

# **ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ**

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- **Трофобластическая болезнь (ТБ)** – общий термин для обозначения патологических процессов, развивающихся в трофобласте на фоне или после любой беременности.
- Трофобластическая опухоль – достаточно **редкое заболевание**.
- Среди всех злокачественных новообразований женских половых органов трофобластические опухоли встречаются в **1-1,5% случаев**.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Понятие «**трофобластическая болезнь**» (ТБ) обобщает несколько связанных между собой различных форм патологического состояния трофобласта:
- **простой пузырьный занос,**
- **инвазивный пузырьный занос,**
- **хориокарцинома,**
- **опухоль плацентарного ложа**
- **эпителиоидная трофобластическая опухоль.**

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- **ТО** обладают различным злокачественным потенциалом
- Частичный и полный ПЗ относят к **доброкачественным опухолям**,
- инвазивный ПЗ и трофобластическую опухоль плацентарного ложа – к так называемым **опухолям с низким злокачественным потенциалом** (low malignant или пограничным),
- хориокарциному и эпителиоидную трофобластическую опухоль – к **злокачественным опухолям**

## Термин «трофобластические опухоли» («трофобластические неоплазии», классификация ФИГО, 2000 г.)

- объединяет 2 различных биологических процесса:
- **персистенция в организме матери трофобластических клеток** после завершения беременности (феномен наиболее часто встречается после частичного или полного пузырного заноса)
- и **трофобластическая малигнизация** (инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная опухоль).

## ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ (ТО)

- Злокачественная трансформация элементов трофобласта может встречаться как **во время беременности, так и после ее завершения.**
- **ТО отличается**
- высокая злокачественность,
- быстрое отдаленное метастазирование
- и при этом высокая частота излечения только при помощи химиотерапии даже при отдаленных метастазах.
- После излечения **сохраняется репродуктивная функция** у абсолютного большинства молодых женщин

## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТБ

- В странах Европы ТБ составляет 0,6-1,1:1000 беременностей;
- в США – 1:1200 беременностей;
- в странах Азии и Латинской Америки — 1:200 беременностей;
- в Японии – 2:1000 беременностей.
- Частота возникновения различных форм **трофобластической болезни** по данным одного из самых крупных трофобластических центров (межрегиональный Центр в Шеффилде, Великобритания): полный пузырный занос — 72,2%, частичный пузырный занос — 5%, хориокарцинома — 17,5%, другие формы — 5,3%.

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

- **Трофобластические опухоли** возникают в результате **малигнизации** различных элементов трофобласта (цито-, синцитиотрофобласта, промежуточных клеток), что обязательно ассоциируется с беременностью.
- Злокачественные трофобластические опухоли могут развиваться **во время беременности, после родов, аборта, внематочной беременности, но чаще — после пузырного заноса**, являющегося результатом генетических нарушений беременности.

# Гистологическая классификация трофобластических неоплазий (ФИГО, 2000 г.)

- 1. **Пузырный занос:**
  - а) Полный пузырный занос;
  - б) Частичный пузырный занос.
- 2. **Инвазивный пузырный занос.**
- 3. **Хориокарцинома.**
- 4. **Трофобластическая опухоль  
плацентарного ложа.**
- 5. **Эпителиоидная трофобластическая  
опухоль.**

## ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС (ПЗ)

- **Наиболее часто** встречается среди опухолей трофобласта (1:1000 беременностей).
- Является результатом **генетических нарушений** беременности.
- ПЗ **локализуется в матке** (реже — в маточной трубе),
- **Чаще** возникает у **юных и пожилых** беременных, в **низкой** социально-экономической среде.
- ПЗ **не обладает инвазивным ростом, не метастазирует.**
- **Частота излечения — 100%.**
- Выделяют 2 вида пузырных заносов: полный и частичный. Наиболее частой формой пузырных заносов является полный пузырный занос.

