



# ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

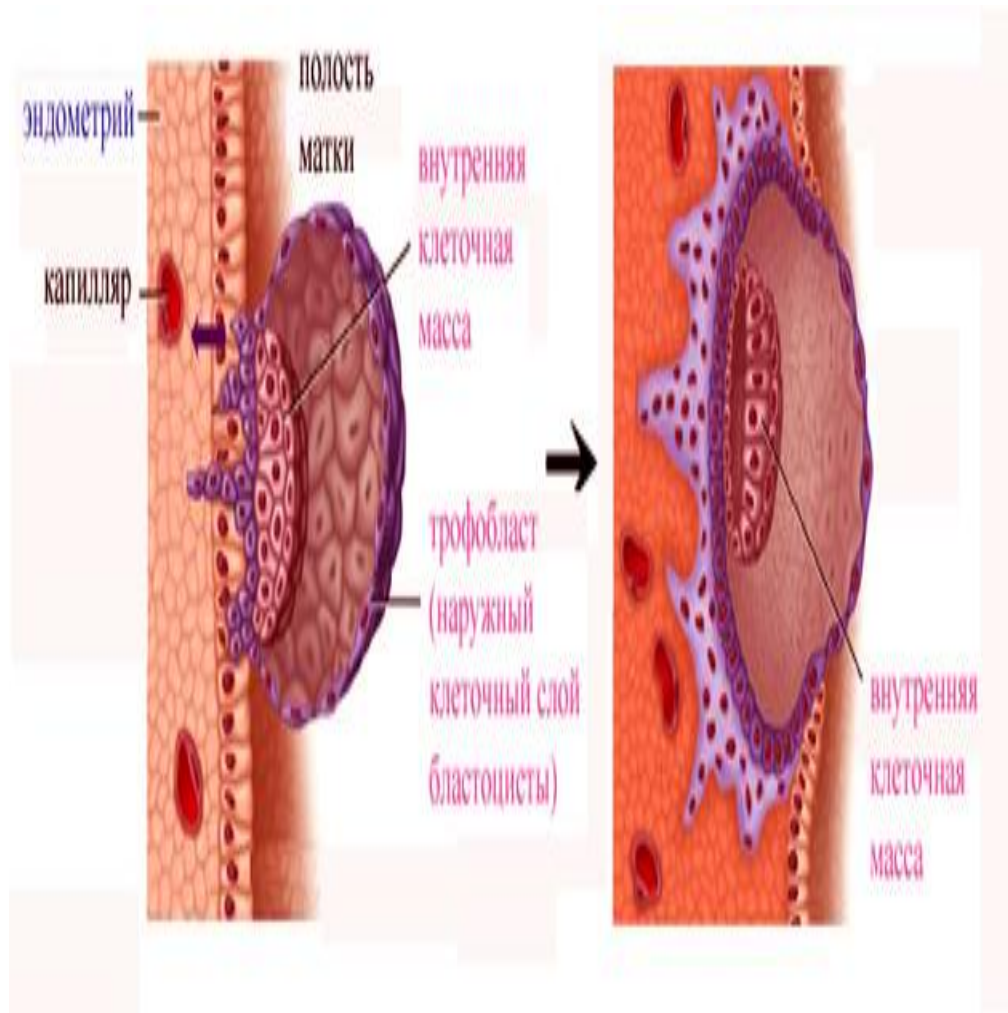
**Лектор: Бегниязова Жанара Советжановна -  
к.м.н., доцент курса №1 кафедры акушерства и  
гинекологии**

# План лекции

- Определение трофобластической болезни (ТФБ)
- Эпидемиология ТФБ
- Этиология и патогенез ТФБ
- Классификация ТФБ
- Клиническая картина ТФБ
- Диагностические критерии ТФБ
- Лечение ТФБ

- **Трофобластическая болезнь** – термин, обобщающий несколько связанных между собой различных форм патологического состояния трофобласта

- **Трофобласт** – наружный слой клеток зародышей млекопитающих, обособляющийся на стадии бластоцисты и обеспечивающий поступление питательных веществ от матери к зародышу.
- Принимает участие в имплантации зародыша в стенку матки и образовании плаценты.



