High risk
Химиотерапия 1-й линии 1st line chemotherapy	
<p>Метотрексат — 50 мг в/м в 1, 3, 5 и 7-й дни. Лейковорин — 6 мг в/м в 2, 4, 6 и 8-й дни через 30 часов после введения метотрексата. Повторение курсов с 15-го дня х/т. Methotrexate — 50 mg i.m. on days 1, 3, 5 and 7. Leucovorin — 6 mg i.m. on days 2, 4, 6 and 8, 30 hours after the administration of methotrexate. Repetition of courses from the 15th day of the chemotherapy</p>	<p>ЕМА-СО Этопозид — 100 мг/м² в/в кап. в 1-й и 2-й дни. Дактиномицин — 500 мкг в/в в 1-й и 2-й дни. Метотрексат — 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м² в 1-й день. Лейковорин — 15 мг в/м через 24 часа от введения ме- тотрексата, затем каждые 12 часов — всего 4 дозы. Циклофосфан — 600 мг/м² в/в в 8-й день. Винкрестин — 1 мг/м² в/в струйно в 8-й день. Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии. ЕМА-СО Etoposide — 100 mg/m² IV drip-feed on the 1st and 2nd days. Dactinomycin — 500 mcg IV on the 1st and 2nd days. Methotrexate — 100 mg/m² IV push followed by a 12- hour infusion at a dose of 200 mg/m² on the 1st day. Leucovorin — 15 mg/m² 24 hours after the introduction of methotrexate, then every 12 hours — a total of 4 doses. Cyclophosphamide — 600 mg/m² IV on the 8th day. Vincristine — 1 mg/m² IV push on the 8th day. Repetition of courses from the 15th day of chemotherapy.</p>
Химиотерапия 2-й линии (резистентная опухоль) 2nd line chemotherapy (resistant tumor)	
<p>Дактиномицин — 500 мкг в/в струйно в 1–5-й дни (с противорвотной терапией). Повторение курсов с 15-го дня х/т Dactinomycin — 500 mcg IV push on days 1–5 (with antiemetic therapy). Repetition of courses from the 15th day of chemotherapy</p>	<p>ЕМА-ЕР Этопозид — 100 мг/м² в/в кап. в 1-й и 2-й дни. Метотрексат — 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 1 000 мг/м² в 1-й день. Дактиномицин — 500 мкг в/в в 1-й и 2-й дни. Лейковорин — 30 мг в/м через 24 часа после введения ме- тотрексата, затем каждые 12 часов — всего 8 доз. Цисплатин — 60 мг/м² в 8-й день. Этопозид — 100 мг/м² в 8-й день. Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии ЕМА-ЕР Etoposide — 100 mg/m² IV drip-feed on the 1st and 2nd days. Methotrexate — 100 mg/m² IV push followed by a 12- hour infusion at a dose of 1000 mg/m² on the 1st day. Dactinomycin — 500 mcg IV on the 1st and 2nd days. Leucovorin — 30 mg/m² 24 hours after the introduction of methotrexate, then every 12 hours — a total of 8 doses. Cisplatin — 60 mg/m² on the 8th day. Etoposide — 100 mg/m² on the 8th day. Repetition of courses from the 15th day of chemotherapy</p>

• увеличение или стабилизация размеров и структуры первичной опухоли и метастазов при повышенном уровне β-ХГ;

• появление новых метастазов опухоли.

При неэффективности стандартной химиотерапии 2-й линии применялись ее различные схемы, представленные в **табл. 3**.

Статистическая обработка клинического материала производилась при помощи компьютерных программы Excel и программ математической обработки данных Statistica (версия 10.0).

Достоверность различий частот изучаемых признаков оценивалась с помощью критерия Стьюдента. Для малых выборок рассчитывали точный крите-

рий Фишера, а также точное значение p (различия считали достоверными при p < 0,05).

Результаты исследования

Из 373 больных с низким риском у 42 (11,2%) диагностирована резистентная форма заболевания. Характеристика таких пациентов представлена в **табл. 4**.

В НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина лечение всех 42 больных начато стандартной химиотерапией (метотрексат / лейковорин, Mtx / FA).