## **ПОЛНЫЙ ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС (ППЗ)**

- **Чаще выявляется в сроки 11-25 нед беременности, является чаще диплоидным, содержит 46XX хромосомный набор, обе хромосомы — отцовские.**
- **В 3-13% встречается 46ХУ комбинация, все хромосомы — отцовские.**
- **ППЗ характеризуется отсутствием признаков зародышевого и эмбрионального развития.**
- **Злокачественная трансформация возникает в 20% наблюдений, при 46ХУ чаще развивается метастатическая опухоль.**

## **ПОЛНЫЙ ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС (ППЗ)**

- **Первым клиническим признаком является несоответствие размеров матки сроку беременности: матка больше срока беременности.**
- **Макроскопически визуализируются отечные хориальные ворсинки, пузырьки.**

## **ЧАСТИЧНЫЙ ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС (ЧПЗ)**

- **Составляет 25-74% всех пузырных заносов.**
- **Возможно выявление в сроки от 9 до 34 нед беременности.**
- **ЧПЗ всегда триплоидны, с 1 материнской хромосомой (чаще — 69ХХУ, 69ХХХ, реже — 69ХУУ), имеют место фрагменты нормальной плаценты и плода.**

## **ЧАСТИЧНЫЙ ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС (ЧПЗ)**

- **Ранее считалось, что ЧПЗ не малигнизируются.**
- **В настоящее время доказана возможность злокачественной трансформации (до 5%).**
- **Клинически размеры матки меньше или соответствуют сроку, макроскопически определяются фрагменты плода, плаценты и отечные хориальные ворсины.**

## КЛИНИКА

- Основные **клинические симптомы пузырного заноса** обычно диагностируется **перед 18 недель беременности**:
- **влагалищное кровотечение** (более 90%);
- **размеры матки больше срока беременности** (в 50%);
- **двухсторонние тека-лютеиновые кисты 8 см и более** (20-40%).

## ОСЛОЖНЕНИЯ ПЗ

- **Неукротимая рвота беременных (20-30%);**
- **артериальная гипертензия, преэклампсия (10-30%);**
- **явления гипертиреоза:** теплая кожа, тахикардия, тремор, увеличение щитовидной железы (2-7%);
- **разрыв овариальных кист, кровотечение, инфекционные осложнения;**
- **трофобластическая эмболизация** встречается у 2-3% пациенток с острыми дыхательными расстройствами (кашель, тахипноэ, цианоз) при размерах матки 20 и более нед; чаще развивается спустя 4 ч от эвакуации ПЗ;
- **диссеминированное внутрисосудистое свертывание.**

## ДИАГНОСТИКА ПЗ

- Основана на следующих критериях:
- **оценка клинических симптомов во время беременности;**
- **ультразвуковая томография органов малого таза;**
- **определение сывороточного уровня бета-хорионического (ХГ) гонадотропина (при нормальной беременности пик ХГ — в 9-10 нед, не выше 150000 мМЕ/мл, с последующим снижением уровня).**

## **ТАКТИКА ВРАЧА ПРИ ПЗ**

- **Вакуум-эвакуация пузырного заноса с контрольным острым кюретажем;**
- **Родовозбуждение простагландинами при размерах матки более 20 недельной беременности и исключении ИПЗ. При неэффективности или профузном кровотечении – кесарево сечение с последующим выскабливанием полости матки;**
- **гистологическое исследование материала;**
- **пациентки с резус-отрицательной кровью и частичным пузырным заносом должны получить анти-резус иммуноглобулин;**
- **в последующем — тщательный мониторинг в течение 1 г.**

## МОНИТОРИНГ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ПЗ

- **Еженедельное** исследование сывороточного уровня **бета – ХГ** до получения 3 последовательных отрицательных результатов, затем – **ежемесячно** — до 6 мес, далее **1 раз в 2 мес** — следующие 6 мес;
- **УЗКТ органов малого таза** — через 2 нед после эвакуации ПЗ, далее — ежемесячно до нормализации уровня ХГ;
- **рентгенограмма легких** после эвакуации ПЗ, далее — через 4 и 8 нед при динамическом снижении ХГ;
- обязательное ведение пациенткой **менограммы** не менее 3 лет после ПЗ.

## Особенности мониторинга уровня ХГ после удаления ПЗ

- **В норме** уровень **бета – ХГ нормализуется через 4-8 нед** после эвакуации ПЗ.
- Повышенный уровень ХГ **после 8 нед** может свидетельствовать о развитии **ЗТО**, что требует обязательного повторного обследования больной (гинекологический осмотр, УЗКТ органов малого таза и рентгенограмма легких).
- **Исключение:** допустимо наблюдение до 16 нед только при динамическом снижении уровня ХГ.

