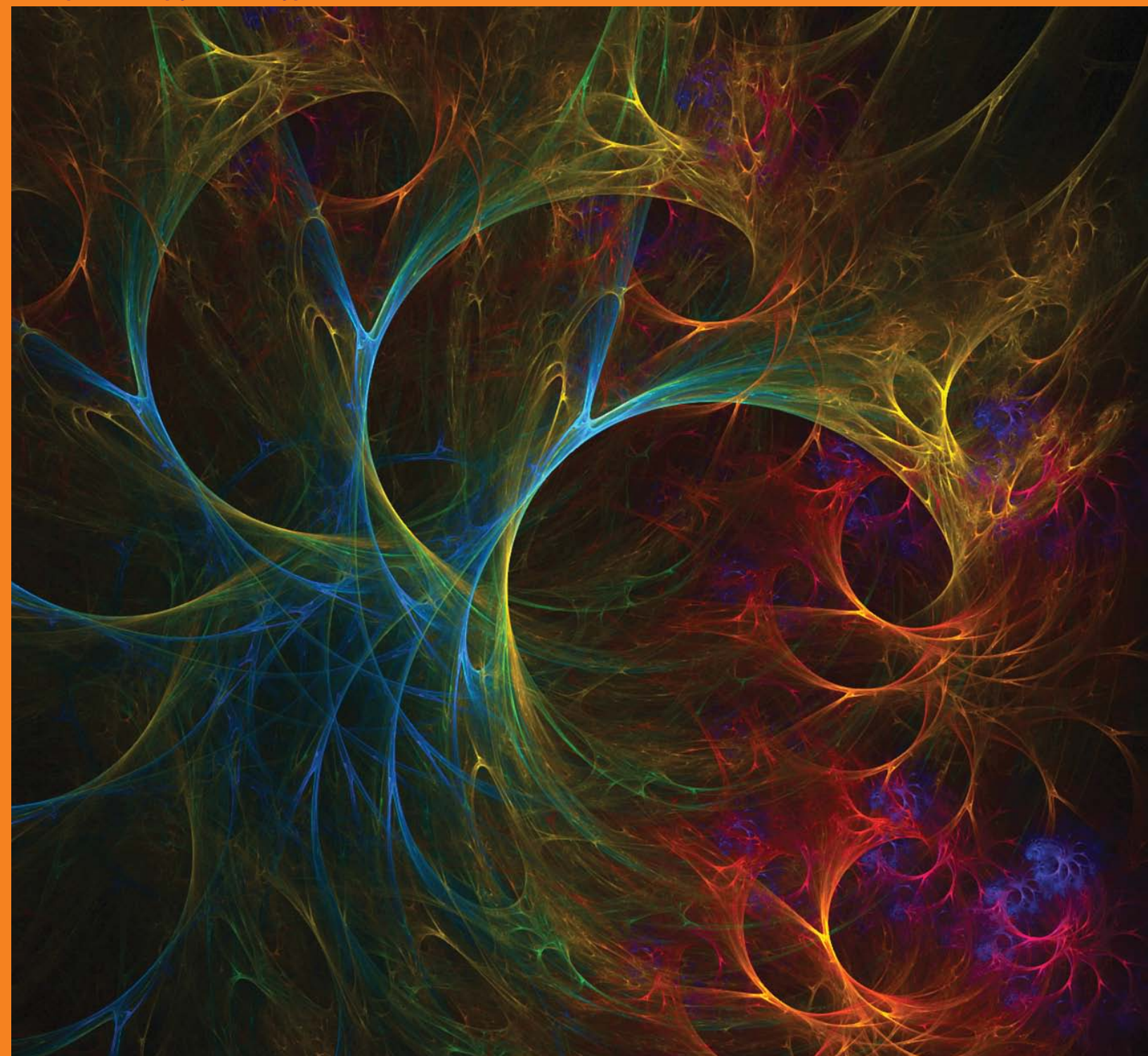


АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2018 Vol. 12 No 1

www.gynecology.su

Гестационная трофобластическая болезнь: вопросы классификации, эпидемиологии и этиопатогенеза

