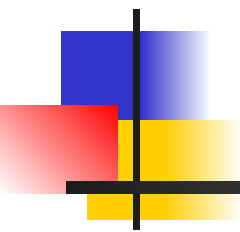
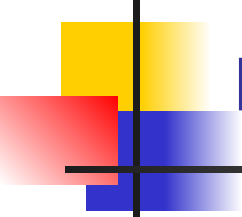


**ФГАОУ ВПО «БФУ имени Иммануила Канта»
МОН РФ Медицинский институт**

ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ



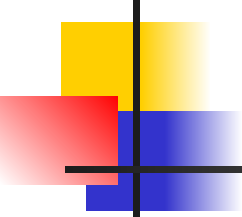
Пашов Александр Иванович
профессор, доктор медицинских наук



ТБ – опухоль, развивающаяся из элементов трофобласта.

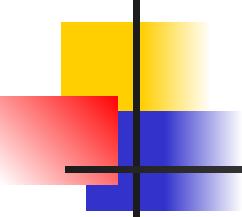
- ***Понятие «трофобластическая болезнь» (ТБ) обобщает несколько связанных между собой различных форм патологического состояния трофобласта: простой пузырный занос (ППЗ), инвазивный пузырный занос (ИПЗ), хорионкарцинома (ХК), опухоль плацентарного ложа (ТОПЛ) и эпителиоидная трофобластическая опухоль (ЭТО).***

- 
- Термин «**трофобластические опухоли**» объединяет два различных биологических процесса:
 - 1). **Персистенция** в организме матери **трофобластических клеток** после завершения беременности (феномен наиболее часто встречается после ЧПЗ или ППЗ)
 - 2). **Трофобластическая малигнизация** (инвазивный ПЗ, ХК, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная опухоль).
 - Злокачественная трансформация элементов трофобласта может встречаться **как во время беременности, так и после ее завершения.**



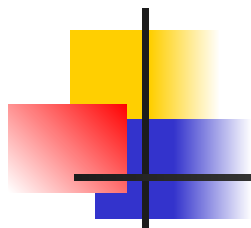
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- ТБ – сравнительно редкое заболевание, судить о истинной частоте трудно, потому что приводятся только госпитальные данные.
- Общая заболеваемость в мире, вероятно, может достигать **150 000** наблюдений в год.
- Эксперты ВОЗ полагают, что **один** ПЗ приходится на **1000** родов, а у **2** женщин из **100 000** после родов или аборта возникает ХК.

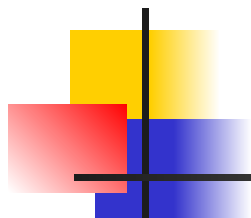


ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

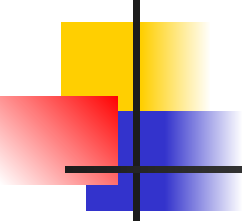
- **Возраст больных ТБ от 20 до 40 лет, средний (по данным РОНЦ) - 30 лет.**
- **Наиболее часто патология трофобласта встречается в Юго-Восточной Азии и Латинской Америки.**
- **Заболеваемость в США и европейских странах значительно ниже.**
- **В странах Европы ТН встречаются с частотой 0,6–1,1 на 1000 беременностей, в США — 1 на 1200, в странах Азии и Латинской Америки — 1 на 200, в Японии — 2 на 1000 беременностей.**



- ТО составляют **1%** от онкогинекологических опухолей и поражают женщин преимущественно репродуктивного возраста.
- ЗТО характеризуются **высокой злокачественностью, быстрым метастазированием** и при этом высокой частотой излечения с помощью противоопухолевой лекарственной терапии, даже при наличии отдаленных метастазов.



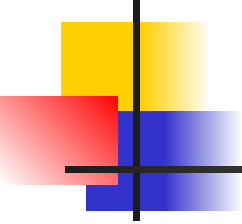
- В 1956 г. М. Li и соавт., впервые излечив 3 больных с метастазами ХК в легких с помощью метотрексата, тем самым открыли новую эпоху в лечении трофобластических опухолей.
- Поздняя диагностика болезни, неадекватное лечение больных в неспециализированной клинике с применением устаревших режимов ХТ, выполнение больным зачастую неоправданных операций приводит к ухудшению течения болезни и прогноза.



ФАКТОРЫ РИСКА

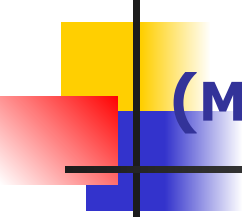
- **Иммунодефицит**

(увеличение заболеваемости ТБ в развивающихся странах Азии, Африки и Латинской Америки связано с высокой фертильностью, большим числом беременностей с короткими интервалами между ними, что сопровождается иммунодефицитным состоянием).



ФАКТОРЫ РИСКА

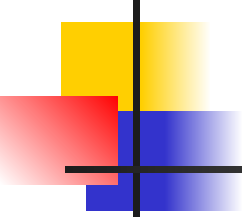
- **Недостаток каротина в пище;**
- **Дефицит витамина А и животных жиров;**
- **Возраст беременной (выше 35 лет в 2 раза повышает риск полного ПЗ, после 40 – в 7,5 раза);**
- **Браки между близкими родственниками.**



Частота различных форм ТБ

(Межрегиональный центр Шеффилд, Великобритания)

- **Полный ПЗ – 72,2%;**
- **ХК – 17,5%;**
- **Частичный ПЗ – 5%;**
- **Другие формы – 5,3%.**

- 
-
- Трофобластические опухоли (ТО) возникают **в результате малигнизации** различных элементов трофобласта (цито-, синцитиотрофобласта, промежуточного трофобласта), что обязательно ассоциируется с беременностью.
 - Злокачественные ТО (ЗТО) могут развиваться **во время беременности, после родов, абортов, внематочной беременности, но чаще всего после ПЗ**, являющегося результатом генетических нарушений во время беременности.
 - К ЗТО относят: **ИПЗ, ХК, ТОПЛ, ЭТО.**

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ, 2000

- Пузырный занос (ПЗ) — наиболее часто встречается среди ТО (1 на 1000 беременностей).
- ПЗ локализуется в матке (реже – в м/трубе), чаще возникает у юных и пожилых беременных, в низкой социально-экономической среде.
- ПЗ не обладает инвазивным ростом и не метастазирует.
- Частота излечения составляет - 100%.
- Выделяют 2 разновидности ПЗ: полный и частичный.
- Общими морфологическими признаками для обеих форм являются отек отдельных или всех ворсин и гиперплазия трофобласта.

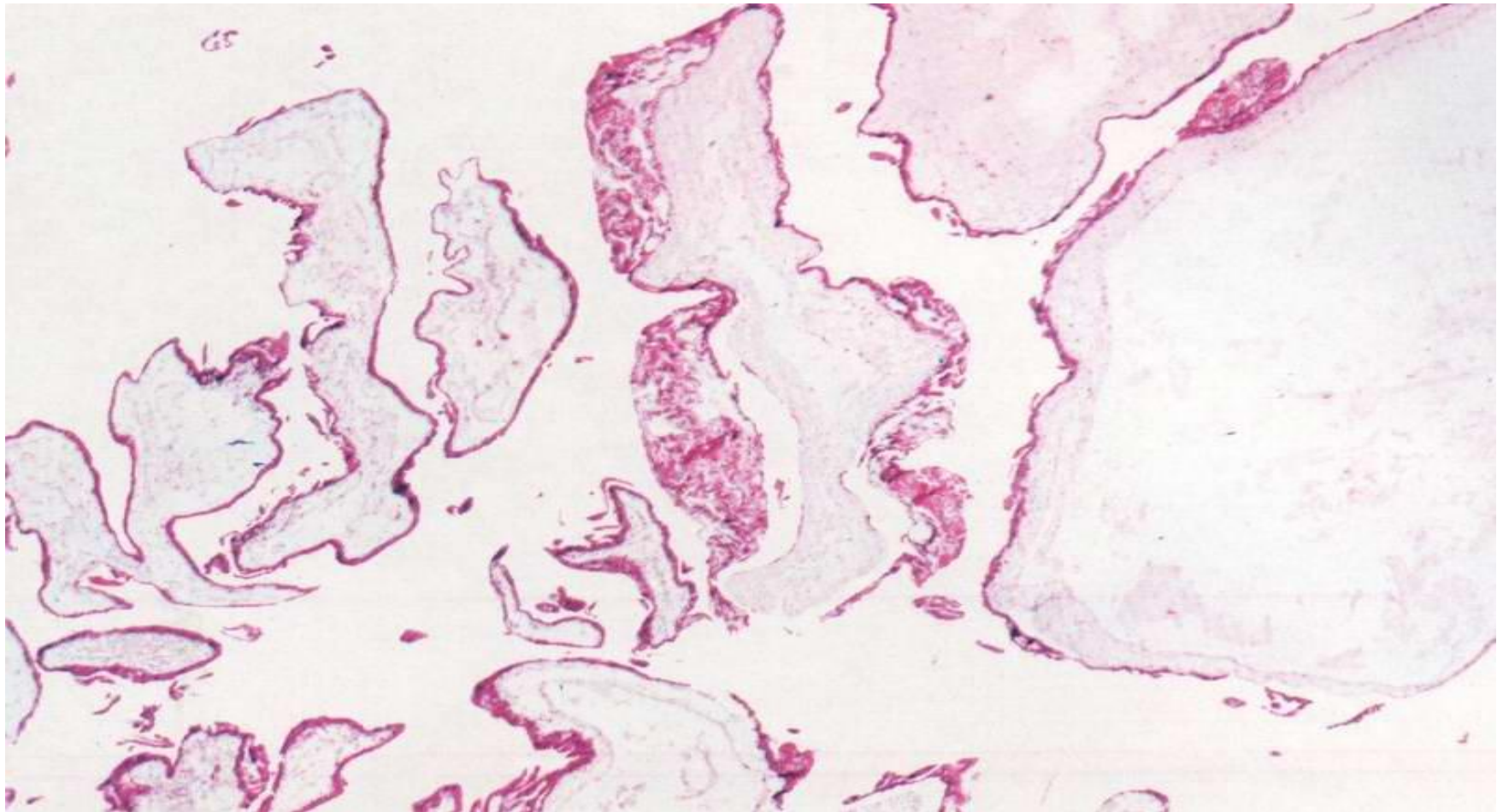
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ, 2000

- Полный ПЗ (ППЗ) характеризуется:
- Чаще выявляется в сроки 11-25 нед беременности;
- Отсутствием плода;
- Выраженным отеком и увеличением плацентарных ворсин;
- Отчетливой гиперплазией обоих слоев трофобласта;
- Утрата васкуляризации материнской соединительной ткани.

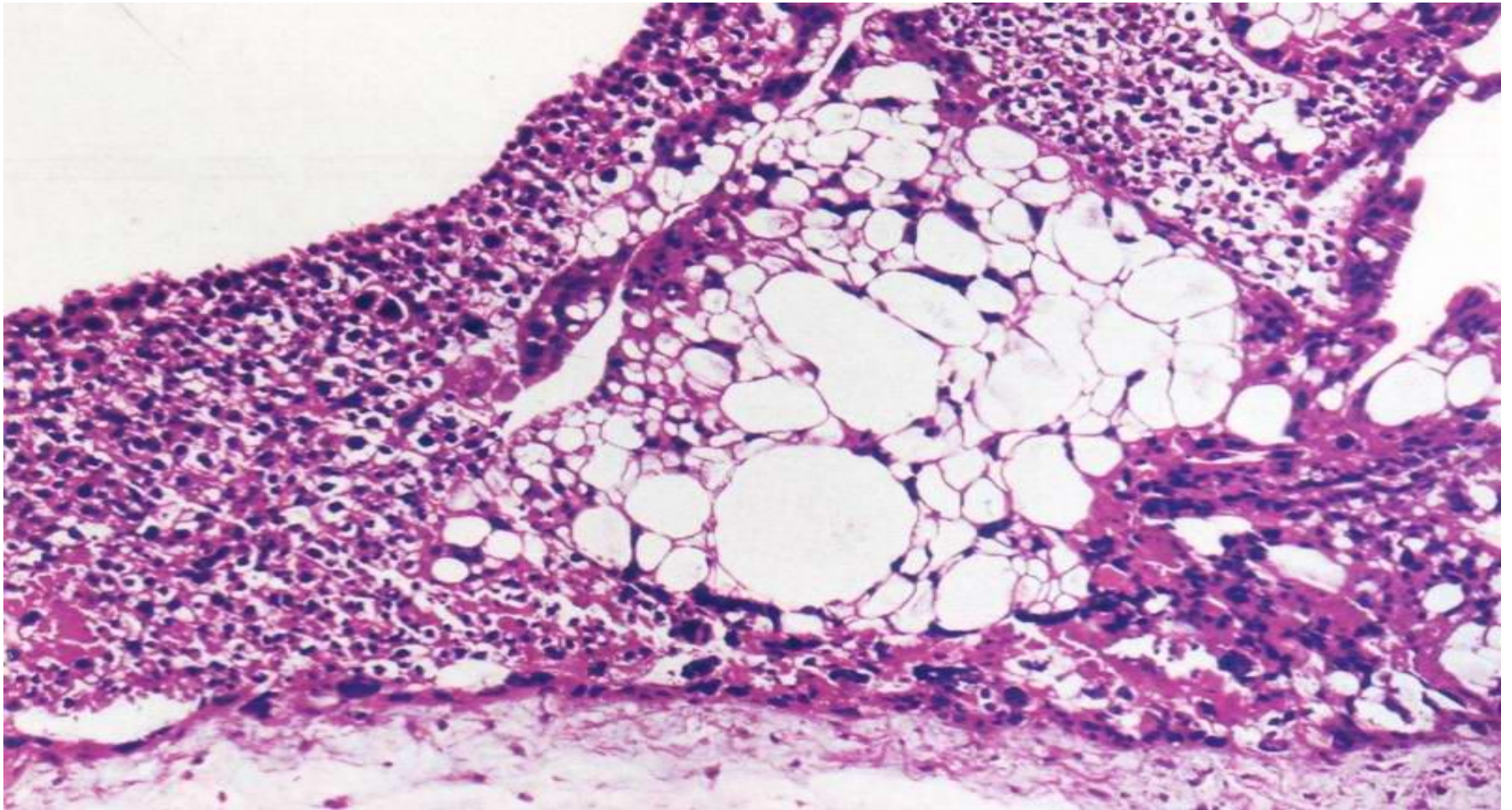
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ, 2000

