Трофобластическая болезнь.

Доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета СГМУ, к. м.н. Т.И. Турлупова.

Трофобластические опухоли могут быть излечены с помощью **одной химиотерапии.**

В настоящее время достигнуто **почти 100% излечение** пациенток при неметастатических опухолях трофобласта.

Понятие «Трофобластическая болезнь» объединяет

2 патологических состояния : пузырный занос

и хорионкарциному.

Эти новообразования возникают из клеток трофобласта и вырабатывают хорионический гонадотропин. Они сходны по гистологической структуре и однородности путей метастазирования.

Трофобластическая болезнь **редкое заболевание.**

За год в мире регистрируется 150000 случаев.

- 1 случай пузырного заноса приходится на 1000 родов;
- 1 случай хорионкарциномы - на 100000 родов.

Чаще встречаются в странах Юго-Восточной Азии, реже - в европейских странах.

ХК предшествуют:

- до 40% - пузырный занос;
- 30% - искусственный аборт;
- 12% самопроизвольный аборт;
- 12% - роды.

Риск развития ХК после пузырного заноса приблизительно в 1000 раз выше чем после нормальной беременности.

Связь трофобластических опухолей с беременностью.

Трофобластический эпителий с самого начала своей дифференцировки обладает повышенной способностью разрушать материнские ткани и сосуды. При нормальной беременности это необходимо для прикрепления и кровоснабжения эмбриона, что обеспечивает нормальное развитие плода.

В период внедрения в слизистую оболочку матки трофобласт дифференцируется на внутренний - цитотрофобласт, и наружный - синцитиотрофобласт. На 9 день в синцитиотрофобласте образуются ворсины хориона. Цитотрофобластические клетки увеличиваются в размерах и достигают максимума к 60-му дню беременности, затем начинается их медленный регресс. **Максимальный уровень продукции ХГ совпадает по времени с максимальным развитием цитотрофобластических клеток.**

Сходство

трофобластической опухоли и нормального трофобласта.

1. Нет собственных сосудов, кровоснабжение осуществляется за счет сосудов матери;
2. В матке возникает децидуальная реакция;
3. В яичниках разрастается лютеиновая ткань;
4. В крови и моче содержится значительное количество хорионического гонадотропина.

Теории возникновения опухоли.

1. Опухолевый процесс возникает сразу же после оплодотворения яйцеклетки;
2. Вирусная трансформация трофобласта;
3. При повышенном содержании в организме беременной гиалуронидазы происходит разрушение сосудистой стенки;
4. Иммунологические факторы - при несовместимости АГ матери и плода и преобладании иммунологических реакций над пролиферацией трофобласта беременность заканчивается выкидышем. Если же реакция, вызываемая АГ плода значительно слабее чем пролиферативные изменения трофобласта, то прерывания беременности не происходит, в строме активно функционирующих ворсин накапливается жидкость и развивается пузырный занос, в других случаях формируется ХК.

Морфологическая классификация.

1. *Пузырный занос* - полный и частичный. Отек ворсин, гиперплазия обоих слоев трофобласта;
2. *Инвазивный пузырный занос* - опухолевый процесс с инвазией миометрия, гиперплазией трофобласта и сохранением плацентарной структуры ворсин;
3. *Хорионкарцинома* - карцинома, возникающая из обоих слоев трофобласта;
4. *Трофобластическая опухоль плацентарного места* – возникает из трофобласта плацентарного ложа и состоит из клеток цитотрофобласта;
5. *Реакция плацентарного места* - воспалительная реакция при негиперплазированных клетках трофобласта;
6. *Гидропическая дегенерация* - отек без гиперплазии.

Трофобластическая болезнь - это **патология** в основном женщин **чадородного возраста**.

Чаще встречается в возрасте **20-24-х лет и в 40-49 лет.** Хорионкарцинома в возрасте от 20 до 40 лет.

Злокачественным формам трофобластической болезни чаще **предшествуют роды**.

Для ХК актуально понятие латентного периода – время от окончания последней беременности до возникновения заболевания, продолжается 2-4 месяца.