## ХИМИОТЕРАПИЯ

- После удаления пузырного заноса при динамическом снижении уровня ХГ до нормальной величины не проводится.
- **Исключение:** пациентки, у которых невозможен мониторинг после удаления ПЗ.
- **Рекомендуется:** химиотерапия в стандартном режиме метотрексат, лейковорин, 3 курса с последующим обследованием.

## ПРОГНОЗ

- **Контрацепция** рекомендуется **1 год** после нормализации уровня ХГ, лучше — **ОК**.
- Непосредственное **излечение** после удаления ПЗ — **80%**, в **20%** возможно развитие злокачественной трофобластической опухоли.
- **Развитие злокачественной трофобластической опухоли** в 50% развиваются после пузырного заноса (20% — ППЗ, 5% — ЧПЗ), в 25% — после нормальной беременности и родов, в 25% — после аборта и эктопической беременности.
- *С увеличением числа беременностей риск развития ЗТО возрастает.*

## ИНВАЗИВНЫЙ ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС

- **ИПЗ** может встречаться **одновременно** с простым (полостным) пузырьным заносом.
- **Морфологическое** подтверждение ИПЗ возможно лишь в **удаленной матке** или **метастатическом очаге** (признаки инвазии ворсинок в миометрий и др. ткани).
- ИПЗ характеризуется наличием **отечных ворсинок хориона, отсутствием эмбриональных сосудов и вторжением пролиферирующих элементов цито- и синцитиотрофобласта в миометрий.**
- Опухоль обладает **способностью к быстрой и глубокой инвазии** в миометрий и может вызывать тяжелое интраперитонеальное кровотечение.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИПЗ

- Опухоль обычно **локальна, инвазивна и редко метастазирует** (20-40%) — преимущественно во влагалище, вульву, легкие;
- значительно **чаще**, чем при простом ПЗ, **трансформируется в хориокарциному**;
- возможна **спонтанная регрессия** опухоли;
- основной клинический маркер — **бета ХГ**;
- основной метод визуализации опухоли — **УЗКТ**;
- **высокая чувствительность к химиотерапии**;
- прогноз: **излечение — 100%**.

## **ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ ХОРИОКАРЦИНОМА (ХК)**

- ТХ представлена **смешанной структурой** из эпителия трофобласта с элементами цито-, синцитиотрофобласта и клеток промежуточного звена, ворсинки отсутствуют.
- Опухоль характеризуется **быстрой и глубокой инвазией в окружающие ткани и стенки сосудов.**
- Быстрый рост опухоли сопровождается **обширными центральными некрозами** с сохранением по периферии жизнеспособных клеток.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХК

- **Встречается** 1:20 000 беременностей (1:160 000 нормальных родов, 1:15 380 аборт, 1:5 330 эктопических беременностей, 1:40 пузырных заносов).
- **Быстрый рост** первичной опухоли, **глубокая инвазия** в стенку матки с разрушением последней; **кровотечение**.
- **Высокая частота метастазирования в отдаленные органы** (легкие — 80%, влагалище — 30%, органы малого таза — 20%, печень, головной мозг — 10%, селезенка, желудок, почки — 5%).
- **Первые клинические симптомы** — кровотечение или обнаружение отдаленных метастазов.
- **Высокая чувствительность к химиотерапии.**
- **Прогноз: излечение в 90% наблюдений.**

# ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ ПЛАЦЕНТАРНОГО ЛОЖА (ТОПЛ)

- **ТОПЛ** редкая **неворсинчатая опухоль**, возникающая на **плацентарной части трофобласта**, преимущественно из клеток синцитиотрофобласта.
- Характеризуется **инфильтрирующим ростом с внедрением в стенку сосудов** и замещением их гладкомышечных элементов **гиалиновым материалом**.

# ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ ПЛАЦЕНТАРНОГО ЛОЖА (ТОПЛ)

- Часто протекает с **разрушением серозной оболочки матки и массивным кровотечением.**
- Для ТОПЛ характерно **незначительное повышение уровня ХГ**, более информативным является определение **плацентарного лактогена (ПЛ)** в сыворотке крови и иммуногистохимическое исследование удаленных тканей с ПЛ.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТОПЛ

- В 95% наблюдений **возникает после родов**.
- Чаще — **солидная опухоль**, растущая в просвет полости матки, инвазирующая миометрий и серозную оболочку матки, а также смежные органы.
- **Непредсказуемое клиническое течение**: в 90% — либо регрессирует, либо поддается лечению, в 10% наблюдений метастазирует и слабо чувствительна к стандартной химиотерапии.
- Оптимальное **лечение первичной опухоли** — **гистерэктомия**; при **метастатическом поражении** — **химиотерапия** для высокого риска резистентности опухоли.

# **ЭПИТЕЛИОИДНАЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ (ЭТО)**

- **ЭТО впервые описана морфологами в 1995 г.**
- **Самая редкая ТО**
- **Развивается из клеток промежуточного звена трофобласта**
- **Характеризуется отсутствием ворсин, скоплением атипичных мононуклеарных трофобластических клеток и элементов синцитиотрофобласта, внешним видом схожих с эпителиальными клетками.**

## **ЭПИТЕЛИОИДНАЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ (ЭТО)**

- **При микроскопии визуализируются «острова» трофобластических клеток, которые окружены обширными некрозами и связаны между собой структурами, подобными гиалину, создавая рисунок «географической карты».**

# ЭПИТЕЛИОИДНАЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ (ЭТО)

- **При иммуногистохимическом исследовании ЭТО позитивна к альфа-ингибину, цитокератину, эпидермальному фактору роста, и лишь центральная часть опухоли позитивна к ПЛ и ХГ.**
- **Опухоль характеризуется узловой формой роста с инвазией в миометрий, без фокусов некроза и кровоизлияний.**

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭТО

- Опухоль чаще **локализуется в дне матки, перешейке или слизистой цервикального канала** (последняя локализация может симулировать картину рака цервикального канала).
- Клинические проявления чаще развиваются **в репродуктивном возрасте**, но возможно — в более позднем возрастном периоде, спустя годы от последней беременности.
- Возможно **проявление болезни в виде отдаленных метастазов** (без признаков первичного поражения матки);
- Для дифференцированного диагноза необходимо **исследование сывороточного уровня ХГ, гистологическое и иммуногистохимическое исследование удаленных тканей с маркерами**.
- Оптимальное лечение: **хирургическое удаление первичной опухоли и метастазов с химиотерапией** для высокого риска резистентности опухоли;
- Прогноз: **трудно предсказать**.

## ДИАГНОСТИКА ЗТО

- **Диагностика** злокачественной трофобластической опухоли базируется на основании ряда критериев.
- **Возраст.** Наиболее часто возникает у женщин **репродуктивного** возраста, хотя и может проявляться в **перименопаузе**.
- **Анамнез.** Обязательно имела место **беременность, которая завершилась родами, абортом** (искусственным или самопроизвольным), в том числе и **эктопическая**.
- Опухоль может развиться и **в период развивающейся беременности**, но чаще всего - **после перенесенного пузырного заноса**.

## ДИАГНОСТИКА ЗТО

- **Жалобы.** Нарушение менструального цикла (аменорея, ациклические кровяные выделения, олигоменорея, маточные кровотечения различной интенсивности и продолжительности).
- Более редкими являются жалобы на **боли** внизу живота, в грудной клетке, **кашель**, кровохарканье, головную боль, различные проявления **токсикоза** беременных, возможны явления **тиреотоксикоза**.
- В отдельных случаях пациентки самостоятельно обнаруживают **метастазы во влагалище или опухоль в малом тазу**, пальпируемую через переднюю брюшную стенку.

## ДИАГНОСТИКА ЗТО

- **Данные осмотра.** При гинекологическом осмотре часто можно обнаружить **увеличение размеров матки, несоответствие их сроку беременности, дню после родов.**
- Кроме этого, можно пальпировать **опухолевые образования** в стенке матки, в малом тазу, во влагалище (чаще выявляются при осмотре в зеркалах).
- **Патогномоничным** признаком развития ТБ является наличие **тека-лютеиновых кист**, часто — очень больших размеров.
- В связи с этим существует **риск перекручивания ножки кисты с развитием клиники «острого живота».**

## ДИАГНОСТИКА ЗТО

- **Внешние проявления** болезни могут иметь место только **при значительном распространении опухоли и длительном течении болезни.**
- Как правило, **общее состояние больной не нарушено**, за исключением редких наблюдений **пациенток со значительным распространением опухоли**: поражение не только легких, но и головного мозга, печени и других органов.