Солопова А.Г.¹, Макацария А.Д.¹, Егорова Е.С.¹,
Москвичёва В.С.¹, Митрюк Д.В.²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Россия, 109004, Москва, ул. Земляной Вал, 62, стр. 1

² Государственный медицинский и фармацевтический университет имени Николае Тестемицану Республики Молдова
Республика Молдова, Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 165

Резюме

Гестационная трофобластическая болезнь – это группа патологий, возникающих у беременных в результате аномальной пролиферации трофобласта. Она включает доброкачественные (полный и частичный пузырный занос) и злокачественные (так называемые гестационные трофобластические неоплазии) заболевания. Статистически отмечается географическая неоднородность распространения пузырного заноса. В то время как эти данные свидетельствуют о важности этнической принадлежности, истинные причины могут иметь непосредственное отношение к диете, качеству диагностики, более или менее полному охвату населения и различиям в регистрации статистических данных.

Ключевые слова

Гестационная трофобластическая болезнь, пузырный занос, хорионэпителиома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль.

Статья поступила: 16.05.2017 г.; в доработанном виде: 26.02.2018 г.; принята к печати: 30.03.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Солопова А.Г., Макацария А.Д., Егорова Е.С., Москвичёва В.С., Митрюк Д.В. Гестационная трофобластическая болезнь: вопросы классификации, эпидемиологии и этиопатогенеза. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (1): 93-98. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.093-098.

Gestational trophoblastic disease: classification, epidemiology and pathogenesisSolopova A.G.¹, Makatsariya A.D.¹, Egorova E.S.¹, Moskvichyova V.S.¹, Mitryuk D.V.²¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,

Health Ministry of Russian Federation

62, str. 1, ul. Zemlyanoi Val, Moscow, 109004, Russia

² State Medical and Pharmaceutical University «Nicolae Testemitanu» Republic of Moldova

165, bul. Shtefan chel Mare, Kishinev, Republic of Moldova

Summary

Gestational trophoblastic disease (GTD) is a cumulative name of the diseases that occur in pregnant women as a result of abnormal trophoblast proliferation. It includes benign (full or partial hydatidiform mole) and malignant (so-called gestational trophoblastic neoplasias) diseases. Statistically, the incidence of hydatidiform mole varies from region to region. That may be due to either the ethnic factors or related to a specific diet, the quality of diagnosis, representatives of the statistical data and the lack of a uniform protocol of data registration.

Key words

Gestational trophoblastic disease, hydatidiform mole, chorionepithelioma, placental site trophoblastic tumor, epithelioid trophoblastic tumor.

Received: 16.05.2017; **in the revised form:** 26.02.2018; **accepted:** 30.03.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors contributed equally to this article.

For citation

Solopova A.G., Makatsariya A.D., Egorova E.S., Moskvichyova V.S., Mitryuk D.V. Gestational trophoblastic disease: classification, epidemiology and pathogenesis. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2018; 12 (1): 93-98 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.093-098.

Corresponding author

Address: 62, str. 1, ul. Zemlyanoi Val, Moscow, 109004, Russia.

E-mail: antoninasolopova@yandex.ru (Solopova A.G.).

Введение

Последние достижения в изучении эпидемиологии и клеточной биологии, а также разработка современных методов диагностики привели к изменению этапов и улучшению результатов лечения, а также увеличили шансы женщин сохранить фертильность. В частности, некоторые формы гестационной трофобластической болезни (ГТБ), такие как пузырный занос (ПЗ), диагностированные на ранних сроках беременности, не являются приговором и имеют благоприятный прогноз: правильно подобранная терапия и дальнейшее наблюдение пациентки позволяют ей зачать, выносить и родить здорового ребенка.

Уровень распространенности ГТБ широко варьирует в разных регионах мира. Это может быть обусловлено воздействием факторов риска, неблагоприятно влияющих на организм, различиями в диагностике и регистрации статистических данных.

В отечественной литературе довольно сложно найти работы, посвященные изучению проблемы ГТБ

с учетом последних исследований – большинство авторов ссылается на источники 20-летней давности.

Все выше перечисленное убедительно свидетельствует об актуальности данной проблемы и требует дальнейших исследований.

