

**П.С. Русакевич
Т.М. Литвинова**

*Профобластическая болезнь:
диагностический и лечебный
менеджмент*



МИНСК БЕЛМАПО 2016

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГУО «БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
(КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ)

УО «БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» (КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ)

П.С. Русакевич
Т.М. Литвинова

*Трoфобластическая болезнь:
диагностический и лечебный
менеджмент*

Учебно-методическое пособие

МИНСК БЕЛМАПО 2016

УДК 618.36–006.325+618.14-006.882] – 07-08 (075.9)

ББК 57.15 я 73

Р88

Рекомендовано УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования (ректор – д.м.н., профессор М.А. Герасименко), протокол №8 от10.2016 г. в качестве учебно-методического пособия

Авторы:

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО
П.С. Русакевич (тел. +375 29 66 77 073)

доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» **Т.М. Литвинова**

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории онкогинекологии хирургического отдела ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова МЗ Республики Беларусь» – **И.А. Косенко**

зав. кафедрой акушерства и гинекологии УО БГМУ, доктор медицинских наук, профессор – **Л.Ф. Мажейко**

Русакевич П.С., Литвинова Т.М.

Р 88 Трофобластическая болезнь: диагностический и лечебный менеджмент. – Минск: БелМАПО, 2016. – с.

ISBN

В пособии изложены дефиниции, эпидемиологические данные, факторы риска развития, этиология, патогенез, современные классификации, симптоматология, патоморфология и генетические особенности трофобластической болезни.

Освещены также вопросы диагностического и лечебного менеджмента, сведения по репродуктивной функции женщин, перенесших трофобластическую болезнь и планирующих в дальнейшем беременность.

Подробно представлен подбор контрацепции в прегравидарном периоде, особенности ведения последующей беременности и родов после лечения трофобластической болезни цитостатиками. Систематизированы и описаны врачебные ошибки, допускаемые на разных этапах диагностики и лечения гестационной трофобластической неоплазии.

Предназначено для слушателей курсов повышения квалификации и переподготовки, акушеров-гинекологов разных уровней, онкологов-гинекологов, субординаторов высших медицинских учебных заведений, интернов.

УДК 618.36–006.325+618.14-006.882] – 07-08 (075.9)

ББК 57.15 я 73

ISBN

© П. С. Русакевич, Т.М. Литвинова, 2016

© Оформление «БелМАПО», 2016

Содержание

Сокращения	5
Глава 1. Диагностический менеджмент трофобластической болезни	6
1.1. Актуальность проблемы.....	6
1.2. Дефиниции.....	7
1.3. Эпидемиология и частота.....	10
1.4. Факторы риска развития трофобластической болезни.....	13
1.5. Этиология и патогенез.....	14
1.6. Классификация.....	17
1.6.1. Клиническая классификация.....	17
1.6.2. Международная классификации болезней (МКБ-10).....	19
1.6.3. Морфологическая классификация ТБ ВОЗ с дополнением Европейского общества лечения ТБ.....	19
1.6.4. Классификация трофобластической неоплазии по стадиям FIGO.....	20
1.7. Клиника и патологическая анатомия отдельных форм трофобластической опухоли.....	25
1.7.1. Клинические особенности отдельных форм трофобластической болезни.....	29
1.8. Патологическая анатомия и генетические особенности.....	31
1.8.1. Пузырный занос (Hydatidiform mole, 9100/0).....	31
1.8.2. Хориокарцинома (Choriocarcinoma, 9100/3).....	38
1.8.3. Трофобластическая опухоль плацентарной площадки, или ложа (Placental site trofoblastic tumor, PSTT, 9104/1).....	43
1.8.4. Эпителиоидная трофобластическая опухоль (Epithelioid trophoblastic tumor, ETT, 9105/3).....	45
1.8.5. Усиленная реакция плацентарной площадки (Exaggerated placental site reaction).....	46
1.8.6. Узелок плацентарной площадки (Placental site nodule).....	46
1.8.7. Аномальные ворсинчатые поражения, не связанные с пузырным заносом (Abnormal nonmolar villous lesions).....	47
1.8.8. Метастазирование трофобластических опухолей.....	47
1.9. Диагностика трофобластической болезни.....	48
1.9.1. План первичного обследования пациенток	48

1.9.2. Клиническое исследование.....	50
1.9.3. Ультрасонография.....	52
1.9.4. Рентгенологические методы.....	61
1.9.5. Магнитно-резонансная томография	65
1.9.6. Определение гормонального статуса.....	66
1.9.7. Морфологическое исследование.....	69
1.10. Исходы и лечебный менеджмент при гестационной трофобластической болезни.....	77
Глава 2. Лечебный менеджмент при трофобластической болезни.....	80
2.1. Частные вопросы проведения лечебного менеджмента при трофобластической болезни (опухолях).....	80
2.1.1. Планирование противоопухолевой терапии и место ее проведения.....	80
2.1.2. Общие принципы проведения диагностического, лечебного и профилактического менеджмента трофобластической болезни.....	81
2.1.3. Методы терапии.....	88
2.1.4. Определение излеченности и рецидивы. Прогноз.....	99
Глава 3. Репродуктивная функция пациенток, перенесших трофобластическую болезнь. Ведение беременности и родов.....	101
3.1. Мотивация реализации репродуктивной функции у пролеченных пациенток с трофобластической болезнью и определение возможностей гестации.....	101
3.2. Контрацепция пролеченных пациенток.....	103
3.3. Ведение беременности и родов у женщин, перенесших трофобластическую болезнь.....	120
Глава 4. Ошибки диагностики и лечения трофобластической болезни.....	123
Литература.....	129

СОКРАЩЕНИЯ

ТБ – трофобластическая болезнь

ТО – трофобластическая опухоль

ЗТО – злокачественная трофобластическая опухоль

ГТН – гестационная трофобластическая неоплазия

ПЗ – пузырьный занос

ЧПЗ – частичный пузырьный занос

ППЗ – полный пузырьный занос

ИПЗ – инвазивный пузырьный занос

ТОПЛ – трофобластическая опухоль плацентарного ложа

ЭТО – эпителиоидная трофобластическая опухоль

β -ХГ – β -хорионический гонадотропин

ПЛ – плацентарный лактоген

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ПХТ – полихимиотерапия

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

Глава 1

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МЕНЕДЖМЕНТ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

1.1. Актуальность проблемы

Основным контингентом, страдающим трофобластической болезнью, ее доброкачественными и злокачественными формами, являются *молодые женщины* в период наибольшей социальной и максимальной репродуктивной активности. Поэтому становится понятной очевидность и актуальность проблемы, как в аспекте высокого излечения пациенток от рассматриваемой патологии, так и сохранения в дальнейшем у них репродуктивной функции [4, 7, 9, 36, 55].

Общеизвестно, что злокачественная трофобластическая опухоль (хориокарцинома, как ее наиболее частый злокачественный вариант) имеет агрессивный характер [31, 35]. Основным методом ее лечения служит полихимиотерапия, которая способна оказывать неблагоприятное влияние на репродуктивный потенциал женщины. Вместе с тем, современные цитостатики позволяют не только полностью излечить большинство больных, но и не удалять матку. Это возможно даже при наличии метастазов в отдаленные органы, что имеет существенное значение. У многих пациенток появляется возможность сохранить в дальнейшем детородную функцию, что имеет *медико-социальную значимость* [28, 68].

На этапах, когда у женщин, перенесших ТБ, наступает желанная беременность, в зависимости от формы опухоли совместно с онкологом акушер-гинеколог, направляет все свои усилия на оптимизацию клинического течения беременности, родов, послеродового периода, чтобы пациентка получила желанного живого ребенка. Более того, совместное с онкологом дальнейшее наблюдение, позволяет исключить у женщины наличие рецидива или метастазов злокачественной опухоли [27, 50, 100].

В результате оказывается, что проблему эффективного лечения ТБ можно отнести к *междисциплинарной*, которая одинаково волнует как онколога-гинеколога, так и акушера-гинеколога. Последний непосредственно принимает участие на первом этапе в диагностике и лечении отдельных форм ТБ, таких как пузырный занос. Онколог осуществляет специальную терапию цитостатиками, старается добиться оптимального результата с целью длительного сохранения

жизни женщины, оставления ей детородного органа и получения шанса в будущем стать матерью. Акушер-гинеколог женской консультации после излечения опухолевого процесса непосредственно осуществляет наблюдение и проводит реабилитацию детородной функции женщин, желающих иметь ребенка.

Женщины, перенесшие доброкачественные и злокачественные формы трофобластической болезни, могут стать счастливыми матерями при условии «двойной диспансеризации», включающей наблюдение и ведение последующей беременности акушером-гинекологом

1.2. Дефиниции

Приступая к рассмотрению актуальной темы, прежде всего, практикующему гинекологу, онкологу, а также начинающему интернисту и студенту старших курсов медицинских ВУЗов, следуют четко усвоить, что же необходимо понимать под термином «трофобластические опухоли или болезни» [8, 10, 48, 52].

Во-первых, эти дефиниции относятся к общему термину для обозначения наличия у беременных различных взаимосвязанных патологических процессов, *происходящих в производных трофобласта (цито-, промежуточного, синцитиотрофобласта)* [13]. Известный американский клиницист-патолог С.Р. Срум из отдела женской и перинатальной патологии Гарвардского медицинского университета США, написавший капитальное руководство по диагностике гинекологической и акушерской патологии, определил *«гестационную трофобластическую болезнь» как спектр аномальных гестаций и опухолей, которые связаны с беременностью и являются результатом изменений ворсинчатого (villous tissue) или промежуточного (intermediate, or extra-villous trophoblast) трофобласта т.е. любой его части* [41].

В руководстве «Клиническая онкология» издано под редакцией ведущих специалистов США Ф.Дж.Дисаи и У.Т.Крисмана написано, что ТБ представляют собой ряд опухолевых заболеваний, возникающих из плаценты [10].

Гестационная трофобластическая болезнь *традиционно* включает в себя следующие наиболее часто встречаемые ее формы:

- пузырьный занос (Hydatidiform mole, 9100/0) – составляет 80%:
 - частичный занос (Partial mole, 9/103/0) – 25%;

- полный занос (Complete mole, 9100/0) – 55% всех случаев ТБ и включает:
 - инвазивный (деструирующий) пузырный занос (Invasive mole, 9100/1) – 15% случаев;
 - хориокарцинома (Choriocarcinoma, 9100/3) – 5% случаев соответственно [11, 41, 73].

В единичных случаях встречаются другие доброкачественные и злокачественные формы трофобластической болезни:

- эктопический (Ectopic-) и метапластический (Metaplastic-) пузырный занос (mole);
- трофобластическая опухоль плацентарной площадки (Placental site trophoblastic tumor, PSTT, 9104/1);
- эпителиоидная трофобластическая опухоль (Epithelioid trophoblastic tumor, ETT, 9105/3);
- узелок плацентарной площадки (Placental site nodule);
- аномальные ворсинчатые поражения, не связанные с пузырным заносом (Abnormal nonmolar villous lesions) [8, 65, 80, 96].

Во-вторых, четко установлено, что «трофобластическая болезнь» *всегда связана с беременностью. Именно поэтому ее еще именуют «гестационной трофобластической болезнью»,* или Gestational trophoblastic disease либо по-другому – *«трофобластическими опухолями беременности».* При этом первичной локализацией почти всегда является матка (эндометрий, миометрий, плацентарное ложе) с возможным выходом опухолевого процесса за ее пределы (влагалище, цервикс, яичники, маточные трубы, брюшина малого таза) [9, 41, 80]. В соответствии с предложениями научной группы ВОЗ «трофобластическая болезнь» должна быть переименована в «трофобластические болезни беременности». Из их числа исключен термин «синцитиальный эндометрит» – условное понятие, относящееся к изменениям в эндо- и миометрии в результате инвазии клеточными элементами трофобласта в зоне имплантации яйца (<http://meduniver.com/Medical/gistologia/314.html> MedUniver).

В-третьих, согласно одной из первых классификаций Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO, 2000) термин «гестационная трофобластическая болезнь», или по-другому «трофобластические опухоли/неоплазии» объединяет два различных биологических процесса:

1) *персистенцию в организме матери трофобластических клеток по окончании беременности*, что наиболее часто встречается после перенесенного частичного или полного пузырного заноса [11, 41];

2) *трофобластическую малигнизацию* (инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль), которая ассоциируется с *любой нормальной или патологической беременностью так или иначе закончившейся* [42, 64, 92].

Широко используемый термин «трофобластические опухоли» является общим для обозначения всего спектра, пролиферативных аномалий трофобласта, связанных с перенесенной или настоящей беременностью.

«Трофобластические опухоли» – это группа предраковых и злокачественных гормонопродуцирующих новообразований, возникающих в результате соответствующей *трансформации тканей трофобласта*, обусловленных генетическими и другими нарушениями, которые произошли у женщин во время беременности или после любого варианта ее окончания

В-четвертых, не следует забывать, что злокачественная трансформация трофобласта может встречаться *как во время гестации* (из элементов плаценты), так и *после ее завершения*, при наличии в матке остатков трофобласта. Так, после окончания беременности, родов и перенесенных абортс гестационные трофобластические неоплазии могут развиваться в 25%, а после пузырного заноса, способного инициировать данную патологию – в 50% случаев [11, 21, 45].

Суммируя все вышесказанное можно сделать следующие выводы.

- **Все формы трофобластической болезни являются результатом *различных нарушений во время беременности* и поэтому чаще диагностируются акушерами-гинекологами**
- **Доброкачественные формы ТБ и случайно обнаруженные злокачественные поражения также выявляются врачами акушерами-гинекологами**
- **«Злокачественные трофобластические опухоли», возникшие во время беременности, после родов, абортс, эктопической беременности, но чаще после пузырного заноса, обнаруживаются в основном акушерами-гинекологами и передаются для специального лечения онкологам**

- После завершения специального лечения последующее ведение и наблюдение за пациенткой проводят два врача: акушер-гинеколог (реабилитация репродуктивной функции) и онколог (профилактика, своевременное выявление рецидивов и метастазов заболевания и последующей их терапии)
- Трофобластическая болезнь – междисциплинарная проблема

1.3. Эпидемиология и частота

Первое описание одной из форм трофобластической болезни (пузырный занос) было дано Гиппократом за 400 лет до рождения Христа под названием «водянка матки», что свидетельствует о существовании этой опухоли еще в глубокой древности. В XIII веке каждую ворсину пузырного заноса воспринимали, как отдельный плод. Термин «пузырный занос» ввел в 1700 годы William Stelle и только с XIX века ученые стали более детально изучать это заболевание, а в XX было обнаружено в моче больных ТБ высокое содержание уровня хориотического гонадотропина. В России впервые эту опухоль описал под термином децидуома Р.Ф. Снегирев. Большинство ученых считало, что заболевание относится к группе сарком и только в 1895 г. Marchand установил, что опухоль происходит из элементов плодного яйца.

Данные по эпидемиологическим показателям ТБ имеются только в отдельных странах. При этом заболеваемость во многих из них рассчитывается на число беременных женщин. Так, в странах Европы ТБ наблюдается в 0,6-1,1 случаев на 1000 беременностей, а в США – один на 1200 беременностей, в странах Азии и Латинской Америки – один на 200 беременностей, в Японии – два случая на 1000 беременностей [20-21, 33, 38, 51, 62, 91, 93].

По сводным данным литературы, трофобластические опухоли в целом составляют 2-6% от всей совокупности доброкачественных и злокачественных новообразований женских половых органов и встречаются в 0,6–2 случаях на 1000 беременностей. А соответствующие злокачественные поражения диагностируются преимущественно в репродуктивном возрасте, составляя 1–2,5% от всех злокачественных новообразований женских половых органов [6, 35, 75].

Трофобластическая болезнь в гинекологии также относительно не частая патология и встречается в 1-2,5% случаев. По данным ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН от всех онкогинекологических опухолей она составляет не более 1% [24]. Так, на 1000 родов, отмечается 1 наблюдение пузырного заноса,

а на 100 000 родов или абортот приходится 2 случая хориокарциномы. Частичный пузырный занос диагностируется у 3 женщин на 1000 гестаций, а полный – от одного до трех случаев на то же количество беременностей. Хориокарцинома встречается реже пузырного заноса, составляя всего один случай на 20 000 беременных, на 160 000 нормальных родов, на 15 380 медицинских абортот, на 5 380 эктопических беременностей и на 40 пузырных заносов [14].

По более старым данным Т.М. Григоровой из того же Научного Центра, пузырный занос, инвазивный (деструктивный) пузырный занос и хориокарцинома выявляются соответственно в 4,8-44% случаев в структуре трофобластических опухолей в целом [6]. Данное заболевание бывает больше *уделом женщин молодого репродуктивного возраста*, который варьирует от 21 до 50 лет и составляет в среднем 27 лет. Пузырный занос чаще поражает женщин в возрасте 20-29 лет, а хориокарцинома – в 25-30 лет. Для инвазивной формы пузырного заноса основной пик заболевания приходится на 40-49 лет.

По данным Белорусского канцер-регистрота за последние 5 лет (2011-2015), абсолютное число заболевших хориокарциномой (ХК) составило 29 женщин. Из них, в Брестской области диагностировано 2 случая, Витебской – 4, Гомельской – 6, Гродненской – 5, Минской – 9, Могилевской области – 1, г. Минске – 2. Максимальное количество женщин с трофобластической болезнью было выявлено в 2013 г. (8 человек) и в 2015 г. (6 женщин). В 2011, 2012 и 2014 годах хориокарцинома была обнаружена у 5 человек [25].

Возраст белорусских женщин, имеющих хориокарциному, варьирует от 19 до 54 лет, составляя в среднем 38 [25]. Основная масса заболевших (75,9%) приходится на относительно молодой возраст. В возрасте 20-29 лет заболевание встречается в 31,0% случаев. Вместе с тем, у 20,7% пациенток диагноз трофобластической опухоли был установлен в возрасте естественной постменопаузы (50-54 года).

Грубый интенсивный показатель заболеваемости варьирует в РБ от 0,06 ‰ до 0,11 ‰, достигая в 2013 году для возраста 25-29 лет 0,38 ‰ (рис. 1).

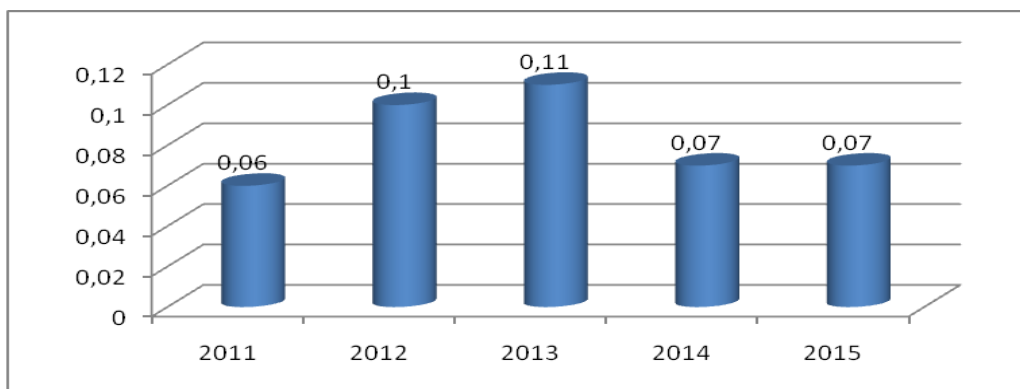


Рисунок 1 – Заболеваемость хориокарциномой в Республике Беларусь

Грубый интенсивный показатель заболеваемости в стране за последние пять лет в различных возрастных группах женщин отличался вариабельностью. Он составлял в возрасте 20-24 года от 0,15 ‰ до 0,29 ‰; 25-29 лет – от 0,13 ‰ до 0,38 ‰; 30-34 лет от 0,13 ‰ до 0,28 ‰; 35-39 лет – 0,15 ‰; 40-44 года от 0,15 ‰ до 0,3 ‰; 45-43 лет от 0,15 ‰ до ,16 ‰; 50-54 лет от 0,13 ‰ до 0,27 ‰.