## ДИАГНОСТИКА ЗТО

- Определение уровня бета-субъединицы человеческого гонадотропина в сыворотке крови и ультразвуковой компьютерной томографии значительно изменили роль патолога в диагностике опухоли.
- **ТО** – единственная опухоль человека, для диагностики которой **не требуется обязательной морфологической верификации**.
- Но главная концепция остается неизменной: **обязательно тщательное морфологическое исследование удаленных тканей женщин репродуктивного возраста** с целью раннего выявления трофобластических неоплазий.
- **Обязательным является фиксация и сохранение морфологического материала в виде парафиновых блоков**, позволяющих проводить дополнительные (иммуногистохимические) исследования при необходимости в уточнении диагноза.

## ДИАГНОСТИКА ЗТО

- **Данные морфологического исследования.**  
Часто наличие **ациклических кровотечений** у больных приводит к необходимости **выскабливания полости матки с лечебно-диагностической целью.**
- Полученный материал **обязательно подлежит морфологическому исследованию.**
- У большей части больных **диагноз трофобластической опухоли ставится на основании данных морфологического исследования.**
- Не вызывает сомнения у морфолога **диагностика пузырьного заноса.**

## ДИАГНОСТИКА ЗТО

- Данные морфологического исследования.
- Сложнее обстоит дело с морфологической **верификацией хориокарциномы**, т.к. нередко при выскабливании полости матки опухолевая ткань (чаще расположенная интерстициально в стенке матки) **не попадает в соскоб**.
- При повторных же выскабливаниях существует высокий риск разрушения опухоли с последующим профузным маточным кровотечением либо перфорации стенки матки, инфильтрированной опухолью, при кюретаже также с развитием внутреннего кровотечения.
- Кроме этого, **морфологический диагноз инвазивного пузырного заноса возможен только в удаленной матке либо метастазе опухоли**.
- А это уже свидетельствует о запоздалой диагностике болезни.

## ДИАГНОСТИКА ЗТО

- **Данные морфологического исследования.**
- Морфологическая диагностика **эпителиодной трофобластической опухоли** в настоящее время сложна из-за отсутствия опыта у морфологов, часто не располагающих данными о редких наблюдениях, описанных в литературе только в последние годы.
- Таким образом, **морфологическое исследование** удаленных при выскабливании матки тканей играет **важную, но не ведущую роль** в постановке диагноза злокачественной трофобластической опухоли.
- **Роль морфологического исследования возрастает при изучении удаленных метастазов опухоли.**
- Часто это является ключом к постановке диагноза пациенткам со стертой картиной болезни, а также пациенткам в менопаузе.

## Исследование сывороточного уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина (ХГ)

- В норме ХГ образуется в синцитотрофобластических клетках плаценты, что обуславливает высокий уровень гормона у беременных.
- При этом I триместр — период формирования, развития и прикрепления плаценты — характеризуется прогрессивным ростом уровня ХГ, а к концу I триместра (11-12 нед) отмечается постепенное его снижение.
- **Известно, что любое повышение уровня ХГ, не связанное с развивающейся беременностью, свидетельствует о возникновении трофобластической опухоли.**
- Исключение составляют наблюдения, связанные с развитием герминогенных опухолей яичников.
- **Диагностическая чувствительность ХГ при трофобластической болезни близка к 100%.**
- Интервал между беременностью и возникновением трофобластической опухоли может колебаться **от момента возникновения беременности до нескольких лет после ее завершения.**

## ДИАГНОСТИКА ТБ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

- Имеет определенные трудности.
- Одним из критериев диагноза может быть **отсутствие снижения уровня ХГ** в сыворотке крови **после 12 недели беременности**.
- Целесообразно оценить динамику роста другого гормона беременности – **альфа-фетопротеина (АФП)**, уровень которого в норме с 11 недели начинает прогрессивно увеличиваться.
- Если уровень **ХГ повышается после 11 недели беременности, а при этом отмечается снижение уровня АФП**, можно думать о возникновении ТБ.
- При этом концентрация ХГ в сыворотке крови в несколько раз выше соответствующей данному сроку нормы.