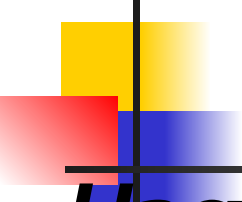
- **Полный пузырный занос** чаще оказывается диплоидным — содержит **46XX** хромосомный набор, обе хромосомы отцовские.
- В **3–13% случаев** встречается **46XY** комбинация.
- Полный пузырный занос характеризуется отсутствием признаков зародышевого и эмбрионального развития.
- **Злокачественная трансформация возникает в 20%** наблюдений, при наборе хромосом **46XY** чаще развивается **метастатическая опухоль**.
- **Первый клинический признак — несоответствие размеров** матки сроку беременности (размеры матки превышают сроки беременности).
- Макроскопически выявляют отёчные хориальные ворсинки, пузырьки.

Пузырный занос, тело матки



Пузырный занос, тело матки (выраженная пролиферация трофобласта)





МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ

Частичный ПЗ (ЧПЗ):

- Составляет 25-74% от всех ПЗ.
- Чаще выявляется в сроки от 9 до 34 нед беременности;
- Наличием плода с тенденцией к ранней гибели;
- Частичной гиперплазией трофобласта (обычно только синцитиотрофобласта);
- Наличием части неповрежденных ворсин;
- Исчезновением васкуляризации ворсин вслед за гибелью плода.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ, 2000

- **Частичный пузырный занос**
- Клетки частичного пузырного заноса всегда триплоидны, при этом диплоидный набор — от отца, гаплоидный — от матери (**чаще 69XXY, 69XXX, реже 69XYY**).
- Возможно развитие фрагментов **нормальной плаценты и плода**.
- **Ранее считалось**, что частичный пузырный занос не малигнизируется.
- В настоящее время доказана возможность **злокачественной трансформации (до 5%)**.
- Клинически **размеры матки меньше или соответствуют сроку беременности**, макроскопически определяют фрагменты плода, плаценты и отёчные хориальные ворсины.

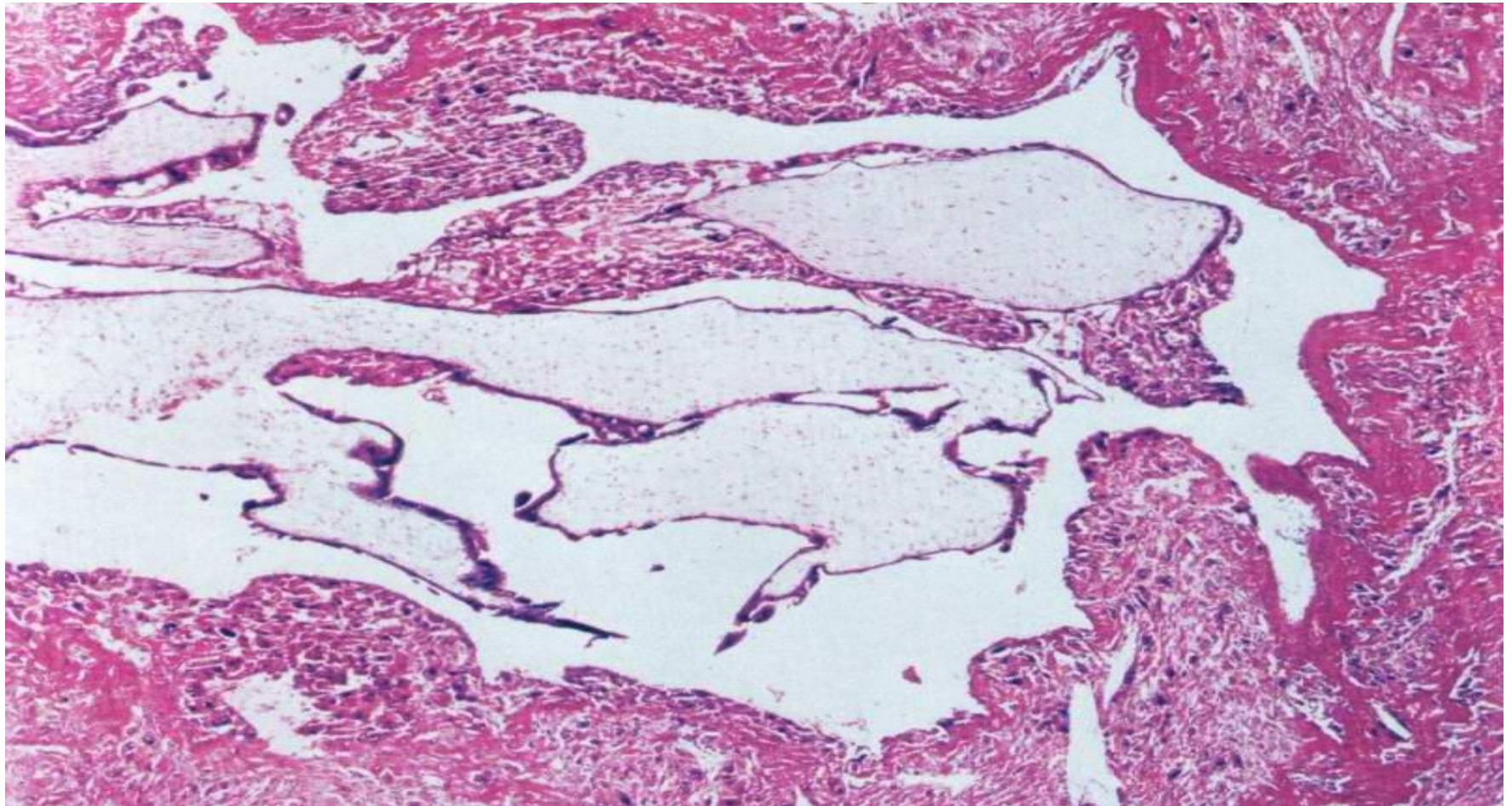
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ, 2000

- **Инвазивный ПЗ** – опухоль или опухолевидный процесс с инвазией миометрия, гиперплазией трофобласта и сохранением плацентарной структуры ворсин.
- Возникает обычно в результате полного ПЗ, но бывает и на фоне ЧПЗ.
- Морфологическое подтверждение ИПЗ возможно лишь в удаленной матке или метастатическом очаге (признаки инвазии ворсинок в миометрий и другие ткани).
- Обладает способностью к быстрой и глубокой инвазии в миометрий и может вызывать тяжелое интраперитонеальное кровотечение.
- Термины – «злокачественный ПЗ», «деструирующий ПЗ» применять не рекомендуется.

Инвазивный пузырный занос, тело матки

(инвазия в глубокие слои миометрия)