Классификация

Гестационная трофобластическая болезнь – это группа состояний, возникающих у беременных в результате аномальной пролиферации трофобласта. Она включает как доброкачественные заболевания (полный и частичный ПЗ), так и злокачественные, так называемые гестационные трофобластические неоплазии (ГТН) – хорионэпителиома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа (ТОПЛ), эпителиоидная трофобластическая опухоль (ЭТО) и инвазивный ПЗ [1].

ГТН могут быть метастазирующими и неметастазирующими [2]. При этом показатель частоты излечения достигает 100%, а сохранение фертильности стано-

вится возможным благодаря индивидуальному подходу к каждой пациентке, основанном на взаимодействии различных групп специалистов [3-5]. Клинико-морфологические характеристики ГТБ представлены в **таблице 1** [5].

Клиническая классификация ГТБ Национального института здоровья США [5]

Доброкачественные формы ГТБ:

1. полный пузырный занос;
2. неполный пузырный занос.

Злокачественные формы ГТБ:

1. неметастазирующие (инвазивный пузырный занос или хорионкарцинома);
2. метастатические:
 - а) хорионкарцинома;
 - б) трофобластическая опухоль плацентарного ложа;
 - в) эпителиоидная трофобластическая опухоль.

Стадии ГТБ согласно FIGO 2000:

I (T1) опухоль ограничена маткой;

II (T2) опухоль распространяется на другие структуры половой системы (влагалище, яичники, широкую связку матки, маточную трубу) за счет непосредственного вовлечения их в патологический процесс или за счет метастазирования;

III (M1a) метастазы в легком/их;

IV (M1b) другие отдаленные метастазы.

Гистологическая классификация ГТБ (ВОЗ, 2003):

1. Пузырный занос (9100/0):
 - 1.1. полный пузырный занос (9100/0);
 - 1.2. частичный пузырный занос (9103/0);
 - 1.3. инвазивный пузырный занос (9100/1);
 - 1.4. метастатический пузырный занос (9100/1).
2. Хорионкарцинома (9100/3).
3. Трофобластическая опухоль плацентарного ложа (9104/1).
4. Эпителиоидная трофобластическая опухоль (9105/3).

Эпидемиология

Статистические данные показывают географическую неоднородность распространения гестационных трофобластических заболеваний: до недавнего времени в странах Азии они встречались значительно чаще, чем в Европе и Северной Америке. Однако последние исследования показали, что заболеваемость пузырным заносом и хорионэпителиомой снижается, особенно в азиатской популяции, что связывают с улучшением питания некоторых групп населения [6].

В Северной и Южной Америке, а также в Европе ГТБ развивается с частотой примерно 1 на 500-1000 беременностей [1, 7]. Заболеваемость в Восточной Азии в

5-15 раз выше и по последним данным достигает 1 на 120 беременностей [1]. Среди индейских женщин в Нью-Мексико (США) случаи ГТБ наблюдались значительно чаще, чем в других этнических группах, проживающих на этой же территории [8].

Согласно самым последним исследованиям, большая часть в структуре ГТБ отводится простому ПЗ – 80%, инвазивный ПЗ занимает 15% и 5% – хорионэпителиома. Самый высокий уровень смертности – у пациенток с опухолью плацентарного ложа, которая составляет 0,2-2% от всех трофобластических заболеваний [9-11]. Однако имеющиеся показатели по хорионэпителиоме возможно занижены, так как существует риск кровотечения при биопсии, затрудняющий проведение гистологического исследования материл [1, 2].

Этиопатогенез

ГТБ развивается из трофобласта, который формируется из поверхностного слоя бластоцисты, называемого трофэктодерма. Трофобласт состоит из цитотрофобласта, синцитиотрофобласта и промежуточного трофобласта. Синцитиотрофобласт внедряется в эндометриальную строму во время имплантации бластоцисты, секретирует хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и другие белки, регулирующие микросреду места имплантации. Цитотрофобласт и синцитиотрофобласт сливаясь, формируют ворсинки, покрывающие хорионическую сумку. Безворсинчатый цитотрофобласт преобразуется в промежуточный трофобласт и характеризуется местом имплантации и типом хориона. В месте имплантации промежуточный трофобласт теряет способность пролиферировать и внедряется в материнскую оболочку и миометрий, перемещаясь к материнским спиральным артериям, способствует поступлению кислорода к плоду и удалению продуктов метаболизма из организма плода.