В относительно более ранний период времени (2001-2004 гг.) в ГУ РНПЦ онкологии и медицинской радиологии МЗ РБ различные формы трофобластической болезни были выявлены у 24 пациенток в возрасте от 16 до 52 лет. Средний возраст пациенток составил 34 года.

В этом периоде инвазивному пузырьному заносу и хориокарциноме предшествовали следующие ситуации [4]:

- искусственное прерывание беременности (7–29,2%);
- самопроизвольный выкидыш (2–8,3%);
- эвакуация пузырьного заноса (10–41%);
- нормальные роды (1–4,1%).

Пациентки были подвергнуты комплексному обследованию. Диагностический юретаж слизистой полости матки и иммуноферментное исследование (определение показателя β-хорионического гонадотропина в сыворотке крови) выполнено всем пациенткам, ангиография применена у 14 (58%), компьютерная томография – 2 (8,3%), тазовая ангиография – 2 (8,3%), рентгенография органов грудной клетки – 24 (100%), сонография – 24 (100%) женщинам.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили трансабдоминальным и трансвагинальным датчиками частотой 3,5 и 5,0 Мгц соответственно, в В – режиме и режиме цветового доплеровского картирования. Уточняли

локализацию, размеры, структуру опухолевого узла, наличие признаков инвазии его в миометрий, особенности сосудистого русла матки.

В результате исследования оказалось, что опухоль чаще локализовалась в теле матки в месте обычной нормальной имплантации плодного яйца, реже – в области патологической его имплантации (маточная труба, яичник, брюшная полость). Морфологическое подтверждение диагноза трофобластической болезни до начала специального лечения получено у 19 (79,1%) пациенток. Пузырный занос верифицирован у 4 (16,6%), пузырный занос с пролиферацией и анаплазией хорионального эпителия – 5 (20,8%), хориокарцинома – 10 (41,6%) пациенток. В 5 (20,8%) случаях наличие трофобластической опухоли установлено только на основании клинической картины, результатов комплексного обследования, включая сонографию. Неоднократные диагностические выскабливания слизистой полости матки у этих пациенток не позволили верифицировать наличие болезни.

Смертность от ТБ (грубый интенсивный показатель) в Беларуси за последние 5 лет составила 0 ‰, хотя до этого ежегодно умирало от 1 до 3 пациенток. За этот же период кумулятивный показатель скорректированной выживаемости был равен 95,7±4,3%. В Беларуси на конец 2015 года на диспансерном учете состоит 190 женщин, пролеченных по поводу ТБ, из них более 164 пациенток наблюдаются уже 5 лет [15, 25].

1.4. Факторы риска развития трофобластической болезни

Понятие о факторах риска применительно к проблеме ТБ неоднозначно [41]. В данной ситуации следует рассматривать несколько категорий, к которым относятся следующие [98]:

➤ **Возраст женщин.** У пациенток старше 40 лет риск развития заболевания в 5 раз выше, чем в возрасте от 21 до 35 лет. Имеется лишь небольшое увеличение риска ТБ для женщин моложе 20 лет [66].

➤ **Проживание женщин на эндемичной по трофобластической болезни территории.** К ним относятся страны Юго-Восточной Азии и острова Тихого океана. В Корее и Китае ПЗ диагностируется в 10-20 раз чаще, а хориокарцинома – в 40-50 раз, чем в других странах.

➤ **Акушерский анамнез.** Для ТБ типично наличие в анамнезе ранних спонтанных абортов в сроке до 12 недель.

➤ **Паритет.** Вероятность заболевания выше у повторнобеременных, чем у первобеременных.

➤ **Особенности преморбида.** Риск развития инвазивного пузырного заноса выше после удаленного полного пузырного заноса, а хориокарциномы примерно в 1000 раз выше после ПЗ, чем после нормальной беременности.

➤ **Женщины, со второй группой крови, и те, у которых мужья имеют первую группу крови, относятся к категории повышенного риска.**

➤ **Процесс метастазирования.** Зависит от длительности латентного периода и симптомов заболевания: чем больше латентный период и дольше существуют симптомы ТБ, тем выше вероятность возникновения метастазов [32].

С.Р. Crum et al. считают, что риск факторов для гестационной трофобластической болезни должен включать ряд как эпидемиологических, так и генетических параметров (табл. 1).

Таблица 1

Риск факторов развития трофобластической неоплазии [41]

Фактор	Определитель	Относительный риск
1	2	3
Материнский возраст, лет	< 20 > 40	1,5 5,2
Предшествующий спонтанный аборт	1,9-3,3	
Паритет	> 1	0,4
Витамин А	Потребление > медианы	0,6
Уровень		
Источник для сравнения	Индонезия	1:85
	Япония	1:522
	Швеция	1:1560
	США	1:1724
Социально-экономический статус	Филлипины (богатые)	1:2000
	Филлипины (бедные)	1:200
Предшествующий ПЗ беременность	1	1:100
	> 1	1:6 – 1:4
Тенденция		
Курение	Более 15 сигарет в день	Увеличение
Инфертильность	–	Увеличение
Тека-лютеиновые кисты	> 6 см по УЗИ	ГТБ в последующем развивается до 50%

Установлено также, что каждая стадия трофобластической болезни имеет свои факторы риска [38, 41, 67, 79].

1.5. Этиология и патогенез

До сих пор остается неясным, являются ли пузырный занос, инвазивный пузырный занос и хориокарцинома едиными в этиопатогенетическом отношении. Известно, что в развитии полного и частичного пузырного заносов *ключевую роль играет нарушение оплодотворения с формированием аномального кариотипа*, нередко возникающего в связи с *исходной хромосомной недостаточностью яйцеклетки* [1, 37, 40, 59, 67, 81, 91].

Аномалии кариотипа при пузырном заносе проявляются в виде:

- триплоидии;
- тетраплоидии;
- трисомии ряда хромосом;
- иной генетической патологии [67, 81, 83, 90].

Поэтому ПЗ *лишь с определенными ограничениями* можно рассматривать как доброкачественный опухолевый процесс. Однако известно, что наличие этого заболевания в анамнезе значительно увеличивает вероятность возникновения в последующем такой злокачественной опухоли, как хориокарцинома. Различия между разными формами истинного пузырного заноса (обычный ПЗ и его инвазивная форма) менее существенны и *основываются* главным образом на **гистологических критериях** и симптомах отсутствия или наличия признаков *инвазии трофобласта в миометрий* [11, 59, 65, 80, 84, 86].

Между тем длительное сохранение продукции β -ХГ в сыворотке крови после удаления пузырного заноса из полости матки в сроках 8-10, иногда 14-16 нед. свидетельствует о том, что при отсутствии морфологических критериев злокачественности нередко заболевание, которое первоначально во многих случаях расценивалось как истинный ПЗ, приобретает свойства характерные для хориокарциномы [56, 98]. Некоторые исследователи считают, что в этих случаях имеет место одновременное самостоятельное развитие как пузырного заноса, так и хориокарциномы, просто последняя, своевременно не была диагностирована. Однако нельзя исключить в интенсивно пролиферирующей ткани трофобласта при пузырном заносе злокачественную трансформацию [11, 41, 44, 80, 89].

<p>Таким образом, все «трофобластические опухоли» в этиопатогенетическом отношении более правильно рассматривать как единый процесс [44, 76, 94]</p>

Теория вирусной трансформации трофобласта. Придает ведущее значение вирусной этиологии, особенно во время эпидемий гриппа. Быстрое развитие хориокарциномы едва ли не на стадии зиготы может явиться результатом мутации. Патологически измененная яйцеклетка обуславливает смерть эмбриона и пролиферацию плазматических клеток и клеток Лангханса.

Иммунологическая теория. Известно, что гормоны беременности, такие как хорионический гонадотропин, прогестерон, эстрогены обладают иммунодепрессивным действием. Соответственно при гестации наблюдаются атрофия вилочковой железы, гипоплазия зародышевых центров в лимфатических узлах, снижение количества циркулирующих лимфоцитов в периферической крови, уменьшение напряженности клеточного иммунитета и реакции бласттрансформации.

Одновременно во время беременности возникает *метаболическое предрасположение к развитию опухолей*. Оно связано с повышенной продукцией пролактина и кортизола, необходимых для обеспечения энергетического обмена матери и плода, что создает состояние иммунодепрессии и способствует развитию злокачественного процесса.

Плодное яйцо и плод рассматриваются как трансплантаты по отношению к матери. К этим антигенам в организме женщины возникает иммунный ответ и в случае преобладания иммунологической реакции по отношению к пролиферации трофобластических элементов гестация заканчивается выкидышем. Если реакция, вызываемая антигенами плода слабее, чем пролиферативные изменения трофобласта, то иммунологического прерывания неразвивающейся беременности не происходит, а развивается пузырный занос [34].

Ферментативная теория. Основывается на повышении уровня гиалуронидазы, разрушающей сосудистую стенку. При пузырном заносе ее содержание в 7,2 раза выше, а при хорионкарциноме – в 15,6 раза по сравнению с нормальным уровнем.

Теория дефицита белка. Недостаток белка приводит к дефициту генов в хромосомах оплодотворенного яйца.

В настоящее время выделяют 3 пути развития ГТБ.

1. Андрогенный путь, состоящий из моноспермического и биспермического (рис. 2).

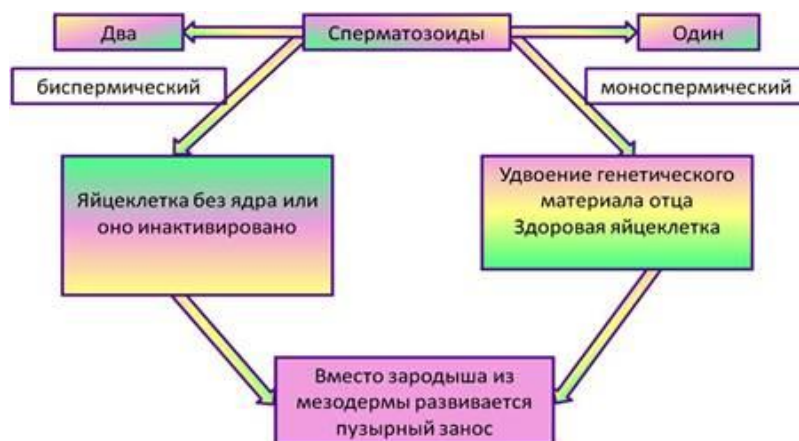


Рисунок 2 – Схема андрогенного пути развития трофобластических неоплазий

Существует мнение, что частичный пузырный занос, развивающийся по андрогенному пути, является результатом полиспермии, когда два сперматозоида оплодотворяют одну яйцеклетку, не имеющую ядра (биспермический) (рис. 3).

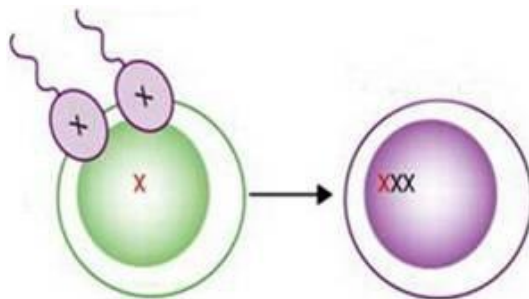


Рисунок 3 – Оплодотворение яйцеклетки двумя сперматозоидами

В других случаях один сперматозоид, содержащий удвоенный по какой-то причине генетический материал внедряется уже в здоровую яйцеклетку (моноспермический).

2. Биродительский путь. При этом у матери не происходит нормализации статуса метилирования импринтированных генов.

3. Мозаичный путь. Представляет сочетание двух путей развития трофобластической болезни: андрогенного и биродительского [48, 81].

1.6. Классификация

В хронологическом порядке появления классификационных схем трофобластической болезни при изложении диагностического, лечебного, прогностического и профилактического менеджмента заболевания наиболее общепризнаны следующие ее варианты [8, 11, 41, 55, 64, 69].

- Подразделение трофобластической болезни по клиническому течению [36]
- Международная классификация болезней (МКБ-10) [65, 96]

- Международная классификация по стадиям FIGO [64, 89]
- Международная классификация онкологических заболеваний, применительно к трофобластической болезни [65, 89, 96]
- Современные критерии ВОЗ и FIGO диагноза «трофобластических неоплазий» [64-65, 96]
- Объединенная классификация трофобластической болезни FIGO и системы ТМ для определения стадии болезни и прогностических факторов, необходимых для выявления резистентности злокачественной опухоли к цитостатикам [9-10, 65, 69]
- Морфологическая классификация болезни ВОЗ с дополнениями Европейского общества лечения ТБ [11, 65]
- Морфологическая классификация гестационной трофобластической болезни ВОЗ [11-12, 65]
- Группировка гестационной трофобластической болезни по стадиям в зависимости от прогностического индекса [3, 12, 64-65].

1.6.1. Клиническая классификация

Она основана на особенностях клинического течения болезни.

По предложению Европейского общества лечения ТБ в 2013 году были выделены и детализированы следующие формы трофобластической болезни:

- предраковые заболевания;
- простой пузырный занос – частичный и полный;
- злокачественные формы трофобластической болезни:
 - инвазивный пузырный занос;
 - хориокарцинома;
 - трофобластическая опухоль плацентарного ложа или площадки;
 - эпителиоидная трофобластическая опухоль [65, 96] (рис. 4).



Рисунок 4 – Формы трофобластической болезни [41, 80, 89, 96]

Вместе с тем, в клинической практике ранее и теперь трофобластическую болезнь подразделяли на *доброкачественную и злокачественную формы*. Такое подразделение является относительным и условным, ибо при определении степени злокачественности специалисты используют разные критерии.

Пузырный занос без признаков атипии и пролиферации трофобласта считается простым и относится к *доброкачественной форме* трофобластической болезни, но входит по современным данным в группу предраковых заболеваний. Деструирующий пузырный занос в последнее время стали называть «*инвазивным* пузырным заносом» и его, по-прежнему, в отдельных руководствах рассматривают в группе пузырных заносов, т.е. относят к доброкачественным формам. Тем не менее, его следует считать, согласно литературным источникам 2013 г., *злокачественной опухолью*, так как он вызывает разрушение тканей и дает метастазы в разные органы в 45% случаев [6]. По сводным отечественным и зарубежным данным, опирающимся на сведения гистологического пересмотра препаратов в высококвалифицированных центрах, в структуре трофобластических опухолей в последние годы на долю простого пузырного заноса (полного, частичного), (деструирующего) инвазивного и хориокарциномы соответственно приходится 40%, 8%, 44% поражений [6, 44].

В клинической практике наиболее часто встречаются две формы простого пузырного заноса, которые в 2013 году в руководстве ESMO включены в группу предраковых заболеваний трофобласта (рис. 5).

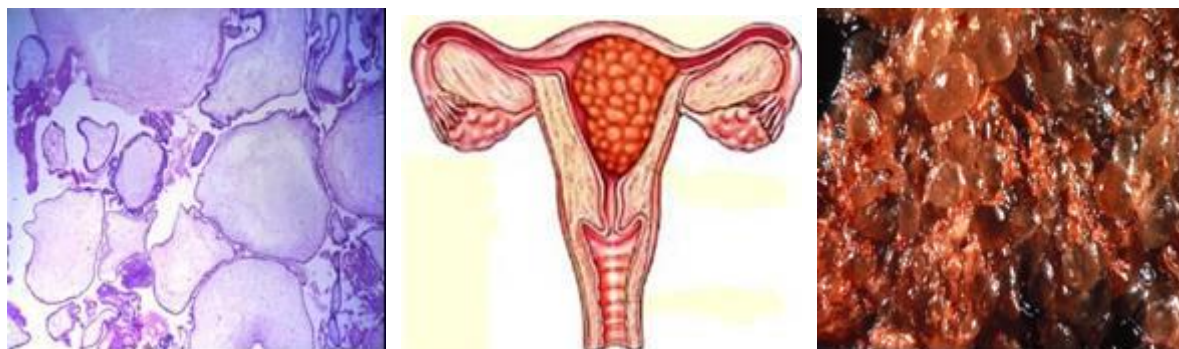


Рисунок 5 – Простой пузырный занос

1.6.2. Международная классификации болезней (МКБ-10)

Она включает в себя следующие поражения трофобласта:

C58 Злокачественное новообразование плаценты

D39.2 Доброкачественные изменения плаценты

O01 Пузырный занос

1.6.3. Морфологическая классификация ТБ ВОЗ с дополнением Европейского общества лечения

ТБ Международная гистологическая классификация злокачественных и пограничных форм трофобластических опухолей обозначает пузырьный занос как *«гидатидиформную молярную дегенерацию»* (Hydatidiform mole) инвазивного и неинвазивного характера. В соответствии с гистологическим типом и морфологическим кодом (1 – пограничная опухоль или тумор с непредсказуемым течением; 3 – злокачественная опухоль) были выделены:

- хориокарцинома – 9100/3
- инвазивная гидатидиформная дегенерация (инвазивный пузырьный занос) – 9100/1;
- трофобластическая опухоль плацентарного ложа (Placental site trofoblastic tumor, PSTT) – 9104/1.

В дальнейшем (1991, Сингапур) на конгрессе FIGO впервые были внесены значительные изменения в стадирование трофобластической болезни. К имеющимся критериям были добавлены еще два прогностических фактора:

- 1) уровень β -ХГ в сыворотке крови более 100 000;
- 2) длительность времени после предшествующей беременности более 7 мес.

С учетом прогностических факторов каждая анатомическая стадия стала подразделяться на «А» (низкий риск) или «В» (высокий риск) с выделением категории риска в соответствии с общим прогностическим баллом:

- ≤ 7 баллов (низкий риск);
- ≥ 8 баллов (высокий риск).

В последнее время пациенток подразделяют на две группы: 1) низкого (0-6 баллов) и 2) высокого (≥ 7 баллов) риска. Плацентарные трофобластические опухоли и их незлокачественные аналоги из классификации были исключены [64].

1.6.4. Классификация трофобластической неоплазии по стадиям FIGO

В 2000 г. ВОЗ (WHO) и FIGO были приняты для стадирования ТБ *основные и дополнительные современные критерии диагноза «трофобластических неоплазий»* [11, 41, 64-65, 69, 86].

Основные критерии:

- плато или увеличение уровня β -ХГ в сыворотке крови после удаления пузырного заноса в 3 последовательных исследованиях в течение 2 нед. (1-й, 7-й, 14-й дни исследования);

- повышенный уровень β -ХГ в сыворотке крови через 6 и более месяцев после удаления ПЗ;

- гистологическая верификация опухоли (хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарной площадки, эпителиоидная трофобластическая опухоль).

Дополнительные критерии:

- визуализация при УЗИ органов малого таза первичной опухоли матки у больных после удаления ПЗ, завершения беременности (что соответствует повышенному уровню гормона);

- визуализация метастазов опухоли у пациенток, перенесших ПЗ, с беременностью в анамнезе (соответствует повышенному уровню β -ХГ в сыворотке крови);

- сывороточный уровень β -ХГ более 20 000 мМЕ/мл после адекватной эвакуации ПЗ.

В марте 2002 года онкологическим комитетом Международной федерацией гинекологов и акушеров была принята **обновленная классификация трофобластических опухолей**, объединившая классическую систему анатомического стадирования FIGO с системой ВОЗ факторов риска в баллах (табл. 2).

В результате такого объединения клиническая классификация злокачественной формы ТБ по стадиям FIGO и системе ТМ стала *идентичной*.