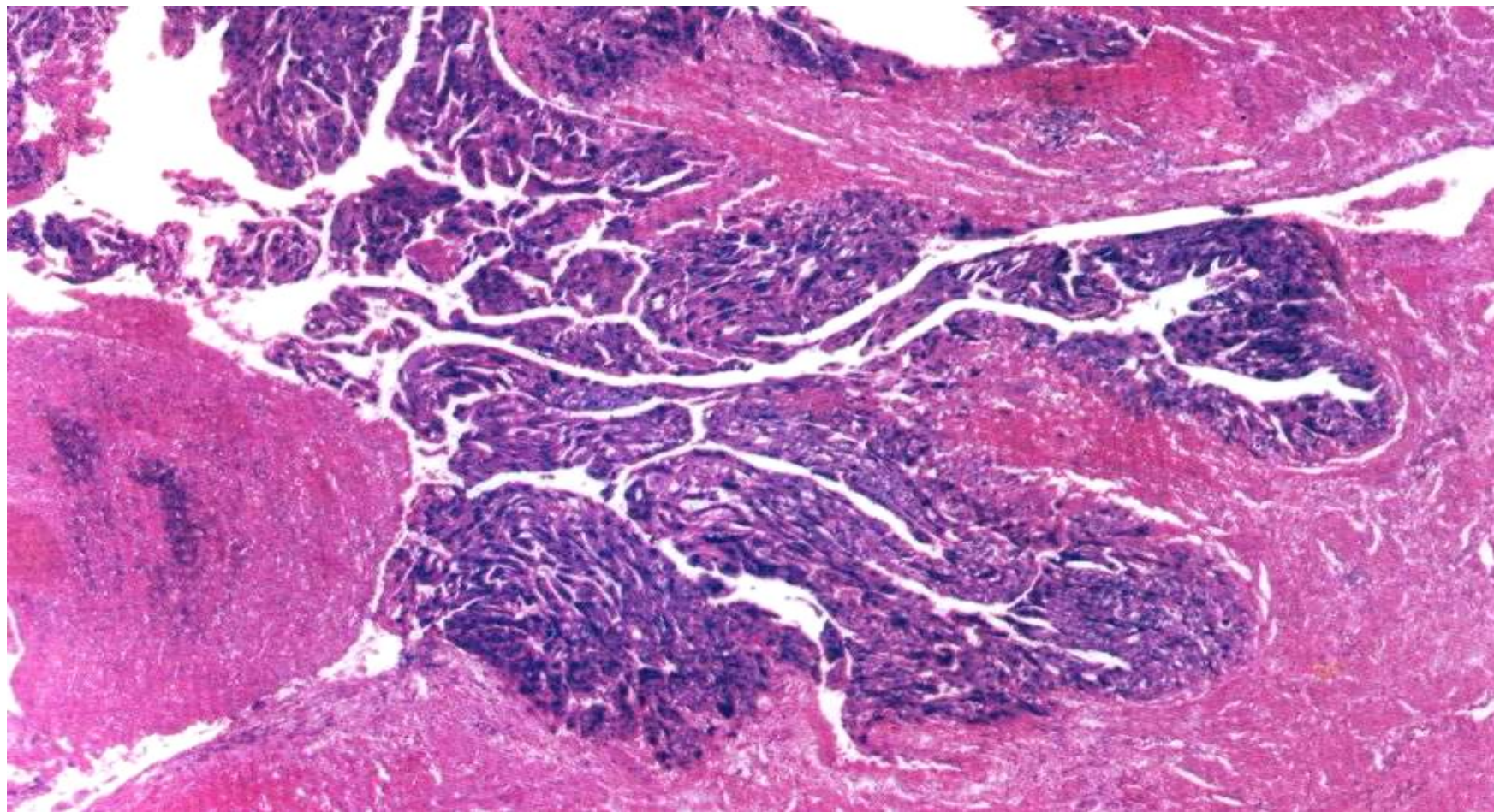


МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ

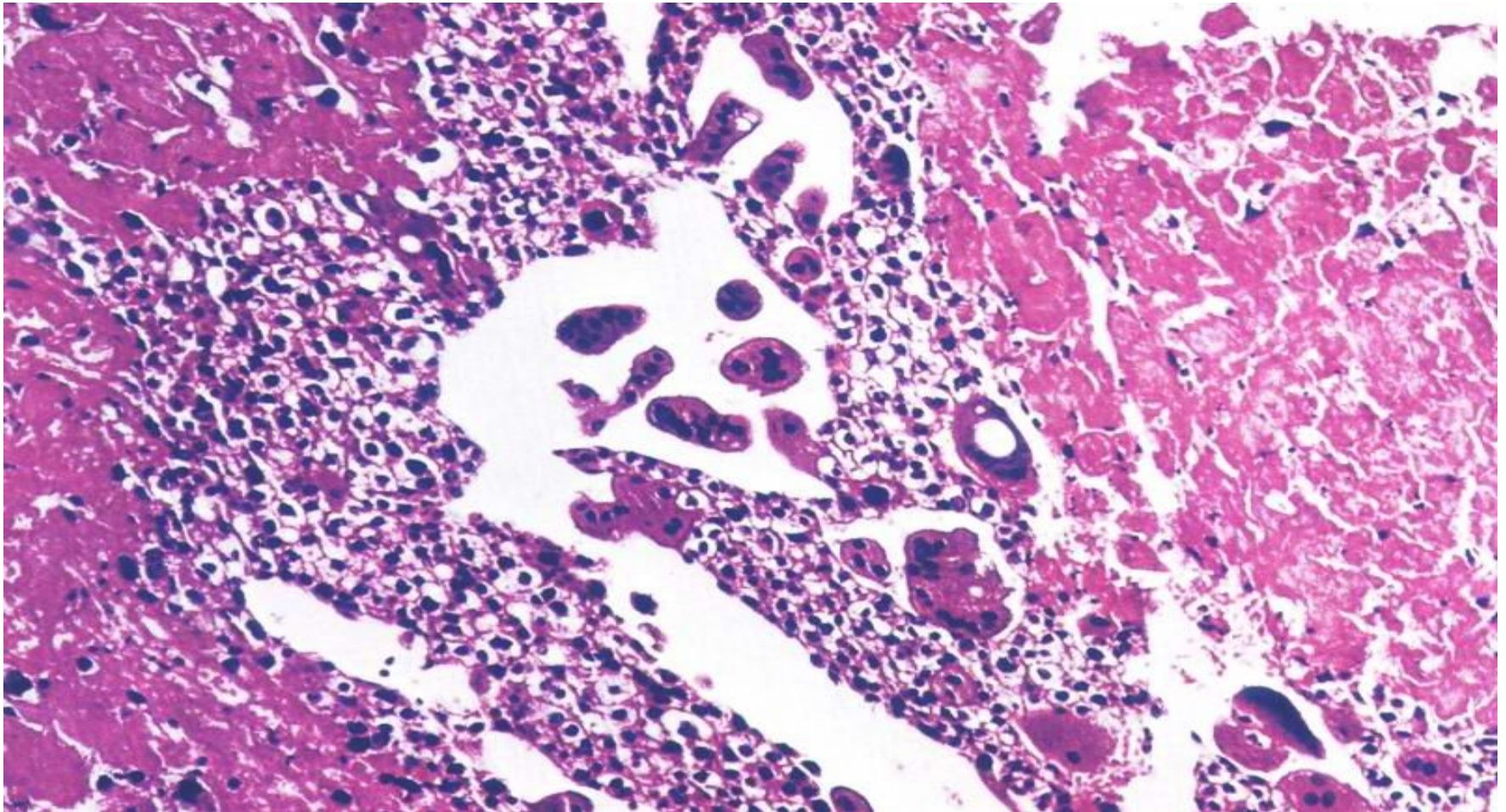
КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ, 2000

- Хорионкарцинома, связанная с беременностью (ХК) – это карцинома, возникающая из обоих слоев трофобласта (частота 1 на 20000 беременностей).
- Плод может родиться живым или мертвым, возможно прерывание беременности на разных сроках.
- Предшественником ХК может быть и эктопическая беременность и ПЗ.
- От термина «хорионэпителиома» в настоящее время решено отказаться!!!

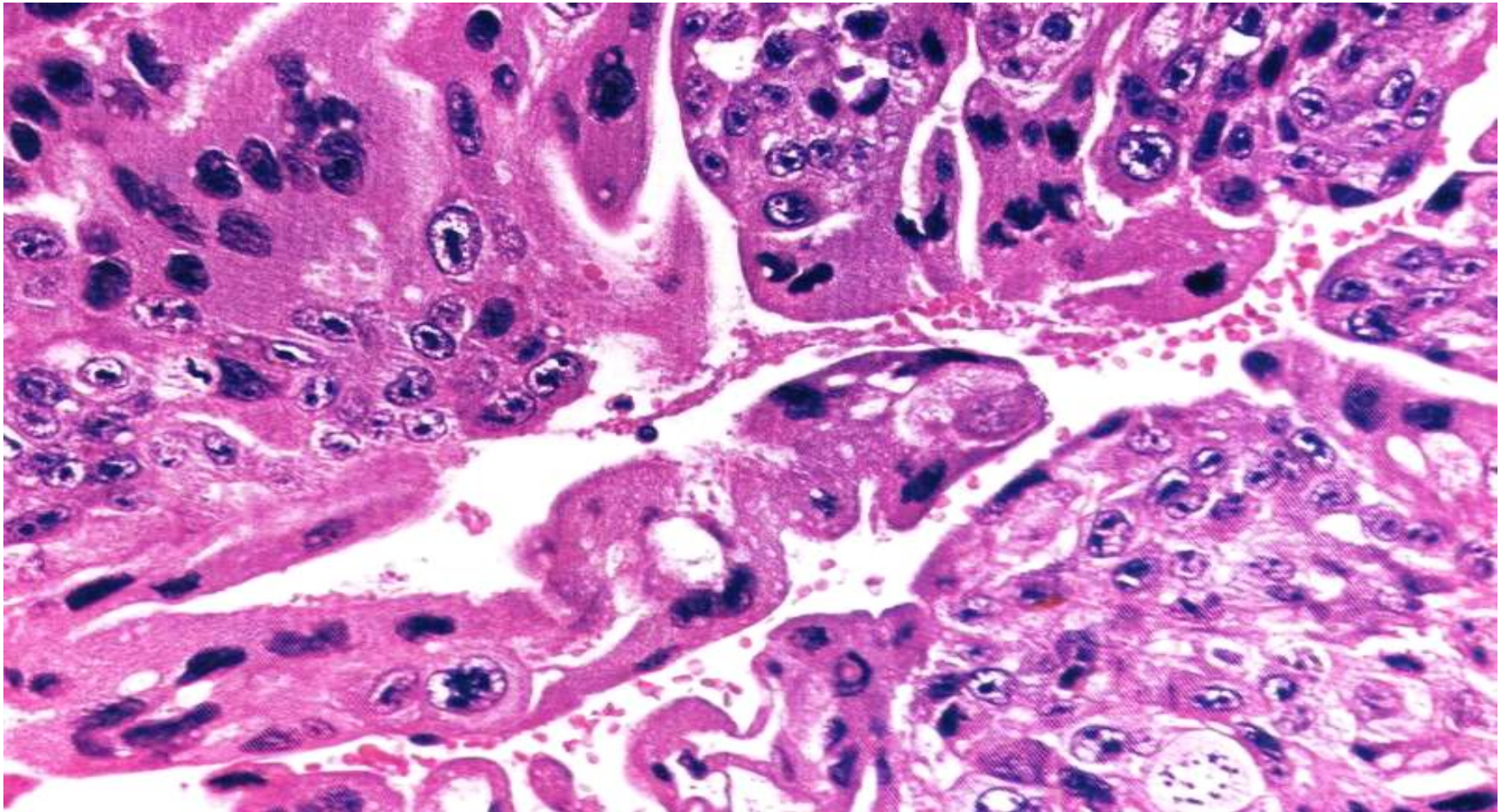
Хорионкарцинома, тело матки (инвазия в глубокие слои миометрия)



Хорионкарцинома, тело матки (инвазия в глубокие слои миометрия)



Хорионкарцинома, тело матки



МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ, 2000

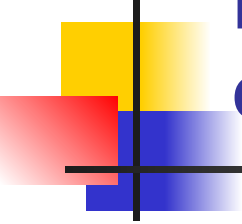
- Трофобластическая опухоль плацентарного ложа (ТОПЛ) – редкая неворсинчатая опухоль, возникающая на плацентарной части трофобласта, и состоит преимущественно из клеток синцитиотрофобласта.
- Характерно **незначительное повышение ХГ**, более информативным является определение плацентарного лактогена!!!
- Бывает низкой и высокой степени злокачественности.
- Термин «трофобластическая псевдоопухоль» в настоящее время не используется.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ, 2000

- Эпителиоидная трофобластическая опухоль (ЭТО) впервые описана в 1995 г.
- Это **самая редкая ТО**, развивается из клеток промежуточного трофобласта, характеризуется отсутствием ворсин, скоплением атипичных мононуклеарных трофобластических клеток и элементов синцитиотрофобласта.

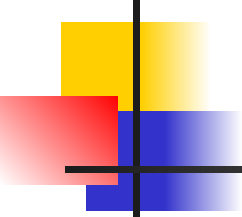
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА

- 
- **Длительность латентного периода более 4 месяцев;**
 - **Длительность клинических симптомов свыше 6 месяцев;**
 - **Роды, как исход предшествующей беременности;**
 - **Размеры матки, соответствующие 7-недельной беременности и более к началу лечения;**
 - **Наличие метастазов и их локализация;**
 - **Титр ХГ в моче 100 000 МЕ/л и более к началу лечения.**
- (Я.В.Бохман, 1989)**



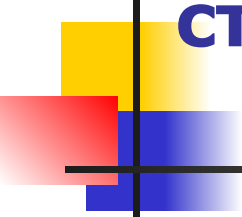
Среди факторов риска отсутствие метастазов имеет решающее значение в определении прогноза заболевания.

- ***При отсутствии факторов риска у больных ХК 5-летняя выживаемость составляет – 100 %;***
- ***1 фактор – 90,7 %;***
- ***2 фактора – 83,9%;***
- ***3 фактора – 72%;***
- ***4 фактора – 27,2 %.***



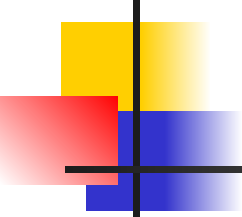
Метастазирование при ТБ происходит гематогенным путем:

- *в легкие – 80%; влагалище – 30%; малый таз – 20%; печень, головной мозг – 10%; почки, селезенка, желудок – 5%.*
- **Важно не столько сам факт наличия метастазов, сколько их локализация и количество.**

- 
- Характерной особенностью ХК является **стремительность** ее развития.
-

- **«Ключ»** к успешному решению проблемы ТБ **«спрятан»** в факторе времени.
- Необходимо **при кровянистых выделениях** у женщин, имевших в недавнем прошлом беременность, независимо от ее исхода, производить **ДВПМ с обязательным гистологическим исследованием соскоба**, а также определять **уровень ХГ** в крови и моче!!!

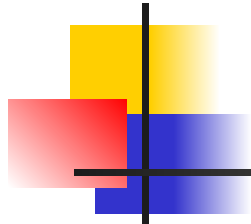
- 
-
- Частота злокачественной трансформации ТБ при полном ПЗ 1:12, при частичном ПЗ 1:200.
 - ЗТО в 50% случаев развивается при ПЗ
 - ЗТО в 25% - на фоне нормальной беременности
 - ЗТО в 25% - на фоне с/выкидыша, м/аборта, эктопической беременности
 - С увеличением числа беременностей риск развития ЗТО возрастает.



Классификация по стадиям TNM (МПРС, 2009)

- T1 – опухоль ограничена маткой, метастазов не имеется (1 – стадия);
- T2 – опухоль распространяется на другие структуры гениталий: влагалище, яичники, маточные трубы, широкую связку матки в виде метастазов или непосредственного прорастания (2 – стадия);
- M1A – метастазы в легком(их) (3 – стадия);
- M1B – другие отдаленные метастазы с поражением или без поражения легких (4 – стадия).
- Стадии подразделяются: A – без факторов риска;
B – один фактор риска;
C – два фактора риска.

Факторы риска:

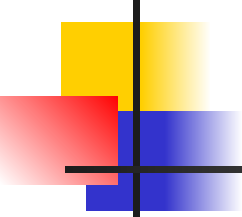


- **ХГТ 100 000 МЕ/ 24 мочи;**
- **Длительность болезни более 6 месяцев;**
- **M1 – имеются отдаленные метастазы;**
- **M1A – метастазы в легком(их);**
- **M1B - другие отдаленные метастазы с поражением или без поражения легких.**

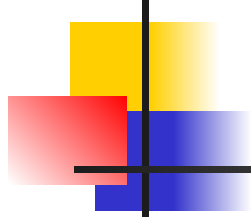
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- Основные клинические симптомы пузырного заноса обычно возникают перед 18 нед беременности:
- влагалищное кровотечение (более 90% случаев);
- размеры матки превышают должные для данного срока беременности (в 50% случаев);
- двухсторонние текалютеиновые кисты 8 см и более (20–40%).
- При пузырном заносе могут развиваться различные осложнения:
- неукротимая рвота беременных (20–30% случаев);
- АГ, преэклампсия (10–30%);
- симптомы гипертиреоза [тёплая 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, соответствующих сроку 20 и более недель (чаще развивается спустя 4 ч от эвакуации ПЗ);
- ДВС.

