



ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Башкирский государственный медицинский
университет
Кафедра акушерства и гинекологии №2
К.м.н., доцент: Р.А. Нафтулович

ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

(трофобластические неоплазии)

Это связанные между собой формы патологического состояния трофобласта:

- 1) простой пузырный занос;
- 2) инвазивный пузырный занос;
- 3) хорионкарцинома;
- 4) опухоль плацентарного ложа;
- 5) эпителиоидно-клеточная трофобластическая опухоль.

ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ (ТБ)

- Единственные из всех злокачественных опухолей, которые происходят из трофобласта – производной мужской и женской половых клеток.
- Одни из немногих злокачественных новообразований, которые могут быть излечены с помощью одной химиотерапии даже при отдаленных метастазах.
- Сходны по гистологии, высокая степень озлокачествления, быстрое метастазирование.
- После излечения сохраняется репродуктивная функция у абсолютного большинства молодых женщин.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ НЕОПЛАЗИЙ

Европа

•0,6 – 1,1 случаев
на 1000
беременностей

США

•1 случай на 1200
беременностей

Япония

•2 случая на 1000
беременностей

Россия

•2 случая на
820-3000
беременностей

Пузырный занос:

- поражает женщин чаще 20-24 лет и 40-49 лет;
- чаще при первой беременности;
- увеличение частоты болезни после 4-ой беременности.

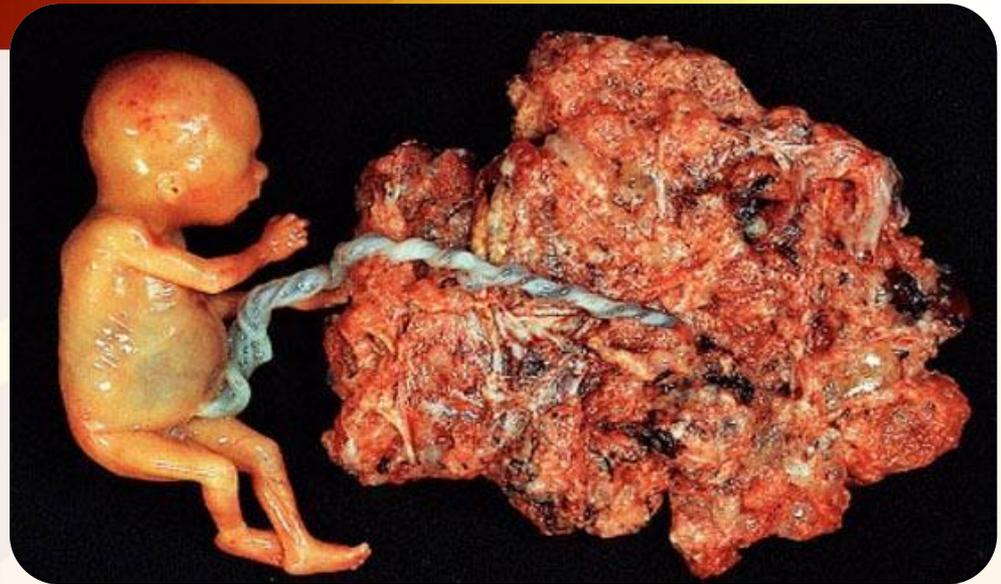
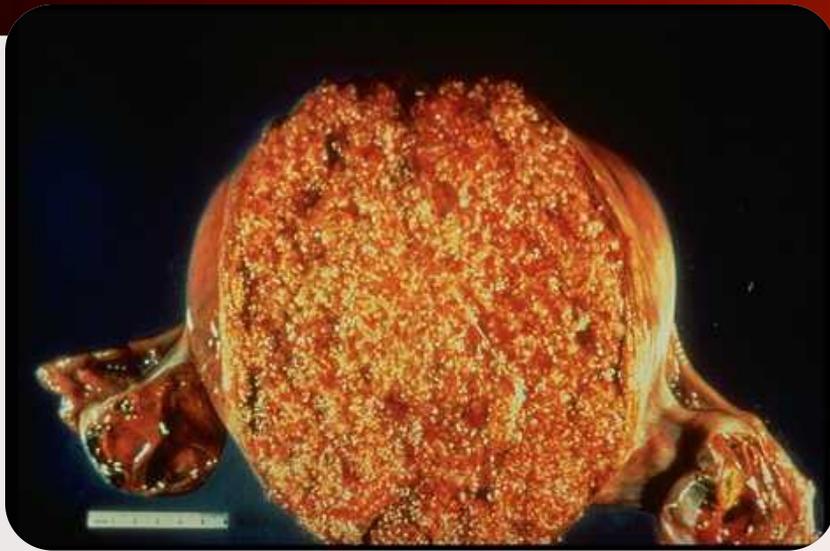
Хорионкарцинома:

- развивается у женщин в любом возрасте, чаще от 20 до 40 лет;
- большинство женщин заболевают в течение первого года после последней беременности.

Факторы риска: позднее менархе.

ТЕОРИИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТБ

- **Теория вирусной трансформации трофобласта** (во время эпидемий гриппа)
- **Заболевание яйцеклетки в яичнике** (еще в фолли-куле) – выделяется патологическая яйцеклетка, происходит гибель эмбриона и пролиферация плазматических клеток.
- **Децидуальная теория:** децидуальный эндометрит приводит к вторичному перерождению ворсин хориона и их пролиферации.
- **Иммунологическая теория:** к антигенам плодного яйца возникает слабый иммунный ответ и вместо выкидыша развивается пузырный занос.
- **Ферментативная теория:** повышение уровня гиалуронидазы, разрушающей сосудистую стенку в 7,2 раза при пузырном заносе, в 15,6 раз при хорионкарциноме.
- **Дефицит белка** приводит к дефициту генов в хромосомах оплодотворенного яйца.



КЛАССИФИКАЦИЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Морфологическая классификация ВОЗ (по клиническим формам)

- 1. Синцитиома** (синцитиальный эндометрит) – воспалительные изменения эндометрия и миометрия, инфильтрация их трофобластическими элементами. Низкая злокачественность.
- 2. Пузырный занос** – плодное яйцо превращается в гроздевидный конгломерат, в котором каждый из пузырьков является измененной ворсиной хориона.
 - *полный пузырный занос* (отсутствие плода);
 - *частичный пузырный занос* (наличие плода с тенденцией к ранней гибели, имеются неповрежденные ворсины).
- 3. Инвазивный (деструкующий) пузырный занос** – опухолевидный процесс с инвазией миометрия, гиперплазией трофобласта и сохранением плацентарной структуры ворсин. Часты кровоизлияния, некроз, лимфоидная инфильтрация вокруг опухоли.
- 4. Хорионкарцинома** – возникает из цито- и синцитиотрофобласта в виде узлов, локализующихся в месте внедрения плодного яйца. В тканях выявляются обширные участки кровоизлияний и очаги некроза.

КЛАССИФИКАЦИЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ПО СТАДИЯМ (ВОЗ, 1976 г)

Стадия	Локализация новообразования
0	Пузырный занос: низкий риск, высокий риск.
I	Опухоль в пределах матки.
II	Распространение опухоли за пределы матки, но ограничено органами малого таза (придатки, широкая связка матки) и влагалища.
III	Метастазы в легких.
IV	Отдаленные метастазы (мозг, печень).

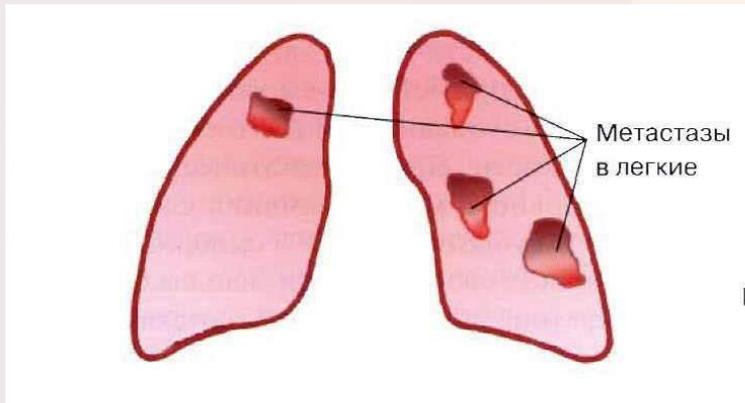
СТАДИИ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ



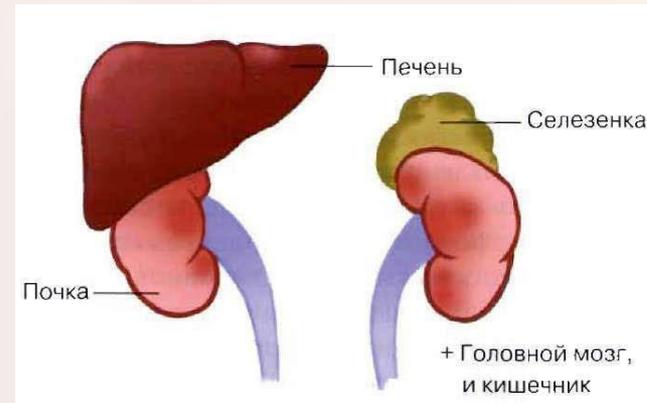
I. Опухоль в пределах матки.



II. Распространение за пределы матки, но ограничено органами малого таза.



III. Метастазы в легких.



IV. Отдаленные метастазы.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ НЕОПЛАЗИЙ (FIGO, 2000 г)

пузырный занос
(полный/частичный)

инвазивный пузырный занос

хорионкарцинома

трофобластическая опухоль
плацентарного ложа

эпителиоидно-клеточная
трофобластическая опухоль

ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ
ТРОФОБЛАСТНАЯ
ОПУХОЛЬ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
ТРОФОБЛАСТНЫЕ
ОПУХОЛИ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИЕ ОБРАЗОВАНИЯ

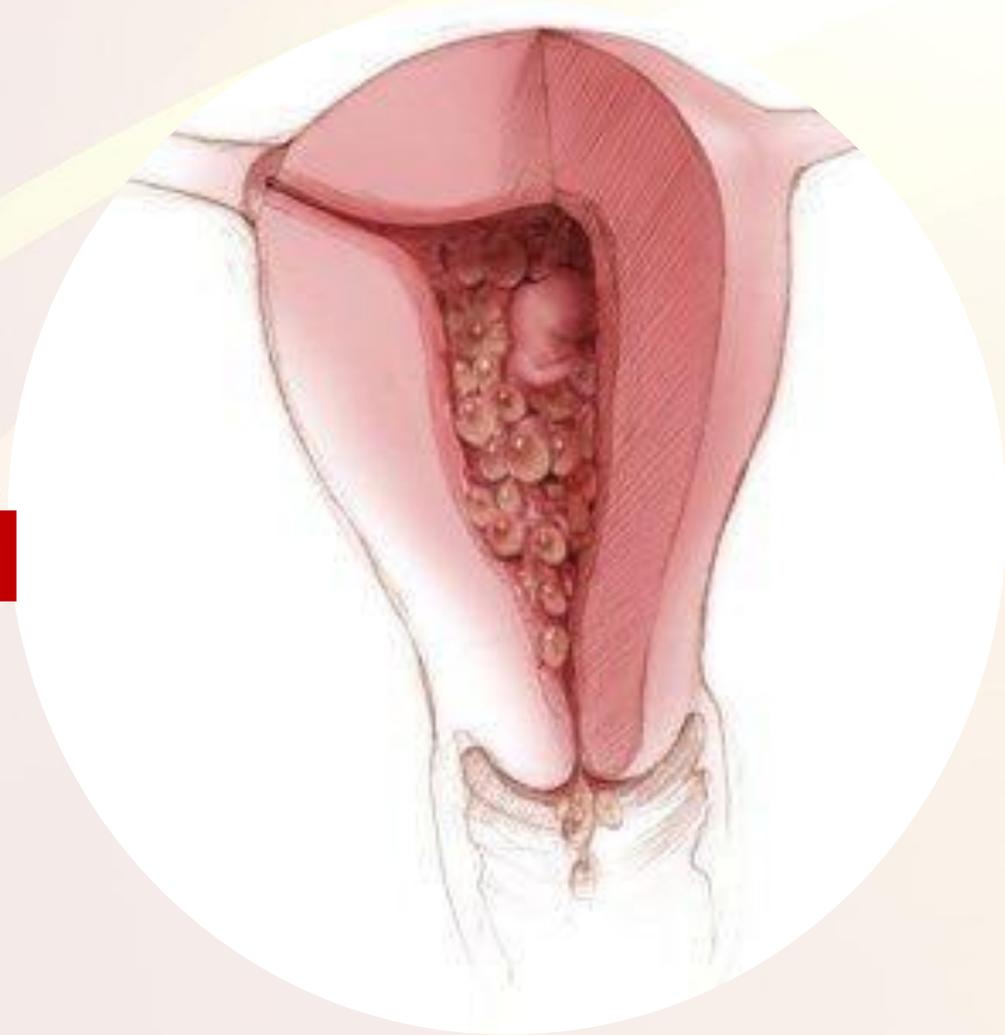
50% случаев развиваются после
пузырного заноса.