# 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 (ПЗ)
- (частичный и полный)
- инвазивный пузырьный занос
- трофобластическая опухоль плацентарного ложа
- хориокарцинома
- эпителиоидная трофобластическая опухоль

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- ТБ обладает различным злокачественным потенциалом
- Простой пузырьный занос (частичный и полный) относят к доброкачественным опухолям
- Инвазивный ПЗ и трофобластическую опухоль плацентарного ложа – к так называемым опухолям с низким злокачественным потенциалом
- Хориокарциному (ХК) и эпителиоидную трофобластическую опухоль – к злокачественным опухолям

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Среди онкогинекологических заболеваний частота ТФБ варьирует от 0,01 до 3,6 % (Lewis J.I., 1996).
- По данным научной группы ВОЗ (1985), ежегодно в химиотерапии по поводу хориокарциномы или инвазивного ПЗ нуждаются 20000 больных, но число таких больных может достигать 40000 в год и больше.

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Приблизительно 80% больных ТФБ составляют больные ПЗ, 15% - инвазивным ПЗ и на долю ХК приходится 5%.
- ХК ассоциируется с указаниями в анамнезе с ПЗ в 50%, с абортами - 25%, срочными родами - 20% и внематочной беременностью - в 5% наблюдений (Sigartan S., Kavanagh J., 1994).
- ХК возникает примерно в 2-х из 100000 беременностей, заканчивающихся рождением живого плода. С такой же частотой ХК возникает и после абортов.



# 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.

# КЛАССИФИКАЦИЯ

- **Гистологическая классификация по ВОЗ**
- **Пузырный занос (ПЗ).** Этот термин общий, включающий 2 разновидности, а именно – частичный и полный пузырный занос: общими морфологическими признаками для обеих форм являются отек отдельных или всех ворсин и гиперплазия трофобласта.
- ***Частичный ПЗ*** - отличается наличием плода, который имеет тенденцию к ранней гибели. Ворсины плаценты частично отекают, что ведет к образованию цистерны и частичной гиперплазии трофобласта, вовлекающей обычно только синцитиотрофобласт. Неповрежденные ворсины выглядят нормально, а васкуляризация ворсин исчезает вслед за гибелью плода.

# КЛАССИФИКАЦИЯ

- **Полный ПЗ.** Характеризуется отсутствием плода, выраженным отеком или увеличением плацентарных ворсин с отчетливой гиперплазией обоих слоев трофобласта. Отечные ворсины приводят к формированию центральной цистерны с одновременным сдавливанием материнской соединительной ткани, которая из-за этого утрачивает васкуляризацию.
- **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 неполного ПЗ. В хориокарциному (ХК) прогрессирует не часто; может метастазировать, но не проявляет прогрессии истинного рака, может даже спонтанно прогрессировать. Не рекомендуется применять ранее существовавшие термины: «злокачественный ПЗ», «деструктурирующий ПЗ».

# КЛАССИФИКАЦИЯ

- **Хориокарцинома (ХК)** - это карцинома, возникающая из обоих слоев трофобласта, т.е. из цитотрофобласта и синцитиотрофобласта. Плод может родиться живым или мертвым, может произойти выкидыш (аборт) на разных сроках, беременность может быть эктопической. Предшественником ХК может явиться пузырный занос. От термина «хорионэпителиома» в настоящее время решено отказаться.
- **Трофобластическая опухоль плацентарного места.** Опухоль возникает из трофобласта плацентарного ложа и состоит преимущественно из клеток цитотрофобласта. Она бывает низкой и высокой степени злокачественности. Термин «трофобластическая псевдоопухоль» является синонимом указанного названия опухоли плацентарного ложа и его не следует использовать.

# КЛАССИФИКАЦИЯ

- **Реакция плацентарного места.** Термин относится к физиологическим находкам трофобластических и воспалительных клеток в области ложа плаценты. Этот процесс иногда трактуется как синцитиальный эндометрит, но этот термин не рекомендуется употреблять.
- **Гидропическая дегенерация.** Это состояние, при котором плацентарные ворсины расширяются, содержание жидкости в них и в строме увеличивается, но гиперплазии трофобласта не наблюдается. Указанное состояние следует отличать от ПЗ, оно не связано с увеличением риска развития ХК.
- **Эпителиоидная трофобластическая опухоль.**