Таблица 2

Стадирование гестационной трофобластической болезни FIGO по ТМ (2002) [64-65, 69]

FIGO стадия (stage)	Характеристика	Градация по ТМ и риск
	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли	ТХ
	Первичная опухоль не определяется	Т0
I	Постоянно повышенные уровни β -hCG в сыворотке крови и опухоль, ограниченная маткой	Т1
II	Болезнь распространяется за пределы матки (другие генитальные структуры), но ограничена влагалищем или тазом	Т2
III	Наличие метастазов в легком (их) в соответствии с клинической оценкой	М1a

IV	Вовлечение головного мозга, печени, почек, селезенки или гастроинтестинальной системы. Наличие двух отдаленных метастазов	M1b
IA–IVA	Прогностический балл 6 и менее	Низкий
IB–IVB	Прогностический балл 7 и более	Высокий

Категория N (регионарные лимфатические узлы) в классификационной схеме данного заболевания *не используется*.

Стадирование гестационной трофобластической болезни

В отличие от других злокачественных опухолей тела матки, при разработке стадирования была разработана специальная схема. Стадию болезни обозначают римскими цифрами от I до IV и подсчитывают баллы факторов риска. При написании стадию от факторов риска отделяют двоеточием, например FIGO IV: 13 (табл. 3).

Таблица 3

Прогностические факторы по классификации ВОЗ/FIGO 2009 [64, 75]

Прогностический фактор	Количество баллов			
	0	1	2	4
1	2	3	4	5
Возраст, лет	< 40	> 40	–	–
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	Аборт	Доношенная нормальная беременность	–
Время, прошедшее с момента последней беременности, мес. *	< 4	4-6	7-12	>12
Уровень β -hCG (ХГ) до лечения (мМЕ/л)	$<1 \times 10^3$ **	1×10^3 - 10^4	1×10^4 - 10^5	$> 10^5$
Наибольшие размеры опухоли, включая матку, см	<3	3–5	> 5	–

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почки	ЖКТ	Печень, головной мозг
Количество метастазов	–	1-4	5-8	>8
Неэффективная химиотерапия в анамнезе	–	–	Один химиопрепарат	Два или более цитостатика
Категория риска	Низкий риск – сумма баллов в 6 и менее Высокий риск – сумма баллов в 7 и более			

Примечания:

*интервал между окончанием предыдущей беременности и началом химиотерапии; **низкий уровень β -ХГ в сыворотке крови может быть при трофобластической опухоли на месте плаценты

В свою очередь, для гестационной трофобластической болезни стадии I–IV по FIGO подразделяются на *группы А и В*, в зависимости от величины прогностического индекса (табл. 4).

Таблица 4

Группировка гестационной трофобластической болезни (2002) в зависимости от величины прогностического индекса [65]

Стадия FIGO и группа GTD (ТБ)	Градация ТМ		Категория риска
	Т	М	
1	2	3	4
I	T1	M0	Неизвестна
IA	T1	M0	<i>Низкий риск</i> (сумма баллов прогностического индекса в 6 и менее)
IB	T1	M0	<i>Высокий риск</i> (сумма баллов прогностического индекса 7 и более баллов)
II	T2	M0	Неизвестна
IIA	T2	M0	<i>Низкий риск</i> (сумма баллов прогностического индекса в 6 и менее)
IIB	T2	M0	<i>Высокий риск</i> (сумма баллов прогностического индекса 7 и более баллов)
III	Любая Т	M1a	Неизвестна
IIIA	Любая Т	M1a	<i>Низкий риск</i> (сумма баллов прогностического индекса в 6 и менее)
IIIB	Любая Т	M1a	<i>Высокий риск</i> (сумма баллов прогностического индекса 7 и более баллов)
IV	Любая Т	M1b	Неизвестна
IVA	Любая Т	M1b	<i>Низкий риск</i> (сумма баллов прогностического индекса в 6 и менее)
IVB	Любая Т	M1b	<i>Высокий риск</i> (сумма баллов прогностического индекса 7 и более баллов)

Категорию Т оценивают на основании учета четырех параметров:

- 1) клинического исследования;
- 2) данных объективных методов медицинской визуализации;
- 3) *эндоскопического исследования*;
- 4) уровня сывороточной β -субъединицы хорионического гонадотропина.

Категорию М оценивают путем учета только трех параметров:

- 1) клинического исследования;
- 2) сведения по медицинской визуализации;
- 3) уровня сывороточной β -субъединицы хорионического гонадотропина.

Комментарии

(1) Для выбора схемы химиотерапии всем пациенткам рассчитывается величина прогностического фактора, данные для определения которого, представлены в табл. 4.

(2) Гистологическая верификация диагноза *не требуется* только в тех случаях, когда уровень сывороточной β -субъединицы хорионического гонадотропина аномально высокий.

(3) Приступая к проведению химиотерапии злокачественных трофобластических опухолей в онкологическом учреждении заранее следует *четко уяснить анамнез заболевания, характер данных пересмотра выполненных ранее исследований и проведенного лечения*. За основу берут полученные новые сведения из уточненного диагноза в более высокостоящем лечебном клиническом учреждении (гинекологическая и/или онкологическая клиника).

(4) Практикующему врачу следует *непрерывно помнить*, что специфичность классификации ТО заключается в *четком анализе анатомического ее распространения с обязательным учетом основных прогностических факторов исхода заболевания* [65, 69, 73].

(5) При выборе метода лечения и его планировании учитывают особенности *детородной функции женщины, паритет беременностей, желание пациентки иметь ребенка в сопоставлении с имеющейся ситуацией*.

(6) *Прогноз* при трофобластических опухолях у абсолютного большинства женщин определяется не только распространением опухоли, но и схемой начальной химиотерапии, которая сегодня стандартна и принята всеми центрами мира [32-33, 36, 46, 51, 69, 75, 93, 99].

В разные годы в классификацию ТБ вносились изменения, включающие использование различных биомаркеров (табл. 5)

Таблица 5

Схематичные изменения в классификации трофобластической опухоли, включающие использование биомаркеров [41]

Десятилетие (годы)	Категории заноса	Параметры	Дифференциальный диагноз
1	2	3	4
1970-е	Гидатиформный и пузырный занос (Hydatidiform mole), стадия 1-6	Морфологические	Гидропический аборт (появление дегенеративных изменений, баллоноподобного отека ворсин с округленными контурами и не подчеркнутостью трофобластических линий)
1980-е	Частичный и полный	Генетические	То же

	пузырный занос (Partial and complete mole)		
1990-е	Частичный и полный пузырный занос (Partial and complete mole)	Генетические Морфологические	<p>Гидропический аборт Трисомия 18 Синдром Beckwith-Wiedemann, BWS.</p> <p>Плацента при данном синдроме схожа с частичным пузырным заносом, увеличена, с умбиликальным отеком, превращением ворсин в полости.</p> <p>Причиной врожденного отставания роста ворсин служит мутация в регионе 11p15.5 хромосомы. У плода возникают разные дефекты (омфалоцеле, макросомия, макроглоссия, висцеромегалия, дисплазия мозгового слоя почек, цитомегалия плодовой адреналовой железы). У таких пациентов возрастает частота адреналовой карциномы, макросомия, макроглоссия, висцеромегалия, дисплазия мозгового слоя почек, цитомегалия плодовой адреналовой железы). У таких пациентов возрастает частота адреналовой карциномы, нефробластомы, гепатобластомы, рабдомиосаркомы. Но в отличие от частичного пузырного заноса отсутствует синдактилия и триплоидия.</p> <p>Гистологически увеличение ворсин сопровождается их центральной кавитацией (образование полостей) с видными мускуляризованными сосудами и гладким контуром самих ворсин.</p> <p>Ангиоматозная мальформация Ранний полный пузырный занос Диандрический частичный пузырный занос Дигиническая триплоидия Парная беременность (сочетает пузырный занос и нормальную беременность)</p>
2000-е	Частичный и полный пузырный занос	Генетические P57 экспрессия	Полный пузырный занос против другой биологии

Окончательная морфологическая классификация ВОЗ трофобластической болезни была сформирована в 2014 г. (табл. 6).

Таблица 6

1.6.5. Морфологическая классификация ВОЗ гестационной трофобластической болезни [11, 29, 41, 65, 69, 80, 96]

Наименование опухоли	Код МКБ-0
Опухоли	
Хориокарцинома	9100/3
Трофобластическая опухоль плацентарной площадки	9104/1
Эпителиоидная трофобластическая опухоль	9105/3
Неопухолевые поражения	
Усиленная реакция плацентарной площадки	

Узелок плацентарной площадки и полип	
Пузырный занос	9100/0
Полный	9100/0
Частичный	9103/0
Инвазивный	9100/1
Аномальные ворсинчатые поражения, не связанные с пузырным заносом	

Классификации, которыми пользуются онкологи Беларуси представлены в «Алгоритмах диагностики и лечения злокачественных новообразований».

1.7. Клиника и патологическая анатомия отдельных форм трофобластической опухоли

Интервал между окончанием беременности и первым проявлением ТБ колеблется в довольно широких пределах. Длительность *латентного периода*, как правило, составляет 6-12 мес., чаще 3 мес. В отдельных случаях он может достигать 10-20 лет.

Симптоматика ТО отличается многообразием среди которых можно выделить главные [45, 62, 74, 75-76]:

- Женщина отмечает задержку месячных и считает себя беременной при всех видах пузырного заноса.
- К основному *отличительному клиническому симптому* при пузырном заносе (частичном, полном) относится *размер матки*. В обоих случаях ее размеры не соответствуют сроку гестации, но при полном пузырном заносе величина матки превышает предполагаемый срок беременности. При частичном пузырном заносе размеры органа могут быть даже меньше ожидаемых, или соответствовать сроку гестации.

Несоответствие размеров матки предполагаемому сроку беременности – один из наиболее частых признаков трофобластической болезни

- Более чем в половине наблюдений размеры матки больше предполагаемого срока беременности, в 20% – соответствуют сроку беременности, в 16% – меньше срока.

- **Кровотечение из половых путей различного характера.** Является *преобладающим симптомом* у пациенток с трофобластической болезнью. У 30% женщин оно возникает в сроках до 18 недель гестации. Во многих случаях данный симптом оказывается одновременно и *первым проявлением*

заболевания. Следует выделить *главные особенности* характера кровянистых выделений из гениталий, к которым относятся кровотечения:

- умеренные, со светлыми промежутками различной длительности;
- обильные, со светлыми промежутками различной длительности;
- длительные, но одинаковые по интенсивности;
- длительные и повторные, нередко со значительной кровопотерей;
- небольшие, по типу «мазни» с постепенным усилением во времени;
- интенсивные и внезапно возникающие, требующие оказания неотложной помощи в виде «кюретажа» матки;
- *не прекращающиеся после первого диагностического выскабливания* слизистой полости матки;
- *повторяющиеся*, требующие обсуждения необходимости проведения повторной манипуляции указанной выше;

Повторность кровотечений из гениталий, требующих выполнения неоднократных выскабливаний, является характерным признаком у пациенток с трофобластической болезнью

- *неодинакового характера с разным* временем появления, зависящем от расположения опухолевых узлов хориокарциномы в полости матки;
- сопровождающиеся интоксикацией организма за счет продуктов распада опухолевых масс и *анемизацией пациенток*, о чем свидетельствует значительное снижение уровня гемоглобина.

По отношению к менструации, настоящей беременности, или исходу предшествовавшей беременности *время появления влагалищного кровотечения* также отличается большим разнообразием. Оно может возникать:

- а) одновременно с менструацией или после различных сроков задержки менструации;
- б) в межменструальном периоде;
- в) в I триместре беременности (97% случаев) и сопровождаться выделением характерных пузырьков, что бывает при инвазивном пузырном заносе;
- г) непосредственно или в ближайшее время после родов, аборта или пузырного заноса;
- д) в постменопаузе.

Другие патологические выделения из гениталий. Встречаются наряду с кровянистыми выделениями или в промежутках между ними у многих

пациенток. Это серозные или гнойные выделения, иногда с неприятным запахом. Их характер во многом связан с некротизированием и инфицированием опухолевых узлов. Женщины, имеющие вместо нормальной беременности пузырьный занос, могут также жаловаться на *неукротимую рвоту* (20-30%), *повышение артериального давления* (10-30%), вплоть до развития клиники преэклампсии. В отдельных случаях у них появляются *симптомы тиреотоксикоза* (2-7%), *инфекционные осложнения, разрыв одной из кист яичника, в связи с чем возникает клиника «острого живота»*.

Болевой синдром. Боли внизу живота и пояснице объясняются наличием опухолевых масс в полости матки, особенно при прорастании последними стенок матки до серозного покрова. В отдельных случаях боли возникают из-за метастазирования опухолевых масс в параметрии и сдавлении нервных стволов. Наличие острых приступообразных болей в животе может быть связано с перфорацией матки, а у отдельных больных, с перекрутом или перфорацией лютеиновых кист, возникновение которых характерно для ТБ. Боли также могут быть обусловлены локализацией метастазов хориокарциномы в различных органах. В области грудной клетки они возникают в результате имеющихся легочных метастазов. Головные боли появляются при метастазах в головном мозге и т. д.

Прочие проявления. При инвазивном пузырьном заносе у каждой третьей пациентки встречаются *тошнота и рвота*. Патогномоничным (12-17% случаев) для него служит развитие позднего гестоза, наиболее часто преэклампсия разной степени тяжести. Эклампсия, как осложнение ИПЗ, бывает крайне редко. *Анемия* встречается у 5-54% женщин.

Важным признаком трофобластической болезни в 50% случаев является образование *тека-лютеиновых кист яичников*, возникающих при пузырьном заносе в течение первых двух недель. У 20-40% пациенток они имеют *размеры в диаметре 8 см и более*. У большинства женщин лютеиновые кисты *двусторонние* и заполняют весь малый таз. Их наличие относится к неблагоприятному прогностическому признаку (рис. 6).

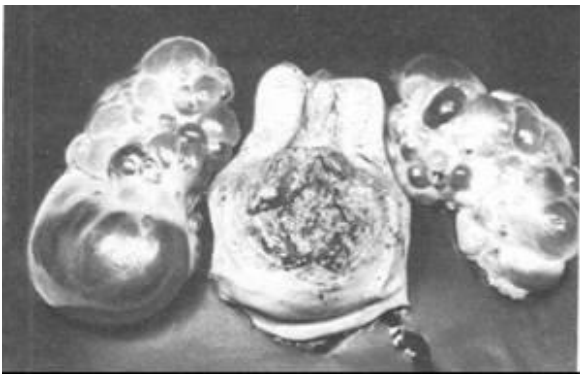


Рисунок 6 – Хориокарцинома матки и двусторонние лютеиновые кисты

Регресс лютеиновых кист происходит в течение 3 мес. после удаления пузырного заноса

Клинические симптомы, связанные с процессом метастазирования

Обычно это симптомокомплекс, включающий кишечную непроходимость, кишечное кровотечение, кашель с примесью крови в мокроте, парезы, кахексия и т. д. В отдельных случаях у пациенток может развиваться *ДВС-синдром и возникнуть эмболия легочной артерии опухолевыми массами*. Последняя появляется при размерах матки, соответствующих 20 неделям беременности, либо через 4 и даже более часов после эвакуации пузырного заноса. В этих случаях пациентка будет жаловаться на *остро возникший кашель, одышку и цианоз кожных покровов*, а при рентгенографии легких обнаруживают картину инфаркт-пневмонии.

- **Самым ранним симптомом развития «трофобластической опухоли» является увеличение сывороточного уровня β -ХГ при динамическом контроле у пациенток с беременностью в анамнезе**
- **Всем женщинам с различными нарушениями менструального цикла и беременностью в анамнезе при подозрении на ТБ следует определять сывороточный уровень β -ХГ**
- **Молодым пациенткам с выявленными метастазами в легких и головном мозгу неясной этиологии необходимо определять в сыворотке крови уровень β – субъединицы хорионического гонадотропина для исключения хориокарциномы**

1.7.1. Клинические особенности отдельных форм трофобластической болезни

Систематизированы и представлены в 2008 году на интернет-портале сотрудниками гинекологического отделения ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН В.В. Кузнецовым и Л.А. Мещеряковой [13].

Пузырный занос. Основные клинические симптомы поражения обычно диагностируются ранее 18-й недели беременности в связи наличием у пациентки влагалищного кровотечения (частота более 90%), несоответствия размеров матки фактическому сроку гестации (в 50%) и случайно выявленных путем ультразвукографии двухсторонних тека-лютеиновых кист диаметром 8 см и более (20-40%).

Констатируются и другие *осложнения беременности*, выявляемые:

- *в плановом порядке* при динамическом наблюдении: неукротимая рвота беременных (20-30%), артериальная гипертензия и преэклампсия (10-30%), явления гипертиреоза (теплая кожа, тахикардия, тремор) на фоне увеличения щитовидной железы (2-7%);

- *ургентным путем* у 2-3% пациенток: трофобластическая эмболизация с острыми дыхательными расстройствами (кашель, тахипноэ, цианоз) при больших (20 и более нед.) размерах матки, клиника «острого живота» за счет разрыва овариальных кист, а также кровотечения, инфекционные осложнения и ДВС-синдром.

Инвазивный пузырный занос. Опухоль обычно – локальна, инвазивна и редко метастазирует (20-40%), преимущественно во влагалище, в наружные половые органы и легкие. Значительно чаще, чем при простом пузырном заносе, ИПЗ трансформируется в хориокарциному. Вместе с тем, возможна и спонтанная регрессия данной опухоли. Основным клиническим маркером служит уровень β -субъединицы хорионического гонадотропина в сыворотке крови. В качестве главного метода визуализации опухоли используют УЗИ. Для заболевания типична высокая чувствительность к химиотерапии и благоприятный прогноз: излечение наступает у всех пациенток(100%).

Хориокарцинома. Встречается значительно чаще других злокачественных ТО. За период с 1975 по 1995 годы по данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина из 1460 пациенток с трофобластическими опухолями, хориокарцинома верифицирована морфологически у 442 женщин в возрасте от 16 до 62 лет (средний возраст составил 26,2 года). Более половины пациенток (58,1%) имели возраст 20-29 лет. До 20 лет заболевание встречалось редко, с 30 до 40 – было

максимальное число пациенток, а после 40 лет – лишь единицы. У 135 (30,5%) женщин хориокарцинома возникла после искусственного прерывания беременности, у 98 (22,2%) – после самопроизвольного выкидыша, у 97 (22%) – после пузырного заноса [27]. Из всех пациенток с хориокарциномой 310 хотели после лечения реализовать свою репродуктивную функцию. Менструальный цикл восстановился спустя 1-2 месяца после специальной терапии в 90,3% случаев, при этом у 50,7% женщин до лечения имелись метастазы в легкие. В последующем из 280 менструирующих женщин у 221 (71%) в разные сроки после завершения лечения наступила беременность.

Для первичной опухоли типичен быстрый рост, глубокая инвазия в стенку матки с разрушением целостности последней, наличие кровотечения из гениталий и высокая частота метастазирования в отдаленные органы (легкие – 80%, влагалище – 30%, органы малого таза – 20%, печень, головной мозг – 10%, селезенка, желудок, почки – 5%). В качестве клинического дебюта опухоли служит кровотечение или обнаружение отдаленных метастазов. Хориокарцинома отличается высокой чувствительностью к химиотерапии и адекватным прогнозом: излечение наступает в 90% наблюдений.

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа (площадки). В 95% наблюдений возникает после родов. Опухоль имеет солидный характер, растет в просвет полости матки, инфильтрирует миометрий, прорастает серозную оболочку и способна переходить на смежные органы. Она имеет непредсказуемое клиническое течение: в 90% случаев либо регрессирует, либо поддается лечению, но в 10% наблюдений метастазирует. Новообразование слабо чувствительно к стандартной химиотерапии, в связи с чем более эффективным является хирургическое лечение в виде гистерэктомии. При метастатическом поражении показана химиотерапия, используемая для высокого риска резистентности опухоли.