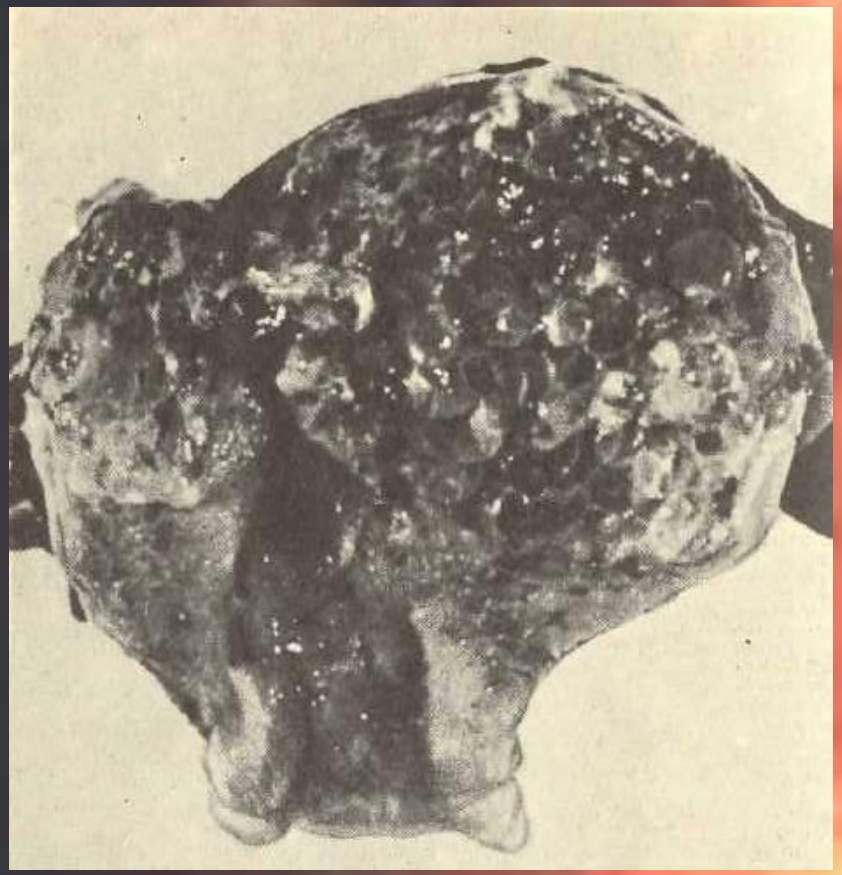
Хорионкарцинома.

Пузырный занос

При пузырном заносе плодное яйцо превращается в гроздьевидный конгломерат, в котором каждый элемент представлен измененной ворсиной хориона. Ворсины хориона отечны, не имеют сосудов, синцитио- и цитотрофобласт гиперплазированы, имеется кистозная дегенерация стромы.
При полном пузырном заносе плод отсутствует, при частичном – плод гипотрофичный , с тенденцией к ранней гибели.