25% - после нормальной беременности
и родов.

25% - после аборта и эктопированной
беременности.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ

	Структура	Характер роста
Инвазивный пузырный занос	Отечные ворсины хориона, отсутствие эмбриональных сосудов и вторжение пролиферирующих элементов цито- и синцитиотрофобласта в миометрий.	Быстрая и глубокая инвазия в миометрий с развитием тяжелого интраперитонеального кровотечения.
Хорионкарцинома	Смешанная структура из эпителия трофобласта с элементами цито-, синцитиотрофобласта и клеток промежуточного звена, ворсинок нет.	Быстрый рост с обширными центральными некрозами с сохранением по периферии жизнеспособных клеток.
Опухоль плаценты	Неворсинчатая опухоль из клеток синцитиотрофобласта.	Инфильтрирующий рост с развитием массивного кровотечения.
Эпителиоидно-клеточная трофобластическая опухоль	Из клеток промежуточного звена трофобласта.	Узловая форма роста с инвазией в миометрий без фокусов некроза и кровоизлияний.



ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС

ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС

(доброкачественное трофобластическое образование)

- чаще возникает у юных и пожилых беременных;
- локализуется в матке (реже в маточной трубе);
- иногда является случайной находкой при мед. аборте, при микро- и макроскопическом исследовании соскоба из полости матки;
- не обладает инвазивным ростом, не метастазирует;
- частота излечения – 100 %.

ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС - 2 ВИДА

ПОЛНЫЙ ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС:

- диплоидный хромосомный набор (46 XX), обе хромосомы отцовские;
- отсутствуют признаки зародышевого и эмбрионального развития;
- злокачественная трансформация возникает в 20% случаев;
- размеры матки не соответствуют сроку беременности (превышают их);
- макроскопически: отечные хориальные ворсины, пузырьки, нет фрагментов плода.

ЧАСТИЧНЫЙ ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС:

- триплоидный набор хромосом, при этом диплоидный набор от отца, гаплоидный – от матери (69XXY, 69XXX);
- возможно развитие фрагментов нормальной плаценты и плода;
- злокачественная трансформация до 5%;
- размеры матки меньше или соответствуют сроку беременности;
- макроскопически: фрагменты плода, плаценты и отечные хориальные ворсины.

ДИАГНОСТИКА ПУЗЫРНОГО ЗАНОСА

ЖАЛОБЫ:

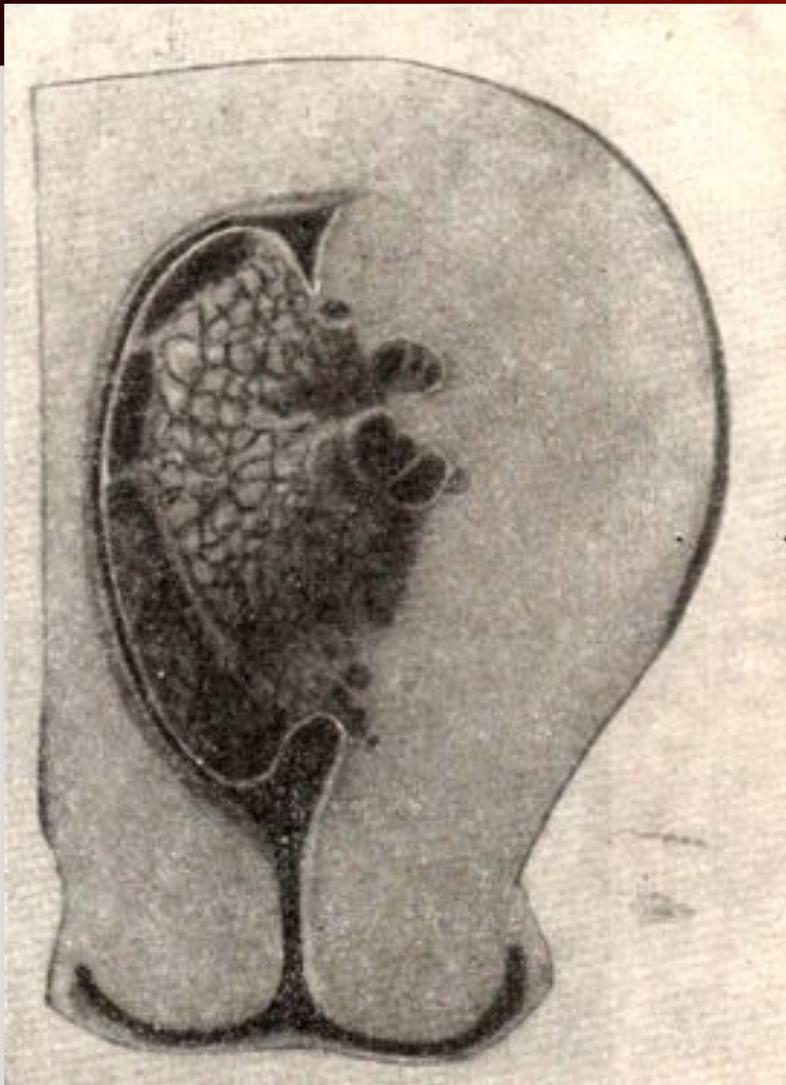
- *задержка менструации* (женщина считает себя беременной);
- *маточные кровотечения* (под видом самопроизвольного аборта) – первый признак заболевания;
- *боли внизу живота* и поясничной области (объясняются прорастанием стенок матки до серозного покрова). Острые, приступообразные боли – при прорастании матки трансформированными ворсинами или перекруте ножки лютеиновой кисты яичника;
- *ранний гестоз* беременных (рвота).