Эпителиоидная трофобластическая опухоль. Опухоль чаще располагается в дне матки, перешейке или слизистой цервикального канала (последняя локализация может симулировать картину рака цервикального канала). Клинические симптомы ее чаще появляются в репродуктивном возрасте, однако заболевание может возникать и в более позднем возрастном периоде, через много лет после последней беременности. Опухоль в отдельных случаях начинается с отдаленных метастазов без видимых признаков первичного поражения полости матки. Для дифференцированного диагноза необходимо определение сывороточного уровня β -ХГ, гистологическое и

иммуногистохимическое исследование удаленных тканей. Оптимальное лечение: удаление первичной опухоли и метастазов с последующей химиотерапией, используемой для высокого риска резистентности новообразования. Прогноз для данной формы ТБ трудно предсказуем.

1.8. Патологическая анатомия и генетические особенности

Обстоятельно изложены в ряде отечественных [7-8, 11, 14, 29] и зарубежных [35-36, 41, 52, 55, 59, 69, 75] руководств. Опираясь на степень *пролиферации трофобластического эпителия* и его инвазивные свойства, патологоанатомы *подразделяют пузырный занос* на следующие основные группы:

1) доброкачественный пузырный занос *без признаков пролиферации хориального эпителия* (соответствует простому пузырному заносу) встречается наиболее часто;

2) потенциально злокачественный пузырный занос *с нерезко выраженной анаплазией клеток трофобластического пролиферирующего эпителия*, но редко дающий метастазы;

3) потенциально злокачественный *инвазивный* пузырный занос *с резко выраженной пролиферацией и анаплазией хориального эпителия* [11, 68-69, 92].

Лишь пузырный занос 2-й и 3-й групп способен переходить в хориокарциному, хотя *подавляющее большинство всех перечисленных заболеваний имеет доброкачественный характер*. Представляет интерес отдельно рассмотреть клинико-морфологическую картину пузырного заноса в зависимости от его форм: частичного и полного [6, 41, 80].

1.8.1. Пузырный занос (Hydatidiform mole, 9100/0)

Дефиниции. Основные постулаты, касающиеся пузырного заноса следующие. В 2015 г. в руководстве для врачей «Опухоли тела и шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика» дано следующее определение болезни: «ПЗ представляет собой аномальную плаценту характеризуется наличием отека части или всех ворсин и различной степенью пролиферации трофобласта».

• *ПЗ не является истинной опухолью*, но необходимость дифференцировать его от инвазивной формы и хориокарциномы послужила мотивацией к включению ПЗ в группу трофобластических новообразований.

- Гидатидиформный пузырный занос является уделом низкой социально-экономической среды. Он возникает у юных и пожилых беременных с низкой частотой: всего 1 случай на 1000 беременностей.

- ПЗ – заболевание, которое возникает в результате *генетических нарушений во время беременности и связано с ненормальным оплодотворением*; как правило, это *форма беременности с хромосомными аномалиями*: патологически измененный ворсинчатый хорион с гидропическим превращением плаценты («аномальная плацента»), при котором ткань последней замещается множеством *пузырьков* различной величины, наполненных полностью (полный занос) или частично (частичный занос) прозрачной жидкостью.

Характеристика пузырного заноса

- локализуется ПЗ чаще в матке, реже – в маточной трубе;
- не обладает инвазивным ростом и не метастазирует;
- гистологически его пузырьки представляют собой увеличенные в объеме, вследствие резко выраженного отека ворсин хориона с образованием в центральных отделах некоторых из них полостей, содержащих слизеподобную жидкость. Элементы пузырного заноса могут свободно находиться в полости матки и быть связанными с ее стенкой [13, 15, 24, 36, 40, 44, 48, 55, 61, 86, 90, 94-95].

Дифференциальный диагноз пузырного заноса проводят с *самопроизвольным абортom, возникшем вследствие неразвивающейся беременности*. Разграничение полного и частичного пузырного заноса выполняют путем использования специальных диагностических тестов.

Представляет определенный интерес *обсудить* все формы пузырного заноса: *полного, частичного, инвазивного и некоторых других более редких форм ТБ*.

Полный пузырный занос (Complete mole, 9100/0)

Дефиниции. Это *незлокачественное пролиферативное поражение плаценты с гидропической трансформацией большинства ворсин хориона, различной степенью гиперплазии трофобласта и отсутствием эмбриона/плода* [51, 55, 68, 74, 84, 95, 98]. В клинической практике полный пузырный занос встречается более часто, чем соответствующий частичный [48, 76].

В настоящее время ППЗ диагностируют уже в I триместре на 6-8 нед. беременности, или в более ранние сроки, в связи с наличием современных

ультразвуковых технологий, причем эмбрионы *в таких случаях погибают*. До широкого использования в диагностических целях сонографии при беременности диагноз ПЗ устанавливали *только клинически и относительно поздно* в интервале от 11-й до 25-й недель гестации по наличию кровотечения из гениталий и по увеличению размеров матки, несоответствующих сроку беременности. В эпоху ультрасонографии у пациенток с данным поражением диагноз подтверждают по наличию эхоскопического симптома «снежной бури». Иногда диагноз впервые без предшествующего УЗИ устанавливают случайно во время прерывания беременности искусственным абортom, а затем подтверждают гистологическим путем. Это свидетельствует о необходимости обязательного морфологического исследования удаленного материала, что значимо для ранней диагностики ПЗ, а следовательно и профилактики хориокарциномы.

При макроскопическом исследовании ППЗ визуализировались множественные видимые невооруженным глазом «пузырьки» диаметром 1,5-2 см, напоминающие «гроздь винограда» (рис. 7).

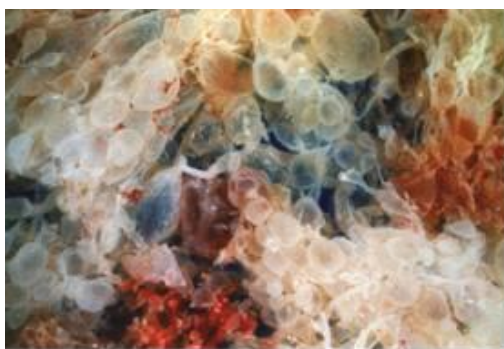


Рисунок 7 – Макроскопическая картина полного пузырного заноса

В генетическом плане данная форма ПЗ имеет *диплоидный набор хромосом* (46, XX) и весь генетический материал принадлежит отцу. В 13% случаев встречается кариотип 46, XY. Встречаются триплоидные и тетраплоидные полные ПЗ, имеющие также отцовское происхождение. В некоторых диплоидных ППЗ генетический материал получен от отца и матери. Такое заболевание иногда носит характер семейного и способно поражать несколько членов семьи и даже рецидивировать. В этих случаях обнаруживается поломка гена в хромосоме 19q13.4. При наличии такой патологии у 75 беременных женщин гестация осложнилась невынашиванием, а также полным или частичным ПЗ. Полный пузырный занос *в 20% случаев малигнизируется*, но при кариотипе 46, XY отмечен более высокий процент злокачественной трансформации [59, 90, 94].

Патоморфология. Для полного пузырного заноса характерны следующие **морфологические характеристики:**

- изменения *ворсин*: выраженный *отек и увеличение* (рис. 8);
- отсутствие хориальных кровеносных сосудов (аваскуляризация ворсин);
- изменения эпителиального покрова ворсин: отсутствие или дистрофия;
- наличие клеток Кащенко–Гофбауэра (при пузырном заносе их называют клетками Халецкой–Неймана);
- *пролиферация трофобласта*, выстилающего ворсины; в результате чего оба слоя трофобласта смешиваются, а последовательность самих слоев при этом нарушается;
- *отсутствие зародышевой ткани.*

Описанные последние два морфологических признака являются наиболее важными [59, 61, 84, 95].

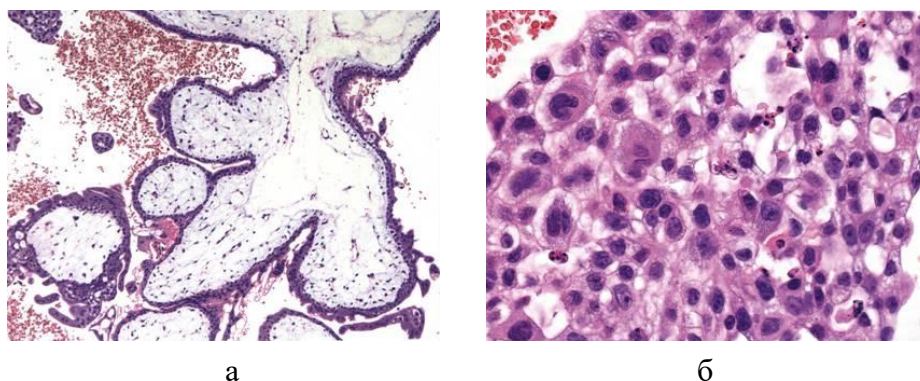


Рисунок 8 – Полный пузырный занос: а) отечные бессосудистые ворсины с началом формирования цистерны, б) кариорексис в клетках трофобласта

Морфологическая картина так называемого «раннего пузырного заноса» имеет свои особенности. При этом гистологом выявляются многочисленные булавовидные вторичные ворсины, располагающиеся на более крупной ворсине хориона. Кроме того, вместо гидропической, обнаруживается миксоидная дистрофия стромы ворсин, а центральная цистерна часто нечетко отграничена от окружающей стромы со значительными изменениями со стороны кровеносных сосудов и исчезновение в них просвета [63].

Фрагменты пузырчатых ворсин спонтанно или при эвакуации заноса из полости матки могут попадать в венозное русло и достигать легочных капилляров, вызывая острую легочную гипертензию, отек легких и даже смерть беременной женщины. Возможна регрессия частиц ворсин после удаления пузырного заноса. Наиболее тяжелым исходом бывает развитие хориокарциномы из остатков пузырного заноса (3,8-5% случаев).

Частичный пузырный занос (*Partial mole, 9103/0*)

Дефиниции. В отличие от полного ПЗ при этом заболевании имеет место «пролиферативное поражение» только части плаценты, что дает возможность развитию плода. Он идентичен предыдущей форме ПЗ, но имеется и целый ряд клинических, генетических и патоморфологических особенностей. Эта нозологическая структура составляет по данным различных авторов 25–74% случаев от всего пузырного заноса, имеет не яркую клиническую картину и только в 5% случаев малигнизируется. Встречается такая форма ПЗ по отношению к беременности нечасто: один случай на 22 000-100 000 беременностей [39, 53, 84, 95]. Диагностируется, как правило, на 9-34-й неделях гестации. В генетическом плане для этой формы ПЗ характерна триплоидия: кариотипы 69, XXУ 69, ХХХ и реже кариотип 69, ХУУ. Заболевание возникает при биспермическом оплодотворении яйцеклетки.

Патоморфология [11, 61, 94-95]. Данная форма ПЗ имеет дифференцируемую зародышевую ткань (трофобласт обычного двухрядного вида) и отечные ворсины, но без трофобластической пролиферации. Содержит элементы нормальной плаценты и эмбрион/плод или их часть. Беременность при небольших размерах ПЗ может прогрессировать вплоть до срочных родов жизнеспособным плодом. Однако, при повреждении более 2/3 плаценты плод погибает (рис. 9).



а)



б)

**Рисунок 9 – Частичный пузырный занос и погибший плод:
а) данные МРТ, б) удаленная матка**

Эмбрион может быть правильно сформирован, но в отдельных случаях у него встречаются многочисленные аномалии развития (типична синдактилия пальцев рук и ног), которые выявляются ультразвукографией [80]. Вместе с тем, чаще смерть плода при такой форме ПЗ все же наступает на 14-16-й неделе,

или же происходят преждевременные роды со смертью плода в анте- или интранатальном периодах. В случаях беременности двойней описано наличие одного нормального плода, а вместо второго эмбриона развивается пузырьный занос (рис. 10).

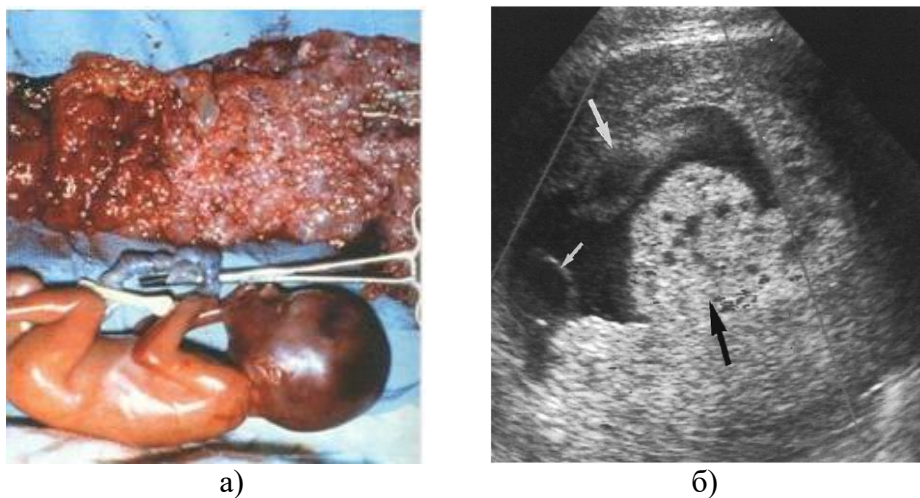


Рисунок 10 – Пузырный занос и плод в удаленной матке (а) и на УЗИ (б)

В ФГУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова Росмедтехнологий» в лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии Л.П. Перетятко и соавт. изучили структурные особенности эндометрия и ворсинчатого хориона у 15 женщин при частичном пузырьном заносе, выявленным методом ультразвукографии. Проведено измерение площади ворсин хориона и децидуальных клеток, оценивалось также состояние васкуляризации компонентов формирующейся плаценты [26]. Авторы установили, что к *основополагающим признакам частичного пузырьного заноса относится выраженный отек стромы ворсин хориона с их увеличением в размерах в 4,0 и более раз по площади по сравнению с ворсинами физиологически протекающей беременности*. При этом в условиях патологии преобладают ворсины площадью от 101 до 250 тысяч мкм^2 . Встречаются при ПЗ ворсины, площадь которых достигает 1 млн. мкм^2 , что достоверно выше подобного параметра группы сравнения ($p < 0,001$). В каждом наблюдении аномально большие ворсины составляли более 75% общего объема. Строма ворсин в 89% случаев была аваскуляризована, что в 14,8 раза превышало подобный показатель при нормальной беременности. Реже она была гиповаскуляризованной. В качестве особой находки в отечной строме ворсин обнаружены единичные нефункционирующие капилляры со спавшимся просветом, соединительнотканые волокна и клетки соединительной ткани. В отечной строме ворсин имелись множественные полости, заполненные бледно-эозинофильной отечной жидкостью, напоминающие цистерны. Такие полости

чаще локализовались в центре ворсин, содержащих клетки соединительной ткани. Ворсины были покрыты *уплощенным цитотрофобластическим кубическим* или *пролиферирующим эпителием*, формирующим несколько рядов. Среди пролифератов были обнаружены также клетки различной формы, ядра в которых были увеличены в объеме и находились в состоянии митозов и амитозов. Синцитиотрофобласт образовывал очаговокаемчатые структуры, а цитоплазма плазмодия была вакуолизирована. *В децидуальной ткани встречались межклеточный отек, диффузная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация, очаговые кровоизлияния и некрозы.* При этом средняя площадь децидуальных клеток в 1,8 раз оказалась меньше, чем при нормальной беременности и составила 336,2 мкм². Это свидетельствовало об отставании в преобразовании децидуальных клеток и нарушении их трансформации. Соотношение трансформированных к отстающим в перестройке децидуальным клеткам составляло 0:50,0, а коэффициент трансформации был равен нулю.

Резюме: при наличии пузырьного заноса для структуры эндометрия и ворсинчатого хориона наиболее типично:

1) нарушение трансформации децидуальных клеток в сочетании с отеком и диффузной лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией стромы слизистой тела матки

2) наличие выраженного отека и аваскуляризации стромы ворсин, формирование кист больших размеров, атрофия стромы, очаговая пролиферация цитотрофобласта с увеличением площади ворсин в 4 и более раз [26]

Инвазивный пузырьный занос (Invasive mole, 9100/1)

Дефиниции [35, 41-43]. Является более редким вариантом пузырьного заноса, может быть полным и частичным. Его именуют еще синонимами «деструирующая хориоаденома», «деструирующий» пузырьный занос, «интравенозная форма пузырьного заноса», «пенетрирующий занос», которые в настоящее время не рекомендуются для широкого применения в клинической практике. Встречается инвазивный ПЗ примерно в 5-6% случаев [11, 80].

В последнее время существует твердое убеждение, что инвазивный пузырьный занос всегда следует относить к злокачественным новообразованиям, так как он сопровождается *разрушением тканей* и *дает метастазы* в 45% случаев в различные органы [6].

Несмотря на это, одни исследователи считают его предбластоматозной или доброкачественной патологией («*деструктурирующая хориоаденома*»), другие ограниченно злокачественной формой пузырного заноса, поскольку она имеет строму, поражает только матку и, по их мнению, не дает метастазов [35].

Патоморфология. Данная форма ПЗ может существовать самостоятельно или сочетаться с частичным или полным пузырным заносом.

Инвазивный пузырный занос характеризуется разрастаниями, хорошо определяемой ворсинчатой структурой и наличием выраженной трофобластической пролиферации с обширной местной инвазией.

Аномальные, резко отечные ворсины ИПЗ мигрируют по венозным коллекторам либо распространяются по всей толще миометрия, прорастая иногда серозный покров и даже толщу широкой связки матки. Для него характерно отсутствие очагов некроза, кровоизлияний и расплавления тканей.

Диагноз при инвазивном пузырном заносе устанавливают *экскопическим* и *морфологическим* методами. Последний способ *возможен только после удаления матки из-за возникшего кровотечения*, когда патологоанатом находит *инвазию ворсинок хориона в миометрий*. При этом ворсины хориона обычно *отечны, эмбриональные сосуды отсутствуют, а в миометрии имеются пролиферирующие элементы цито- и синцитиотрофобласта*. Наличие опухолевой инвазии, при которой ИПЗ нарушает целостность кровеносных сосудов, способно привести к развитию *внутрибрюшинного кровотечения*, а в отдельных случаях и к разрыву матки.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с *приращением плаценты и хориокарциномой*. Прогноз при проведении химиотерапии благоприятный и зависит от глубины инвазии опухоли в миометрий [35].

Эктопический пузырный занос (Ectopic mole)

Эктопическая гестационная трофобластическая болезнь представлен сочетанием пузырного заноса и хориокарциномы. Встречается крайне редко и подлежит хирургическому лечению [8, 54,].

Метастатический пузырный занос (Metastatic mole)

Дефиниции. Представляет отдельные ворсины хориона, расположенные в кровеносных сосудах или в других тканях влагалища или легкого [70-71, 80].

1.8.2. Хориокарцинома (Choriocarcinoma, 9100/3)

Дефиниции. Хориокарцинома имеет еще синоним «хорионэпителиома», который в настоящее время не используется. Это злокачественная форма трофобластической болезни, возникающая из хориального эпителия после пузырного заноса (до 40% случаев), нормальной или эктопической беременности (2,5%), аборта (25%) и родов (22,5%). Хориокарцинома всегда связана с предшествующей нормальной беременностью, прерванной в различные сроки, или – с пузырным заносом [11, 15, 35, 41, 60, 75].

Риск развития хориокарциномы при инвазивной форме ПЗ намного выше, чем при простом пузырном заносе. Для ИПЗ характерно местное распространение, но в 20-40% случаев он может давать метастазы во влагалище, легкие и наружные половые органы. Описаны единичные случаи одновременного развития хориокарциномы и инвазивного пузырного заноса.