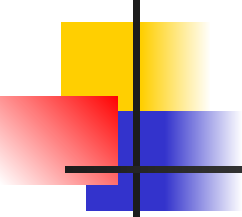
Клинические особенности ИПЗ:

- 
- опухоль обычно локальная, с инвазивным ростом и редко метастазирует (20–40%) — преимущественно во влагалище, вульву, лёгкие;
 - значительно чаще, чем при простом пузырьном заносе, трансформируется в хорионкарциному;
 - возможна спонтанная регрессия опухоли;
 - основной клинический маркёр — повышение концентрации ХГ в сыворотке крови;
 - основной метод визуализации опухоли — ультразвуковая КТ;
 - высокая чувствительность к химиотерапии;
 - излечение в 100% случаев.

Клинические особенности трофобластической хорионкарциномы:



- Встречается с частотой 1:20 000 беременностей (1:160 000 нормальных родов, 1:15 380 аборт, 1:5 330 эктопированных беременностей, 1:40 пузырных заносов);
- Первичная опухоль быстро растёт, способна к глубокой инвазии в стенку матки и её разрушению с развитием кровотечения;
- Высокая частота метастазирования в отдалённые органы (лёгкие — 80%, влагалище — 30%, органы малого таза — 20%, печень, головной мозг — 10%, селезёнка, желудок, почки — 5%);
- Первые клинические симптомы — кровотечение или симптомы роста отдалённых метастазов;
- Высокая чувствительность к химиотерапии;
- Излечение в 90% наблюдений.



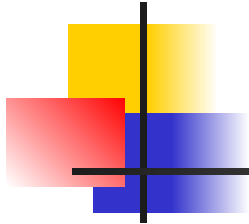
Клинические особенности трофобластической опухоли плацентарного ложа

- **В 95% наблюдений возникает после родов;**
- **Чаще — солидная опухоль, растущая в просвет полости матки, проникающая в миометрий и серозную оболочку матки, а так же смежные органы;**
- **Непредсказуемое клиническое течение (в 90% случаев либо регрессирует, либо поддаётся лечению, в 10% наблюдений метастазирует и слабо чувствительна к стандартной химиотерапии);**
- **Оптимальное лечение первичной опухоли — пангистерэктомия, при метастатическом поражении + химиотерапия для высокого риска резистентности опухоли.**

Клинические особенности эпителиоидно-клеточной трофобластической опухоли

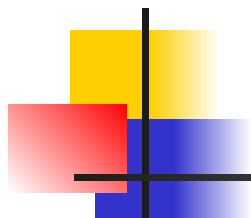
- Опухоль чаще локализуется в дне матки, перешейке или слизистой цервикального канала (последняя локализация может симулировать картину рака цервикального канала);
- Клинические проявления чаще развиваются в репродуктивном возрасте, но возможны и в более позднем возрастном периоде, спустя годы после последней беременности;
- Возможно проявление болезни в виде отдалённых метастазов (без признаков первичного поражения матки);
- Для дифференцированного диагноза необходимо определить концентрацию ХГ в сыворотке крови, провести гистологическое и иммуногистохимическое исследование удалённых тканей с маркёрами;
- Оптимальное лечение — хирургическое удаление первичной опухоли и метастазов с химиотерапией для высокого риска резистентности опухоли;
- Прогноз трудно предсказать.

ДИАГНОСТИКА ПУЗЫРНОГО ЗАНОСА

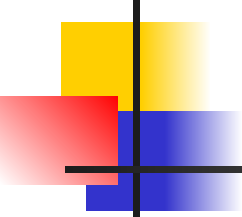


- Для постановки диагноза пузырного заноса необходимо:
- Оценить клинические симптомы во время беременности;
- Провести УЗИ, МРТ органов малого таза;
- Определить концентрацию ХГЧ в сыворотке крови (при нормальной беременности пик ХГЧ отмечают в 9–10 нед, он не выше 150 000 МЕ/мл, в дальнейшем концентрация снижается).

Определение концентрации ХГ в сыворотке крови



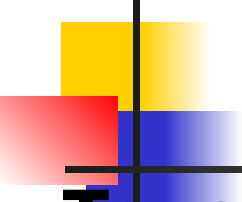
- В норме ХГ образуется в синцитиотрофобластических клетках плаценты, что обуславливает высокую концентрацию гормона у беременных.
- Известно, что **любое повышение уровня ХГ**, не связанное с развивающейся беременностью, **свидетельствует о возникновении ТН**.
- Диагностическая чувствительность ХГ при ТН близка к **100%**.
- Определённые трудности имеет диагностика ТН во время беременности.
- Одним из критериев диагноза может быть отсутствие снижения уровня ХГ в сыворотке крови **после 12 нед** беременности.
- Целесообразно оценить динамику роста другого гормона беременности — **АФП**, концентрация которого в норме **с 11 нед** начинает прогрессивно увеличиваться.

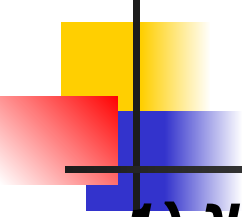


Определение концентрации ХГ в сыворотке крови

- Если содержание **ХГ** повышается после 11 нед беременности, а при этом отмечается снижение концентрации **АФП**, можно думать о возникновении ТН.
- При этом концентрация **ХГ** в сыворотке крови в несколько раз выше соответствующей данному сроку нормы.
- Наличие у больной репродуктивного возраста нарушений менструального цикла, ациклических кровотечений и беременности в анамнезе всегда требует определения концентрации **ХГ** для исключения у неё ТН.
- Плато или увеличение содержания **ХГ** в трёх последующих исследованиях в течение 14 (1-7-14) дней свидетельствует о развитии ЗТО.

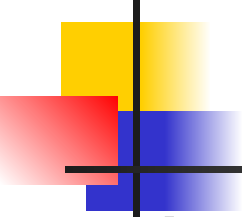
Определение концентрации ПЛ

- 
- Такое исследование можно проводить при подозрении на **ТОПЛ** или **ЭТО** — редкие ТН, характеризующиеся **невысокой концентрацией ХГ** даже при распространённом процессе и значительной экспрессией **ПЛ**.
 - Эти соотношения лежат в основе дифференциальной диагностики.
 - Но наиболее информативно в данном случае иммуногистохимическое исследование на наличие **ПЛ в ткани опухоли**.



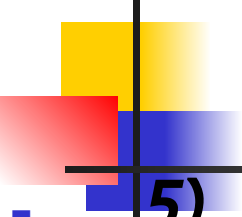
ДИАГНОСТИКА ТБ

- **1). Жалобы (кровянистые выделения из половых путей различного характера;**
- **бели – серозные, гнойные;**
- **боли в низу живота и в поясничной области возникают при прорастании до серозы;**
- **острые приступообразные боли в животе связаны с перфорацией матки или перекрутом ножки лютеиновой кисты;**
- **боли в грудной клетке с кашлем и кровянистой мокротой вследствие легочных метастазов;**
- **тяжелые головные боли, сопровождающиеся ослаблением или потерей зрения, рвотой, появлением парезов и др. неврологических симптомов связаны с метастазами в головной мозг).**



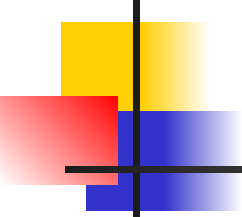
ДИАГНОСТИКА ТБ

- **2).Анамнез** (менструальная, детородная функция, сопутствующие заболевания и т.д.).
- **преэклампсия на ранних сроках беременности – у 27%;**
- **неукротимая рвота беременных – у 25%;**
- **тиреотоксикоз – у 7%;**
- **эмболия ветвей легочной артерии во время или после эвакуации ПЗ - у 2%) .**
- **3).Клиническое обследование** (клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов и т.д.);
- **4).Биохимические исследования** (функции печени, уровня креатинина, коагулограмма и др.).



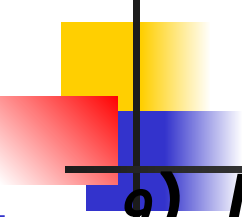
ДИАГНОСТИКА ТБ

- **5). Гинекологический осмотр** (участки цианоза слизистой влагалища и шейки матки, размеры матки, ее форма, болезненность, определение размеров матки, матка мягкая, состояние яичников и параметриев).
- **6). УЗИ** (при ППЗ увеличение размеров матки, отсутствие плода, нет сердечных сокращений у плода, не определяются части плода, наличие гомогенной мелкокистозной ткани (с-м «снежной бури»),
- **текалютеиновые кисты яичников диаметром более 6 см при ППЗ у 50%, после эвакуации ПЗ исчезают самостоятельно в течение 2 – 4 месяцев.**



ДИАГНОСТИКА ТБ

- 7). Эндоскопический метод (гистероскопия, лапароскопия).
- 8). Рентгенологический метод – занимает важное место в комплексной диагностике.
- а). **Рентгенография грудной клетки** (R-легких) позволяет обнаружить и охарактеризовать метастазы в легких.
- б). **Гистеросальпингография** (ГСГ, МСГ) – для уточнения диагноза при отрицательном гистологическом исследовании соскоба, а также для контроля эффективности проводимой ПХТ.
- В процессе лечения **R-легких** повторяется каждые **3 месяца** для контроля за динамикой процесса.



ДИАГНОСТИКА ТБ

9). Морфологический метод.

ТН — единственные опухоли, для которых морфологическая верификация не обязательна!!!

Несмотря на это необходимо тщательное морфологическое исследование удалённых тканей (при выскабливании полости матки, иссечении образований в стенке влагалища и др.) женщин репродуктивного возраста с целью раннего выявления ТН.

Следует сохранять морфологический материал в виде парафиновых блоков, позволяющих проводить дополнительные (иммуногистохимические) исследования при необходимости в уточнении диагноза.

У большей части больных диагноз ТН ставят на основании данных морфологического исследования. Диагностика ПЗ не вызывает трудностей у морфолога.

Верификация ХК нередко затруднена, так как при выскабливании полости матки опухолевая ткань (чаще расположенная интерстициально в стенке матки) зачастую не попадает в соскоб.



ДИАГНОСТИКА ТБ

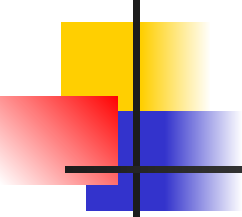
9). Морфологический метод.

- Повторные выскабливания сопряжены с высоким риском разрушения опухоли и последующего профузного маточного кровотечения либо перфорации стенки матки, инфильтрированной опухолью, и развитием внутреннего кровотечения.
- Морфологический диагноз ИПЗ возможен только в удалённой матке, либо метастазе опухоли.
- Морфологическая диагностика ЭТО сложна из-за отсутствия опыта у морфологов, часто не располагающих данными о редких наблюдениях, описанных в литературе только в последние годы.
- Роль морфологического исследования возрастает при изучении удалённых метастазов опухоли. Часто это ключ к постановке диагноза у пациенток со стёртой картиной болезни, а также у пациенток в менопаузе.
- Иммуногистохимическое исследование удалённых тканей с опухолевыми маркёрами вносит значительный вклад в диагностику ЭТО при нетипичном клиническом течении.



ДИАГНОСТИКА ТБ

- 10). Определение кариотипа.
- Самый частый кариотип при **полном ПЗ** – **46,XX (90%)**, причем все хромосомы отцовские.
- Такой кариотип образуется при оплодотворении яйцеклетки, не содержащей или имеющей поврежденное ядро.
- После оплодотворения гаплоидный набор хромосом сперматозоидов удваивается.
- **В 10% случаев кариотип при ППЗ – 46,ХУ.** При этом все хромосомы также отцовские. В отличие от хромосом ДНК митохондрий имеет материнское происхождение.
- При **частичном ПЗ**, как правило, наблюдается триплодия, то есть клетки несут **69 (69,XXX; 69,ХХУ; 69,ХУУ)** хромосом. Дополнительный набор хромосом имеет отцовское происхождение.
- Триплодия встречается в **90 – 93% случаев ЧПЗ.** У плода при ЧПЗ также имеются признаки триплодии: внутриутробная задержка и многочисленные пороки развития, например синдактилия и гидроцефалия.



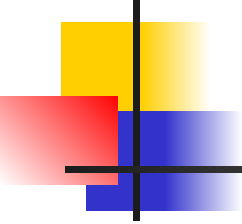
ДИАГНОСТИКА ТБ

- 11). Радиоиммунологический метод.

- Трофобластические опухоли, подобно нормальной плаценте, секретируют 3 гормона: хорионический гонадотропин, хорионический соматомаммотропин и хорионический тиреотропин.