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЙ ОСМОТР:

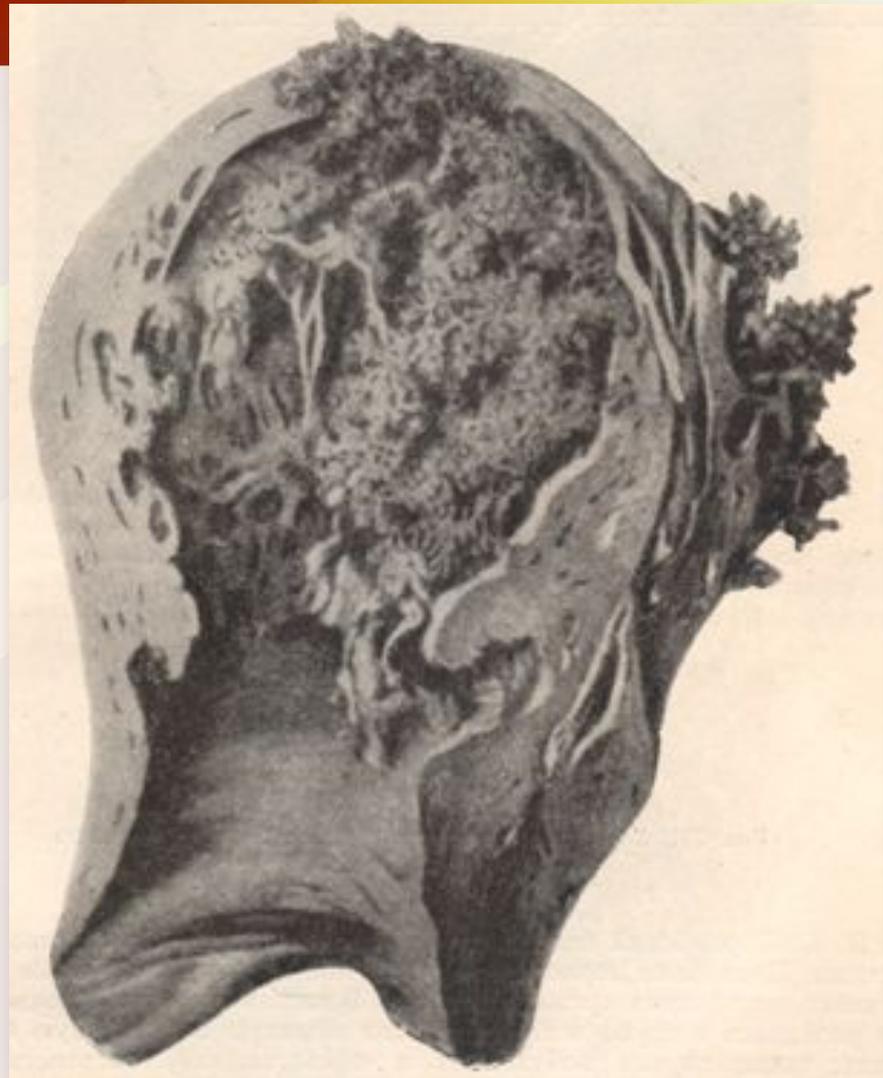
- *несоответствие размеров матки* предполагаемому сроку беременности;
- неоднородная консистенция матки;
- отсутствуют достоверные признаки беременности;
- в 50% случаев выявляют лютеиновые кисты яичников (яичники увеличены в диаметре более 6 см) – важный признак трофобластической болезни, неблагоприятный прогностически. Появляются в течение первых двух недель, иногда после удаления пузырного заноса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПУЗЫРНОГО ЗАНОСА

- **1. УЗИ** (100% диагностическая ценность) : увеличение размеров матки, отсутствие плода, наличие гомогенной мелкокистозной ткани, лютеиновые кисты.
- **2. Рентгенологический метод и КТ:** метастазы в легких; на **гистерограмме** – законтурное проникновение контрастного вещества в месте инвазии опухоли в миометрий при инвазивном пузырьном заносе.
- **3. Уровень ХГЧ** в сыворотке крови методом ИФА: удерживается высокий уровень ХГЧ после 12 недель (в норме во II триместре ХГЧ снижается до 5000 – 10000 мМЕ/мл).
- **4. Иммунохимический метод** – определение трофобластического бета-глобулина (ТБГ) в сыворотке крови (при ТББ его уровень 76-93%).
- **5. Лапароскопия:** прорастание матки пузырьным заносом, лютеиновые кисты.
- **6. Гистологическое исследование** соскоба из полости матки: обнаружение пузырьков в выделениях.