Во время гестации хориокарцинома встречается крайне редко, но может возникнуть при 4-6-месячной, и даже при доношенной беременности. Хориокарцинома при беременности обычно приводит к метастатическому поражению различных органов. Распознать злокачественную опухоль во время беременности даже в тех ситуациях, когда она приняла распространенную форму, трудно. Заболевание может долго не давать никаких симптомов, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

Патоморфология. Хориокарцинома возникает из эпителия трофобласта с элементами цито-, синтициотрофобласта и клеток промежуточного звена, но без ворсин хориона. Она характеризуется быстрым ростом, глубокой инвазией в миометрий с разрушением последнего и прорастанием серозной оболочки, что может привести не только к маточному кровотечению, но и внутрибрюшному [11, 41, 59-60, 65,95]. Прорастая тело матки, хориокарцинома иногда дает *слабовыраженный болевой синдром*. Общеизвестно, что эта опухоль активно продуцирует β -хорионический гонадотропин, уровень которого значительно повышен в сыворотке крови и служит для нее серологическим маркером диагностики и мониторинга. Наличие высокого уровня β -ХГ в сыворотке крови может привести к децидуальной трансформации стромы и к развитию феномена Ариас-Стеллы в эндометрии. Для последнего характерны *микрожелезистая гиперплазия в эндоцервиксе* и билатеральные тека-лютеиновые кисты. Сохранение образований в яичниках при лечении хориокарциномы считается признаком *персистенции опухоли*.

Макроскопически хориокарцинома представлена образованием в виде *узлов* (одиночных или множественных) темно-красного или бурого цвета. Узлы отличаются очень мягкой консистенцией с наличием обширных очагов распада. Форма опухолевого узла различна и определяется его локализацией, а размеры варьируют от несколько миллиметров до головы взрослого человека. *Опухоль не имеет капсулы и четких границ.* Наиболее частой локализацией хориокарциномы является область имплантации плодного яйца в теле матки (рис. 11).

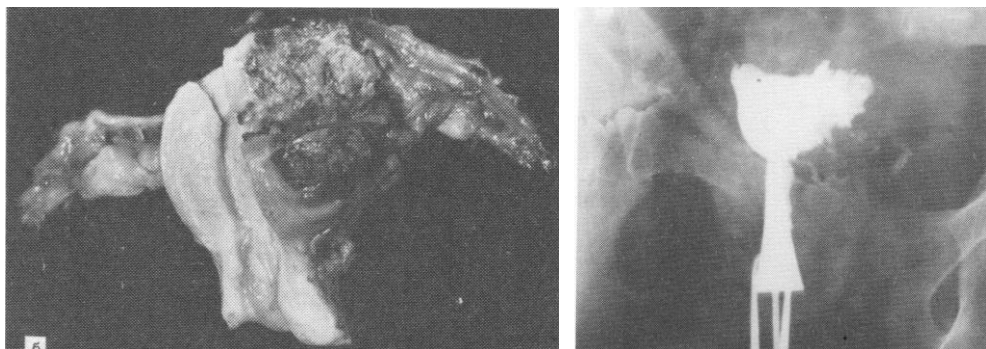


Рисунок 11 – Хориокарцинома в области дна удаленной матки и на гистерограмме

Субмукозное расположение опухоли встречается в 83%, интрамуральное – в 5,6%, субсерозное – в 7% случаев (рис. 12).

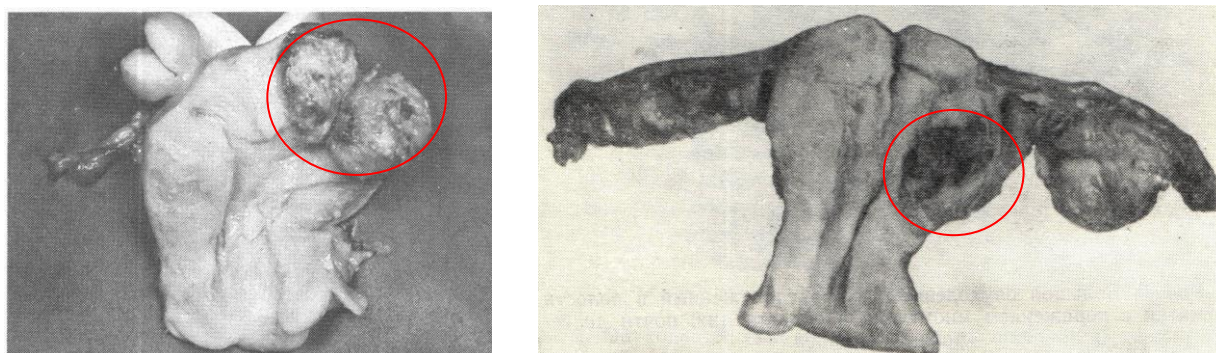


Рисунок 12 – Субсерозный и интрамуральный узлы хориокарциномы

Локализация хориокарциномы в яичниках и маточных трубах встречается в 1-4% случаев, а вне половых органов – в 17%.

Гистологически при хориокарциноме выявляются скопления клеток цитотрофобласта и промежуточного трофобласта (клетки Лангханса и элементы синцития), окруженные по периферии ободком из многоядерных клеток синцитиотрофобласта. *В самой опухоли нет стромы, ворсин хориона и сосудов.* Атипия характерна в основном для клеток цитотрофобласта и промежуточного трофобласта. При этом ядра становятся крупными, гиперхромными и имеют полигональную форму. В клетках цитотрофобласта

встречаются *фигуры митоза*. Однако связи между митотической активностью опухоли и прогнозом не обнаружено [41, 64-65, 89]. Ядра клеток синцитиотрофобласта, как правило, пикнотические, но могут быть везикулярными с ядрышками, а цитоплазма – эозинофильная (рис. 13).

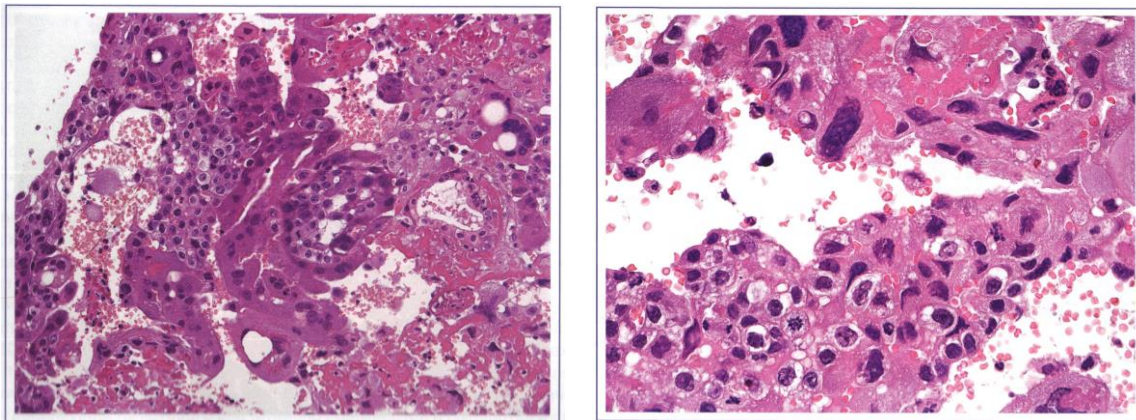


Рисунок 13 – Микроскопическое строение хориокарциномы

Соотношение между отдельными трофобластическими элементами в опухоли *вариабельно*. Могут встречаться участки, содержащие только цито– и синцитиотрофобласт или сочетание промежуточного и синцитиотрофобласта. Стромальный компонент или сосуды в опухоли отсутствуют, ворсины хориона не выявляются. В хориокарциноме часто встречаются обширные очаги некроза и кровоизлияния, а опухолевая ткань определяется только по периферии узла (рис. 14).

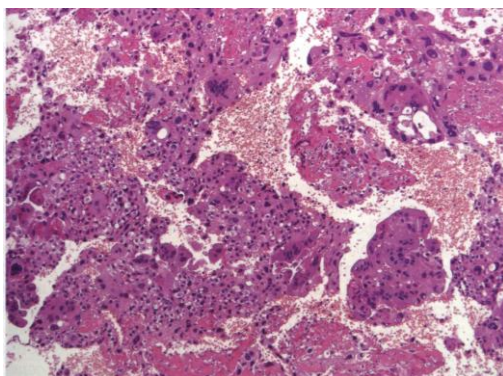


Рисунок 14 – Очаги некроза и кровоизлияния в хориокарциноме

Иммуногистохимическое исследование. Клетки синцитиотрофобласта диффузно экспрессируют хорионический гонадотропин, HSD3B1 и α -ингибин. Одновременно промежуточный трофобласт дает *положительные реакции с антителами к плацентарному лактогену (hPL), Me1CAM, HLA-G, MUC4*, а все три типа трофобласта экспрессируют панцитокератин. Индекс Ki-67, считающийся тестом пролиферации, *весьма высокий* и составляет более 90% [5, 31, 81].

Генетический анализ. В хориокарциноме обнаруживают сложный кариотип клеток с наличием амплификации 7p и делеции 8p [31, 81].

Развивается опухоль после перенесенного ПЗ, выкидыша, медицинского аборта или родов. У многорожавших женщин, хориокарцинома встречается чаще, чем у первородящих.

Следует отметить, что *нет ни одного симптома, который был бы патогномичным для хориокарциномы.* Более или менее четкая клиническая картина наблюдается только в том случае, если первичный узел хориокарциномы располагается в матке и сообщается с полостью и «его можно относительно легко достать при кюретаже». Первыми клиническими проявлениями хориокарциномы в большинстве случаев служит *кровотечение из половых путей* *недомогание* и лишь изредка *боли внизу живота*,. Медикаментозные средства и выскабливание слизистой полости матки не помогают ликвидировать кровянистые выделения. В отдельных случаях хориокарцинома может начаться с высокой температуры, кашля, болей в груди и кровохарканья, что свидетельствует о наличии метастазов в легких.

Метастазирование. Зависит от длительности латентного периода и симптомов заболевания: чем длительнее латентный период и существование симптомов заболевания, тем выше вероятность возникновения метастазов [70-71].

Опухоль метастазирует *гематогенным путем.* Это способствует быстрому появлению вторичных очагов в легких (80%), во влагалище (30%), органах таза (20%), печени, головном мозгу (10%), селезенке, желудке и почках (5%) (рис.15).

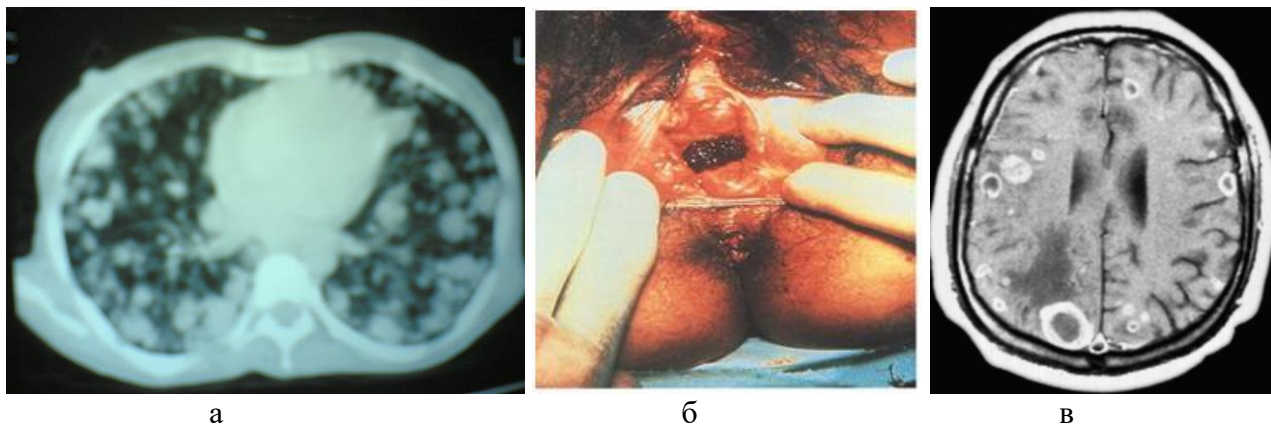


Рисунок 15 – Метастаз хориокарциномы в легких (а), во влагалище (б), головной мозг (в)

Диагноз хориокарциномы по соскобу слизистой полости матки – весьма сложен, а иногда и невозможен, поскольку в микропрепаратах часто преобладают сгустки крови, некротизированная ткань эндометрия и единичные

трофобластические элементы. Во всех случаях необходимо определение уровня β -ХГ в сыворотке крови [11, 41, 56].

Наибольшие трудности возникают при дифференциальной диагностике хориокарциномы, инвазивного пузырного заноса и трофобластической опухоли плацентарной площадки, которым также *свойственны активные инвазивные процессы в маточно-плацентарной области. В сложных случаях следует учитывать клинические проявления и гистологические особенности соскобов, использовать проточную цитометрию, иммуногистохимию и другие более «тонкие» диагностические методы* [11, 56, 58].

Помимо развития хориокарциномы из трофобласта, она может возникать из зародышевых клеток женских и мужских половых органов, располагаясь как в яичниках, так и *экстрагонадно*: эпифизе, средостении, легких, желудке, мочевом пузыре или в тканях забрюшинного пространства. В таких весьма редких случаях никакой связи хориокарциномы с предшествующей беременностью нет, а эти злокачественные новообразования входят в группу герминогенных или зародышевых опухолей, которые наиболее часто встречаются у детей.

1.8.3. Трофобластическая опухоль плацентарной площадки, или ложа (Placental site trofoblastic tumor, PSTT, 9104/1)

Дефиниции. Как отдельную гистогенетическую форму этой опухоли стали выделять лишь в последнее время [8]. Ранее ее называли «хорионэпителиозом», «трофобластической псевдоопухолью» и др. Вместе с тем, рассматриваемый термин не совсем удачен, так как данное злокачественное новообразование развивается после родов или выкидыша (без предшествующего пузырного заноса) у женщин в возрасте 31-33 года и встречается редко [47, 57, 78, 82, 85].

Патоморфология. У большинства пациенток опухоль плацентарного ложа ограничена маткой и возникает из плацентарной части трофобласта (из клеток синтициотрофобласта), имеет форму узла и медленно прорастает в миометрий (рис. 16).

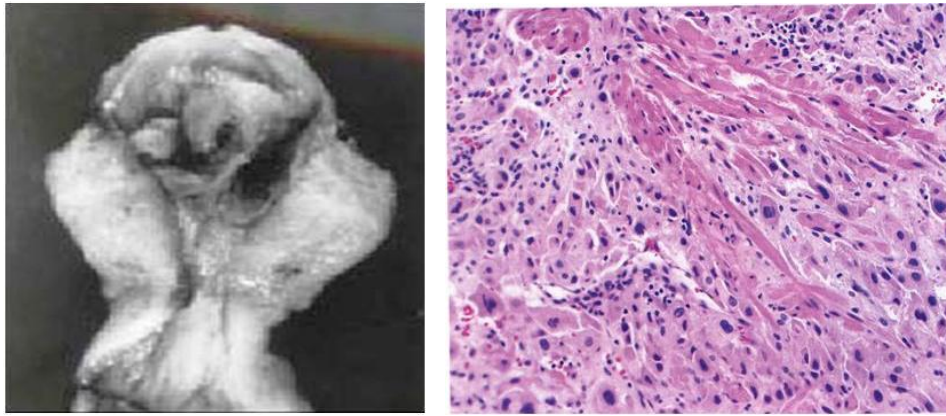


Рисунок 16 – Трофобластическая опухоль плацентарной площадки в удаленной матке и ее вид при гистологическом исследовании

Макроскопически опухоль представлена белесоватым или серозно-желтым образованием с четкими границами размером от 1 до 10 см. ТОПЛ, расположена в пределах полости матки, но чаще локализуется в миометрии, и лишь изредка в шейке матки. Она имеет солидную структуру, обладает инфильтрирующим ростом, разрушает сосуды, но кровоизлияния и некрозы отсутствуют. Наиболее интенсивно прорастает стенки артерий внутренний цитотрофобласт, разрушая их и подвергая фибриноидному замещению.

Клетки опухоли секретируют плацентарный лактоген и небольшое количество β -ХГ. Развитие новообразования в отдельных случаях напоминает течение нормальной беременности.

Таким образом, цитотрофобласт полностью повторяет типичные гестационные изменения плацентарного ложа, как при нормальном течении беременности

Клиническое течение опухоли и прогноз. Клиническая картина ТОПЛ не отличается от клиники хориокарциномы. К основным *симптомам* относятся кровотечение из половых путей и увеличение матки не соответствующее сроку гестации. Заболевание встречается в возрасте 20-63 года и диагностируется через 12-18 мес. после доношенной беременности. При I стадии опухоль обнаруживается более чем в 80% случаев и имеет доброкачественное течение, даже при инвазии в миометрий.

Эффективность терапии опухоли трудно предсказать: в 60% случаев опухоль поддается лечению, в 30% – быстро метастазирует и прогрессирует, в 10% – слабо чувствительна к стандартной химиотерапии (*об этом всегда следует помнить*).

Учитывая эти данные, большинство специалистов считает, что основным методом лечения ТОПЛ должна быть операция – гистерэктомия, после которой у 85% женщин наблюдается благоприятный исход [43, 97].

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа, как и хориокарцинома, *в первую очередь дает метастазы в легкие и во влагалище*. Частота метастазирования опухоли невысокая и составляет 15%. Описаны единичные случаи их появления в коже головы, мозгу, желудке, печени, селезенке, кишечнике, поджелудочной железе и почках. Иногда симптомы заболевания могут появиться только через 3-4 месяца, а в отдельных случаях и через 15 лет после перенесенной беременности. У 10% пациенток опухоль протекает на фоне нефротического синдрома.

Все неблагоприятные исходы связаны с высокой митотической активностью злокачественного процесса.

Дифференциальный диагноз. Поражение следует отличать от хориокарциномы с избыточным ростом плацентарного ложа и узелками плацентарного ложа, низкодифференцированным раком, лейомиосаркомой и меланомой. Возможно также сочетание трофобластической опухоли плацентарной площадки и хориокарциномы.

В сыворотке крови женщин *плацентарный лактоген преобладает над хорионическим гонадотропином, что может служить одним из признаков дифференциальной диагностики ТОПЛ с хориокарциномой* [57, 78, 82].

1.8.4. Эпителиоидная трофобластическая опухоль (Epithelioid trophoblastic tumor, ЕТТ, 9105/3)

Дефиниции. Это самое редкое злокачественное новообразование, описанное впервые в 1995 г. Оно развивается из клеток промежуточного звена трофобласта, характеризуется отсутствием ворсин, скоплением элементов трофобласта и синтицитотрофобласта, похожих на эпителиальные клетки. Под микроскопом эти клетки окружены участками некротической ткани и связаны между собой гиалиноподобными структурами, что в целом напоминает «географическую карту». Опухоль продуцирует ингибин- L , цитокератины, эпидермальный фактор роста, плацентарный лактоген и β -хорионический гонадотропин. Эпителиоидная ТО растет в виде узла, который прорастает миометрий и локализуется в дне матки, перешейке или *цервикальном канале*. В последнем случае новообразование необходимо дифференцировать с эндофитной формой рака шейки матки (рис. 17) [72, 77, 87].