- Определение ХГ в моче и крови, β -субъединицы ХГ, β – глобулина сыворотки крови, ТТГ, Т3, Т4. Чувствительность иммунологического тестирования намного выше биологического.

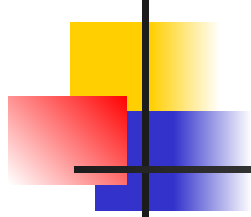
- 12).КТ, ЯМРТ, ПЭТ (Позитронная эмиссионная томография -новый метод исследования больных ТО, позволяющий в отдельных наблюдениях выявлять опухолевые очаги, не обнаруженные стандартными методами исследования).



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ:

- Самопроизвольный аборт;
- Внематочная беременность;
- Миома матки;
- Рак шейки матки;
- Рак тела матки.

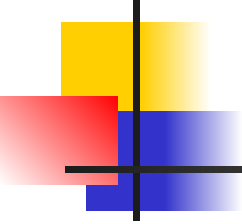
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ:



- ТН следует дифференцировать от нормальной беременности. Ультразвуковое исследование и динамическое исследование ХГ в сыворотке крови позволяют своевременно заподозрить развитие ТН (первый признак — несоответствие концентрации ХГ гестационному сроку).
- У женщин репродуктивного возраста при обнаружении очаговых теней в лёгких, опухоли в головном мозге, печени, почке и других органах всегда необходимо исключать опухоли трофобласта с помощью определения концентрации **ХГ** и **ПЛ** в сыворотке крови.

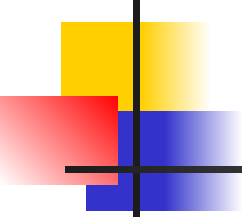
Критерии диагноза «трофобластическая неоплазия» (рекомендации ВОЗ и FIGO, 2000)

- **Плато или увеличение концентрации ХГ в сыворотке крови после удаления ПЗ в трёх последовательных исследованиях в течение 2 нед (1-й, 7-й, 14-й день исследования);**
- **Повышенное содержание ХГ через 6 и более недель после удаления ПЗ;**
- **Гистологическая верификация опухоли (ИПЗ, ХК, ТОПЛ, ЭТО).**
- **Самый ранний признак развития ТО — увеличение концентрации ХГ в сыворотке крови при динамическом контроле у пациенток с беременностью в анамнезе.**
- **Всем женщинам с различными нарушениями менструального цикла и беременностью в анамнезе, а так же с выявленными метастазами неясной этиологии следует определять концентрацию ХГ и ПЛ в сыворотке крови.**



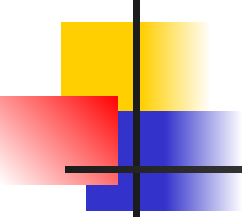
ЛЕЧЕНИЕ

- **Удаление ПЗ производят с помощью вакуум-аспирации вне зависимости от величины матки с контрольным острым кюретажем.**
- **Динамическое наблюдение за уровнем ХГ сыворотки крови (нормализация должна произойти в сроки 6-8 нед.).**



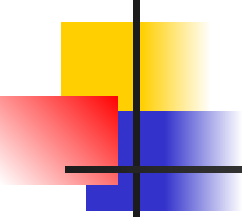
ЛЕЧЕНИЕ

- **1). При выявлении повышения или стабилизации уровня ХГ в сыворотке крови при 2-ух повторных исследованиях в течение 3 нед. после эвакуации ПЗ проводят УЗИ бр.полости и м/таза и R-легких.**
- **При отсутствии признаков болезни (по данным обследования) определяют уровень ХГ крови 1 раз в 1-2 нед. до нормализации показателей.**



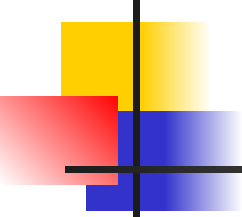
ЛЕЧЕНИЕ

- **2). При повторном выявлении стабилизации или повышения уровня ХГ и отсутствия других проявлений болезни (повторно УЗИ и R-легких) больным с низким риском резистентности назначают ХТ.**
- **3). При первичном выявлении стабилизации или повышения уровня ХГ после эвакуации ПЗ и наличии других признаков болезни (данные УЗИ и R-легких) рекомендуется проведение ХТ в соответствии с оценкой риска по шкале ВОЗ.**



ЛЕЧЕНИЕ

- При метастазах в головной мозг следует проводить облучение головного мозга по схеме: на весь головной мозг – при разовых дозах 2-3 Гр 5 раз в неделю до суммарной дозы 30 Гр и локальными полями на опухолевый очаг при разовой дозе 2 Гр до суммарной дозы 10 Гр.
- При проведении облучения с целью предотвращения или уменьшения отека головного мозга необходимо проводить дегидратационную терапию.



Показания к проведению ПХТ

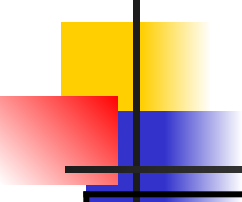
- **Уровень ХГ более 20 000 МЕ/л в крови, и более 30 000 МЕ/л в моче после 2-3 эвакуаций.**
- **Повышенный уровень ХГ более 6 нед. после эвакуации ПЗ.**
- **Диагностирование **ИПЗ, ХК, ТОПЛ, ЭТО.****
- **Наличие метастазов.**



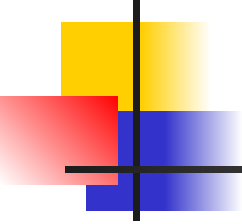
Шкала ВОЗ для оценки риска резистентности

Количество баллов	0	1	2	4
Возраст, лет	До 40	Более 40	-	-
Исход предшествующей беременности	Пузырный Занос	Аборт	Роды	-
Длительность заболевания от окончания предшествующей беременности, месяцев	Менее 4	4-6	7-12	Более 12
Уровень ХГ, МЕ/л	Менее 1000	1000-10 000	10 000-100 000	Более 100 000

Шкала ВОЗ для оценки риска резистентности

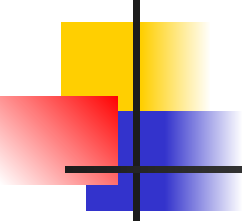


Группа крови по системе ABO		О или А	В или АВ	
Размер самой крупной опухоли, см	Менее 3	3-5	Более 5	
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка почки	ЖКТ	Головной мозг, печень
Число метастазов	-	1-4	5-8	Более 8
Предшествующая ХТ	-	-	МХТ	ПХТ



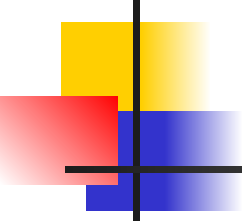
Шкала ВОЗ для оценки риска резистентности

- **До 6 баллов – низкий риск**
- **7 и более баллов – высокий риск**



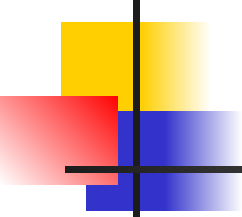
Показания к хирургическому лечению (при ИПЗ, ХК)

- Кровотечение из первичной опухоли или метастаза, угрожающее жизни больной;
- Перфорация опухолью стенки матки;
- Резистентность первичной опухоли к ХТ;
- Резистентность солитарных метастазов к ХТ;
- Септическое состояние.



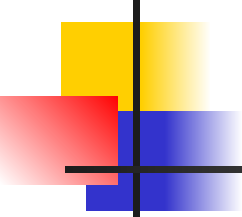
Оптимальный объём операции (при ИПЗ, ХК) :

- **Органосохраняющая гистеротомия с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей у больных репродуктивного возраста;**
- **Резекция поражённого органа с резистентным метастазом в пределах здоровых тканей (возможно эндоскопическим путём).**



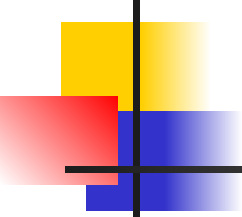
СХЕМЫ ХТ

- Низкий риск: MtxL
- Метотрексат 50 мг в/м в 1, 3, 5, 7-й дни.
- Лейкворин 6 мг в/м в 2, 4, 6, 8-й дни, через 30 ч от введения метотрексата.
- Повторение курсов с 15-го дня ХТ.
- Дактиномицин 500 мкг в/в струйно в 1-5-й день (спротиворвотной терапией).
- Повторение курсов с 15-го дня ХТ.



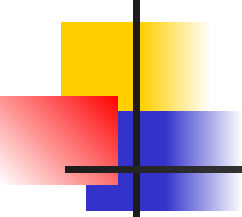
СХЕМЫ ХТ

- **Высокий риск (1 линия): ЕМА-СО**
- **Этопозид 100 мг/м² в/в капельно 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.**
- **Лейкворин 15 мг в/м через 24 ч от введения метотрексата, затем каждые 12 ч, всего 4 дозы.**
- **Циклофосфан 600 мг/м² в/в на 8-й день.**
- **Винкристин 1 мг/м² в/в струйно на 8-й день.**
- **Повторение курсов с 15-го дня ХТ**



СХЕМЫ ХТ

- **Высокий риск (2 линия): ЕМА-СЕ**
- **Этопозид 100 мг/м² в/в капельно 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 1000 мг/м², в 1-й день.**
- **Лейкворин 30 мг в/м через 24 ч от введения метотрексата, затем каждые 12 ч, всего 8 доз.**
- **Цисплатин 60 мг/м² в/в на 8-й день.**
- **Этопозид 100 мг/м² в/в на 8-й день.**
- **Повторение курсов с 15-го дня ХТ.**



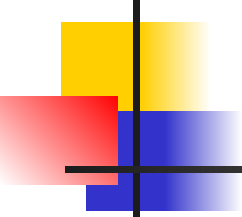
СХЕМЫ ХТ

- **Высокий риск (2 линия): ЕР**
- **Этопозид 100 мг/м² в/в капельно в 1- 5-й дни.**
- **Цисплатин 100 мг/м² в/в на 1-й день.**
- **Повторение курсов с 22-го дня ХТ.**



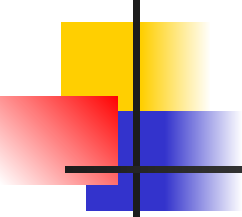
ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

- Обязательно проводят мониторинг:
- Концентрации ХГ в плазме крови **1 раз в 2 нед** в течение первых трёх месяцев, затем ежемесячно до шестого месяца, затем **1 раз в 2 мес** до года, в течение второго года — один раз в **2–3 мес**, в течение третьего - пятого — **1 раз в 6 мес**;
- Менструальной функции — пациентка должна вести **менограмму** (при нарушении менструального цикла проводят определение ХГ);
- Состояния органов малого таза — **контрольное УЗИ** выполняют **1 раз в 2 мес** до нормализации ультразвуковой картины, далее — по показаниям;
- Состояния лёгких — рентгенологическое исследование лёгких проводят **1 раз в год**;
- Изменений со стороны ЦНС (для больных с церебральными метастазами) — **МРТ** головного мозга проводят **1 раз в 6 мес** — в течение двух лет.



БЕРЕМЕННОСТЬ И ТБ

- **Оптимальный срок наступления желанной беременности – не менее 1 года после последнего профилактического курса ПХТ, для 1-2 стадии заболевания,**
- **и не менее 1,5 -2 лет - для 3 - 4 стадии ХК.**



КОНТРАЦЕПЦИЯ

- *Показана гормональная контрацепция – монофазные низкодозированные КОК с гестагенами 3 поколения, после нормализации уровня ХГ (при этом регулируется и функция яичников, нарушенная вследствие перенесенного заболевания и проводимой ПХТ).*
- **Противоопухолевые средства могут повышать риск пороков развития у новорожденных.**
- **Не выявлено также зависимости между проведенной ХТ и последующим бесплодием.**

ПРОФИЛАКТИКА

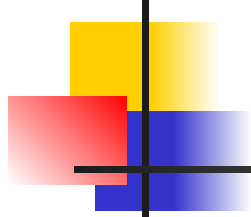
В настоящее время не разработана.



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТКИ

- Необходимо знать, что при правильном и своевременном лечении в специализированном учреждении ТБ излечима в абсолютном большинстве наблюдений независимо от стадии.
- При этом удаётся сохранить детородную функцию у молодых пациенток.
- Главное условие для достижения успеха — строго соблюдать все рекомендации врача как во время лечения, так и после его завершения.
- Обязательно ведение менограммы, обследование в рекомендуемые сроки и последующая контрацепция.
- При нарушении менструального цикла после окончания лечения следует незамедлительно обратиться к онкогинекологу.

ПРОГНОЗ



- Излечение больных пузырьным заносом после его удаления происходит в 80% случаев, в 20% возможно развитие ЗТО.
- Для больных с низким риском резистентности ТН вероятность излечения составляет 100%, для больных с высоким риском резистентности без метастазов в ЦНС и печени — 90%, при поражении печени и головного мозга излечение возможно в 50–80% случаев. Частота излечения больных с рецидивом ЗТО — 75%.
- Прогноз при ТН у абсолютного большинства больных определяется выбором начальной химиотерапии, которая в настоящее время стандартная и принята всеми тробластическими центрами мира.