Таблица 3. Некоторые схемы химиотерапии 3-й и других линий
Table 3. Some schemes of chemotherapy of the 3rd and other lines

Группа I Group I	Группа II Group II
<p>ЕМА-СО Этопозид — 100 мг/м² в/в кап. в 1-й и 2-й дни. Дактиномицин — 500 мкг в/в в 1-й и 2-й дни. Метотрексат — 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м² в 1-й день. Лейковорин — 15 мг в/м через 24 часа после введения метотрексата, затем каждые 12 часов — всего 4 дозы. Циклофосфан — 600 мг/м² в/в в 8-й день. Винкристин — 1 мг/м² в/в струйно в 8-й день. Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии. ЕМА-СО Etoposide — 100 mg/m² IV drip-feed on the 1st and 2nd days. Dactinomycin — 500 mcg IV on the 1st and 2nd days. Methotrexate — 100 mg/m² IV push followed by a 12-hour infusion at a dose of 200 mg/m² on the 1st day. Leucovorin — 15 mg/m 24 hours after methotrexate administration, then every 12 hours — only 4 doses. Cyclophosphamide — 600 mg/m² IV on the 8th day. Vincristine — 1 mg/m² IV push on the 8th day. Repetition of courses from the 15th day of chemotherapy.</p>	<p>TR/TE 1-й день Дексаметазон — 20 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела. Кальция фолинат — 50 мг в/м струйно медленно за 30 минут до введения паклитаксела. Циметидин — 50 мг в/в струйно медленно за 30 минут до введения паклитаксела. Паклитаксел — 135 мг/м² в/в капельно в 400 мл физраствора в течение 3 часов. Маннитол — 10% 500 мл (50 г) в/в в течение 1 часа. Цисплатин — 60 мг/м² в/в капельно в 800 мл физраствора в течение 3 часов. Постгидратация — 1 200 мл физраствора, 20 мл KCl, 1 г MgSO₄ в течение 2 часов. 15-й день Дексаметазон — 20 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела. Дифенгидрамин — 50 мг в/в струйно медленно за 30 минут до введения паклитаксела. Циметидин — 50 мг в/в струйно медленно за 30 минут до введения паклитаксела. Паклитаксел — 135 мг/м² в/в капельно в 400 мл физраствора в течение 3 часов. Этопозид — 150 мг/м² в 800 мл физраствора Повторные курсы — с 29-го дня от начала предыдущего. TR/TE 1st day Dexamethasone — 20 mg IM or by mouth 12 and 6 hours before paclitaxel administration. Calcium folinate — 50 mg IM in a slow push 30 minutes before paclitaxel administration. Cimetidine — 50 mg IV slow push 30 minutes before paclitaxel administration Paclitaxel — 135 mg/m² IV drip-feed in 400 ml of saline for 3 hours. Mannitol — 10% 500 ml (50 g) IV for 1 hour. Cisplatin — 60 mg/m² IV drip-feed in 800 ml of saline for 3 hours. Post-hydration 1 200 ml of saline, 20 ml of KCl, 1 g of MgSO₄ for 2 hours. 15th day Dexamethasone — 20 mg IM or by mouth 12 and 6 hours before paclitaxel administration. Diphenhydramine — 50 mg IV slow push 30 minutes before paclitaxel administration. Cimetidine — 50 mg IV slow push 30 minutes before the administration of paclitaxel. Paclitaxel — 135 mg/m² IV drip-feed in 400 ml of saline for 3 hours. Etoposide — 150 mg/m² in 800 ml of saline Repeated courses — from the 29th day from the beginning of the previous one.</p>
<p>ЕМА-ЕР Этопозид — 100 мг/м² в/в кап. в 1-й и 2-й дни. Метотрексат — 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 1 000 мг/м² в 1-й день. Дактиномицин — 500 мкг в/в в 1-й и 2-й дни. Лейковорин — 30 мг в/м через 24 часа после введения метотрексата, затем каждые 12 часов — всего 8 доз. Цисплатин — 60 мг/м² в 8-й день. Этопозид — 100 мг/м² в 8-й день. Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии ЕМА-ЕР Etoposide — 100 mg/m² IV drip-feed on the 1st and 2nd days. Methotrexate — 100 mg/m² IV push followed by a 12-hour infusion at a dose of 1000 mg/m² on the 1st day. Dactinomycin — 500 mcg IV on the 1st and 2nd days. Leucovorin — 30 mg/m 24 hours after the introduction of methotrexate, then every 12 hours — a total of 8 doses. Cisplatin — 60 mg/m² on the 8th day. Etoposide — 100 mg/m² on the 8th day. Repetition of courses from the 15th day of chemotherapy</p>	<p>FAMtx Метотрексат — 1,5 мг/м² в/в, 30-минутная инфузия в 1-й день, 5-фторурацил — 1,5 мг/м², 30-минутная инфузия через 1 час после введения метотрексата. Лейковорин — 30 мг в/м через 24 часа после введения метотрексата, затем каждые 6 часов — 12 доз. Доксорубин — 30 мг/м² в/в в 15-й день. Повторение курса с 29-го дня FAMtx Methotrexate — 1,5 mg/m² IV, 30-minute infusion on the 1st day, 5-fluorouracil — 1,5 mg/m², 30-minute infusion 1 hour after administration of methotrexate. Leucovorin — 30 mg /m 24 hours after the introduction of methotrexate, then every 6 hours — 12 doses. Doxorubicin — 30 mg/m² IV on the 15th day. Repetition of the course from the 29th day</p>