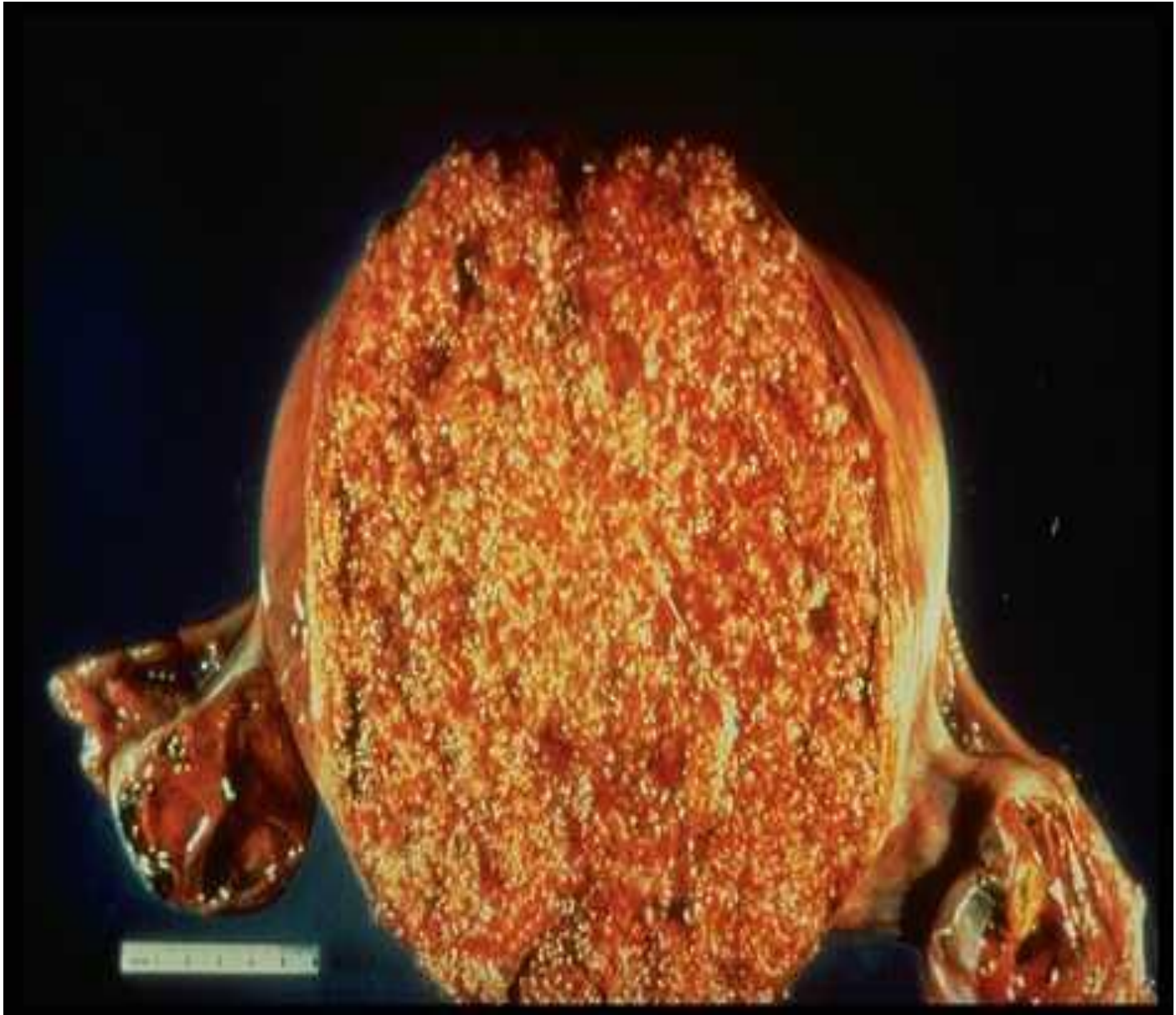
# КЛИНИКА ПУЗЫРНОГО ЗАНОСА

- влагалищное кровотечение (более 90%)
- размеры матки больше срока беременности (в 50%)
- двухсторонние тека-лютеиновые кисты 8 см и более (20-40%).

# ДИАГНОСТИКА ПЗ

## **основана на следующих критериях:**

- оценка клинических симптомов во время беременности
- ультразвуковая томография органов малого таза
- определение уровня сывороточного бета-хорионического (ХГ) гонадотропина (при нормальной беременности пик ХГ — в 9-10 недель, не выше 150 000 мМЕ/мл, с последующим снижением уровня).