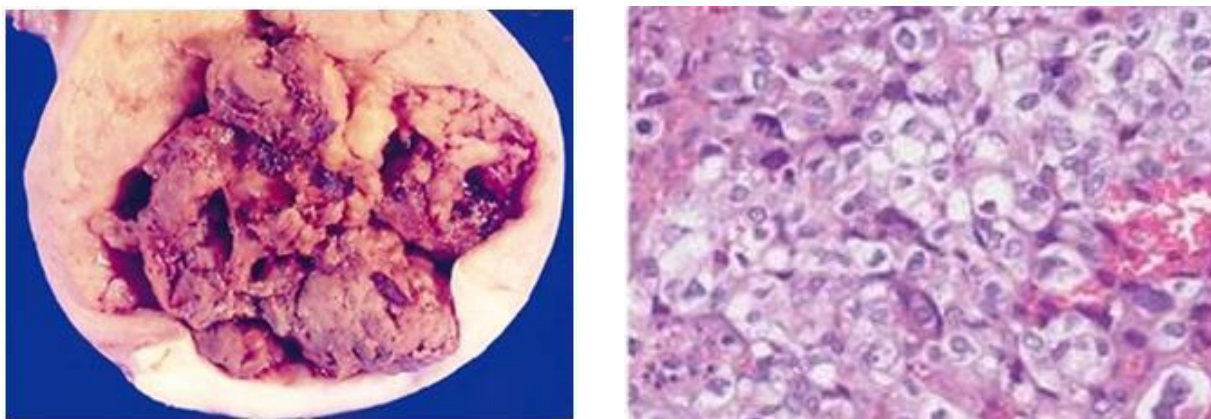


Рисунок 17 – Эпителиоидная трофобластическая опухоль в удаленной матке и ее вид при гистологическом исследовании

1.8.5. Усиленная реакция плацентарной площадки (Exaggerated placental site reaction)

Дефиниции. Это поражение плацентарной площадки реактивного характера с выраженной инфильтрацией эндо- и миометрия в месте имплантации клетками промежуточного и (иногда) синцитиотрофобласта [8, 11, 87-88]. Используют для названия также ранее предложенный синоним «синцитиальный эндометрит», который в настоящее время не рекомендуется к клиническому применению, так как поражение носит невоспалительный характер, не ограничивается эндометрием и содержит не только клетки синцитиотрофобласта. Заболевание не имеет специфических клинических признаков [60].

Патоморфология. Усиленная реакция плацентарной площадки может сочетаться с нормальной беременностью, искусственным абортom или пузырным заносом. Архитектоника эндометрия и миометрия сохранены, несмотря на избыточную инфильтрацию их клетками трофобласта. При гистологическом исследовании эндометриальных соскобов выявляются элементы децидуальной ткани или ворсины хориона. Редко наблюдается инвазия трофобласта в кровеносные сосуды. Суммарно пролиферативный и митотический потенциал не высокий и составляет менее 1%.

Дифференциальный диагноз рассматриваемого поражения плацентарной площадки проводят с трофобластической опухолью данной локализации, что далеко не просто. Помогает при этом *оценка уровня пролиферативной активности* для чего используется индекс Ki-67. При несомненной связи состояния плацентарной площадки с пузырным заносом его величина возрастает до 5-10% и сочетается с наличием умеренной или выраженной цитологической атипии в эндометрии [5, 31, 56, 72, 82].

1.8.6. Узелок плацентарной площадки (Placental site nodule)

Дефиниции [102]. Это узловое образование или бляшка в эндометрии пациенток репродуктивного возраста. Имеет синоним «децидуальный узелок». В клиническом плане сопровождается менструальной дисфункцией (меноррагии, ациклические кровотечения) либо не имеет специфических проявлений и является случайной находкой после операции удаления матки.

Патоморфология. Узелок может быть одиночным или множественным, с четко отграниченным краем, иногда имеет место гиалиноз [61]. Гистологически узелок представляет собой участок выраженной гиалинизированной стромы с промежуточным трофобластом хорионического типа, распределенных в виде отдельных клеток, кластеров, трабекул. Цитоплазма клеток или обширно эозинофильна или амфифильна нередко с вакуолями. Ядра гиперхромные, увеличены в размерах, а ядерная атипия носит очаговый характер при отсутствии митозов [89]. Не менее характерны и иммуногистохимические параметры клеток трофобласта: типична экспрессия панцитокератина, PLAP, hPL и специфического β 1-гликопротеида беременности, р63. В отличие от эпителиальной трофобластической опухоли экспрессия циклина D1 отсутствует [72].

1.8.7. Аномальные ворсинчатые поражения, не связанные с пузырьным заносом (Abnormal nonmolar villous lesions)

В данную группу входят различные схожие с пузырьным заносом ворсинчатые поражения, которые сопровождаются неразвивающейся беременностью, неполным спонтанным абортом, синдромом хромосомной трисомии, плацентарной мезенхимальной дисплазией (синдром Беквита-Видемана) и благоприятным прогнозом [51-53].

Патоморфологически слизистая матки может быть не изменена либо представлена четко различимыми *пузырьками*. Гистологическим путем выявляют измененные ворсины (неравномерный размер и форма), слабую очаговую гиперплазию трофобласта и немного трофобластических включений.

1.8.8. Метастазирование трофобластических опухолей

Течение трофобластической болезни характеризуется ранним и интенсивным метастазированием, особенно при хориокарциноме. В ряде случаев заболевание впервые диагностируется на основании обнаружения метастазов. Местами, наиболее часто поражаемыми метастазами

трофобластических опухолей, являются легкие, влагалище, вульва и головной мозг, реже – печень, почки, селезенка, тонкая кишка.

Избирательная частота метастазов в определенных органах свидетельствует о том, что единственным путем распространения трофобластических опухолей является гематогенный.

В группу *высокого риска* по метастазированию ТО включают пациенток, у которых заболевание длится более 4 мес., уровень сывороточного β -ХГ выше чем 40 000 мМЕ/мл, длительный латентный период, а также имелись повторные лечебно-диагностические выскабливания слизистой полости матки больших размеров [36, 70-71].

1.9. Диагностика трофобластической болезни

Основными методами диагностики ТБ служат: клинический, гистологический, рентгенологический и определение уровня онкомаркера β -ХГ в сыворотке крови [9-10, 14-15, 48, 62]. В последние годы считают, что диагноз пузырного заноса может быть поставлен клиницистом немедленно с учетом величины сывороточного уровня β -ХГ и по динамике мониторингового наблюдения за его содержанием у пациенток [56].

Для правильной постановки диагноза ТБ на первом этапе необходимо внимательно изучить жалобы женщины, акушерский и гинекологический анамнезы, обратив особое внимание на наличие в нем беременности или пузырного заноса [15, 19, 62].

Гинекологический осмотр (в зеркалах, вагинальный и ректовагинальный) играет определенную роль в установлении диагноза трофобластической болезни.

1.9.1. План первичного обследования пациенток

В последнем варианте алгоритмов ГУ РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова рекомендуется следующая последовательность проведения диагностического обследования при подозрении на гестационную трофобластическую болезнь:

- гинекологический осмотр;
- клиническое обследование (осмотр невролога, окулиста – исследование глазного дна; измерение артериального давления; рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и таза);
- лабораторное исследование:

- общеклиническое – группа крови и резус-фактор, серологическая реакция на сифилис, HbSAg, общий анализ крови и мочи, ЭКГ;
- биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза);
- коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген);
- исследование опухолевого маркера β -ХГ в сыворотке крови;
- исследование функции щитовидной железы – по показаниям. [2, 15].

В ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН широко используют следующий однотипный план обследования пациенток при подозрении на трофобластическую болезнь [13-14, 23-24].

Первичное обследование пациенток включает:

- определение сывороточного уровня β -ХГ;
- гинекологический осмотр;
- УЗИ органов малого таза;
- рентгенологическое исследование легких.

При **метастатическом поражении легких** дополнительно выполняют:

- РКТ головного мозга с контрастированием;
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

При **метастатическом поражении головного мозга**:

- МРТ головного мозга с контрастированием.

При **высоком уровне β -ХГТ в сыворотке крови и отсутствии визуализируемой опухоли** проводят:

- РКТ легких [24].

Оптимальный план обследования пациенток с трофобластической болезнью и мониторинга в процессе лечения и после наступления ремиссии, который был доложен д.м.н. Л.А. Мещеряковой и соавт. на пленарном заседании IX Российского онкологического конгресса в Москве представлен в таблице 7, [20].

Таблица 7

План первичного обследования больных с трофобластическими опухолями и мониторинга в процессе лечения и в период ремиссии (данные РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН России) [13, 22-23]

Методы исследования/период	До начала лечения	До нормализации показателей после лечения	В период ремиссии	Плато или рост ХГ
1	2	3	4	5

Меноциклограмма	+	+	+	+
Гинекологический осмотр	+	По показаниям	По показаниям	+
Уровень ХГ в крови	+	Еженедельно до нормализации уровня, далее – 1 раз в 2 нед.	1 раз в 2 нед. (первые 3 мес.), затем ежемесячно (6 мес.), позже – 1 раз в 2 мес. (в течение 1 года)*	Последовательно 3 исследования в течение 10 дней
УЗИ органов малого таза	+	По окончании химиотерапии**	До нормализации УЗИ данных 1 раз в 2 мес., затем – по показаниям	+
Рентгенография легких	+	По окончании химиотерапии у больных с метастазами в легких***	1 раз в год	+
РКТ головного мозга	При III и IV стадиях болезни	По показаниям	–	У пациенток с III-IV стадиями болезни

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5
УЗИ печени, почек, селезенки, забрюшинных лимфоузлов	У пациенток с метастазами в легких	По показаниям	По показаниям	+
РКТ легких	Высокий уровень ХГ без визуализируемой опухоли	–	–	У пациенток с метастазами в легких
МРТ головного мозга	При выявлении метастазов в головном мозге	В момент нормализации маркера и после окончания профилактической химиотерапии	Каждые 6 мес. в течение 2 лет	У пациенток с церебральными метастазами

* – у пациенток с IV стадией болезни (контроль β -ХГ 1 раз в 2-3 мес. в течение 2 лет);

** – острые боли в животе, кровотечение во время химиотерапии;

*** – у пациенток с метастазами в легких размером 5 см и более, с массивными метастазами

В качестве небольшого резюме в данном разделе необходимо сделать ряд ремарок:

- диагностика и лечение опухолей трофобласта является одной из важных проблем онкогинекологии;

- значение тазовой ангиографии, гистероскопии, гистерографии в связи с их инвазивностью и невозможностью частого применения в слежении за эффективностью лечения в последнее время применяется крайне редко и *пересматривается*;

- широко используемый метод определения опухолевых маркеров трофобластической болезни (β -ХГ, ПЛ, трофобластический глобулин) не всегда коррелирует с формой заболевания.

• гистологическая диагностика также сопряжена с некоторыми трудностями, поскольку традиционно используемые критерии для установления злокачественности клеточных структур (полиморфизм, способность к инвазивному росту и др.) к хориальному эпителию не применимы, так как названные признаки присущи ему и в норме. Это вызывает диагностические затруднения при изучении материала, полученного при выскабливании полости матки;

• диагностика трофобластических опухолей матки и определение стадии основываются на комплексе современных диагностических методов, среди которых в настоящее время ведущее значение придается эхографии.

1.9.2. Клиническое исследование

Оно включает в себя оценку жалоб пациенток, сбор анамнеза заболевания и гинекологический осмотр.

Жалобы. Отдельные положения в данном разделе могут интимно переплетаться, иногда и повторяться в разделе, посвященном общей и частной симптоматологии некоторых форм трофобластической болезни в целом. Это крайне необходимо для соблюдения трафарета изложения пособия.

При **всех формах** ЗТО пациентки отмечают:

• нарушения овариально-менструального цикла – ациклические кровянистые выделения или маточные кровотечения из половых путей;

• боли внизу живота – вплоть до клиники «острого живота» при перекручивании ножки тека-лютеиновой кисты, при ее разрыве или при перфорации опухолью стенки матки;

• боли в грудной клетке, кашель, кровохарканье;

• общие симптомы: повышение температуры, слабость (при метастазах в легкие);

• головная боль, головокружение, тошнота, рвота (при метастазах в головной мозг);

• явления тиреотоксикоза;

• наличие патологических образований во влагалище и на вульве.

Злокачественные трофобластические опухоли имеют целый ряд **специфических особенностей**, которые позволяют дифференцировать их от других новообразований:

• возникают у женщин репродуктивного возраста и только после гестации;

- не имеют собственной стромы и сосудистого русла;
- обладают протеолитическим действием и способны разрушать сосуды и стенки матки;
- отличаются высокой степенью агрессии;
- быстро метастазируют гематогенным путем [13].

Что касается клинического течения трофобластической болезни и его влияния на семиотику поражения, необходимо отметить, что во многих случаях уже на первом этапе болезни диагностируются метастазы, а не первичный очаг, но несмотря на это большинство ЗТО поддаются химиотерапии. Именно поэтому у пациенток во время кровотечения на фоне проведения симптоматической гемостатической терапии *следует обсудить целесообразность проведения химиотерапии уже на начальном этапе лечения.* После лечения цитостатиками у пациенток сохраняется репродуктивная функция, а течение последующих беременностей и родов не отличается от их течения у здоровых женщин. Химиотерапия не влияет на развитие новорожденных, что установлено на большом числе детей. Однако необходимо помнить, что через 20 лет после перенесенного заболевания у самой женщины могут возникнуть метастазы или метакронные опухоли, такие как рак молочной железы или толстой кишки.

Сбор анамнеза и гинекологический осмотр. Имеют большое значение для диагностики трофобластической болезни.

Важное предостережение !

Гинекологический осмотр больных с трофобластической болезнью следует производить тщательно и очень бережно во избежание внезапного кровотечения или усиления уже имеющихся кровянистых выделений из гениталий.

Осмотр в зеркалах. Обычно выявляют цианоз слизистой оболочки влагалища и шейки матки. Метастатические очаги во влагалище имеют вид темно-вишневых и кровоточащих в отдельных случаях образований, которые нередко приводят к профузным кровотечениям.

Влагалищное исследование. При хориокарциноме матка неравномерно увеличена, ограничена в подвижности, содержит различной величины размягченные узлы, но может быть и неизменной. Пальпация матки бывает болезненной, что объясняется близким расположением или прорастанием серозного покрова злокачественной опухолью.

В ряде случаев пальпаторно и бимануально определяются кисты яичников (в дальнейшем будет уточнение их генеза по УЗИ, онкомаркерам). Можно также обнаружить в единичных случаях инфильтраты в параметрии, что объясняется распространением опухоли на параметральную клетчатку. Но это свидетельствует о далеко зашедшем процессе и тяжелом состоянии больной.

На основании данных анамнеза и гинекологического обследования **можно только заподозрить трофобластическую болезнь**. Вместе с тем, нельзя с точностью определить ее гистотип даже при обнаружении метастазов.

1.9.3. Ультрасонография

Ультразвуковое изображение в достаточной степени отражает морфологические характеристики двух видов трофобластических опухолей (пузырного заноса и узловых форм злокачественного заболевания).

Следует отдельно рассмотреть ультразвуковую семиотику различных форм трофобластической болезни. Она детально описана в отечественной клинической практике ультрасонографии М.А. Чекаловой и В.М. Зуевым М.Н. Булановым, И.А. Озерской [8, 14].

Пузырный занос

Общеизвестно, что трофобластическая опухоль может развиваться при любой беременности. Вместе с тем, ее злокачественные формы чаще возникают после перенесенного в разные годы пузырного заноса. Именно поэтому ранняя диагностика последнего, особенно с применением ультразвука, имеет первостепенное значение. Выше было сказано о существовании двух форм пузырного заноса по степени перерождения ворсин хориона: *полного* и *частичного*.

Ультразвуковая диагностика пузырного заноса возможна после 9-11 недель беременности

Полная форма пузырного заноса. Затрагивает все ворсинчатые элементы хориона и их вовлечение в патологический процесс (отек, гиперплазия обоих слоев трофобласта), а частичная – только его часть. Вследствие отека ворсин происходит сдавление материнской соединительной ткани, что приводит к снижению васкуляризации.

Характерные сонографические признаки заболевания:

- увеличение размеров матки, не соответствующее сроку гестации

- ровная и достаточно отчетливая граница между опухолью и стенкой матки
- расширение сосудов (аркуатное сплетение) миометрия
- полость матки расширена и имеет четкие границы
- содержимое полости органа представлено множественными гипо и анэхогенными ячеистыми структурами диаметром 4-6 мм
- сочетание в 14-50% случаев с двухсторонними тека-лютеиновыми кистами яичников, достигающих часто больших размеров
- гибель эмбриона/плода или отсутствие визуализации (полная форма пузырного заноса)

Большинство исследователей считает, что преобладание кистозно-солидного содержимого в полости матки с диаметром кистозных включений менее 4 мм свидетельствует о более выраженной пролиферации хориального эпителия

Структура содержимого матки при пузырном заносе нередко в литературе описывается как симптом «снежной бури». Этот *акустический феномен* обусловлен беспорядочной пролиферацией эпителия хориона с изменением его формы, расположения и образования *жидкостных вакуолей*, что превращает плодное яйцо в *гроздевидный конгломерат* неоднородной ультразвуковой плотности при исследовании с помощью серой шкалы (рис. 18).

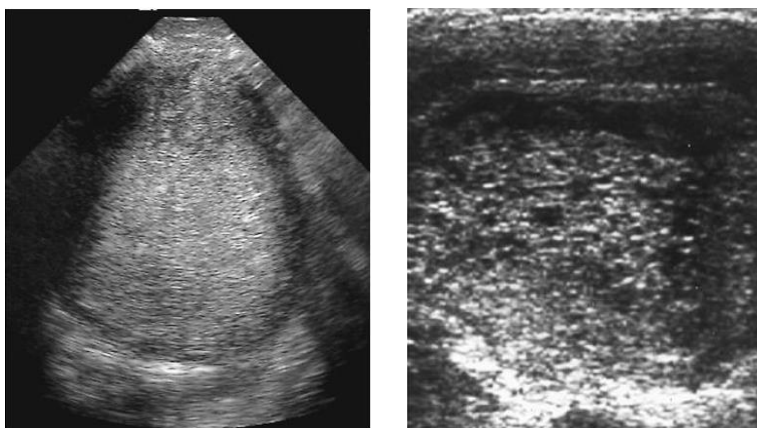


Рисунок 18 – Пузырный занос в первом (УЗИ картина «снежной бури») и во втором триместрах (наличие множества пузырьков)

Увеличение матки происходит за счет расширения ее полости, заполненной содержимым ячеистой структуры. Контуры матки при этом четкие, а размеры ячеек могут варьировать. Эхогенность внутреннего содержимого матки обычно сниженная. Однако если кистозные включения имеют микроскопические

размеры, то общая эхогенность при этом бывает повышенной. При любой эхогенности за полостью матки отсутствует ослабление эхосигнала. И, напротив, вследствие высокой звукопроводимости может формироваться дорсальное усиление эхосигнала. Типичная эхографическая картина встречается в 56-82% случаев.

У пациенток белорусского региона с простым пузырьным заносом по УЗИ тело матки имело нормальные размеры, четкие, ровные контуры. Опухолевый узел, средний размер которого составляет $15,6 \pm 4,6$ мм, бывает визуализирован в половине случаев, располагается в дне полости матки и имеет повышенную эхогенность [4]. При интрамуральной локализации узла деформация полости матки отсутствует (рис. 19).



Рисунок 19 –Инвазивный пузырьный занос

Данные литературы, посвященные применению *цветового картирования и доплерографии* при данной патологии, отличаются противоречивостью. В отдельных случаях встречается гиперваскуляризация ткани пузырьного заноса с низкими значениями индексов сосудистого сопротивления (рис. 20).

По мнению Е.Е. Вишневской, отличительной особенностью патологического состояния ворсин пузырьного заноса является отсутствие в них кровеносных сосудов. Большинство ведущих ультразвукографистов мира также сообщают об аваскуляризации пузырьного заноса, несмотря на то, что в ветвях маточных артерий вплоть до спиральных имеется *снижение индексов сосудистого сопротивления* [5].