Инвазия нормального трофобласта в эндометрий – физиологичный процесс, так как для точной регуляции и правильного течения беременности необходима сосудистая связь между матерью и ребенком. Если регуляторные механизмы нарушены, становится возможным возникновение инвазивных и сосудистых опухолей.

Все 3 типа трофобласта могут пролиферировать, вызывая патологические изменения при ГТБ; каждый тип экспрессирует различные антигены, которые используются в иммуногистохимическом анализе и в дифференциальной диагностике трофобластических поражений; они также могут обеспечить понимание механизмов, лежащих в основе ГТБ.

Теории развития ГТБ

Существует несколько теорий возникновения ГТБ, основными из которых считаются теория вирусной трансформации трофобласта, а также иммунологическая теория. Первая предполагает появление мутации,

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики гестационной трофобластической болезни.**Table 1.** Clinical and morphological characteristics of gestational trophoblastic disease.

Заболевание	Патология	Клиника
Полный пузырный занос	Диплоидия (46,XX и 46,XY). Отсутствие плода или эмбриона. Диффузный отек ворсинок. Диффузная трофобластическая гиперплазия.	Маточное кровотечение. Увеличенная относительно срока гестации матка. Текалютеиновые кисты в обоих яичниках. ХГЧ > 100000 мЕд/мл.
Частичный пузырный занос	Триплоидия (69,XXY; 69,XYU; 69XXX). Аномалии плода или эмбриона. Локальный отек ворсинок. Локальная трофобластическая гиперплазия с небольшой атипией.	Симптомы неполного аборта или выкидыша. Маточное кровотечение. ХГЧ редко достигает значений > 100000 мЕд/мл.
Инвазивный пузырный занос	Трофобластическая гиперплазия. Отекшие ворсинки. Инвазия в миометрий.	Нерегулярные маточные кровотечения после ПЗ. Долговременное повышение уровня ХГЧ. < 15% симптомов легочных/влагалищных метастазов.
Хорионэпителиома	Гиперплазия цитотрофобласта и синцитиотрофобласта. Нет ворсинок. Инвазия в миометрий и вероятность метастазирования.	Нерегулярные маточные кровотечения после ПЗ. Долговременное повышение уровня ХГЧ. Метастазы и характерные для них симптомы.
Трофобластическая опухоль плацентарного ложа	Диплоидия. Гиперплазия промежуточного трофобласта. Нет ворсинок. Меньше кровотечений и некрозов. Высокий риск лимфатической инвазии и метастазирования. Локальная продукция ХГЧ.	Низкий уровень ХГЧ плазмы: от нормального до 1000 мЕд/мл. Увеличенная матка. Метастазы и характерные для них симптомы.
Эпителиоидная трофобластическая опухоль	Узлы промежуточного трофобласта окружены гиалинизированным внеклеточным матриксом. Увеличение некротической ткани. Сохраненная структура кровеносных сосудов. Кровотечения и метастазы наблюдаются редко.	

которая приводит к стремительному развитию хорионэпителиомы уже на стадии одноклеточного зародыша, гибели эмбриона и пролиферации плазматических клеток и клеток Ланганса. Особую актуальность вирусная этиология ГТБ приобретает в сезон эпидемии гриппа. Рассматривая иммунологические изменения в качестве причины возникновения заболевания, на первый план ученые выдвигают снижение защитных свойств организма и метаболическое предрасположение к развитию опухоли во время беременности. Действие таких гормонов как ХГЧ, прогестерон и эстроген, а также повышенная продукция кортизола вызывают гипоплазию тимуса и зародышевых центров в лимфатических узлах, лимфоцитопению и снижение напряженности клеточного иммунитета, что в конечном итоге приводит к иммуносупрессии, характерной для опухолевого процесса. Так как плод и плодное яйцо имеют антигены, отличные от материнских, они рассматриваются как трансплантаты, и в организме у женщины возникает иммунный ответ. При преобладании иммунологической реакции по отношению к пролиферации трофобластических элементов бере-

менность заканчивается выкидышем. Если реакция, вызываемая антигенами плода, слабее, чем пролиферативные изменения трофобласта, то развивается ПЗ. Помимо этого, ученые выдвигают теории повышения ферментативной активности гиалуронидазы (при ПЗ – в 7,2 раза, при хорионэпителиоме – в 15,6 раз по сравнению с нормой) и дефицита белка [12].