# УЗИ картина пузырного заноса

## Пузырный занос



# ОСЛОЖНЕНИЯ ПЗ

- Неукротимая рвота беременных (20-30%)
- Артериальная гипертензия, преэклампсия (10-30%)
- Симптомы 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 недель
- ДВС синдром

# 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
- Тщательный мониторинг в течение 1 года.

## Показания к химиотерапии после эвакуации пузырного заноса:

- Высокие показатели титра ХГ в течение 4-8 недель после удаления ПЗ (в сыворотке крови более 20 000 мМЕ/мл, в моче более 30 000 МЕ/л).
- Повышение уровня ХГ, наблюдаемое в любой отрезок времени после эвакуации ПЗ при 3-х кратном исследовании в течение 1 месяца.
- Гистологическое подтверждение ХК после эвакуации ПЗ и/или обнаружение метастазов.

# МОНИТОРИНГ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ПЗ

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

## ПРОГНОЗ

- Контрацепция рекомендуется 1 год после нормализации уровня ХГ, лучше — ОК.
- Непосредственное излечение после удаления ПЗ — 80%
- в 20% возможно развитие злокачественной трофобластической опухоли
- Злокачественные трофобластические опухоли (ЗТО) развиваются в 50% 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.

# КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХОРИОКАРЦИНОМЫ

- Встречается 1: 20 000 беременностей (1: 160 000 нормальных родов, 1: 15 380 аборт, 1:5330 эктопических беременностей, 1:40 пузырных заносов).
- Характерны 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

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ ПЛАЦЕНТАРНОГО ЛОЖА (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.



# КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИТЕЛИОИДНОЙ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ (ЭТО)

- Опухоль чаще локализуется в дне матки, перешейке или слизистой 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.

# Классификация трофобластических опухолей FIGO 2009 г.

Категории	Стадии	
TМ	FIGO*	
Tх		Первичная опухоль не может быть оценена
T0		Отсутствие данных о первичной опухоли
T1	I	Опухоль в пределах матки
T2	II	Опухоль распространяется на другие половые структуры - влагалище, яичник, широкую связку матки, фаллопиеву трубу - путем метастазирования или непосредственной инвазии
M1a	III	Метастазы в легком (легких)
M1b	IV	Другие отдаленные метастазы

# pTM

Количество баллов	0	1	2	3
Возраст (лет)	Не более 40	Более 40		
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	Аборт	Роды	
Интервал от завершения беременности	Менее 4 мес.	4-6 мес.	7-12 мес.	Более 12 мес.
Уровень ХГ, мМЕ/мл (МЕ/л)	Менее 1 000 * (менее 103)	1 000 - 10 000 (103-104)	10 000 -100 000 (104-105)	Более 100 000 (более 105)
Наибольшая опухоль, включая опухоль матки	Менее 3 см	3-5 см	Более 5 см	
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почки	ЖКТ	Печень, головной мозг
Количество метастазов		1-4	5-8	Более 8
Предшествующая химиотерапия	-	-	1 препарат	2 и более препаратов

# ДИАГНОСТИКА

## Диагностические критерии

Критерии диагноза "Трофобластическая неоплазия" (рекомендации ВОЗ и ФИГО, 2000 г.):

- плато или увеличение уровня бета-ХГ в сыворотке крови после удаления ПЗ в 3-х последовательных исследованиях в течение 2 недель (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).

## Дополнительные критерии:

- визуализация при УЗКТ первичной опухоли матки у больных после удаления ПЗ и завершения беременности
- 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.

# Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

## Обязательный объем обследования до плановой госпитализации

- Гинекологический осмотр
- Эхоскопия органов брюшной полости, малого таза, тазовых и парааортальных лимфатических узлов абдоминальным датчиком и УЗИ матки с придатками вагинальным датчиком
- Гистологическое исследование материала, полученного при диагностическом выскабливании или биопсии слизистой оболочки полости матки и цервикального канала
- Рентгенологическое исследование органов грудной клетки

## Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

- **При метастатическом поражении легких:**
  1. РКТ головного мозга с контрастированием.
  2. УЗКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.
- **При метастатическом поражении головного мозга**
  1. МРТ головного мозга с контрастированием (уточняет количество и локализацию очагов, что важно для планирования лечения).
- **Если определяется высокий уровень ХГ и отсутствие визуализируемой опухоли:**
  1. РКТ легких.
  2. ПЭТ - по показаниям.