Таблица 4. Характеристика больных с низким риском развития резистентности трофобластической опухоли (n = 42)

Table 4. Characteristics of patients with a low risk of developing trophoblastic tumor resistance (n = 42)

Признак Feature		Частота абс. (%) Frequency abs. (%)
Средний возраст Average age		35 лет 35 years
Средняя длительность анамнеза болезни Average duration of medical history		6 месяцев 6 months
Исход предшествующей беременности Outcome of a previous pregnancy	Пузырный занос Molar pregnancy	29 (69%)
	Аборт Abortion	12 (29%)
	Роды Childbearth	1 (2%)
Распределение больных по стадиям FIGO Distribution of patients by FIGO stages	I	29 (69%)
	II	2 (5%)
	III	11 (26%)
Локализация опухоли Tumour localization	Матка Uterus	29 (69%)
Локализация метастазов Localization of metastases	Легкие Lungs	10 (23,8%)
	Малый таз (параметрии) Small pelvis (parametria)	2 (4,8%)
	Легкие + малый таз Lungs + pelvis	1 (2,4%)
Гистологическая верификация Histological verification	Пузырный занос Grape mole	22 (52,4%)
	Хориокарцинома Chorionepithelioma	4 (9,5%)
	Эпителиоидная трофобластическая опухоль Epithelioid trophoblastic tumor	1 (2,4%)
	Инвазивный пузырный занос Chorioadenoma destruens	1 (2,4%)
	Без верификации No verification	14 (33,3%)
Предшествующее лечение в других лечебных учреждениях Previous treatment in other medical institutions	Удаление первичной опухоли Removal of the primary tumor	2 (4,8%)*
	Химиотерапия Chemotherapy	3 (7%)

* Одна органосохраняющая гистеротомия, удаление пузырного заноса.
* Одна гистерэктомия.

* One organ-preserving hysterotomy, removal of a grape mole.
* One hysterectomy.

Возникновение резистентности к режиму Мtx/FA отмечалось в различные сроки с момента начала лечения: от 2 до 11 курсов, в среднем 6 курсов (12 недель).

Резистентность устанавливалась при выявлении плато или увеличении уровня ХГ накануне следующего курса химиотерапии на 10% и более.

Все пациентки в кратчайшие сроки подвергались повторному обследованию и повторной оценке группы риска по шкале FIGO.

В результате пересчета установлено, что наибольшая группа больных — 86% — имела от 2 до 6 баллов, сохраняя статус низкого риска резистентности. В 14% наблюдений группа риска изменена на статус «высокий».

Планирование химиотерапии 2-й линии осуществлялось в соответствии с вновь установленной группой риска.

На основании результатов обследования всем 42 больным определена группа риска резистентности по шкале FIGO: у 36 пациентов установлен низкий

риск, у 6 — высокий. Для проведения химиотерапии 2-й линии женщинам с низким риском назначен дактиномицин (1–5-й дни), с высоким — режим ЕМА-СО. Данные об эффективности лечения представлены в табл. 5.

Таким образом, с помощью химиотерапии 2-й линии излечено 35 (83%) из 42 больных с исходно низким риском.

Эффективность такого режима химиотерапии (дактиномицин) в нашем исследовании составила 83%. Аналогичный показатель у режима ЕМА-СО в качестве 2-й линии у больных с исходно низким риском.

У всех пациенток с низким риском через 1–3 месяца после завершения химиотерапии восстановился менструальный цикл. У трех больных через 2–3 года после лечения родились здоровые и доношенные дети.

Пациенткам, не достигшим ремиссии на 2-й линии терапии, проводилась химиотерапия 3-й линии. Таких больных было семь.

Шести пациенткам, не достигшим ремиссии с помощью дактиномицина, лечение продолжено с помощью режима ЕМА-СО. Одной женщине с резистентностью к ЕМА-СО (2-й линии) назначена химиотерапия в режиме ЕМА-ЕР.

У четырех (57%) из семи больных исходом предшествующей ЗТО беременности был пузырный занос (у одной пациентки — в маточной трубе), в двух наблюдениях — самопроизвольный аборт, в одном — роды. По морфологическому строению у 4 (57%) женщин верифицирована хориокарцинома, у одной пациентки — инвазивный пузырный занос, у другой — эпителиоидная трофобластическая опухоль (морфологический диагноз установлен лишь после гистерэктомии).

Из шести больных с резистентностью к двум линиям химиотерапии излечено пять с помощью химио-

терапии 12-й линии — ЕМА-СО, а одной женщине потребовалось проведение 4-й линии — ЕМА-ЕР.

Таким образом, излечены все семь пациенток с низким риском и множественной лекарственной резистентностью (после двух линий химиотерапии).

В табл. 6 представлены общие результаты лечения больных группы низкого риска с резистентностью опухоли.