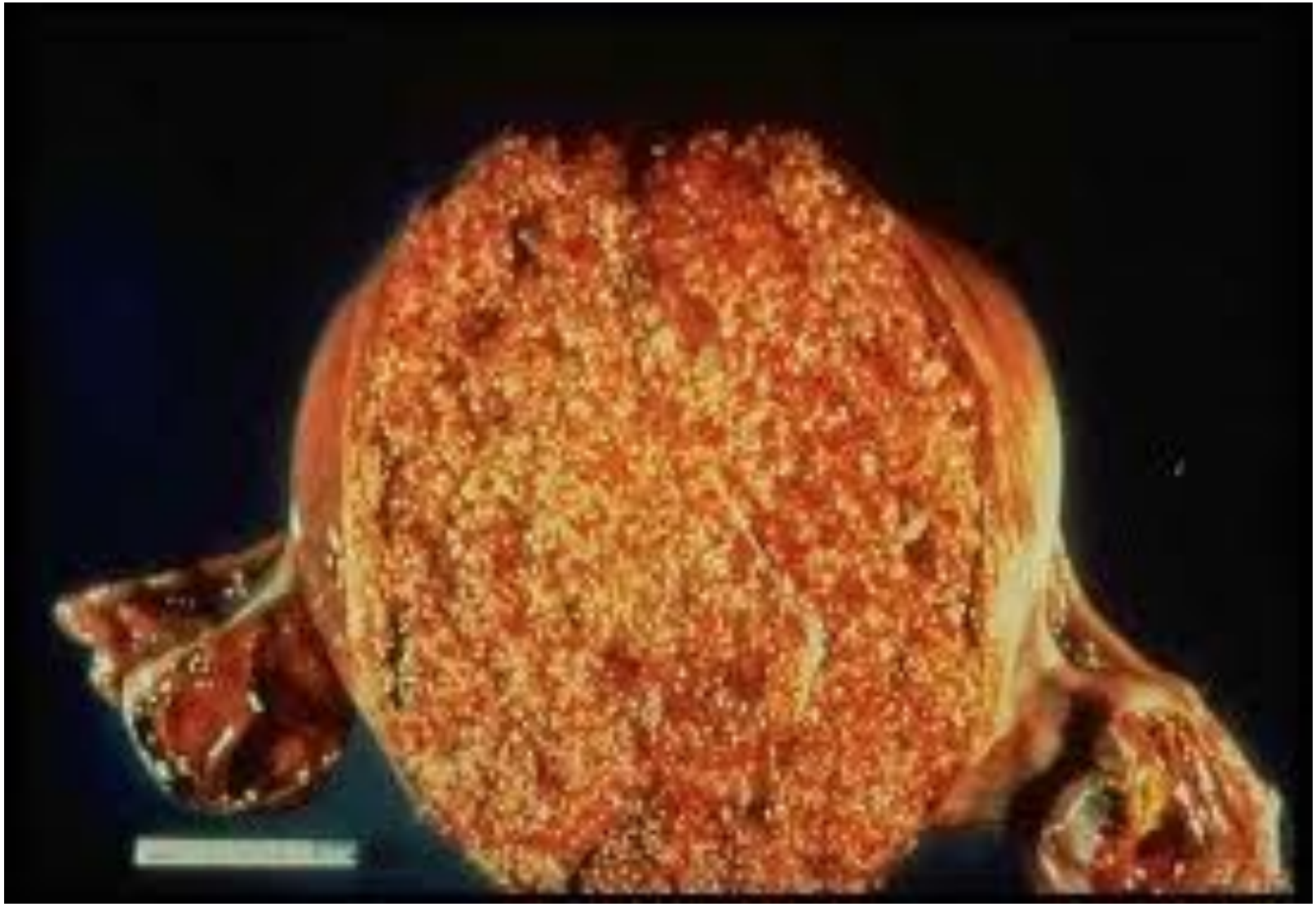
Частичный пузырный занос

Пузырный занос. Макропрепараты.



Пузырный занос.

Инвазивный пузырный занос. Большие лютеиновые кисты яичников.



Пузырный занос

Пузырный занос. Клиника.

1. Проявляется на фоне задержки менструации в виде маточного кровотечения и напоминает выкидыш. В крови, выделяющейся из гениталий, могут содержаться мелкие пузырьки, иногда в виде «виноградной грозди».
2. Боли в нижних отделах живота.
3. Симптомы раннего токсикоза.
4. При гинекологическом осмотре несоответствие размеров матки предполагаемому сроку беременности, величина матки превышает ожидаемые размеры.
5. В яичниках образуются лютеиновые кисты - тонкостенные, жидкостные, подвижные, обычно 2-х сторонние образования.

Чем менее благоприятен прогноз при ПЗ, тем раньше проявляется его клиника.

Клинические признаки ПЗ, неблагоприятные в прогностическом отношении.

- 1. Возраст больных старше 40 лет;
- 2. Позднее начало менструации;
- 3. Большое число беременностей в анамнезе;
- 4. Завершение родами беременности,
- предшествовавшей ПЗ;
- Значительное несоответствие матки предполагаемому сроку беременности;
- 6. Наличие лютеиновых кист яичников.

Риск злокачественной трансформации ПЗ возрастает, если у больной имеется 3 и более указанных признака.

Хорионкарцинома. Клиника.