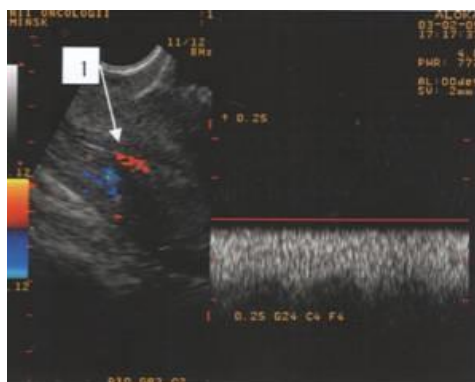


Рисунок 20 – Инвазивный пузырьный занос. Эхограмма в режиме ЦДК

Однако при ЦДК полости матки можно зарегистрировать сосуды, но гиперваскуляризации ее содержимого не наблюдается, что, вероятно, связано с разной степенью выраженности отека (рис. 21). В сосудах ткани пузырьного заноса встречается низкорезистентный и высокоскоростной кровоток.



Рисунок 21 – Ультразвуковая картина хориокарциномы матки в режиме ЦДК

При ЦДК в непосредственной близости от границ плодного яйца или плодоемкости определяются области *повышенной васкуляризации*. Они связаны с расширением артерий, имеющих более низкое периферическое сопротивление по сравнению с сосудами при неосложненной беременности. Васкуляризация неизмененных ворсин исчезает вслед за гибелью плода

И.Е. Бакиновская из 24 пациенток белорусского региона с подозрением на трофобластические опухоли матки изучила значения ЦДК у 18 женщин. Было констатировано, что при всех формах болезни имел место характерный критерий – *расширение сосудистой сети миометрия и неправильные очертания сосудов*. При простом пузырьном заносе этот критерий был единственным. Зоны повышенной васкуляризации по периферии узла на границе с миометрием оказались специфичными для инвазивного пузырьного заноса (5–100%). Интенсивный центральный и периферический опухолевый кровоток с образованием «артерио-венозных шунтов» был установлен при хориокарциноме в 7 (87%) наблюдениях. Опухолевые узлы были представлены *единой сосудистой лакуной в двух случаях* (рис. 22). Выявление последних указывало на опасность внутрибрюшного кровотечения, что и имело место при субсерозном и шеечном расположении опухолевого узла [4].

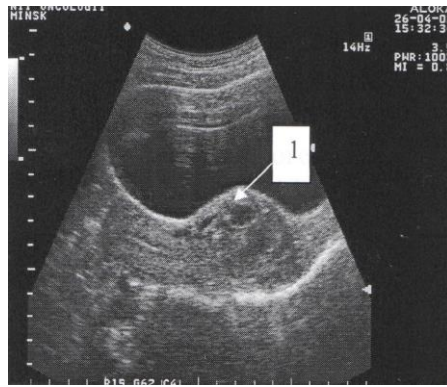


Рисунок 22 – Хориокарцинома матки, шеечный вариант в режиме ЦДК

Частичный пузырьный занос. При данной форме болезни, кроме изображения собственно пузырьного заноса, в матке имеется бесформенная гетерогенная масса, занимающая обычно не более половины полости матки. Одновременно визуализируется амниотическая жидкость погибшего эмбриона/плода либо его фрагментов. Можно обнаружить многоводие и локальную гиперплазию трофобласта с отеком ворсин на ограниченном пространстве. Дифференциальную диагностику при неполном пузырьном заносе следует проводить с гидропической дегенерацией плаценты. Очаги опухоли могут быть рассеяны внутри макроскопически нормальной ткани плаценты. Из-за генотипа плода 69, XXX или 69, XXY, такое состояние в 70-90% случаев сопровождается грубыми врожденными аномалиями и высокой частотой прерывания беременности.

Инвазивный пузырьный занос. Следует заподозрить при УЗИ, когда имеется нарушение контура полости матки с одновременной локальной гиперваскуляризацией в этой области. ИПЗ сопровождается повреждением ткани миометрия вплоть до перфорации стенки матки и метастазированием в параметральную клетчатку и влагалище.

Эхографические признаки такой формы пузырьного заноса и хориокарциномы практически не отличаются между собой

По мнению И.Е. Бакинской при инвазивных формах трофобластической болезни из 24 пациенток увеличение размеров тела матки было отмечено только у 7 (35%) женщин. Деформация наружных контуров матки также диагностировалась не часто: у 5 (25%) человек. [4]. Опухолевый узел был расположен в толще миометрия у 13 (65%) пациенток, а у 5 (25%) из них деформировал полость матки. В двух случаях выявлено субсерозное расположение узла, в одном он локализовался в шейке матки. У большинства

больных (90%) встречались единичные опухолевые узлы. Множественные узлы ТО выявлены только в 2 (10%) случаях. Опухоль трофобласта до 3 см в диаметре обнаружена у 11 (45,8%), от 3 до 5 см – у 5 (20,8%) и более 5 см – у 3 (12,5%) пациенток. Минимальный размер трофобластической опухоли был равен 6 мм, максимальный – 62 мм.

При инвазивных формах болезни опухолевый узел имел смешанную эхогенность в 15 (75%) наблюдениях. Наряду с этим при хориокарциноме установлено наличие гипоэхогенного ободка по периферии узла в 6 (30%) и анэхогенных полостей в центре – в 5 (25%) случаях. Гипо- и анэхогенность опухолевых узлов при хориокарциноме обнаружена у 4 (20%) пациенток.

Эффективность метода. При сопоставлении клинических и ультразвуковых данных точность диагностики пузырного заноса приближается к 100%. Параметры эффективности метода: чувствительность – 90,7%, специфичность – 73,2%, точность – 85,1% [27-28].

Хориокарцинома

Наибольший вклад в ультразвуковую диагностику трофобластических неоплазий в Российской Федерации внесла М.А. Чекалова. Опираясь на проведенные исследования, ее было установлено, что у большинства пациенток с хориокарциномой матка увеличена, но сохраняет правильную форму и ровные контуры, а в миометрии определялись единичные *опухолевые узлы*. Размеры хориокарциномы варьировали от 3см до окружности головы человека. Опухоли располагались в основном в трубных углах или по ребру матки, а у каждой десятой женщины – в шейке матки. Удалось визуализировать даже интрамурально расположенные узлы опухоли, не связанные с полостью матки.

Хориокарцинома, как форма трофобластической болезни, по данным цветовой доплерографии имеет три варианта: *солидную, смешанную и сосудистую*. Последняя встречается наиболее часто.

Для трофобластических опухолей *солидного строения* характерно агрессивное течение. При этом на УЗИ выявляют *аваскулярный узел солидного строения, по периферии которого определяются расширенные опухолевые сосуды*. Для этого варианта опухоли характерно также наличие отражений повышенной интенсивности с гипоэхогенным ободком по периферии. Обнаружение в структуре ТО зон без отражений обычно свидетельствует о *дистрофических изменениях*. При таких формах болезни быстро наступают выраженные некротические изменения опухолевой ткани.

В хориокарциноме *смешанной структуры* на фоне единичных или множественных узлов повышенной эхогенности, которые имеют вид единичных или множественных узлов до 6-12 см в диаметре, определяются сосудистые структуры.

Эхогенность и эхоструктура трофобластической неоплазии отличаются большим *разнообразием*. Это могут быть:

- эхогенные узлы;
- образования солидно-кистозного типа и эхоструктуры;
- преимущественно гипоэхогенные образования;
- эхонегативные структуры (рис. 23).

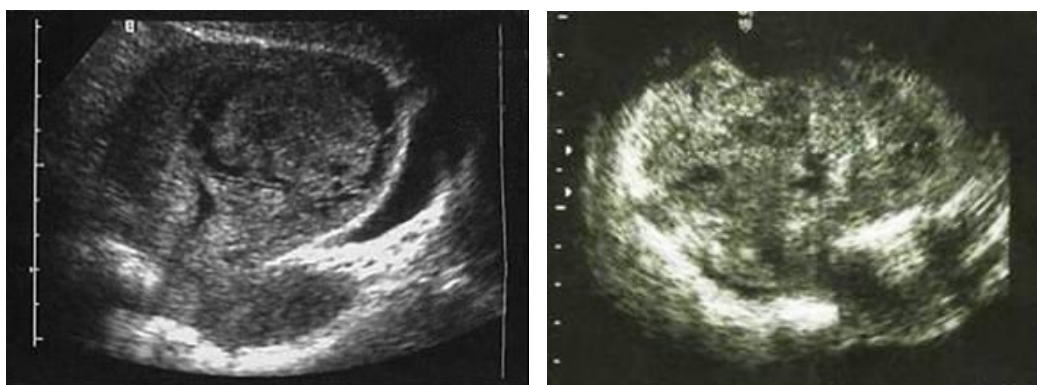


Рисунок 23 – Эхоскопическое изображение хориокарциномы

Цветовое доплеровское картирование служит дополнением к обычному УЗИ. Оно позволяет выявлять опухолевые узлы даже тогда, когда при традиционном методе не удастся четко визуализировать контуры патологического очага в структуре миометрия. При этом имеется возможность несколько раз оценивать состояние сосудистого русла ТО и определять эффективность проводимой терапии.

Общеизвестно, что ткань трофобластической опухоли характеризуется **высокой васкуляризацией**. Переполнение сосудов миометрия кровью, появление турбулентных потоков – признаки патологического процесса в миометрии. Их и выявляют с помощью ЦДК при различных формах трофобластической болезни. Патологическая структура стенок сосудов, обусловленная недостатком мышечных волокон, приводит к образованию артериовенозных шунтов, которые легко определяются с помощью доплеровских методик (рис. 24).

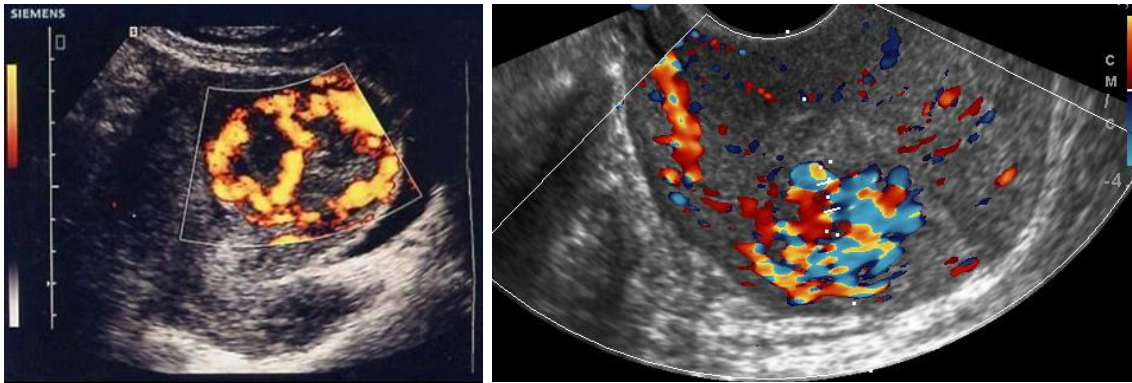


Рисунок 24 – Изображение хориокарциномы на эхограммах при цветном доплеровском картировании

Цветовое доплеровское картирование позволяет визуализировать кровоток в гипоехогенных зонах и разделить их на участки некроза и артериовенозные шунты. Это особенно важно при субсерозном расположении опухоли, поскольку имеется угроза разрыва матки и внутрибрюшного кровотечения. Четкая визуализация расположения гиперваскуляризованного опухолевого очага в толще миометрия позволяет значительно сократить частоту выполнения повторных выскабливаний слизистой полости матки.

В период латентности заболевания цветное доплеровское картирование дает возможность выявить *очаги повышенной васкуляризации в миометрии* диаметром всего лишь 10 мм. Это обстоятельство имеет неоценимое значение для ранней диагностики трофобластической болезни.

Дифференциальную диагностику узлов следует проводить в зависимости от их принадлежности к разным формам ТБ: пузырьному заносу и хориокарциноме. Не менее важно отличать трофобластическую неоплазию от миомы матки при отеке и некрозе узла и от неразвивающейся беременности.

Постулаты для запоминания:

- 1) Ультразвуковое исследование фиксирует размеры матки, локализацию патологического очага, их контуры, эхогенность, характеристику сосудистой сети органа, что позволяет судить о степени инвазивности миометрия**

- 2) **Наличие аваскулярных узлов в матке и в местах метастазирования – типичный ультрасонографический признак трофобластической неоплазии**
- 3) **Общим признаком всех злокачественных опухолей является распространение их за пределы полости матки**
- 4) **Этот признак в сочетании с нечеткой границей между узлом и миометрием позволяет заподозрить инвазивный пузырьный занос**
- 5) **При хориокарциноме с помощью ЦДК обнаруживают патологические опухолевые сосуды с низкими показателями пульсационного индекса и индекса резистентности**
- 6) **Точная дифференциальная ультразвуковая диагностика (включая ЦДК) инвазивных форм трофобластической болезни не разработана**
- 7) **Ультразвуковая оценка специфических изменений опухоли в комплексе с клиническими, иммунологическими данными, позволяет установить степень эффективности проводимого лечения и установить наличие резистентности опухоли во время химиотерапии**
- 8) **Ультразвуковая диагностика при подозрении на трофобластическую неоплазию должна преломляться обязательно через призму клинико-анамнестических данных в совокупности с определением в сыворотке крови β -хорионического гонадотропина**

Эффективность метода. В случае эффективности лечения размеры узлов прогрессивно уменьшаются. Структура их становится более гиперэхогенной, в дальнейшем на месте опухоли остается либо рубец, либо варикозно-расширенные сосуды. В большинстве случаев опухоль бесследно исчезает. Большинство хориокарцином солидного и смешанного строения оставляют после себя рубцовое изменение миометрия, возле которого при цветовом доплеровском картировании обнаруживаются венозные сосуды небольшого диаметра. В дальнейшем рубец, как правило, исчезает полностью. На месте опухолей сосудистого строения образуются области расширенных сосудов (так называемые артериовенозные мальформации), которые могут оставаться в миометрии долгие годы. Цветовое доплеровское картирование в таких случаях регистрирует в этих областях сосуды с низкими значениями индексов пульсации и резистентности, но в маточных артериях, как правило, показатели не снижены.

1.9.4. Рентгенологические методы

Для диагностики и дифференциальной диагностики ТБ используют несколько вариантов данного метода исследования, которые с появлением УЗИ постепенно стали утрачивать свое значение и интересны только в историческом плане.

Гистеросальпингография. Рентгенологически хориокарцинома проявляется *зазубренностью и дефектами наполнения с четко очерченными либо смазанными контурами*, свидетельствующими о наличии опухоли в полости матки или, о ее внутримышечном расположении с прорастанием в полость матки [5] (рис.25).

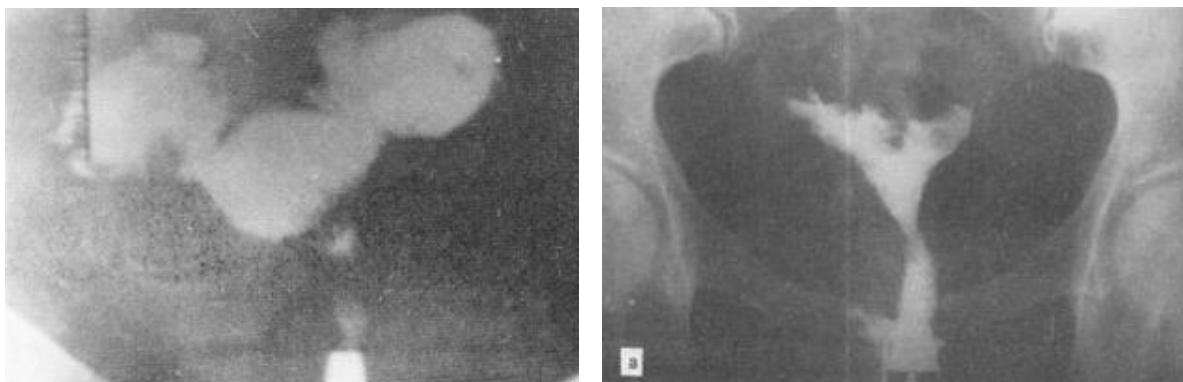


Рисунок 25 – Гистерограммы матки с хориокарциномой

У больных с деструктивным пузырьным заносом отмечается законтурное расположение контрастного вещества. Выраженность рентгенологических симптомов, характеризующих пузырьный занос по величине тени или изрезанности краев, зависит от объема опухоли (рис. 26).



Рисунок 26 – Гистерограмма матки при пузырьном заносе

Специфических рентгенологических признаков, по которым можно провести дифференциальную диагностику между доброкачественной и злокачественной формами трофобластической болезни не имеется

По мнению Е.Е. Вишневской при гистерографии можно *уточнить локализацию опухоли и определить протяженность поражения*. Знание места расположения опухолевого очага позволяет провести прицельную биопсию, что снижает травмирование опухоли и тем самым *уменьшает опасность метастазирования*. Метод может выступать в роли критерия контроля эффективности проводимой химиотерапии [5].

Тазовая ангиография. Показания:

- 1) подозрение на хориокарциному и инвазивную форму пузырного заноса;
- 2) необходимость назначения химиотерапии при уточненном диагнозе;
- 3) контроль эффективности лечения [5, 14].

Ангиография позволяет увидеть интрамурально и подслизисто-расположенные узлы хориокарциномы, уточнить их локализацию и размеры. Применение ангиографии при трофобластической болезни дает возможность установить существование увеличенных расширенных спиральных артерий, впадающих в различного размера «озерца», которые представляют собой артериовенозные шунты, возникшие в результате патологического внутриопухолевого ангиогенеза. В последние годы метод используется крайне редко в связи с появлением эхоскопии и МРТ [14] (рис.27).



Рисунок 27 – Артериограммы при хориокарциноме матки

Рентгенография грудной клетки. Устанавливает факт наличия и характер метастазов в легких, что позволяет судить о степени распространенности заболевания, хотя и не уточняет форму трофобластической опухоли. Принято производить повторное рентгенологическое исследование грудной клетки каждые 3 нед. в процессе лечения, особенно если терапия ограничивается назначением цитостатиков. Это позволяет проводить динамическое наблюдение за регрессией или прогрессированием метастазов.

Для метастазов характерна локализация над диафрагмой в большом количестве (рис. 28).

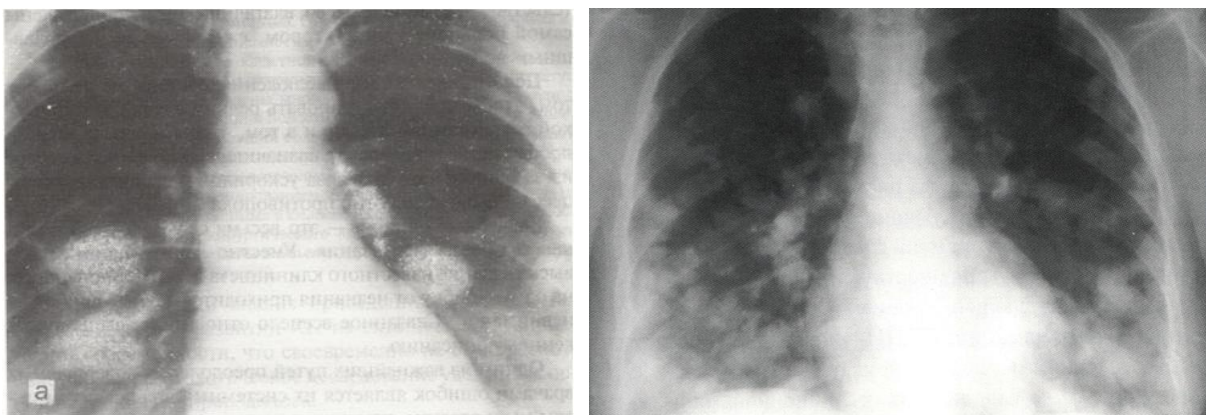
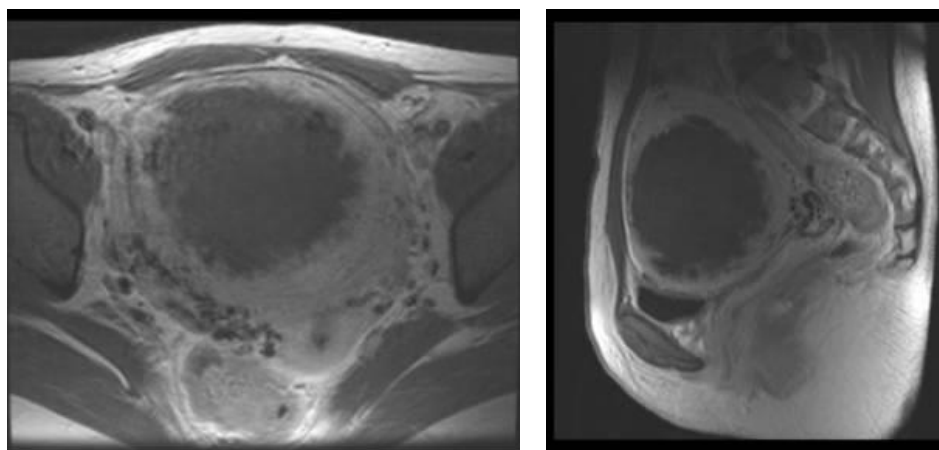


Рисунок 28 – Множественные метастазы хориокарциномы в легких

Рентгеновская компьютерная томография. Это традиционный метод диагностики многих злокачественных новообразований (рис. 29).