Простой пузырьный занос



Инвазивный пузырьный занос
(перфорация стенки матки)

ДИАГНОСТИКА ПУЗЫРНОГО ЗАНОСА



Полость матки при простом
пузырном заносе

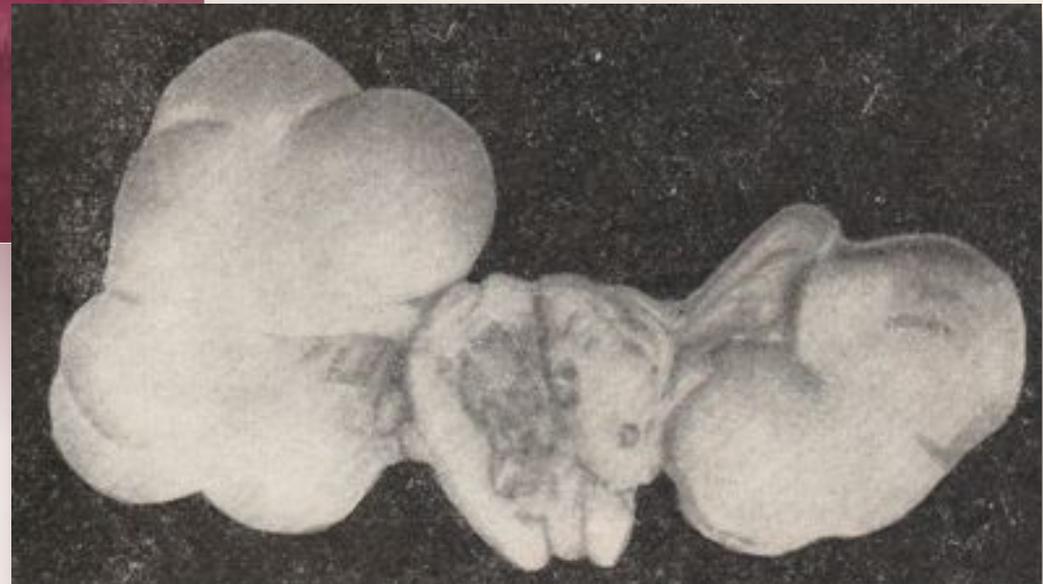


Макропрепарат и УЗ-сканирование при
пузырном заносе

Лютеиновые кисты при трофобластической болезни



Лапароскопия:
лютеиновые кисты
яичников



Двусторонние
лютеиновые кисты
яичников

ЛЕЧЕНИЕ ПУЗЫРНОГО ЗАНОСА – 2 этапа

I. УДАЛЕНИЕ ПУЗЫРНОГО ЗАНОСА. Методы:

- 1) выскабливание полости матки;
- 2) вакуум-эксхолеация;
- 3) пальцевое удаление с последующим выскабливанием;
- 4) родовозбуждение простагландинами при размерах матки более 20 недель беременности и исключении инвазивного пузырного заноса;
- 5) экстирпация матки без придатков при инвазивном пузырном заносе и профузном кровотечении.

Через 3 месяца после удаления пузырного заноса происходит обратное развитие лютеиновых кист, поэтому их не удаляют.

II. ХИМИОТЕРАПИЯ. Показания:

- титр ХГЧ растет или не снижается;
- инвазивный пузырный занос после оперативного лечения;
- обнаружение метастазов.

Препараты: дактиномицин, метотрексат.

НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПУЗЫРНОГО ЗАНОСА

Еженедельное определение ХГЧ до получения двух отрицательных результатов, затем ежемесячное определение ХГЧ в течение 2-х лет.

УЗИ органов малого таза каждые 2 недели до ремиссии, затем каждые 3 месяца в течение 1 года.

Рентгенография органов грудной клетки, если не происходит снижение титра ХГЧ.

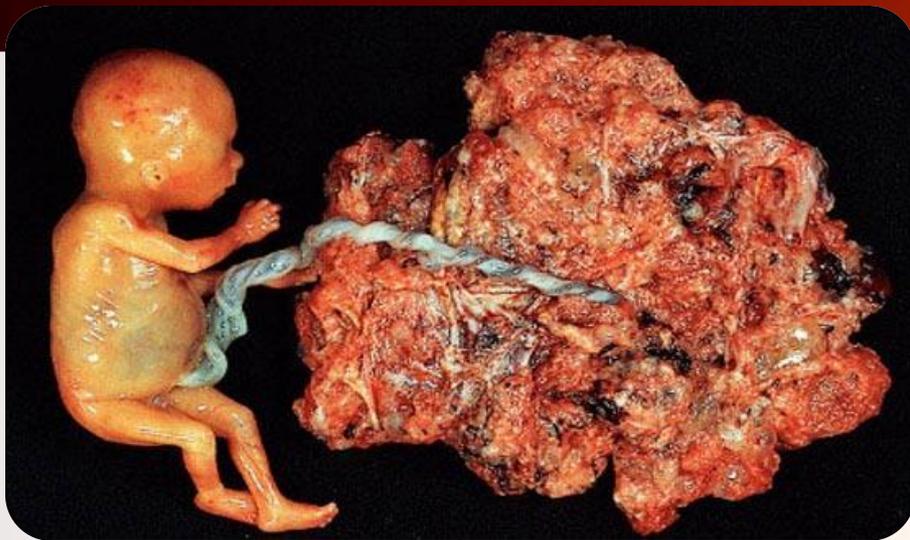
Контрацепция в течение 2-х лет. После химиотерапии беременность разрешается через 1-2 года (риск аномалий развития плода).

Прекращение кровянистых выделений;
Появление регулярных менструаций.