СЕКЦИОННАЯ КАРТА

к протоколу патологоанатомического вскрытия № 307

отделение детской патологии ККПАБ

Дата вскрытия 18.10.2006 г. Врач-патологоанатом Тихомиров М.Ю.

Ф.И.О. больного Калыева Зарина Маматкоримовна Пол: Жен.

Возраст 22 года. (31.10.1983 г.р.)

Домашний адрес/ Кыргызская республика

ЛПУ: р-н, город Красноярск

Роддом №2

Отделение реанимации

История болезни №2542

Дата поступления в ЛПУ 12.10.2006г. Время поступления 5ч00мин

Дата смерти 17.10.2006г. час смерти 3ч15мин

Проведено койко-дней 5

Дата первой операции -----

Последней операции -----

Проведено исследование на СПИД (+) отр. 12.10.06г

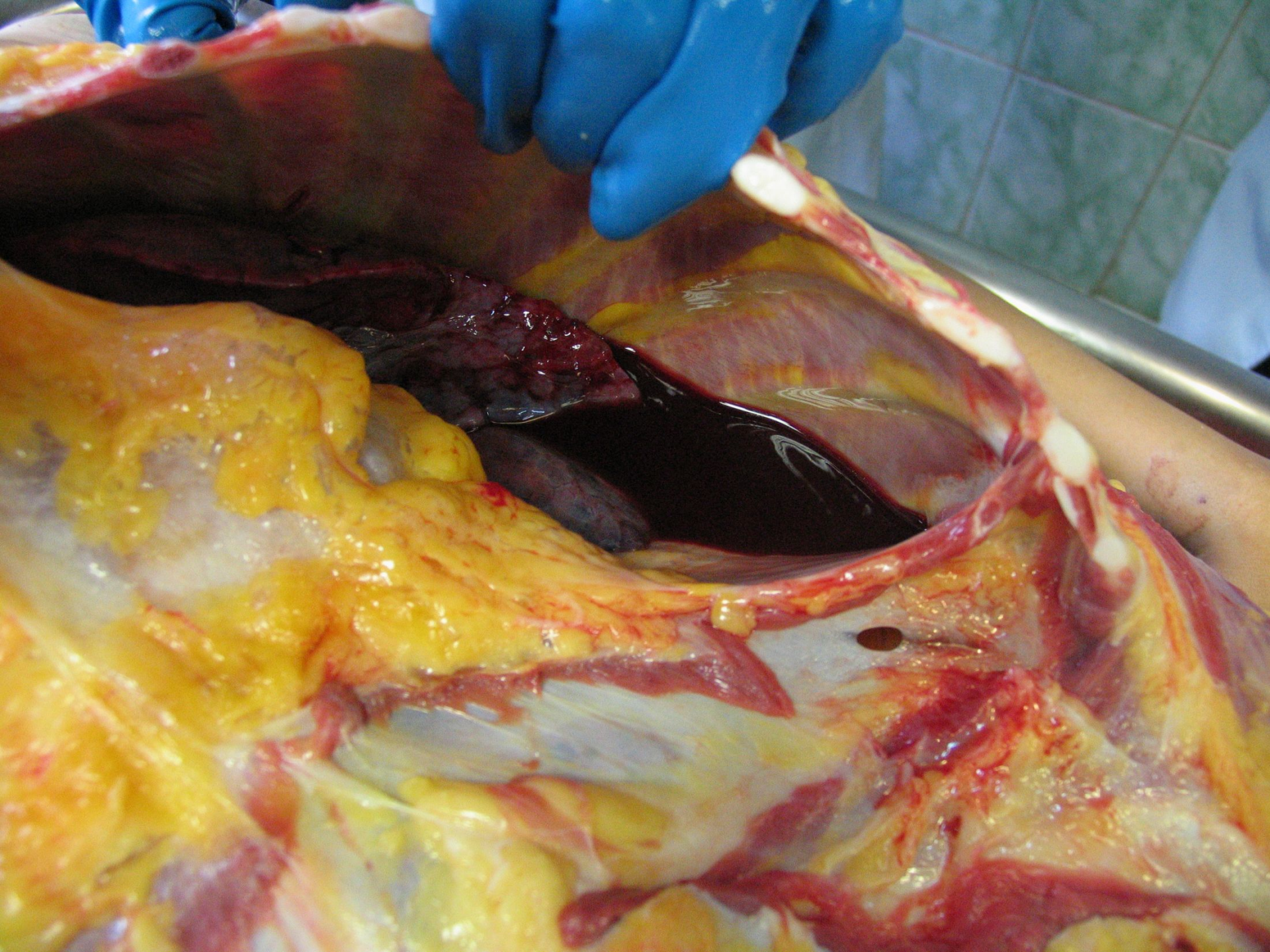
ОРГАНЫ ГРУДНОЙ ПОЛОСТИ анатомически сформированы и расположены правильно. В пищеводе следы слизи, полнокровие сосудов по ходу слизистой в верхней трети. В плевральных полостях свободного воздуха не выявлено, определяется до 250 мл геморрагической жидкости с обеих сторон. Легкие выполняют $\frac{2}{3}$ объема плевральной полости. Доли легких сформированы правильно. Плевральные листки серо-синюшные, гладкие, блестящие. На костальной плевре и на диафрагме видны единичные округлые мягкие серо-красные бородавчатые образования до 1-1.5см в диаметре. Под висцеральной плеврой множественные мелкие точечные кровоизлияния, множественные округлые плотные образования с четкой границей, выбухающие над поверхностью, сероватого цвета с участками красного крапа, с беловатыми участками некрозов в центре. **Размер образований от 0.3 до 2.5см** в диаметре. Такие же образования определяются в паренхиме легких во всех отделах. На разрезе ткань легких с обеих сторон серо-вишнёвого цвета, блестящая, неравномерного кровенаполнения, пестрая, с разного размера кровоизлияниями во всех отделах.

С поверхности среза стекает обильная пенистая серо-красная жидкость. На ощупь ткань легких во всех отделах неравномерной плотности. Мелкие фрагменты плавают в воде. Кольца трахеи и крупных бронхов целы, в просвете определяется жидкое скудное пенистое слизистое содержимое.

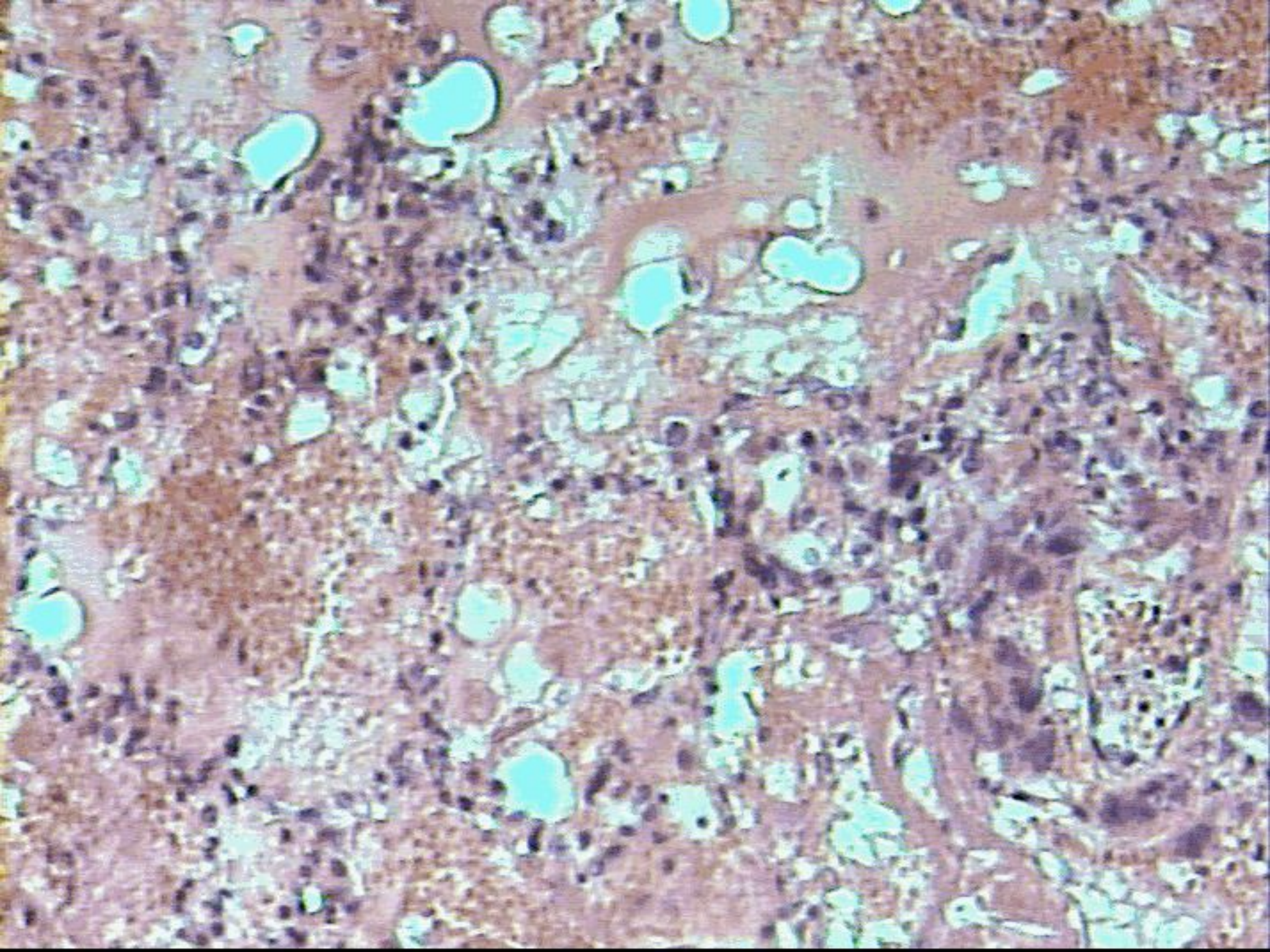
Слизистая трахеи и крупных бронхов розовая, тусклая, отечная, сосуды инъецированы. В просвете слизисто-геморрагическое жидкое отделяемое. Голосовая щель обычного вида. Масса легких 1730 г.

Бифуркационные, паратрахеальные, парааортальные, перибронхиальные лимфоузлы не увеличены, до 1см, серовато-розовые, мягко-эластической консистенции.

Тимус достоверно не определяется, имеется участок фиброзно-жировой ткани в проекции, желтовато-бурого цвета с синюшным оттенком.







Органы брюшной полости: Анатомически сформированы правильно. В брюшной полости около 200 мл красной прозрачной жидкости. Висцеральная и париетальная брюшина гладкая, блестящая, чистая. Брыжеечные лимфоузлы очень мелкие, мягкие, до 0.3x0.4 см, серо-розовые.

Печень увеличена размеров, 30x26x12x8 см, массой 2200 г. Поверхность гладкая, с множественными плотными подкапсульными, местами выступающими над поверхностью образованиями размером от 0.3x0.4 см до 5x5 см серо-красного цвета с лакунами крови в них, очагами некрозов серо-желтого цвета в центре, кровоизлияниями по периферии образований. Подобные изменения определяются на разрезе во всех отделах паренхимы органа. Ткань печени бледно-бежевого, с глинистым оттенком, цвета. В просветах крупных сосудов жидкая темная кровь.