1. Непрекращающиеся после окончания беременности или эвакуации пузырного заноса, кровянистые выделения из половых путей.
2. Обильные выделения из половых путей вначале серозного, а позднее гнойного характера с неприятным запахом.
3. Боли внизу живота и в поясничной области, связанные с растяжением и разрушением стенки матки, раздражением ее серозного покрова.
4. Возможна картина острого живота в связи с разрушением тканей матки опухолью или разрывом метастатических опухолей и внутренним кровотечением.
5. Анемия, обусловленная кровотечением и интоксикацией.

6. Симптоматика метастазирования (гематогенного).

При поражении легких - кашель, сначала сухой, затем кровохарканье, одышка, боли в грудной клетке.

При поражении головного мозга - сильная головная боль, рвота, потеря сознания, гемиплегия, эпилептические припадки.

При поражении печени - боли в правом подреберье, тошнота, желтуха.

Метастазы во влагалище - чаше в нижней трети или в области уретрального валика. Синюшный опухолевый узел на широком основании, в виде "вишни" или "сливы". При быстром его росте слизистая травмируется и кровоточит.

Метастатическое поражение придатков и шейки матки встречается редко. При пальпации матка увеличена и размягчена. Если процесс локализован, матка подвижна. При распространении процесса за пределы матки в параметриях определяется мягкий инфильтрат, без четких контуров, иногда болезненный.

1.1
1.2
1.3

Классификация трофобластической болезни по стадиям

Стадия 1 – болезнь ограничена маткой

Стадия 2 – процесс вышел за пределы матки, но ограничен малым тазом

Стадия 3 - метастазы в легкие

Стадия 4 – метастазы другой локализации

Диагностика.

1. ***Клинический метод:*** анамнез (характер менструальной функции, число беременностей , их завершение, дата последнего аборта или родов), жалобы, гинекологический осмотр.

2. ***Гормональная диагностика.*** Трофобластическая опухоль продуцирует 3 гормона свойственных беременности - хорионический гонадотропин, хорионический соматомаммотропин, хорионический тиреотропин. После родов и аборта реакция на ХГ чаще становится отрицательной через 2-4 недели. При существовании ХК после родов, аборта, эвакуации пузырного заноса длительно сохраняется положительная реакция на ХГ. В настоящее время основным методом исследования являются **высокочувствительные количественные иммунологические методики.**

3. ***Гистологический метод.*** Морфологическому исследованию подвергается материал, полученный при выскабливании матки.

Диагностика.

4. УЗИ - информативно при пузырном заносе. Картина напоминает «снежную бурю» - хаотично расположенные участки просветлений однородной плотности. Позволяет диагностировать лютеиновые кисты.
5. Гистероскопия - информативна при локализации процесса в пределах слизистой и в поверхностных слоях миометрия, целесообразна прицельная биопсия
6. Лапароскопия - используется для диагностики перфорации матки опухолью, выявления лютеиновых кист и их осложнений, уточнения характера метастатического поражения брюшной полости.
7. Компьютерная томография - диагностика метастазов в любых органах.

Диагностика.

8. Рентгенологические методы.

Тазовая ангиография выявление изменений в существующих сосудах малого таза и обнаружение новых патологических сосудов неправильной формы и различного калибра. Характерный признак ХК - скопление контрастного вещества в виде пятен.

Гистеросальпингография позволяет установит локализацию, объем, конфигурацию опухоли.

Вероятные признаки ХК:

-наличие дефектов наполнения в полости матки;
-нечеткость тени матки, зубчатость ее контура;
-непроходимость маточных труб в интерстициальном отделе.

Сомнительные признаки:

-увеличение полости матки;
-расширение и сглаженность истмического отдела матки.

Лечение. Пузырный занос.

ПЗ должен быть эвакуирован инструментально путем кюретажа или вакуум-аспирации. После его удаления и гистологической верификации процесса ***химиотерапия показана при:***

- высоких титрах ХГ (свыше 20 тыс. ЕД в сыворотке крови) в течение 4-8 недель после эвакуации ПЗ;
- постоянном повышении изначально невысокого уровня ХГ при 3-х кратном исследовании в течение месяца;
- при наличии 3-х и более факторов риска.

Предпочтение отдается 5-дневному единственному курсу ***актиномицина -Д*** по10-13 мкг/кг ежедневно или ***метотрексата*** по 20-30 мг ежедневно.