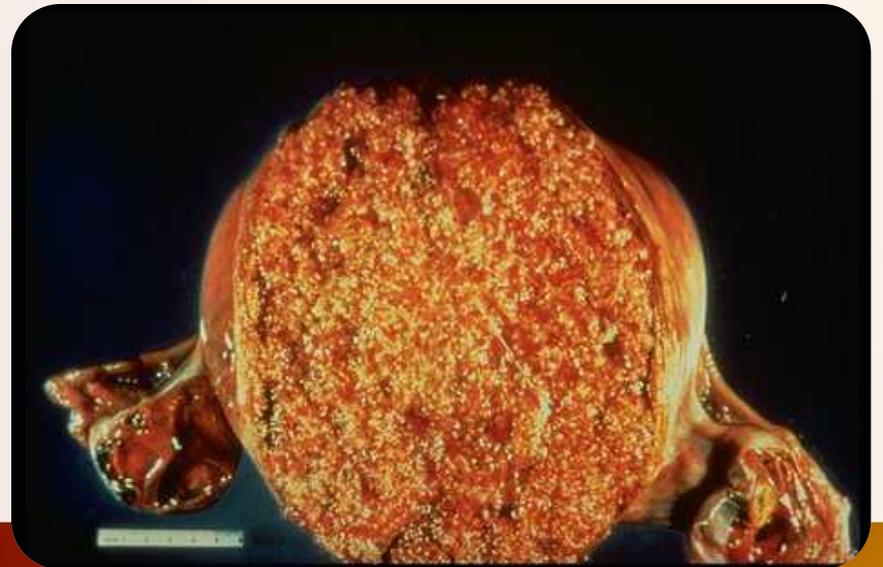
————— Прогностически
благоприятный признак

Непрекращающиеся кровянистые выделения;
Субинволюция матки;
Стабилизация или нарастание ХГЧ.

————— При злокачественном
течении пузырного
заноса

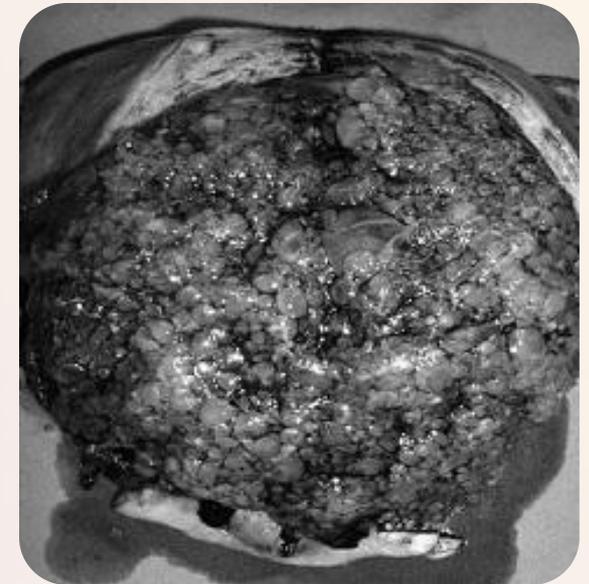
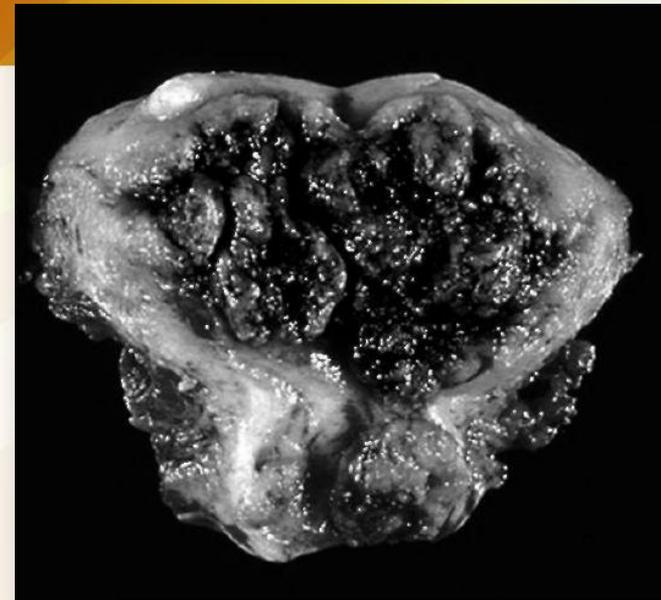


ХОРИОНКАРЦИНОМА



ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ ХОРИОНКАРЦИНОМА

- Злокачественная опухоль, чаще возникающая из элементов плодного яйца. Может развиваться из ворсин трофобласта (гестационная хорионкарцинома), депортированных током крови. Редко возникает из зародышевых клеток (тератоидная хорионкарцинома).
- Клетки материнского организма в развитии хорионкарциномы участия не принимают.
 - Развивается на фоне беременности или после пузырного заноса.



КЛИНИКА ХОРИОНКАРЦИНОМЫ

КЛАССИЧЕСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

(Зенгер, 1893 г.)

Профузные

маточные

кровотечения

Дихорадка

Прогрессирующ

ее увеличение

матки, ее

бугристость

Анемия

Одышка,

кашель

КЛИНИКА ХОРИОНКАРЦИНОМЫ

Маточное кровотечение:

- возникает сразу после опорожнения матки после пузырного заноса или после родов, аборта. Иногда при 1-ой менструации после родов.
- не поддается консервативным методам лечения и не прекращается после выскабливания полости матки;
- опухоль прорастает стенку матки (до перфорации), мочевого пузыря, в брюшную полость с развитием **клиники «острого живота»**;
- вследствие кровопотери и интоксикации организма продуктами распада развивается **анемия**;
- в результате гнилостного распада опухоли появляются серозные, а позднее **гнойные выделения из влагалища**.

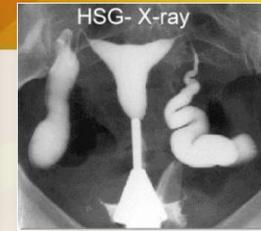
КЛИНИКА ХОРИОНКАРЦИНОМЫ

Тупые, повторяющиеся **боли внизу живота** и пояснице возникают при растяжении и разрушении матки, сдавлении нервного ствола, разрушении костной ткани опухолью (прогноз неблагоприятный, т.к. эти метастазы не поддаются лечению).

Тошнота и рвота обусловлены опухолевым поражением печени, ЖКТ или интоксикацией.