Пузырный занос

Пузырный занос возникает при пролиферации ворсинчатого цитотрофобласта и синцитиотрофобласта, вследствие чего происходит повреждение децидуальной оболочки. Выделяют простой ПЗ, который может быть полным или частичным, и инвазивный ПЗ.

При *полных пузырных заносах* выявляется равномерное набухание ворсинок и диффузная гиперплазия трофобласта, а также атипичность его строения. Плод/эмбрион при этом отсутствует. Большая часть (примерно 90% всех полных ПЗ) имеет диплоидный набор хромосом (кариотип 46,XX), унаследованных исключительно от отца (гаплоидный набор хромосом отца удваивается в оплодотворенной яйцеклетке);

сама же яйцеклетка безъядерная. Остальные 10% полных ПЗ имеют кариотип 46,XY или 46,XX; при этом происходит диспермное оплодотворение безъядерной яйцеклетки.

Частичный пузырьный занос (синоним – неполный ПЗ) содержит эмбриональную ткань, при этом определяется неравномерная отечность и увеличение хорионических ворсинок различной локализации, преимущественная гиперплазия синцитиотрофобласта, зубчатость поверхности, увеличенный кровоток и выбухание стромальных включений ворсинок. Как и при полном ПЗ, трофобласт гиперплазирован, но отмечается незначительная атипия [13]. Большая часть неполных ПЗ – триплоидные, чаще – 69,XXY с двумя отцовскими наборами хромосом вследствие диспермного оплодотворения нормальной яйцеклетки или дупликации хромосом одного сперматозоида после оплодотворения здоровой яйцеклетки [14]. Исследования показали, что не триплоидного неполного ПЗ не существует [15].

Инвазивный пузырьный занос – патология, при которой определяются отечные хориальные ворсины с трофобластической пролиферацией, прорастающие прямо в миометрий. Такие ворсины могут находиться в серозной оболочке матки, вне матки, в маточных трубах и яичниках. При инвазивном ПЗ отечность значительно меньше, и трофобластическая пролиферация определяется легче [16].

Хорионэпителиома

Примерно у 2% женщин с полным ПЗ может развиваться хорионэпителиома (синоним – хорионкарцинома). Она характеризуется гиперплазией цитотрофобласта и синцитиотрофобласта, кровоизлияниями и некрозом, ворсинки хориона отсутствуют [16]. Также возможна диссеминация ворсин трофобласта в сосудистом русле, что способствует развитию неопластического процесса в легких, головном мозге, печени, малом тазу, влагалище, почках, кишечнике и селезенке. Иммуногистохимические маркеры могут

подтвердить диагноз хорионэпителиомы с помощью β-ХГЧ синцитиотрофобласта, ингибина-α промежуточного трофобласта и цитокератина, обнаруживающегося во всех трофобластических клетках. Антиген Ki-67 экспрессируется примерно в 50% клеток опухолю [17].

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа

ТОПЛ встречается относительно редко, характеризуется отсутствием ворсинок и пролиферацией в основном промежуточного трофобласта и незначительного количества синцитиальных клеток. По сравнению с хорионэпителиомой при ТОПЛ реже бывают кровотечения, некроз и инвазии [18].

Эпителиоидная трофобластическая опухоль

ЭТО – редкая злокачественная опухоль, которая возникает из неопластической трансформации промежуточного трофобласта хорионального типа. На сегодняшний день известно не более 150 случаев ЭТО по всему миру. Эти образования представляют собой узлы моноклеарного промежуточного трофобласта, окруженные гиалинизированным внеклеточным матриксом в пределах участка некротизированной ткани с сохраненной структурой сосудистого русла (табл. 1).