## **ДИАГНОСТИКА ЗТО**

- **Таким образом, наличие у больной репродуктивного возраста нарушений менструального цикла, ациклических кровотечений и беременности в анамнезе всегда требует исключения у нее трофобластической болезни путем определения уровня ХГ в сыворотке крови.**
- **Плато или увеличение уровня ХГ в 3 последующих исследованиях в течение 14 дней свидетельствует о развитии злокачественной трофобластической опухоли.**

## ДИАГНОСТИКА ЗТО

- **Плацентарный лактоген (ПЛ)** представляет собой полипептидный гормон.
- В отношении **хориокарциномы ПЛ оказался не информативным.**
- Более того, показано, что дифференцировка трофобластических клеток в сторону хориокарциномы сопровождается резким уменьшением количества клеток, продуцирующих ПЛ.
- **В результате при хориокарциноме наблюдаются очень низкие уровни ПЛ в сыворотке крови и, напротив, высокие уровни ХГ.**

## ДИАГНОСТИКА ЗТО

- Среди **ТО** чрезвычайно редко встречаются опухоли из элементов промежуточного трофобласта: опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль.
- **ТОПЛ характеризуется умеренной секрецией ХГ даже при распространенном процессе и значительной экспрессией плацентарного лактогена.**
- Эти соотношения лежат в основе дифференциальной диагностики.
- Но наиболее информативным в данном случае является **иммуногистохимическое исследование по определению плацентарного лактогена в ткани опухоли.**

## ДИАГНОСТИКА МЕТАЗОВ ТО

- В 2000 г. ФИГО совместно с ВОЗ обобщили мировой опыт лечения и мониторинга ТБ.
- 1. **Рентгенологическое исследование органов грудной полости** – адекватно для стадирования болезни и планирования лечения. Может использоваться и **рентгеновская компьютерная томография легких**.
- 2. Метастазы в печени (и других органах брюшной полости и забрюшинного пространства) диагностируются с помощью **рентгеновской компьютерной томографии или УЗКТ**.
- 3. Диагностика церебральных метастазов осуществляется с помощью **магнитно-резонансной томографии или рентгеновской компьютерной томографии**.

## **Критерии диагноза трофобластическая неоплазия (рекомендации ВОЗ и ФИГО, 2000 г.):**

- Плато или увеличение уровня бета – ХГ в сыворотке крови после удаления ПЗ в 3 последовательных исследованиях в течение 2 нед (1-й, 7-й, 14-й дни исследования).**
- Повышенный уровень ХГ через 6 и более мес после удаления ПЗ.**
- Гистологическая верификация опухоли (хориокарцинома, ОПЛ, ЭТО).**

## **Критерии диагноза трофобластическая неоплазия (рекомендации ВОЗ и ФИГО, 2000 г.):**

- **Дополнительные критерии:**
- **визуализация при УЗКТ первичной опухоли матки** у больных после удаления ПЗ, завершения беременности (что соответствует повышенному уровню ХГ);
- **визуализация метастазов опухоли у больных, перенесших ПЗ**, с беременностью в анамнезе (соответствует повышенному уровню ХГ);
- **сывороточный уровень ХГ более 20 000 мМЕ/мл** после адекватной эвакуации ПЗ.

## **КЛАССИФИКАЦИЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ НОВООБРАЗОВАНИЙ FIGO 2000**

- **I Стадия - Болезнь ограничена маткой**
- **II Стадия - Распространение новообразования за пределы матки, но ограничено половыми органами (придатки, широкая связка матки, влагалище)**
- **III Стадия - Метастазы в легких с или без поражения половых органов**
- **IV Стадия - Все другие метастазы**

## ЛЕЧЕНИЕ ТО

- Лечение всегда начинается стандартной химиотерапией I линии.
- Кровотечение из опухоли не является противопоказанием к началу химиотерапии, которую необходимо проводить параллельно с интенсивной гемостатической терапией.

## ЛЕЧЕНИЕ ТО

- НИЗКИЙ РИСК РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛИ
- **MtxL**
- **Метотрексат** 50 мг в/м в 1, 3, 5, 7 дни.
- **Лейковорин** 6 мг в/м в 2, 4, 6, 8 дни, через 30 часов от введения метотрексата.
- Повторение курсов с 15-го дня х/т.