Таким образом, 83% пациентов из группы низкого риска с резистентностью опухоли в нашей клинике излечены с помощью химиотерапии 2-й линии. Эффективность режима 2-й линии (дактиномицин) составила 83%, режима ЕМА-СО — 83%.

Проведенный анализ показал, абсолютное большинство больных ЗТО из группы низкого риска (93%) при возникновении резистентности опухоли могут быть вылечены только с использованием стандартных

Таблица 5. Химиотерапия 2-й линии у больных с низким риском резистентности (n = 42)

Table 5. 2nd-line chemotherapy in patients with a low risk of resistance (n = 42)

Число больных Patients No	Режим химиотерапии 2-й линии 2nd line chemotherapy regimen	Среднее число курсов* Average number of courses *	Средняя продолжитель- ность лечения (мес.) Average duration of treatment (months)	Результат Result
36	Дактиномицин Dactinomycin	6	3	Излечено 30 (83%) больных Резистентность — 6 пациенток (17%) 30 (83%) patients were cured Resistance — 6 patients (17%)
6	ЕМА-СО	6	3	Излечено 5 (83%) больных Резистентность — 1 пациентка (17%) 5 (83%) patients were cured Resistance — 1 patient (17%)

* Последние 3 курса химиотерапии — профилактические (при нормальном уровне ХГЧ).

* The last 3 courses of chemotherapy are preventive (with a normal level of hCG).

Таблица 6. Лечение больных группы низкого риска с резистентностью опухоли (n = 42)

Table 6. Treatment of low-risk patients with tumor resistance (n = 42)

Режим химиотерапии Chemotherapy regimen	Количество больных абс. (%) Number of patients abs. (%)	Среднее число курсов химиотерапии Average number of chemotherapy courses	Дополнительное лечение Escape treatment	Излечено Cured	Резистентность Resistance
2-я линия 2nd line					
Дактиномицин Dactinomycin	36	6	Гистерэктомия — 1 пациентка Hysterectomy — 1 patient	30 (83%)	6 (17%)
ЕМА-СО	6	6		5 (83%)	1 (17%)
3-я линия 3rd line					
ЕМА-СО	6	5	Гистерорезек- ция — 1 пациентка Hysteroresection — 1 patient	5 (83%)	1 (17%)
ЕМА-ЕР	1	1	Гистерэктомия Hysterectomy	1 (100%)	-
4-я линия 4th line					
ЕМА-ЕР	1	4	-	1 (100%)	-
Результаты	42			Излечено 42 (100%) Роды — 3 Cured 42 (100%) Childbirth — 3	

режимов химиотерапии, что позволяет сохранить репродуктивную функцию всем пациенткам ($p < 0,05$).

При множественной лекарственной резистентности ЗТО низкого риска (после 2–3-х линий химиотерапии) важно своевременное дополнительное хирургическое удаление локальной резистентной опухоли — как путем гистерэктомии, так и с помощью органосохраняющей гистерорезекции. В нашем исследовании дополнительно излечены три пациентки с применением комбинированного метода. Благодаря высокой эффективности режимов химиотерапии 2-й линии частота гистерэктомии в этой группе составила всего 2 (4,8%).

Лечение больных с редкими формами трофобластической опухоли выходит за рамки стандартов монокимиотерапии и требует дальнейшего накопления опыта и анализа.

В период с 1996 по 2019 год в гинекологическом отделении НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина у 172 пациенток установлен высокий риск резистентности ЗТО.

Из них в 30 наблюдениях (17,4%) развилась резистентность опухоли к стандартной химиотерапии 1-й линии. В табл. 7 представлена характеристика больных группы высокого риска с резистентностью ЗТО.

Лечение всех пациенток данной группы проводилось в отделении онкогинекологии НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина.

Одной женщине со стадией IIIВ, в анамнезе у которой в другом лечебном учреждении в течение полутора лет назначались различные режимы химиотерапии и не была достигнута ремиссия, мы выполнили лишь хирургическое лечение резистентной опухоли. После тщательного обследования установлено наличие четырех субплеврально расположенных метастазов в легких с обеих сторон, накапливающих контраст. Уровень ХГ — 151 мМЕ/мл. Больной поочередно выполнена двусторонняя резекция легких с резистентными метастазами ЗТО. При гистологическом заключении в двух удаленных метастазах — смешанная опухоль: хориокарцинома с элементами эпителиоидной трофобластической опухоли. При дальнейшем мониторинге уровень ХГЧ нормализовался в течение двух недель и больше не повышался. Пациентка излечена. Длительность наблюдения — 20 лет.

Остальным 29 больным из данной группы на первом этапе лечения в гинекологическом отделении проводилась стандартная химиотерапия в режиме ЕМА-СО.

В связи с установленной резистентностью опухоли всем 29 пациентам назначалась химиотерапия 2-й линии. Данные представлены в табл. 8.