Заключение

Гестационная трофобластическая болезнь представляет собой спектр различных состояний, развивающихся из трофобластической ткани. Известная с давних времен, ГТБ до сих пор до конца не изучена ввиду редкости некоторых ее форм, сложности патогенеза, не всегда однозначного ответа на проводимую терапию и отсутствия универсальной системы регистрации данных о диагностике, лечении и последующем наблюдении за пациентками.

Литература:

1. Seckl M.J., Sebire N.J., Berkowitz R.S. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010; 376 (9742): 717-29.
2. Mangili G., Lorusso D., Brown J. et al. Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer Inter Group. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24 (9 Suppl 3): 109-16.
3. Lurain J.R. Advances in management of high-risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med*. 2002; 47 (6): 451-9.
4. Seckl M.J., Sebire N.J., Fisher R.A. et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013; 24 (Suppl 6): vi39-50.
5. Lurain J.R. 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): 531-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.06.073. PMID 20728069.
6. Brown J., Naumann R.W., Seckl M.J., Schink J. et al. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol*. 2016; 144 (1): 200-7.
7. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med*. 2009; 360 (16): 1639-45.
8. Smith H.O., Hilgers R.D., Bedrick E.J. et al. Ethnic differences at risk for gestational trophoblastic disease in New Mexico: a 25-year population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188 (2): 357-66.
9. Braga A., Uberti E.M., Fajardo Mdo C. et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J Reprod Med*. 2014; 59 (5-6): 241-7.
10. Papadopoulos A.J., Foskett M., Seckl M.J. et al. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med*. 2002; 47 (6): 460-4.
11. Schmid P., Foskett M., Seckl M.J. et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumors: a retrospective observational study. *Lancet*. 2009; 374 (9683): 48-55.

12. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству. М.: Медицина. 2006: 1030 с.
13. Szulman A.E., Surti U. The syndromes of hydatidiform mole: I. Cytogenetic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 131 (6): 665-71.
14. Lawler S.D., Fisher R.A., Dent J. A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164: 1270-7.
15. Genest D.R., Ruiz R.E., Weremowicz S. et al. Do nontriploid partial hydatidiform moles exist? *J Reprod Med.* 2002; 47 (5): 363-8.
16. Lage J.M. Gestational trophoblastic diseases. In: Pathology of the Female Reproductive Tract [Eds. S.J. Robboy, M.C. Anderson, P. Russell]. *Edinburgh, UK: Churchill Livingstone.* 2001: 759-81.
17. Shih I.M., Kurman R.J. Ki-67 labeling index in the differential diagnosis of trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol.* 2016; 144 (1): 200-7.
7. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med.* 2009; 360 (16): 1639-45.
8. Smith H.O., Hilgers R.D., Bedrick E.J. et al. Ethnic differences at risk for gestational trophoblastic disease in New Mexico: a 25-year population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188 (2): 357-66.
9. Braga A., Uberti E.M., Fajardo Mdo C. et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J Reprod Med.* 2014; 59 (5-6): 241-7.
10. Papadopoulos A.J., Foskett M., Seckl M.J. et al. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med.* 2002; 47 (6): 460-4.
11. Schmid P., Foskett M., Seckl M.J. et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumors: a retrospective observational study. *Lancet.* 2009; 374 (9683): 48-55.
12. Sidorova I.S., Kulakov V.I., Makarov I.O. Obstetrics guideline [Руководство по акушерству]. *Moskva: Medicina.* 2006: 1030 s (in Russian).
13. Szulman A.E., Surti U. The syndromes of hydatidiform mole: I. cytogenic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 (6); 131: 665-71.
14. Lawler S.D., Fisher R.A., Dent J. A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164: 1270-7.
15. Genest D.R., Ruiz R.E., Weremowicz S. et al. Do nontriploid partial hydatidiform moles exist? *J Reprod Med.* 2002; 47 (5): 363-8.
16. Lage J.M. Gestational trophoblastic diseases. In: Pathology of the Female Reproductive Tract [Eds. S.J. Robboy, M.C. Anderson, P. Russell]. *Edinburgh, UK: Churchill Livingstone.* 2001: 759-81.
17. Shih I.M., Kurman R.J. Ki-67 labeling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma: a double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and Mel-CAM antibodies. *Hum Pathol.* 1998; 29 (1): 27-33.
18. Hyman D.M., Bakios L., Gualtiere G. et al. Placental site trophoblastic tumor: analysis of presentation, treatment, and outcome. *Gynecol Oncol.* 2013; 129 (1): 58-62.