Лютеиновые кисты яичников бывают не всегда.

Одышка, кашель обусловлены метастазами в легких.



ДИАГНОСТИКА ХОРИОНКАРЦИНОМЫ

1. Анамнез.
2. Общий осмотр.
3. Гинекологическое исследование.
4. Определение уровня ХГЧ в крови.
5. Трофобластического бета-глобулин сыворотки.
6. Гистологическое исследование.
7. Гистеросальпингография.
8. Ангиография.
9. Рентгенография грудной клетки.
10. Ирригоскопия, колоноскопия.
11. Ультразвуковое исследование органов малого таза.
12. Лапароскопия.

ДИАГНОСТИКА ХОРИОНКАРЦИНОМЫ



1. Анамнез:

- повторные продолжительные маточные кровотечения, развивающиеся после пузырного заноса или аборта и носящие рецидивирующий характер.

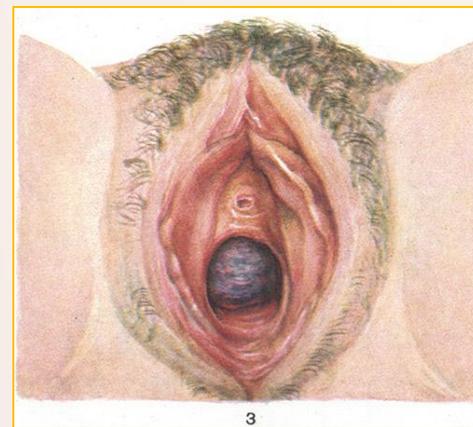
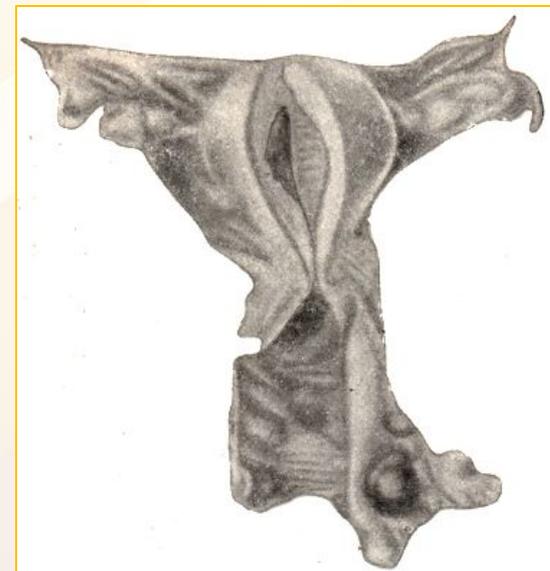
2. Общий осмотр:

- признаки анемии, кахексии (бледная или сероватая окраска кожных покровов, дефицит массы тела).

ДИАГНОСТИКА ХОРИОНКАРЦИНОМЫ

3. ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ:

- цианоз слизистой оболочки влагалища и шейки матки;
- очаги хорионкарциномы влагалища в виде темно-вишневых кровоточащих образований;
- матка увеличена, поверхность её бугристая, консистенция — неоднородная или мягковатая;
- определяется пульсация маточных сосудов;
- увеличение с обеих сторон придатков матки (лютеиновые кисты яичников)



Метастаз хорионэпителиомы в стенку влагалища

ДИАГНОСТИКА ХОРИОНКАРЦИНОМЫ

4. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ:

1. Определение уровня ХГЧ крови. Критерии:

- плато или увеличение концентрации ХГЧ после удаления пузырного заноса в 3-х исследованиях в течение 2 нед (1-й, 7-й, 14-й дни);
- повышение ХГЧ через 6 и более месяцев после удаления пузырного заноса или у пациенток с беременностью в анамнезе.

2. Определение в сыворотке трофобластического бета-глобулина как маркера трофобластических опухолей.

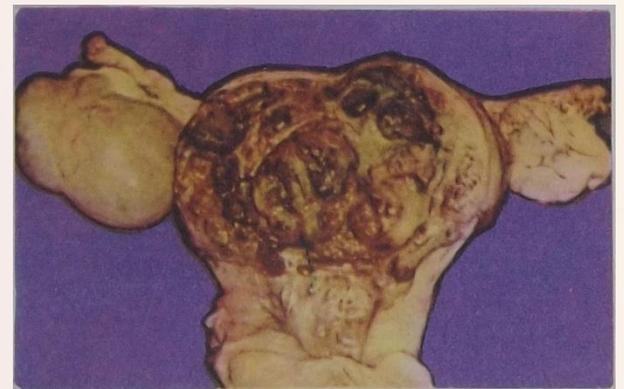
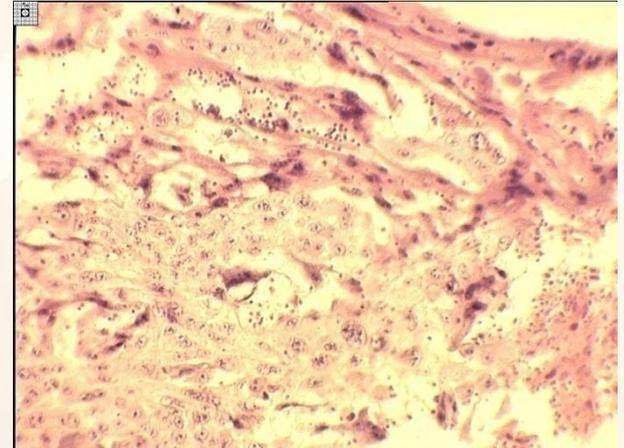
5. ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

1. Соскоб из полости матки.