Таким образом, излечено 18 больных (62%) с высоким риском и резистентностью ЗТО в результате проведения химиотерапии 2-й линии и дополнительных методов. В нашем исследовании только с помощью такой химиотерапии вылечились семь пациентов (39%). Для достижения полной ремиссии 11 больным (61%) потребовалось дополнительное лечение (хирургическое или лучевое).

Двум пациенткам дополнительно выполнено радиохирургическое лечение церебральных метастазов (гамма-нож). Больные с резистентными церебральными метастазами (единственной локализацией остаточной опухоли) излечены. Сроки наблюдения — 9 и 10 лет.

У одной пациентки при возникновении плато ХГЧ на фоне химиотерапии 2-й линии (по данным ПЭТ-КТ) установлено наличие одного метаболитически активного метастаза ЗТО на месте ранее имевшегося конгломерата лимфоузлов в средостении 9 см в диаметре. Проведена стереотаксическая лучевая терапия на область средостения (остаточный резистентный метастаз в лимфоузлах средостения). Достигнута полная ремиссия. Через три года после лечения у пациентки родился здоровый ребенок. Время наблюдения — 8 лет.

В восьми наблюдениях дополнительно выполнялись различные хирургические вмешательства по удалению резистентных очагов опухоли. Данные представлены в табл. 9.

У восьми пациенток, которым дополнительно выполнена операция по удалению резистентной опухоли, достигнута ремиссия.

При анализе 1-го этапа лечения больных ЗТО высокого риска с резистентностью установлены важные аспекты:

- последовательное назначение стандартных режимов 1-й и 2-й линий химиотерапии пациентам с ЗТО высокого риска с крайне неблагоприятным прогнозом создало условия для эффективного лечения резистентных форм;
- эффективная химиотерапия 2-й линии в сочетании с хирургическим или лучевым компонентом позволила вылечить 18 больных (62%) с неблагоприятным прогнозом:

— обращает на себя внимание факт, что большинство женщин этой группы ранее подвергались хирургическим вмешательствам, способствующим отсрочке лечения и диссеминации опухолевого процесса (15 больных (83%) исходно имели 3-ю или 4-ю стадию болезни). Также более половины этих пациентов ранее получали курсы химиотерапии нестандартными схемами, что, несомненно, способствовало развитию стойкой лекарственной резистентности ЗТО;

- проведение двух линий стандартной химиотерапии больным с крайне высоким риском резистентности опухоли обеспечило значительный лечебный эффект:

— так, в 7 наблюдениях (39%) только с помощью химиотерапии двух линий достигнут полный лечебный эффект, в 11 (61%) — максимально возможный лечебный эффект. Это создало условия для выполнения дополнительного радикального хирургического/радиохирургического лечения и достижения полной ремиссии болезни.

Одиннадцати пациенткам, не достигшим ремиссии в результате проведения второй линии химиотерапии, проводилась химиотерапия 3-й линии.

Прогноз в этой группе больных оказался наиболее неблагоприятным. Морфологически в ней преобладали агрессивные формы опухоли: в 55% верифицирована хориокарцинома, в 27% — эпителиоидная трофобластическая опухоль. В 82% наблюдений установлены диссеминированные формы ЗТО, из них в 82% имелось метастатическое поражение легких, в 37% — головного мозга (достоверность: $p < 0,05$). Половина больных до обращения в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина подверглась различным хирургическим вмешательствам, 64% получали курсы нестандартной химиотерапии, способствующей

Таблица 7. Характеристика больных группы высокого риска с резистентностью ЗТО (n = 30)
Table 7. Characteristics of high-risk patients with OST resistance (n = 30)

Признак Feature		Частота абс. (%) Frequency abs. (%)
Средний возраст Average age		37 лет 37 years
Средняя длительность анамнеза болезни Average duration of medical history		22 мес. 22 months
Исход предшествующей беременности Outcome of a previous pregnancy	Роды Childbirth	18 (60%)
	Пузырный занос Grape mole	6 (20%)
	Аборт Abortion	6 (20%)
Распределение больных по стадиям Distribution of patients by stage FIGO	I	7 (23%)
	III	8 (27%)
	IV	15 (50%)
Локализация опухоли Tumour localization	Матка Uterus	17 (57%)*
Локализация метастазов Localization of metastases	Влагалище, параметрии Vagina, parametria	3 (10%)
	Лимфоузлы забрюшинные Retroperitoneal lymph nodes	3 (10%)
	Легкие Lungs	23 (77%)**
	Печень Liver	5 (17%)
	Почка Kidney	3 (10%)
	Селезенка Spleen	2 (7%)
	Поджелудочная железа Pancreas gland	1 (3%)
	Головной мозг Brain	8 (27%)
	Спинальный мозг Spinal medulla	2 (7%)
	Мягкие ткани, кожа Soft tissues, skin	2 (7%)
	Брюшная полость Abdominal cavity	2 (7%)
	Мочевой пузырь Bladder	2 (7%)
	Кости Bones	1 (3%)
Гистологическая верификация Histological verification	Хориокарцинома Chorionepithelioma	15 (50%)
	Эпителиоидная трофобластическая опухоль (ЭТО) Epithelioid trophoblastic tumor	6 (20%)
	ТОПЛ Placental site trophoblastic tumor	2 (7%)
	Без верификации No verification	7 (23%)
Предшествующее лечение в других лечебных учреждениях Previous treatment in other medical institutions	Удаление первичной опухоли Removal of the primary tumor	11 (37%)
	Удаление метастазов Removal of metastases	4 (13%)
	Химиотерапия Chemotherapy	16 (53%)