References:

1. Seckl M.J., Sebire N.J., Berkowitz R.S. Gestational trophoblastic disease. *Lancet.* 2010; 376 (9742): 717-29.
2. Mangili G., Lorusso D., Brown J. et al. Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer Inter Group. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; 24 (9 Suppl 3): 109-16.
3. Lurain J.R. Advances in management of high-risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med.* 2002; 47 (6): 451-9.
4. Seckl M.J., Sebire N.J., Fisher R.A. et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 (Suppl 6): vi39-50.
5. Lurain J.R. 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): 531-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.06.073. PMID 20728069.
6. Brown J., Naumann R.W., Seckl M.J., Schink J. et al. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol.* 2016; 144 (1): 200-7.
7. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med.* 2009; 360 (16): 1639-45.
8. Smith H.O., Hilgers R.D., Bedrick E.J. et al. Ethnic differences at risk for gestational trophoblastic disease in New Mexico: a 25-year population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188 (2): 357-66.
9. Braga A., Uberti E.M., Fajardo Mdo C. et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J Reprod Med.* 2014; 59 (5-6): 241-7.
10. Papadopoulos A.J., Foskett M., Seckl M.J. et al. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med.* 2002; 47 (6): 460-4.
11. Schmid P., Foskett M., Seckl M.J. et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumors: a retrospective observational study. *Lancet.* 2009; 374 (9683): 48-55.
12. Sidorova I.S., Kulakov V.I., Makarov I.O. Obstetrics guideline [Руководство по акушерству]. *Moskva: Medicina.* 2006: 1030 s (in Russian).
13. Szulman A.E., Surti U. The syndromes of hydatidiform mole: I. cytogenic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 (6); 131: 665-71.
14. Lawler S.D., Fisher R.A., Dent J. A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164: 1270-7.
15. Genest D.R., Ruiz R.E., Weremowicz S. et al. Do nontriploid partial hydatidiform moles exist? *J Reprod Med.* 2002; 47 (5): 363-8.
16. Lage J.M. Gestational trophoblastic diseases. In: Pathology of the Female Reproductive Tract [Eds. S.J. Robboy, M.C. Anderson, P. Russell]. *Edinburgh, UK: Churchill Livingstone.* 2001: 759-81.
17. Shih I.M., Kurman R.J. Ki-67 labeling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma: a double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and Mel-CAM antibodies. *Hum Pathol.* 1998; 29 (1): 27-33.
18. Hyman D.M., Bakios L., Gualtiere G. et al. Placental site trophoblastic tumor: analysis of presentation, treatment, and outcome. *Gynecol Oncol.* 2013; 129 (1): 58-62.

Сведения об авторах:

Солопова Антонина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Егорова Елена Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(910)412-06-43. E-mail: eesdoctor@mail.ru.

Москвичева В.С. – студентка 6-го курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: moskvicheva_viktoria@mail.ru.

Митрюк Диана Викторовна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГМФУ им. Николае Тестемицану Республики Молдова. E-mail: diana.mitriuc@gmail.com.

About the authors:

Solopova Antonina Grigorievna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru.

Makatsariya Alexander Davidovich – MD, Corresponding Member of RAS, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Egorova Elena Sergeevna – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. Tel.: +7(910)4120643. E-mail: eesdoctor@mail.ru.

Moskvichyova V.S. – 6th year Medical Student, Faculty of Pediatrics, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. Tel.: +7(925)1290922. E-mail: moskvicheva_viktoria@mail.ru.

Mitryuk Diana Viktorovna – Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, SMPHU «Nicolae Testemitanu» Republic of Moldova. E-mail: diana.mitriuc@gmail.com.