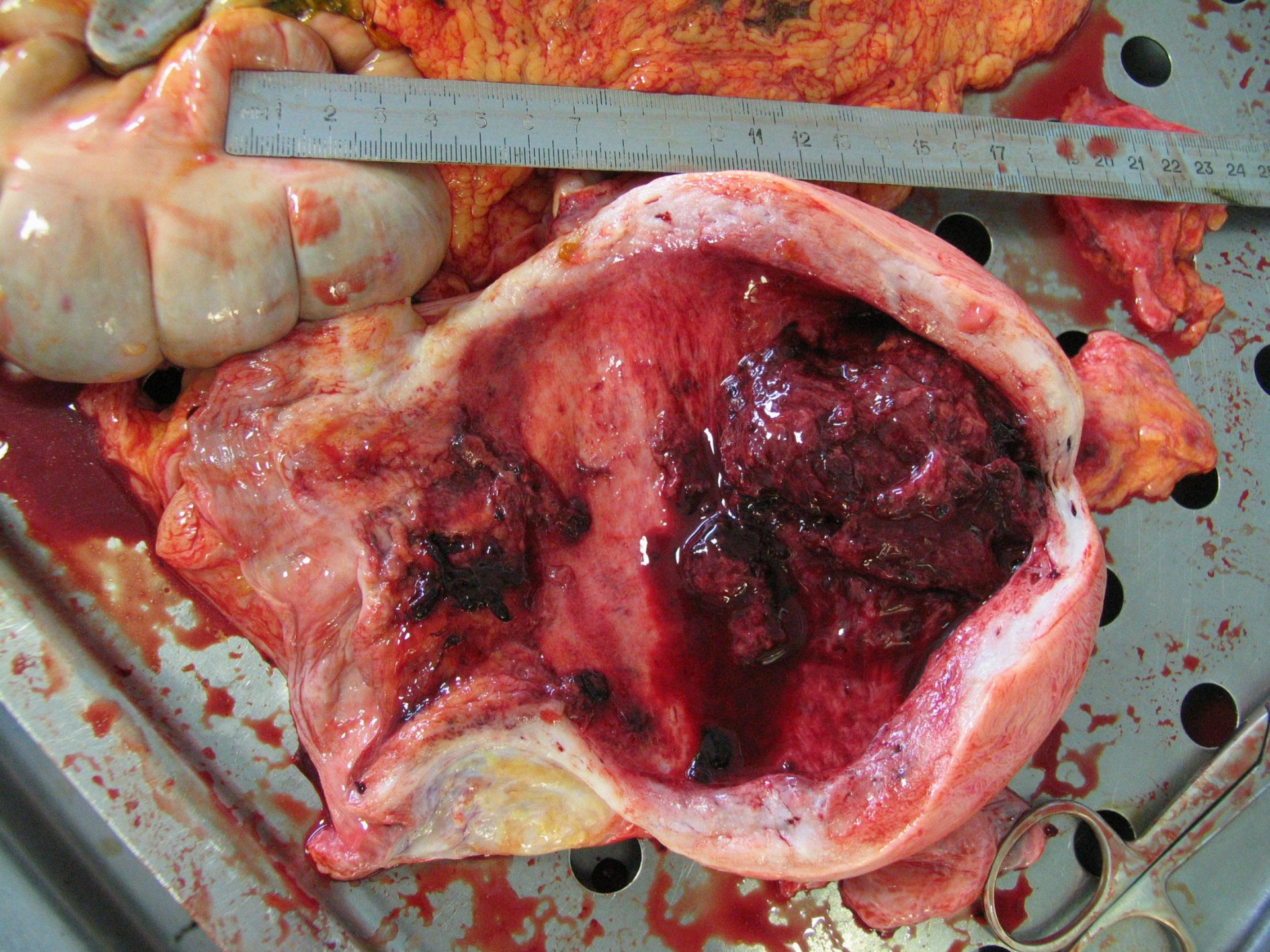
Желчный пузырь обычного вида, содержит до 5 мл жидкой желто-зеленой желчи, слизистая его бархатистая, окрашена желчью. Желчные протоки проходимы.

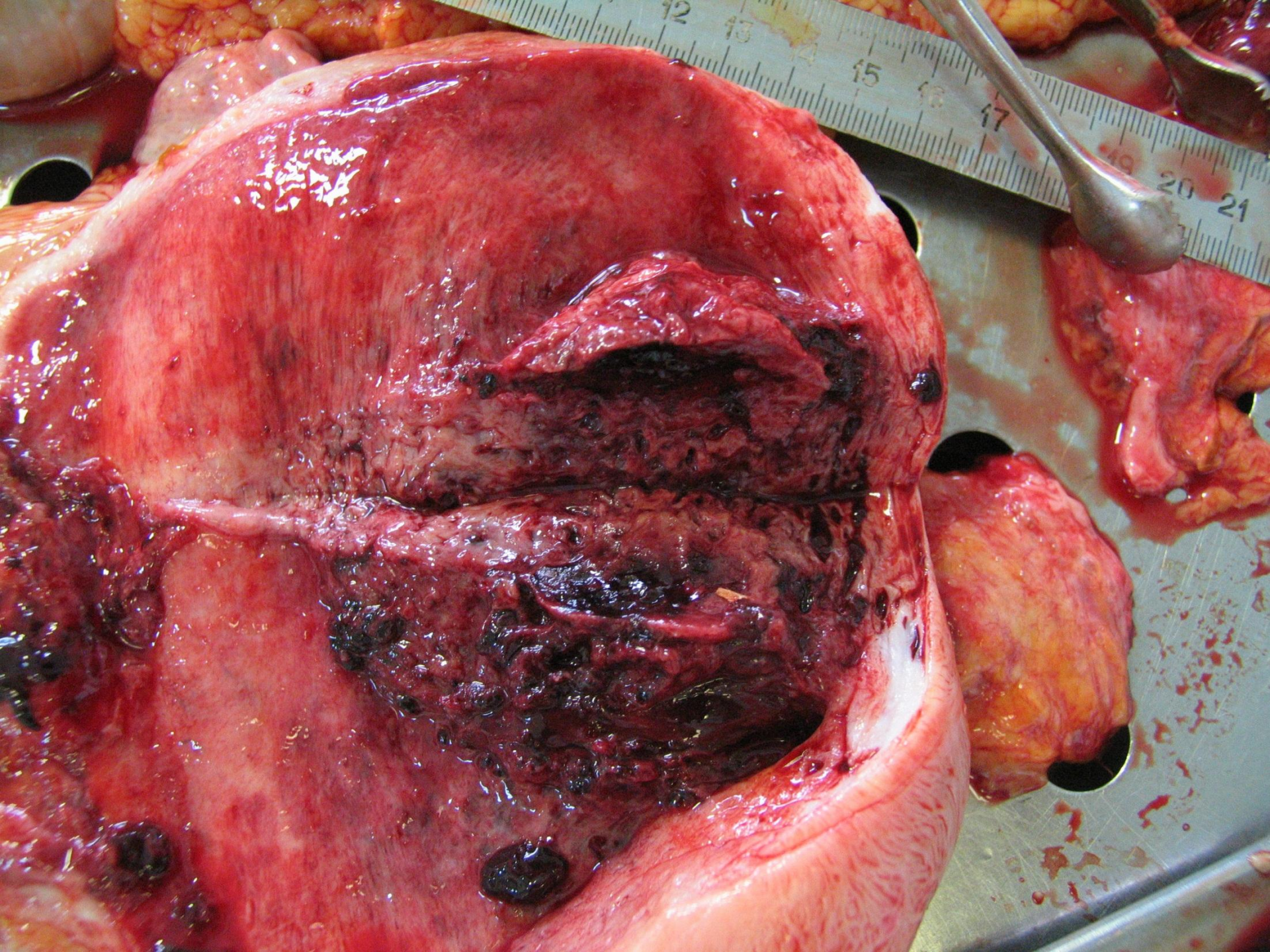
Селезенка обычной формы, увеличена в размерах, 18x9.5x4.5 см, массой 380 г, поверхность гладкая, на разрезе серо-красная, полнокровная, соскоб пульпы обильный.

Под капсулой определяются единичные округлые образования диаметром до 0.8 см, аналогичные выше описанным.



- **Матка:** размером 18x12x5см. Сероза бледно-серая, чистая. Миометрий бледно-розового цвета, толщиной 2-2.5см, эластичный. Полость матки широкая, свободная. Цервикальный канал проходим, со следами ~~кровоистого отделяемого~~. В области дна матки справа в полости **определяется выбухающее в просвет образование округлой формы, без четких границ, размером 4x3.5x2см красно-серого цвета, с множественными кровоизлияниями разного размера, мягкое, с очагами некрозов, большим количеством сосудов по периферии, в области прилегающей плацентарной площадки.** В полости матки скудное количество кровянистых свертков. Придатки имеются, сформированы соответственно возрасту. **Маточные трубы** без видимой патологии, просветы свободные, до 0.3см в диаметре. **Яичники** до 4x3.5x2.5см, сероватые, с желтыми пышными телами.