* В семи наблюдениях опухоль локализовалась только в матке, в 10 — в сочетании с другими локализациями.

** В двух наблюдениях имело место изолированное поражение легких, в 21 — метастазы в легких сочетались с другими локализациями.

* In seven cases, the tumor was localized only in the uterus, in 10 — in combination with other localizations.

** In two cases, there was an solitary lesion of the lungs, in 21 — lung metastases were in combination with other localizations.

Таблица 8. Химиотерапия 2-й линии у больных с высоким риском резистентности (n = 29)

Table 8. 2nd-line chemotherapy in patients at high risk of resistance (n = 29)

Режим химиотерапии Chemotherapy regimen	Количество больных Patients No	Среднее число курсов Average number of courses	Результат Result	Дополнительное лечение Escape treatment
EMA-EP	24	7	Излечено 16 (67%) больных 37,5% — химиотерапия 62,5% — комбинированное лечение* 16 (67%) patients were cured 37,5% — chemotherapy 62,5% — combined treatment*	Восемь больных — хирургическое лечение* Две пациентки — гамма-нож* 8 patients — surgical treatment* Two patients — gamma knife*
TP/TE	2	7	Излечен 1 больной (50%)* 1 patient cured (50%)*	Одна пациентка — стереотаксическая лучевая терапия* One patient — stereotactic radiation therapy*
EP	1	4	Излечен 1 больной (100%) 1 patient healed (100%)	—
PVB	1	2	Резистентность Resistance	—
FAMtx	1	2	Резистентность Resistance	
Результат	29	—	Излечено 18 (62%)* Резистентность — 11 (38%) Healed 18 (62%)* Resistance — 11 (38%)	11 (61%) больных* 11 (61%) patients *

* Дополнительное лечение.
* Additional treatment.

Таблица 9. Хирургическое лечение резистентной к 2-м линиям химиотерапии ЗТО (n = 8)

Table 9. Surgical treatment of 2-line chemotherapy-resistant patients with malignant trophoblastic tumors (n = 8)

Количество больных Patients No	Объем хирургического вмешательства Surgical score	Гистологическое заключение Histopathology Report	Результат Result
8	Резекция легкого Lung reduction	Лечебный патоморфоз Therapeutic pathomorphosis	Излечена Cured
	Лобэктомия, овариоэктомия Lobectomy, oophorectomy	Лечебный патоморфоз Therapeutic pathomorphosis	Излечена Cured
	Резекция легкого Lung reduction	Некротическая ткань Necrotic tissue	Излечена Cured
	Гистеротомия Hysterotomy	Хориокарцинома Choriocarcinoma	Излечена Cured
	Гистерэктомия Hysterotomy	ТОПЛ Placental site trophoblastic tumor	Излечена Cured
	Гистерэктомия Hysterotomy	Эпителиоидная трофобластическая опухоль Epithelioid trophoblastic tumor	Излечена Cured

щей возникновению резистентности ЗТО в дальнейшем, что являются ятрогенными факторами негативного прогноза.

В гинекологическом отделении НМИЦ лечение всех 11 пациентов проводилось стандартно: химиотерапия 1-й и 2-й линий. Несмотря на это, достичь ремиссии не удалось ни у одного больного. В качестве третьей и последующих линий назначались различные режимы химиотерапии, представленные выше.

Все пациентки, получавшие химиотерапию в режиме TP/TE, имели хороший клинический эффект в виде значительного снижения уровня ХГ, однако

вылечить ни одну из них не удалось. У всех больных данной группы рассмотрены возможности дополнительных методов лечения. В 10 из 11 наблюдений потребовалось выполнение того или иного дополнительного метода лечения.

Девять из 11 больных из этой самой сложной группы умерли от прогрессирования в сроки от 6 до 30 месяцев от начала лечения в НМИЦ онкологии. У одной пациентки лечение продолжается поисковым режимом химиотерапии.

Общие результаты лечения больных ЗТО с резистентностью представлены в табл. 10.