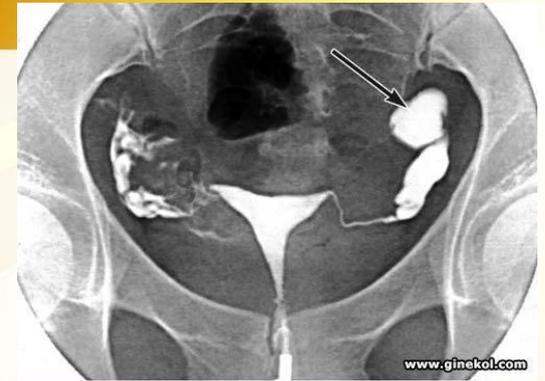
Особенности:

- трудность пат.анато-мического заключения;
- при интрамуральном расположении хорионкарциномы может не быть клеток трофобласта в соскобе.

2. Макропрепарат **матки** после оперативного лечения.



ДИАГНОСТИКА ХОРИОНКАРЦИНОМЫ



6. ГИСТЕРОСАЛЬПИНГОГРАФИЯ

Позволяет уточнить степень вовлечения эндометрия.
На гистерограмме:

- зазубренность контуров матки, дефекты наполнения;
- дефекты могут быть с четкими, либо смазанными контурами и ветвистыми очертаниями;
- результаты гистерографии достоверны лишь при локализации опухоли в пределах слизистой оболочки матки или в поверхностной части ее мышечного слоя.

7. АНГИОГРАФИЯ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ



Предусматривает рентгенографию органов малого таза после предварительного введения в бедренную артерию водного рентгенконтрастного вещества (урографин, верографин).

Выявляются изменения в существующих и вновь возникших патологических сосудах малого таза.

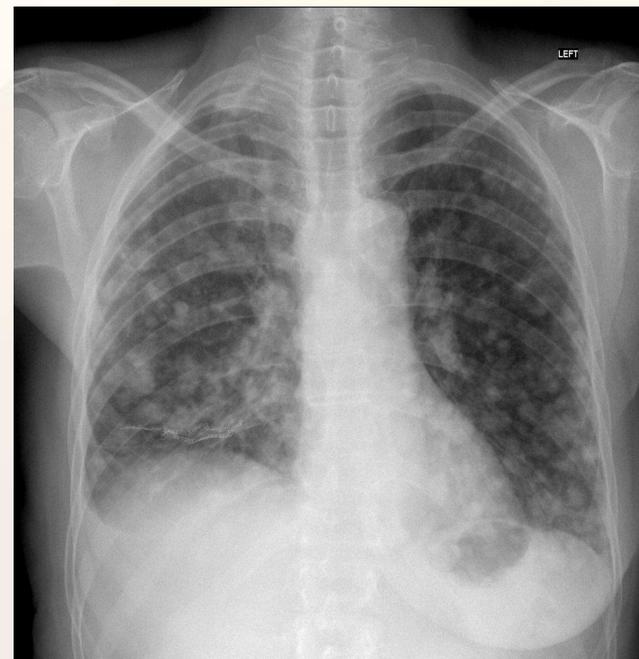
По ангиограмме определяют локализацию и величину распространения опухоли.

ДИАГНОСТИКА ХОРИОНКАРЦИНОМЫ

8. РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Проводится с целью диагностики метастазов, выбора метода лечения и контроля динамики лечения, определения прогноза.

Метастазы хорионкарциномы в легких: множественные округлые очаги шаровидной формы, располагающиеся преимущественно в периферических отделах. Как правило, двусторонние.



ДИАГНОСТИКА ХОРИОНКАРЦИНОМЫ

9. УЗИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Позволяет выявить лютеиновые кисты яичников, гомогенную мелкозернистую ткань в матке.



10. ЛАПАРОСКОПИЯ

Целесообразна в комплексной диагностике для уточнения стадии заболевания.



МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ХОРИОНКАРЦИНОМЫ

Хорионкарцинома характеризуется очень быстрым метастазированием преимущественно гематогенным путем.

- **В легкие:** одышка, кровохарканье, боли в грудной клетке, кашель.
- **Во влагалище** (нижняя треть и уретральный валик): нарушения мочеиспускания, легкое травмирование влагалища вызывает кровотечение.
- **В параметрий:** боли в животе или пояснице.
- **В маточные трубы, яичники и шейку матки** – очень редко.
- **В головной мозг** – головные боли, гемиплегии, потеря сознания, эпилептические припадки, смерть от кровоизлияния в мозг.

ЛЕЧЕНИЕ ХОРИОНКАРЦИНОМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Стадия	Методы лечения	% излеч-ти
I	Лечение начинают с <u>химиотерапии</u> , затем оперативное лечение (экстирпация матки – без придатков до 50 лет, старше 50 лет – с придатками).	92%
II	<u>Химиотерапия</u> – основной метод. При неэффективности – оперативное лечение. При разрыве матки опухолью вначале делают перевязку внутренней подвздошной артерии, затем экстирпацию матки.	84%
III	<u>Комбинированная химиотерапия</u> . При обильных маточных кровотечениях – экстирпация матки.	45%
IV	<u>Комбинированная химиотерапия</u> с короткими интервалами между курсами – не более 2-3 недель. Хирургическое лечение только по жизненным показаниям. Лучевая терапия метастазов во влагалище, легком, головном мозге.	

Монохимиотерапия показана при:

- небольшой опухоли матки;
- длительности заболевания не более 6 месяцев.

Комбинированная химиотерапия при:

- возникновении опухоли в период беременности;
- больших опухолях матки.

С оперативного лечения начинают при:

- угрозе разрыва или разрыве матки опухолью;
- размерах опухоли более 10-недельной беременности;
- у больных старше 60 лет.

НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ХОРИОНКАРЦИНОМЫ

1. Пациентку выписывают после **трех отрицательных проб на ХГЧ**, проведенных с интервалом в 1 неделю.
2. Определяют **титр ХГЧ**:
 - 1 раз в 2 недели первые 3 мес;
 - 1 раз/мес в течение года;
 - 1 раз в 6 мес в течение 4-5 лет.
3. **Рентгенография органов грудной клетки** раз в 3 месяца.
4. Оральная **контрацепция** в течение года, когда титры ХГЧ будут отрицательные.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!