# Лабораторные исследования

- общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов, ВСК;
- биохимический анализ крови, включающий определение общего белка, мочевины, остаточного азота, креатинина, билирубина, глюкозы крови, ферментов;
- коагулограмма развернутая;
- общий анализ мочи;
- ЭКГ;
- серологическое исследование крови (на RW, HbSAg), исследование на ВИЧ - по желанию пациента;
- определение группы крови и резус-фактора.

# Методы диагностики метастазов ЗТО

Рекомендации ВОЗ - ФИГО, 2009 г.

- Рентгенологическое исследование органов грудной полости - адекватно для стадирования и планирования лечения; возможна и РКТ.
- Метастазы в печени диагностируются при УЗКТ, сцинтиграфия печени или РКТ диагностика церебральных метастазов - с помощью МРТ или РКТ с контрастированием; сцинтиграфия головного мозга.
- ПЭТ - по показаниям.



## Тактика лечения хорионкарциномы в зависимости от стадии заболевания :

- Лечение больных всегда начинается стандартной химиотерапией I линии, режим которой определяется группой риска возникновения резистентности опухоли по шкале ФИГО, 2000.
- Пациенткам, получавшим исходно нестандартные режимы химиотерапии, после оценки группы риска должна обязательно проводиться стандартная химиотерапия.
- Кровотечение из опухоли не является противопоказанием к началу химиотерапии, которую необходимо проводить параллельно с интенсивной гемостатической терапией.

# Пациентки с низким риском резистентности опухоли (4-7 баллов по шкале ВОЗ)

## Химиотерапия 1-й линии (режим Mtx/Lv):

- метотрексат 50 мг в/м, 1, 3, 5, 7 дни;
- лейковорин через 30 часов после метотрексата 6 мг в/м, 2, 4, 6, 8 дни с повторением курса с 14 дня + 3 профилактических курса;
- исследование ХГ 1 раз в неделю до нормализации, после нормализации 1 раз в 2 недели;
- УЗИ 1 раз в месяц, рентгенография легких 1 раз в месяц;

## Химиотерапия 2 линии:

- дактиномицин 500 мкг в/в струйно с ангиэметиками с 1 по 5 дни. Повторение курса с 14 дня + 3 профилактических курса.

# Высокая степень риска (8 и более баллов по шкале ВОЗ)

## Химиотерапия 1 линии (Схема ЕМЛ-СО):

### 1-й день:

- 1. Этопозид  $100 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно + 400,0 физ. раствора.
- 2. Дексаметазон 20 мг в/в струйно + 20,0 физ. раствора.
- 3. Ондансетрон 8 мг в/в струйно + 20,0 физ. раствора.
- 4. Дактиномицин 500 мкг в/в струйно + 20,0 физ. раствора.
- 5. Натрия бикарбонат 200.0 в/в капельно
- 6. Метотрексат  $100 \text{ мг/м}^2$  в/в струйно + 20,0 физ. раствора. 7. Метотрексат  $200 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно 12 ч., инфузия + глюкоза 5% - 400,0 2 день

### 8 день:

- 1. Дексаметазон 8 мг в/в струйно + 20.0 физ. раствора.
- 2. Ондансетрон 8 мг в/в струйно + 20.0 физ. раствора.
- 3. Циклофосфан  $600 \text{ мг/м}^2$ . в/в капельно + 400.0 физ. раствора.
- 4. Винкристин  $1 \text{ мг/м}^2$  в/в струйно - 20.0 физ. раствора.

**Повторение курса с 14-го дня.**

# Тактика врача при резистентности опухоли

При выявлении признаков резистентности опухоли к стандартной химиотерапии необходимо срочное (не более 3 суток) повторное обследование:

- гинекологический осмотр;
- УЗКТ органов брюшной полости, включая малый таз;
- рентгенологическое исследование легких - пациенткам без отдаленных метастазов;
- РКТ легких и головного мозга с контрастированием - больным с легочными метастазами;
- МРТ головного мозга - больным с церебральными метастазами;
- сцинтиграфия (ОФЭКТ) головного мозга;
- ПЭТ - по показаниям.