## ЛЕЧЕНИЕ ТО

- ВЫСОКИЙ РИСК РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛИ
- **ЕМА-СО**
- **Этопозид** 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. в 1, 2 дни.
- **Дактиномицин** 500 мкг в/в в 1, 2 дни.
- **Метотрексат** 100 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно, с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>, в 1 день.
- **Лейковорин** 15 мг в/м через 24 часа от введения метотрексата, затем — каждые 12 часов — всего — 4 дозы.
- **Циклофосфан** 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 8 день.
- **Винкристин** 1 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно в 8 день.
- Повторение курсов с 15 дня химиотерапии.

## ЛЕЧЕНИЕ ТО

- **Клинический мониторинг в процессе химиотерапии**
- оценка динамики опухолевого процесса — **еженедельный контроль сывороточного уровня ХГ** (дни 0-й, 7-й, 14-й, 21-й и т.д.)
- **оценка состояния гемопоэза** — еженедельное исследование клинического анализа крови (дни 0-й, 7-й, 14-й, 21-й и т.д.)
- **оценка биохимических показателей крови** (1 раз в 2 нед — дни 0-й, 14-й, 28-й и т.д.)
- **исследование функции почек** (анализ мочи — 1 раз в 2 нед — дни 0-й, 14-й, 28-й и т.д.)

## ЛЕЧЕНИЕ ТО

- **Контроль эффективности и продолжительность химиотерапии:**
- эффективное лечение соответствует динамическому **прогрессивному еженедельному снижению сывороточного уровня ХГ**;
- лечение проводится **до нормализации уровня ХГ** с последующими обязательными 3 курсами профилактической химиотерапии в аналогичном режиме либо до появления признаков **резистентности опухоли**.

# ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

- кровотечение из первичной опухоли или метастаза, угрожающее жизни больной;
- перфорация опухолью стенки матки;
- резистентность первичной опухоли (при неэффективности **стандартной химиотерапии I и II линии** и отсутствии отдаленных метастазов);
- резистентность солитарных метастазов опухоли (при отсутствии первичной опухоли и метастазов в другие органы и наличии условий для одномоментного удаления всех резистентных очагов и возможности для проведения химиотерапии после операции).

## УСЛОВИЯ ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТО

- хирургическое лечение должно выполняться в специализированной онкологической клинике;
- пациентка должна быть тщательно обследована, включая МРТ головного мозга (при диссеминированной опухоли);
- в день операции следует определить уровень ХГ (в последующем — еженедельно);
- в послеоперационном периоде не позднее 7 сут необходимо решить вопрос о проведении современной химиотерапии (с учетом уровня ХГ и данных контрольного обследования).

## Оптимальный объем операции при ТО:

- **органосохраняющая гистеротомия** с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей у больных репродуктивного возраста;
- **резекция пораженного органа с резистентным метастазом** в пределах здоровых тканей (возможно — эндоскопическим путем).

# **Особенности лечения больных с метастазами трофобластических опухолей в головном мозге**

- **Потенциально излечимы как с помощью одной химиотерапии, так и путем комбинированного лечения (химиотерапия + облучение).**
- **Должно проводиться только в условиях специализированной онкологической клиники, располагающей всеми современными диагностическими возможностями (РКТ, МРТ) и опытом успешного лечения таких больных.**

# ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТО

- **Основное показание – метастазы опухоли в головном мозге.**
- **Оптимально — дистанционная гамма-терапия на весь головной мозг РОД 2Гр, СОД 30-40Гр.**

## РЕЦИДИВЫ БОЛЕЗНИ

- **Частота выявления рецидивов трофобластических опухолей варьирует от 3 до 8% (у больных с высоким риском резистентности — до 20%).**
- **Все рецидивы диагностируются в сроки от 6 до 36 мес (наиболее часто — от 6 до 18 мес).**
- **Частота излечения больных с рецидивами составляет 75%.**

# ФЕРТИЛЬНОСТЬ

- Абсолютное большинство исследователей считают: **возможность деторождения сохраняется у молодых пациенток**, число аномальных беременностей при этом не выше, чем в популяции.
- Данные последних лет свидетельствуют: **безопасным сроком** (в отношении аномалий развития) **для наступления беременности и вынашивания здорового ребенка является 12 мес от окончания последнего курса химиотерапии.**
- Не выявлено также зависимости между проведенной химиотерапией и последующим бесплодием.