Таблица 10. Результаты лечения больных ЗТО с резистентностью

Table 10. Results of treatment of patients with malignant trophoblastic tumors with resistance

	Низкий риск Low risk		Высокий риск High risk		Общие результаты Total results	
	Количество больных Patients No	Излечено Cured	Количество больных Patients No	Излечено Cured	Количество больных Patients No	Излечено Cured
Всего Total	42	42 (100%)	30	21 (70%)	72	63 (87,5%)

Таким образом, в нашей клинике излечено 100% пациентов из группы низкого риска с резистентностью и 70% больных высокого риска. Общая частота полных ремиссий составила 87,5%. Столь высокие результаты стали возможны лишь в условиях многопрофильного специализированного центра, обладающего всеми современными методами диагностики ЗТО, а главное — уникальным и самым большим в России опытом лечения больных с этой редкой патологией.

Выводы

1. Повторный пересчет суммы баллов по шкале FIGO (рестадирование) позволяет адекватно планировать химиотерапию 2-й линии стандартными режимами у больных с низким риском и резистентностью.

2. В 93% наблюдений пациентки с низким риском и резистентностью излечены только с помощью химиотерапии. Дополнительное хирургическое лечение позволило улучшить общие результаты (100% излечено), сохранив молодым женщинам возможность деторождения ($p < 0,05$).

3. Несмотря на высокую чувствительность трофобластических опухолей к современной стандартной химиотерапии, возникновение резистентности у больных из группы высокого риска всегда является важным фактором негативного прогно-

за. Лечение таких пациентов должно проводиться только в специализированном центре, обладающем достаточным положительным опытом в данной области.

4. Последовательное назначение стандартных режимов химиотерапии у больных ЗТО с высоким риском резистентности в совокупности с дополнительными методами лечения (хирургический и лучевой) позволило достичь полной ремиссии у 62% таких пациентов ($p < 0,05$).

5. Резистентность к двум линиям стандартной химиотерапии у больных с высоким риском ЗТО (ЕМА-СО, ЕМА-ЕР) следует считать крайне неблагоприятным фактором прогноза (8 из 10 больных вылечить не удалось) ($p < 0,05$).

6. Важным компонентом в лечении резистентных трофобластических опухолей является хирургический этап. Своевременное удаление локального резистентного очага дает каждой пациентке дополнительный шанс на выздоровление.

7. Радиохирургия церебральных метастазов чрезвычайно актуальна у больных с резистентностью солитарных метастазов ЗТО к стандартным режимам химиотерапии 1-й и 2-й линий.

8. Своевременное (при неэффективности 2-й линии терапии) назначение дополнительных методов лечения является прогностически значимым фактором. Запоздалое принятие решения может оказать фатальным для молодых женщин.

Литература/References

1. Мещерякова Л.А. Трофобластическая болезнь. В кн.: Каприн А.Д., Ашрафян Л.А., Стилиди И.С., ред. Онкогинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 273–93. [Meshcheryakova L.A. Trophoblastic disease. In the book: Kaprin A.D., Ashrafyan L.A., ed. Stilidi I.S. Oncogynecology. National leadership. M.: GEOTAR-Media; 2019: 273–93. (In Russ.)].
2. Seckl M.J., Sebire N.J., Fisher R.A. et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO clinical practice 408, page 8 of 10 Curr. Oncol. Rep. 2014; 16: 408. Quidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2013; 24 (6:vi): 39–50. This is a recently published European Society for Medical Oncology guideline which gives a clear general overview of GTD. Wang C.M., Dixon P.H., Decordova S. et al. Identification of 13 novel NLRP7 mutations in 20 families with recurrent hydatidiform mole; missense mutations cluster in the leucine-rich region. J. Med. Genet. 2009; 46 (8): 569–75.
3. Wang C.M., Dixon P.H., Decordova S. et al. Identification of 13 novel NLRP7 mutations in 20 families with recurrent hydatidiform mole; missense mutations cluster in the leucine-rich region. J. Med. Genet. 2009; 46 (8): 569–75.
4. Мещеряков А.А. Лечение резистентных трофобластических опухолей. Практическая онкология 2008; 3 (9): 171–178. [Meshcheryakov A.A. Treatment of resistant trophoblastic tumors. Practical Oncology 2008; 3 (9): 171–178. (In Russ.)].
5. Wang J., Short D., Sebire N.J. 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.
6. Seckl M.J., Sebire N.J., Berkowitz R.S. Gestational trophoblastic disease. Seminar. Lancet 2010; 376: 717–29.
7. Shih I.M., Kurman R.J. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. Am. J. Surg. Pathol. 1998; 22: 1393–403.
8. Мещерякова Л.А., Козаченко В.П., Кузнецов В.В. Трофобластическая болезнь. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Бином, 2016: 324–367. [Meshcheryakova L.A., Kozachenko V.P., Kuznetsov V.V. Trophoblastic disease. Clinical gynecological oncology: A guide for physicians. 2nd ed., M.: Binom, 2016: 324–367. (In Russ.)].
9. Bower M., Newlands E.S., Holden L. et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. J. Clin. Oncol. 1997; 15: 2636–2643.
10. Goldstein D.P., Berkowitz R.S. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2012; 26 (1): 111–131.