# Принципы планирования химиотерапии II линии

1. По результатам обследования - повторный пересчет суммы баллов по шкале ФИГО для больных с исходно низким риском:
  - при сумме баллов 6 и менее - пациенткам проводится химиотерапия II линии в режиме: дактиномицин с 1 по 5 дни;
  - при сумме баллов 7 и более - назначается химиотерапия II линии в режиме ЕМА-СО.
2. Пациенткам, исходно имевшим высокий риск резистентности, химиотерапия II линии проводится стандартным режимом ЕМА-СЕ (ЕМА-ЕР)

# Продолжительность химиотерапии II линии

- Химиотерапия проводится до нормализации сывороточного уровня ХГ с последующими обязательными 3-мя профилактическими курсами в аналогичном режиме либо до появления первых признаков резистентности (плато или увеличение уровня ХГ)

# Показания к оперативному лечению при ХК

- Наружное профузное кровотечение.
- Перфорация опухолью стенки матки, внутрибрюшинное кровотечение.
- Резистентность первичной опухоли (при неэффективности стандартной химиотерапии I и II линии и отсутствии отдаленных метастазов).
- Опухоль плацентарного места.
- Возраст женщины старше 45 лет.

# Показания к оперативному лечению при ХК

- Кровотечение из первичной опухоли или метастаза, угрожающее жизни больной.
- Резистентность солитарных метастазов опухоли (при отсутствии первичной опухоли и метастазов в других органах, уровне ХГ не более 1000 мМЕ/мл, при наличии возможности для удаления всех резистентных метастазов во время одной операции и возможностей для проведения химиотерапии после операции).
- Объем операции должен включать экстирпацию матки с трубами, вопрос о сохранении яичников решается хирургом на месте, и в случае отсутствия патологии с их стороны, оставление яичников вполне допустимо.



## Условия для хирургического лечения больных тробластическими опухолями:

- 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 в максимально ранние сроки (7-е сутки) необходимо решить вопрос о проведении современной химиотерапии (с учетом уровня ХГ в послеоперационном периоде и данных повторного обследования).

# Профилактические мероприятия

- Неспецифическими методами профилактики риска возникновения трофобластической болезни является планирование беременности и уменьшение числа спонтанных абортов. Полная эвакуация пузырного заноса при его диагностировании. Динамическое наблюдение за женщинами, имеющими в анамнезе пузырный занос.
- Профилактические мероприятия после проведенного специализированного лечения включают профилактику токсических проявлений химиотерапии, при проведении хирургического лечения - профилактика послеоперационных осложнений и коагулопатии.
- Диспансерное наблюдение у онколога для своевременного выявления рецидива заболевания.

# Наблюдение

- После окончания лечения, в том числе профилактического, пациенты требуют дальнейшего строгого наблюдения в специализированном онкологическом учреждении.
- Мониторинг этих больных должен проходить по следующим правилам: обязательное ведение менограммы, осмотр гинеколога, УЗИ малого таза и контроль показателей ХГ ежемесячно, в течение 1 полугода.
- Если ранее были метастазы в легкие, то рентгенография грудной клетки выполняется раз в 3 месяца, в течение 1 года, далее - по показаниям сцинтиграфия (ОФЭКТ) головного мозга и печени, ПЭТ.

# Наблюдение

- В ближайшее после излечения время, беременность не рекомендуется в виду высокого риска рецидивирования ТФБ. Пациенткам с 1-2 стадией заболевания разрешается беременность через год после проведенного лечения, больным с 3-4 стадией - через 1,5 года.
- Гормональная контрацепция не влияет на развитие рецидива заболевания и является методом выбора у большинства больных.



## **Индикаторы эффективности лечения и безопасности диагностики и лечения:**

- УЗИ и объективные признаки регрессии опухоли.
- Нормальные показатели клинических анализов.
- Относительно удовлетворительное состояние больной.

## Эффект от проведенного лечения оценивается по критериям ВОЗ

1. **Полный эффект** - исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4-х недель.
2. **Частичный эффект** - большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов.
3. **Стабилизация** - (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения.
4. **Прогрессирование** - увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения.

# 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 месяцев от окончания последнего курса химиотерапии.
- Не выявлено также зависимости между проведенной химиотерапией и последующим бесплодием.

**Спасибо за внимание!**