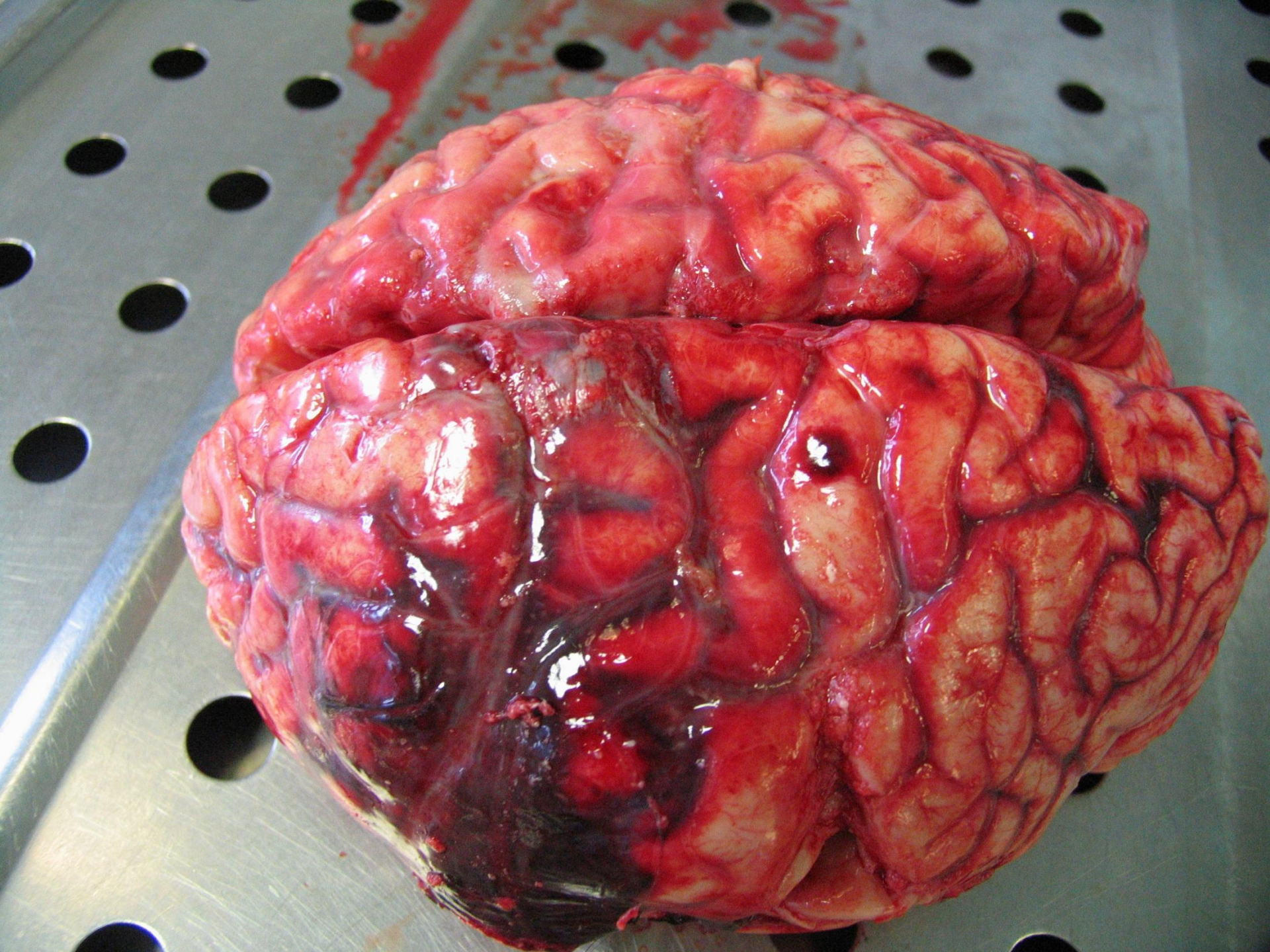


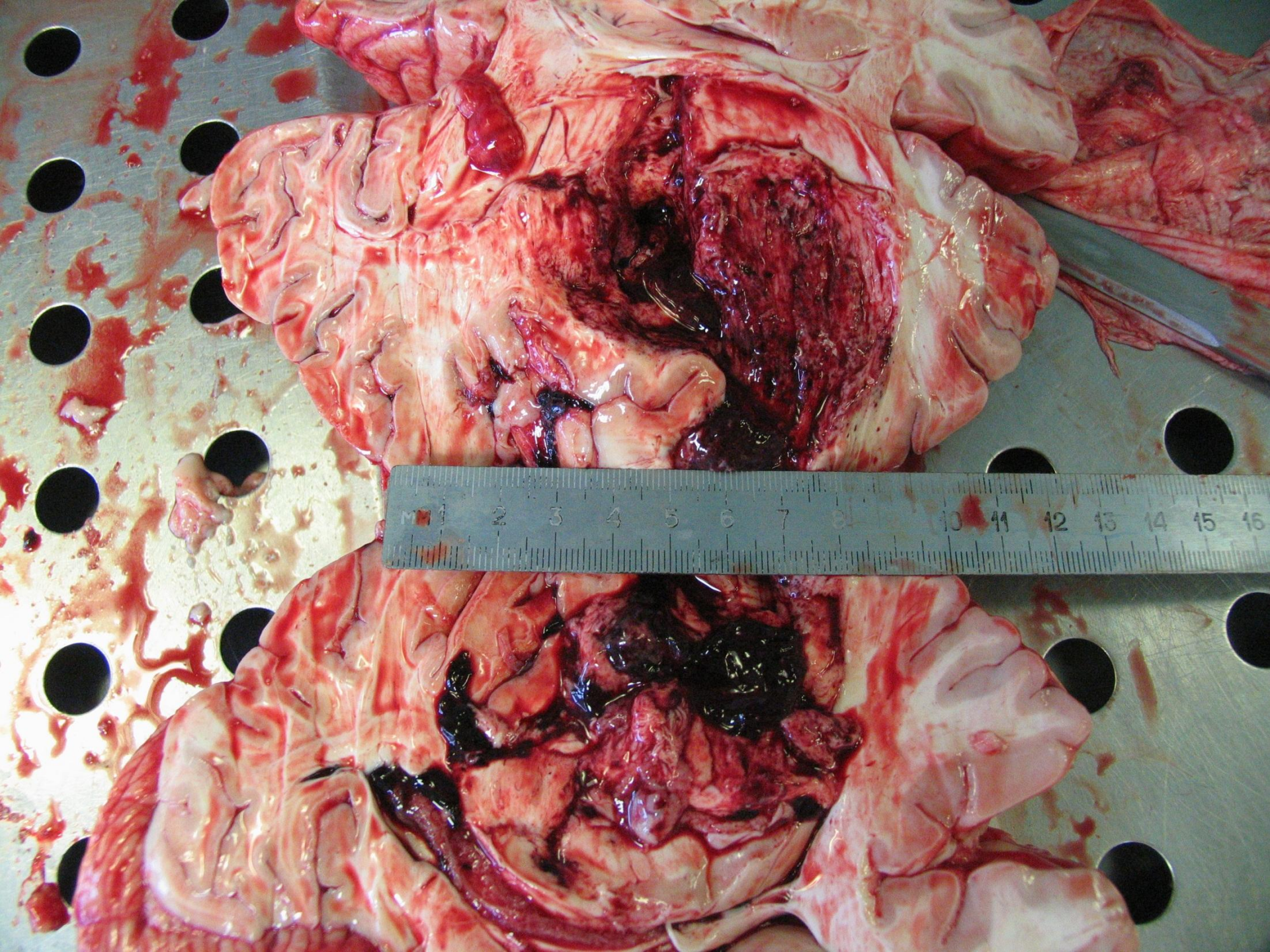


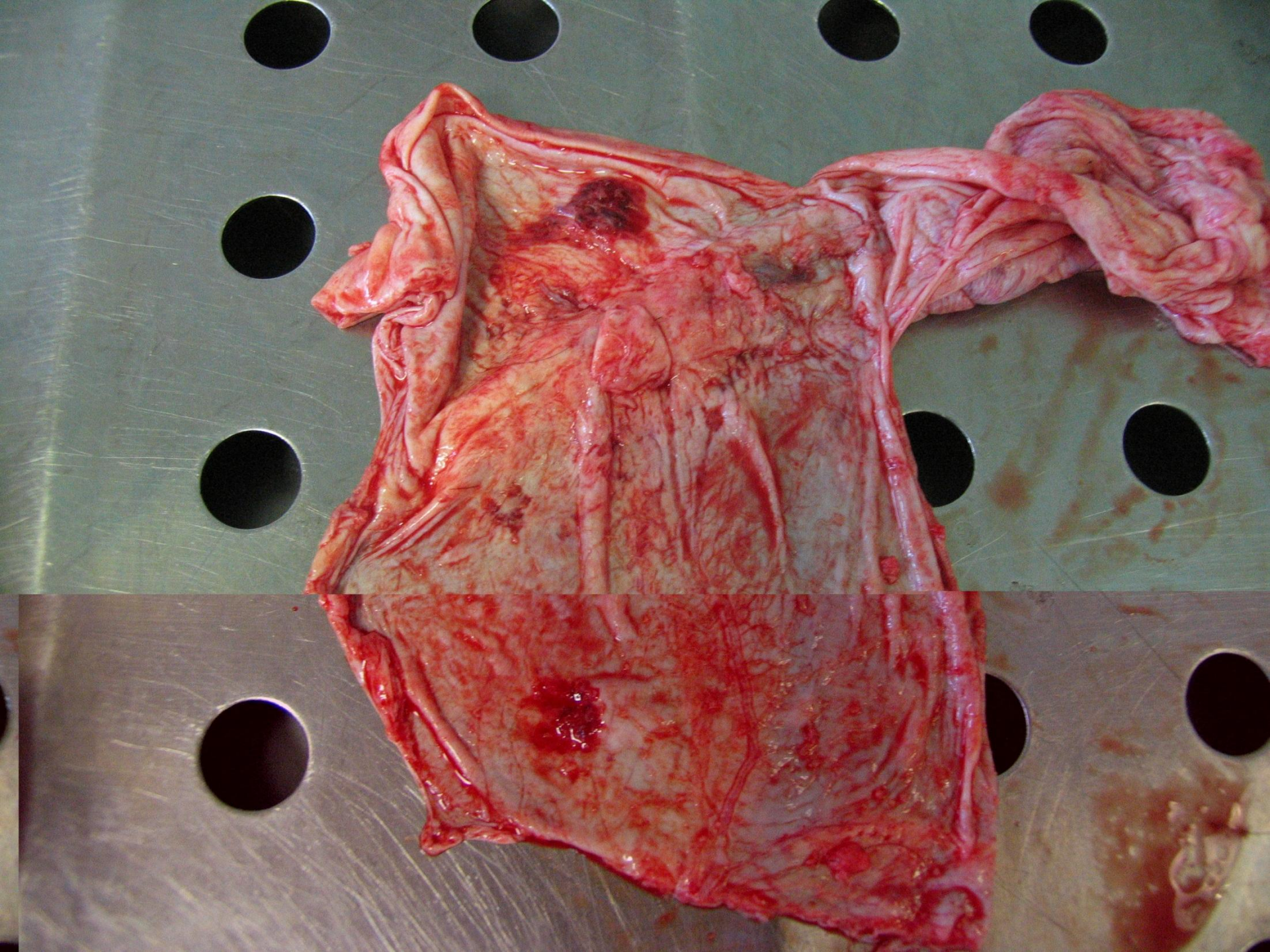
Головной мозг: Кости черепа целы. Твердая мозговая оболочка перламутровая, с участками серо-красных скудных наложений в левой теменно-височной области размером до 1см. В данной области имеется кровянистого вида сверток массой 18г, свободно лежащий на поверхности мозга. Мягкая мозговая оболочка полнокровная, отечная, сосуды инъецированы. Под ней скопления прозрачной отечной жидкости во всех отделах. На миндалинах мозжечка хорошо различимая полоса сдавления. Головной мозг несколько асимметричен за счет выбухания правых отделов. Вещество мозга набухшее, липнет к ножу, дрябловатое. В левой теменно-височной области субарахноидальное кровоизлияние размером 5х5см. В веществе головного мозга выявлено обширное кровоизлияние размером **6х5х3см с перифокальным некрозом мозгового вещества**, распространением распада на стволовые структуры и стенку бокового желудочка.

Желудочки мозга содержат прозрачный ликвор в обычном количестве. Эпендима полнокровная, отечная. В синусах мозга жидкая темная кровь.

Серповидный и мозжечковый наметы без патологии.



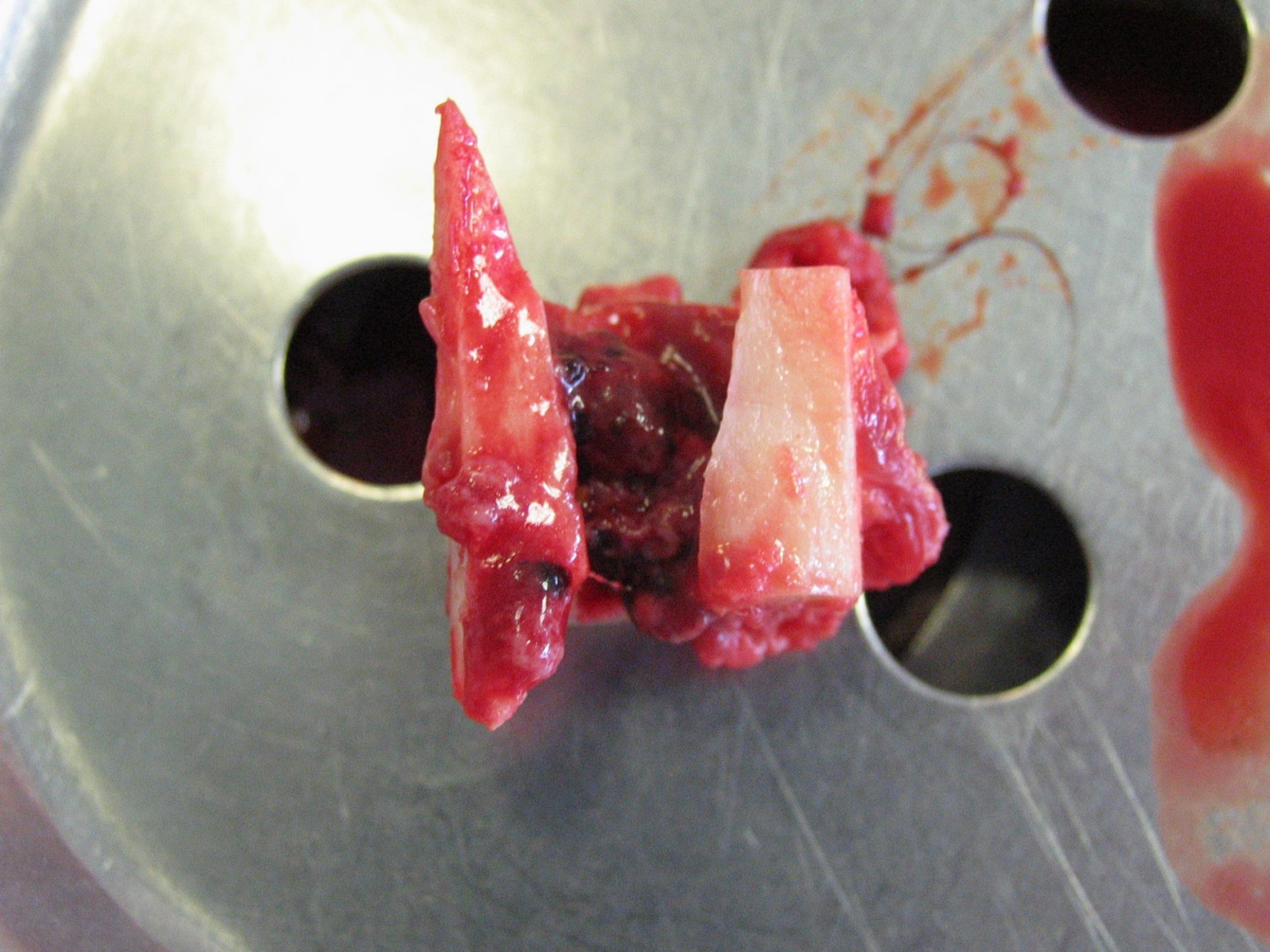






Костный мозг грудины, ребер умеренно гиперплазирован, сочный, серо-малиновый.

Вскрыт мозговой канал правой бедренной кости. Костный мозг обильный, в виде фрагментов ткани серовато-красного цвета, крошковатой, мягкой, заполняющей весь канал.

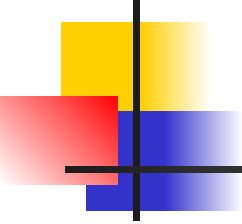


ПАТОЛОГОАТОМИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ: Шифр

МКБ: 15 О 99.8

ОСН: Хорионкарцинома при повторной беременности, самопроизвольных преждевременных 2-х родов в 32 недели, с локализацией первичной опухоли в области дна матки, с массивными кровоизлияниями и некрозами в паренхиме опухоли, инвазией в сосуды, множественными гематогенными метастазами во внутренние органы (легкие, головной мозг, печень, надпочечники, селезенку, яичники, костный мозг).

ОСЛ: Обширное внутримозговое кровоизлияние с локализацией в левой теменно-височной области, перифокальными некрозами и распространением очага распада на стволовые структуры мозга. Пластинчатые субарахноидальные кровоизлияния в левой гемисфере. Множественные паренхиматозные кровоизлияния и дистрофические изменения во внутренних органах (почки, надпочечники, легкие, печень). Эндотоксикоз. Тяжелая анемия. Отек и вклинение головного мозга.



БЛАГОДАРЮ

ЗА ВНИМАНИЕ!