За этими пациентками устанавливается ***диспансерное наблюдение в течение года*** с контролем уровня ХГ.

Лечение. Хорионкарцинома.

Основным залогом успешного лечения хорионкарциномы является ранняя диагностика заболевания.
Следует взять за правило особо пристальное внимание к больным, имеющим осложненное течение послеродового или послеабортного периода. При исключении возможного воспалительного происхождения сохраняющихся кровянистых выделений из полости матки необходимо диагностическое выскабливание матки и исследование крови на содержание ХГ. На гистологическое исследование должен быть отправлен весь удаленный при выскабливании материал. В сомнительных случаях показана гистероскопия.

Лечение. Хорионкарцинома.

Хирургическое лечение - **экстирпация матки** предпринимается по жизненным, часто *по экстренным показаниям:*

- перфорация или угроза перфорации матки опухолью;
- кровотечение;
- септическое состояние, если источником является матка.

Плановая операция показана при резистентности опухоли к химиопрепаратам, при размерах матки, превышающих 12-недельную беременность у молодых женщин и 10-недельную беременность у пациенток старше 50 лет.

В остальных случаях химиотерапия в виде моно- или полихимиотерапии.

Лечение при низком риске

- развитие ХК не после родов;
- размеры первичной опухоли не превышают размеры матки при 7-недельной беременности;
- титр ХГ менее 100 тыс. ЕД к моменту начала лечения;
- отсутствие метастазов.
- длительность заболевания не более 4-х месяцев

Основная схема представлена сочетанием **метотрексата** с **лейковарином.** Одновременно, через 30 часов после каждой инъекции метотрексата дается 6 мг фолиевой кислоты.

Во время лечения дважды в неделю определяется уровень ХГ. Если его титр не снижается после 2-х курсов лечения или имеется отрицательная динамика в состоянии больной схема лечения должна быть изменена.

Количество курсов лечения определяется клиническими данными и уровнем ХГ.

Лечение при высоком риске

Для *полихимиотерапии* используются различные сочетания препаратов следующих групп:

1. Антогонисты фолиевой кислоты – метотрексат;
2. Антиметаболиты пуринового обмена - 6-меркаптопурин;
3. Онколитические алкалоиды растительного происхождения - винбластин;
4. Противоопухолевые антибиотики - дактиномицин, рубомицин;
5. Схема, включающая: метотрексат, дактиномицин и циклофосфан, этопозид

Кровянистые выделения не являются противопоказанием к химиотерапии, в таких случаях она проводится параллельно с гемостатическим лечением.

После завершения лечения **(исчезновение всех клинических признаков, нормализация уровня ХГ),** показан *постоянный лабораторный контроль.* Первые 2 месяца ХГ определяется 1 раз/нед., затем 1 раз/2 нед., через полгода – 1 раз/мес., а затем раз в 1,5 месяца до 2-х лет.

Лечение.

Осложнения химиотерапии:

- угнетение лейко- и трмбоцитопоэза;
- поражение слизистых оболочек ЖКТ;
- гиперемия слизистой полости рта и зева, боли при жевании и глотании, появление мелких изьязвлений на слизистой щек, десен, неба;
- больных беспокоит тошнота, боли в желудке, расстройства стула с появлением слизи и крови в каловых массах.

При возникновении осложнений курс лечения прерывается на 7-14 дней , с последующим возобновлением после стабилизации состояния.

В процессе химиотерапии обязательно исследование: электролитов плазмы, состояния кроветворной системы, печени, почек.

Выраженная лейкопения, тромбоцитопения, анемия являются показанием к переливанию препаратов крови.

Лечение.

Лучевая терапия проводится при:

- метастазах в параметрии после гистерэктомии;
- метастазах во влагалище после гистерэктомии;
- резистентности метастатических очагов к химиопрепаратам.

Чадородная функция **у больных, перенесших консервативное лечение по поводу ХК** *сохраняется.*

В течение 2-3-х лет после окончания лечения необходима контрацепция барьерная или гормональная Позже женщине можно разрешить иметь беременность и роды.

Благодарю за
внимание!