11. Lurain J.R., Schink J.C. Importance of salvage therapy in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. J. Reprod. Med. 2012; 57: 219–224.
12. Newlands E.S., Holden L., Seckl M.J. et al. Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. J. Reprod. Med. 2002; 47: 465–71.
13. Davis M.R., Howitt B.E., Quade B.J. et al. Epithelioid trophoblastic tumor: a single institution case series at the New England Trophoblastic Disease Center. Gynecol. Oncol. 2015; 137: 456–461.
14. Lehman E., Gershenson D.M., Burke T.W. et al. Salvage surgery for chemorefractory gestational trophoblastic disease. J. Clin. Oncol. 1994; 12: 2737–2742.
15. Lurain J.R., Singh D.K., Schink J.C. Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. J. Reprod. Med. 2006; 51: 773–6.
16. Soper J.T. Surgical therapy for gestational trophoblastic disease. J. Reprod. Med. 1994; 39: 168–74.

Вклад авторов. Л.А. Мещерякова, А.С. Жарова, А.Ф. Масленников, М.А. Чекалова, И.Г. Комаров, Н.А. Мещерякова, И.Ю. Давыдова, Н.М. Гиголаева, А.А. Мещеряков: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. L.A. Meshcheryakova, A.S. Zharova, A.F. Maslennikov, M.A. Chekalova, I.G. Komarov, N.A. Meshcheryakova, I. Yu. Davydova, N.M. Gigolaeva, A.A. Meshcheryakov: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 30.04.2021.
Принята к публикации: 16.05.2021.
Article received: 30.04.2021.
Accepted for publication: 16.05.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мещерякова Людмила Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 8 НИИ клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ*.
Жарова Алена Сергеевна, аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ*.
Масленников Александр Федорович, аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения № 8 НИИ клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ*.
Чекалова Марина Альбертовна, д.м.н., профессор, врач ультразвуковой диагностики клинического госпиталя «Лапино-2» ГК «Мать и дитя»; профессор кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики Института повышения квалификации ФМБА России. Адрес: 143081, Московская область, Одинцовский городской округ, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111. Телефон: +7 (495) 127 42 46. E-mail: lpn.customer@mcclinics.ru
Комаров Игорь Геннадьевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 2 диагностики опухолей НИИ клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ*.
Мещерякова Надежда Андреевна, к.м.н., врач отделения ПЭТ-КТ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ*.
Давыдова Ирина Юрьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей таза ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы. Адрес: 111123,

г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. Телефон: +7 (495) 304-30-39. E-mail: info@mknc.ru
Гиголаева Нино Мевлудовна, аспирантка отделения лекарственных методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ*.
Мещеряков Андрей Альбертович, д.м.н., заведующий отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения*.
 * Адрес: 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 23. Телефон: +7 (499) 324-24-24. E-mail: info@ronc.ru.

AUTHORS INFORMATION

Meshcheryakova Lyudmila Aleksandrovna, PhD, Leading Researcher of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment № 8, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
Zharova Alena Sergeevna, postgraduate student of the Oncological Department of Surgical Methods of Treatment, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
Maslennikov Alexander Fedorovich, post-graduate student of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment № 8, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
Chekalova Marina Albertovna, PhD, Professor, Doctor of Ultrasound Diagnostics at the «Lapino-2» Clinical Hospital, GC «Mother and Child»; Professor of the Department of Radiology and Ultrasound Diagnostics of the Institute for Advanced Studies of the FMBA of Russia. Address: 143081, Moscow region, Odintsovo district, Lapino village, 1st Uspenskoe highway, 111. Phone: +7 (495) 127 42 46. E-mail: lpn.customer@mcclinics.ru
Komarov Igor Gennadievich, PhD, Professor, Leading Researcher of the Surgical Department No. 2 for Diagnostics of Tumors of the N.N. Trapeznikov National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
Meshcheryakova Nadezhda Andreevna, PhD, Physician, Department of PET-CT, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
Davydova Irina Yurievna, MD, Leading Researcher, Department of Pelvic Tumors, Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginov of the Moscow City Health Department. Address: 111123, Moscow, Enthusiasts highway, 86. Phone: +7 (495) 304-30-39. E-mail: info@mknc.ru
Gigolaeva Nino Mevludovna, postgraduate student of the department of medicinal methods of treatment, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
Meshcheryakov Andrey Albertovich, PhD, Head of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors, N.N. Trapeznikov National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
 * Address: 115478, Moscow, Kashirskoe highway, 23. Phone: +7 (499) 324-24-24. E-mail: info@ronc.ru.