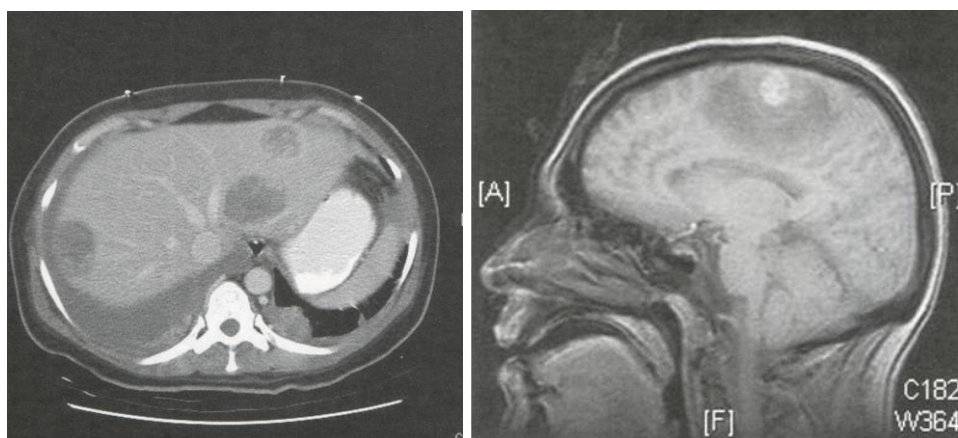


а

б

Рисунок 29 –Хориокарцинома в полости матки: переднее-задний (а) и боковой (б) снимки

Высокая информативность метода отмечена при диагностике легочных метастазов, метастазов ЗТО в паренхиматозных органах, средостении и забрюшинном пространстве. РКТ является основным методом диагностики метастазов трофобластической опухоли в головном мозге. В последнее время РКТ стали использовать для выявления всех форм ТО, и в первую очередь хориокарциномы (рис. 30).



а)

б)

Рисунок 30 – Метастазы в печени (а) и головной мозг (б)

Метод позволяет обнаружить даже субклинические метастазы хориокарциномы в органах брюшной полости и головном мозге, что является прогностически значимым при планировании лечения, оценки эффекта и дальнейшего наблюдения за пациенткой.

В соответствии с консенсусом, принятым клиницистами ряда мировых трофобластических центров, *выполнение РКТ головного мозга является обязательным всем пациенткам с высоким риском резистентности лечения злокачественной трофобластической опухоли и с метастатическим поражением легких.*

Позитронно-эмиссионная томография. В повседневной клинической практике ПЭТ еще не получила широкого применения из-за отсутствия аппаратуры во многих онкологических учреждениях, хотя метод позволяет обнаружить опухолевые очаги, которые не удастся выявить стандартными методами (рис. 33).

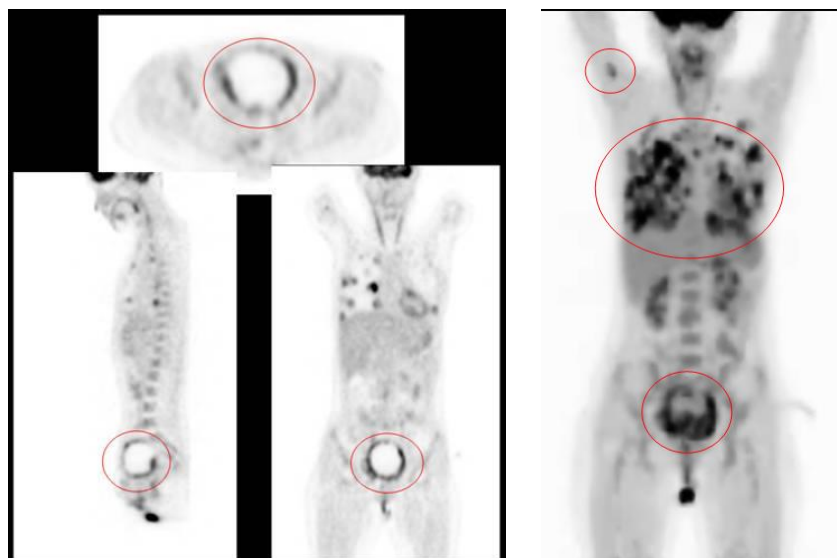


Рисунок 33 – Хориокарцинома матки с метастазами в легкие и подмышечный и надключичный лимфоузлы

1.9.5. Магнитно-резонансная томография

Это современный высоко информативный метод диагностики опухолевого поражения матки и наличия метастазов в головном мозге (рис. 31).

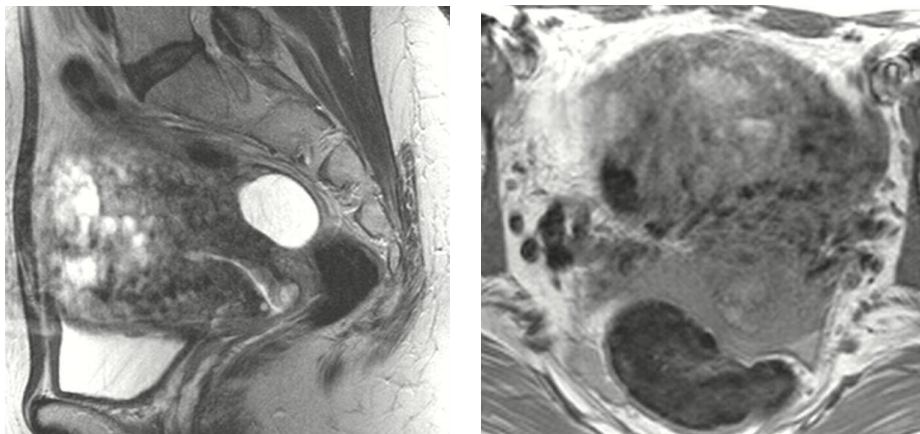


Рисунок 31 – Хориокарцинома матки

Диагностическая ценность МРТ значительно превосходит значимость РКТ, особенно при выполнении с внутривенным контрастированием [49]. Главный недостаток МРТ – высокая стоимость исследования. Метод целесообразно применять для диагностики сложных клинических случаев и при необходимости выполнения нейрохирургических вмешательств по удалению резистентных метастазов хориокарциномы в головном мозге (рис. 32).



Рисунок 32 – Хориокарцинома матки по данным МРТ и вид удаленной матки

В отдельных случаях для диагностики ТБ используется *гистероскопия*, которая позволяет уточнить локализацию опухоли, расположенную в полости матки и определить протяженность поражения. Этот метод помогает увидеть субмукозно расположенную ТО, особенно при отрицательных данных гистологического исследования соскоба слизистой полости матки.

Гистероскопию применяют также для контроля за эффективностью химиотерапии [14].

1.9.6. Гормональное исследование

В клинической практике трофобластических заболеваний для диагностики опухолей, необходимо определять в сыворотке крови содержание β -хорионического гонадотропина и плацентарного лактогена.

Определение хорионического гонадотропина [56]

Известны две субъединицы хорионического гонадотропина человека: α -ХГ и β -ХГ. Доказано, что α -ХГ обладает перекрестной реактивностью с лютеинизирующим гормоном, поэтому в качестве маркера трофобластической опухоли используют β -субъединицу хорионического гонадотропина. Наличие выраженных некротических изменений опухолевой ткани может приводить к уменьшению количества β -ХГ в сыворотке крови, что создает ложное впечатление о наступающем выздоровлении.

Для определения уровня β -единицы сывороточного хорионического гонадотропина используют биологические, иммунологические и радиоиммунологические методы, обладающие разной информативностью. Чувствительность иммунологического тестирования намного выше, чем биологического, а точность радиоиммунологического метода выше, чем двух указанных выше.

В *норме* β -ХГ человека образуется в клетках синцитиотрофобласта развивающейся плаценты и появляется в сыворотке крови с наступлением гестации, что и обуславливает более высокий его уровень у беременных женщин. При возникновении гестации гормон может быть обнаружен в моче уже через 7-12 дней после ожидаемого срока менструации. Экскреция его с мочой достигает максимальных значений между 40-80 днями гестации, причем пик экскреции колеблется между 100 000-500 000 ЕД/сут. Во II триместре экскреция β -ХГ снижается до 5000-1000 ЕД/сут.

В течение *физиологической беременности* продукция β -ХГ претерпевает характерные изменения. При гестации имеются *два пика* повышения его уровня. Первый – в 10-11 недель (не выше 150 000 мМЕ/мл) с последующим его снижением и постоянной *монотонностью содержания всю гестацию* (компенсированное состояние плода), второй – в 35-36 недель (срок окончательного формирования функциональной зрелости всех органов и систем плода). Известно, что первый триместр является *периодом*

формирования, развития и прикрепления трофобласта, а с 15-16 нед. и плаценты. К окончанию первого триместра отмечается постепенное снижение β -хорионического гонадотропина в сыворотке крови.

Отсутствие снижения экскреции ХГ к определенному периоду гестации служит основанием для того, чтобы заподозрить наличие пузырного заноса.

В отличие от беременности при трофобластической болезни источником β -ХГ человека служит трофобласт опухоли. Он синтезирует уже гипергликозилированный хориогонин человека. По химическому строению это гликопротеид, состоит из двух субъединиц: $O\pm$ субъединицы, общей для всех гликопротеидов данной группы и $O1$ – субъединицы, специфической только для хорионического гонадотропина гормона. Содержание и изменения уровня $O1$ – субъединицы хорионического гонадотропина служит важным критерием диагностики и эффективности проводимого лечения трофобластических опухолей. Считают, что после эвакуации пузырного заноса данная субъединица исчезает через 8-10 недель [56].

Значимость. В современных условиях лабораторное определение уровня β -ХГ в сыворотке крови является общедоступным методом в связи с наличием сети коммерческих лабораторных центров. Тем не менее, в условиях районных больниц общелечебной сети определение данного онкомаркера проблематично и может часто решаться через платные услуги другого лечебного учреждения. *Важно подчеркнуть целесообразность динамического мониторинга гормона в одной и той же лаборатории.* Это позволит избежать ошибок, связанных с погрешностью и разными нормативами используемых методик.

Известно, что любое повышение уровня β -ХГ человека, не связанное с развивающейся беременностью, может указывать на возможное возникновение трофобластической опухоли. Исключение составляют наблюдения, связанные с развитием герминогенных опухолей, при которых этот онкомаркер также повышен.

Диагностика трофобластической болезни во время беременности имеет особые и значительные трудности. Одним из критериев диагноза может быть отсутствие снижения уровня β -ХГ в сыворотке крови после 12-й недели беременности. Целесообразно также оценивать и динамику роста другого гормона беременности – альфа-фетопротеина, уровень которого в норме с 11-й недели начинает прогрессивно увеличиваться. Если уровень β -ХГ в сыворотке крови повышается после 11-й недели беременности, но при этом отмечается

снижение уровня АФП, следует думать о возникновении трофобластической болезни.

Постулаты для запоминания:

- **Диагностическая чувствительность определения β -субъединицы ХГ в сыворотке крови при трофобластической болезни близка к 100%**
- **В норме указанный онкомаркер в сыворотке крови у небеременных женщин отсутствует**
- **При наличии нормальной беременности на 9-10 неделе его уровень не превышает 150 000 МЕ/л, а затем снижается и остается монотонно низким**
- **С помощью определения уровня β -ХГ в сыворотке крови у пациентки репродуктивного возраста, имеющей беременность в анамнезе, с наличием кровянистых выделений из половых путей можно исключить или доказать наличие ТБ**
- **Раннее определение гормона в крови при пузырном заносе и его мониторинг позволяет относительно рано диагностировать инвазивную форму болезни и своевременно начать лечение**
- **Увеличение уровня β -ХГ в сыворотке крови подряд в 3-х исследованиях за 14 дней или его плато свидетельствует о наличии одной из злокачественных форм трофобластической болезни**
- **Персистенция β -ХГ указывает на местное или метастатическое распространение болезни**
- **Интервал между гестацией и возникновением трофобластической опухоли может колебаться от момента возникновения беременности до нескольких лет после ее завершения**
- **Гормональный профиль в процессе лечения ТБ служит основным критерием, позволяющим продолжать химиотерапию выбранными цитостатиками либо служит показанием к замене их на другие**

Определение плацентарного лактогена

Для этого используют иммунологические и радиоиммунологические методы. Плацентарный лактоген представляет собой белковый полипептидный гормон.

В отношении установления диагноза хориокарциномы плацентарный лактоген оказался не информативным

В отличие от содержания β -ХГ в сыворотке крови уровни ПЛ у пациенток с хориокарциномой не повышаются, что не позволяет с помощью этого гормона решить вопрос о развитии злокачественной опухоли из ПЗ. Более того, показано, что дифференцировка трофобластических клеток в сторону хориокарциномы сопровождается *резким уменьшением количества клеток, продуцирующих плацентарный лактоген*. В результате при этой ЗТО в сыворотке крови определяются очень низкие уровни ПЛ и высокие β -ХГ.

Среди всех трофобластических опухолей чрезвычайно редко встречаются новообразования, развивающиеся из элементов *промежуточного трофобласта*. К ним относятся:

- 1) опухоль плацентарного ложа;
- 2) эпителиоидная трофобластическая опухоль.

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа характеризуется умеренной секрецией β -ХГ даже при распространенном процессе и значительной экспрессии плацентарного лактогена. Эти соотношения лежат в основе дифференциальной диагностики между ТОПЛ и хориокарциномой, хотя наиболее информативным в данном случае считается *иммуногистохимическое исследование по определению ПЛ в ткани опухоли* [8, 11].

Уровень плацентарного лактогена в сыворотке крови у всех пациенток с трофобластической болезнью, кроме ТОПЛ *снижен*. Поэтому при наличии пузырного заноса, при котором уровень ХГ в крови и моче остается низким, определение ПЛ *способствует установлению правильного диагноза*. Прогрессивное повышение уровня плацентарного лактогена свидетельствует о возможной трансформации пузырного заноса в сторону трофобластической опухоли плацентарного ложа.

1.9.7. Морфологическое исследование

Гистологическая верификация является одним из основных методов диагностики, позволяющим *установить не только факт наличия ТО, но и уточнить ее характер*. Но не всегда это так бывает.

Наличие ациклических кровотечений у пациенток часто приводит к необходимости *выскабливания полости матки с лечебно-диагностической целью*. Эта процедура должна проводиться в менеджменте диагностики ТО *только один раз*. Связано это с тем, что для ТБ согласно последним данным *морфологическая верификация заболевания не всегда обязательна*. Выскабливание может привести к перфорации матки, внутрибрюшному

кровотечению, что послужит причиной для удаления органа по жизненным показаниям у молодой женщины. Именно поэтому повторные выскабливания слизистой полости матки проводить *не рекомендуется*.

Во всех случаях полученный путем кюретажа слизистой полости матки материал обязательно подлежит морфологическому исследованию

Характер патоморфологической симптоматики при отдельных формах ТБ детально изложен в соответствующем разделе и отражает данные современных зарубежных и отечественных исследователей [11]. Следует подчеркнуть, что у *большинства пациенток* диагноз простого пузырного заноса ставится *без проблем* на основании данных только одного морфологического исследования *в связи с наличием достаточного количества удаленного материала*.

Сложнее обстоит дело с морфологической верификацией *хориокарциномы*, так как нередко при выскабливании полости матки опухолевая ткань, расположенная интерстициально в стенке матки не попадает в соскоб. Наиболее точный морфологический диагноз *инвазивного пузырного заноса* возможно поставить *только по удаленной матке либо при биопсии метастаза опухоли*.

Морфологическая диагностика ТОПЛ и эпителиодной трофобластической опухоли в настоящее время сложна из-за отсутствия опыта у морфологов, часто не располагающих данными об этих редких новообразованиях, описанных в литературе в последние годы. В уточнении диагноза может помочь иммуногистохимия.

Следует заметить, что патоморфологическая диагностика трофобластических опухолей в целом ряде случаев представляет определенные трудности. *В связи с этим для ясности диагноза и для исключения ТБ патоморфолог рекомендует клиницисту определить содержание β -субъединицы хорионического гонадотропина в сыворотке крови. В последнее время для выявления различных форм ЗТО стали чаще использовать иммуногистохимию* [11, 29].

- Хориокарцинома в биоптатах опухоли 30-40% случаев ошибочно принимается за пузырный занос, плацентарный полип, пласты децидуальной ткани, эндометрит, остатки плодного яйца, гиперплазию эндометрия, некроз слизистой полости матки и соскоб без элементов злокачественности.
- У 80% пациенток с хориокарциномой наблюдается децидуальная трансформация стромы эндометрия [5]

Затрудняет диагностику и *недостаточно тщательное выполнение первого выскабливания слизистой полости тела и шейки матки*. При этом в биопсийном материале нередко отсутствует опухолевая ткань или взята лишь поверхностная, некротизированная часть опухоли. Это может быть связано с тем, что узел опухоли залегает глубоко в миометрии. Интрамурально и субсерозо расположенная хориокарцинома недоступна для исследования с помощью кюретажа.

В *методологии исследования соскобов* гистологическая картина которых похожа на ЗТО, в частности, при наличии большого количества некротизированной ткани или *пластов пролиферирующего хориального эпителия*, обязательным условием является **исследование большого числа срезов**. В случаях трудных в дифференциально-диагностическом плане следует одновременно с исследованием большого количества тканей *использовать проточную цитометрию* и иные описанные в литературе методы дополнительной диагностики [5, 11, 58].

При повторных выскабливаниях, в которых нередко возникает необходимость (повышенный уровень β -ХГ в сыворотке крови и/или кровянистые выделения из половых путей), гистологическая идентификация трофобластической болезни *еще более затруднена*. Связано это с тем, что в таком соскобе эндометрия содержание ткани небольшое даже меньше, чем после первичной эвакуации пузырного заноса. При исследовании материала *повторного соскоба* в нем могут быть обнаружены следующие ткани:

- новой беременности и остатков трофобласта;
- персистирующего пузырного заноса, о чем свидетельствует наличие остатков ворсин трофобласта типичных для данной патологии;
- хориокарциномы, что подтверждает наличие значительного количества синцитио- и цитотрофобласта, инвазивного характера роста трофобласта и *отсутствие ворсин хориона*.

Известно, что скудное количество трофобласта при отсутствии ворсин может быть, согласно морфологическим данным, проявлением **персистирующего трофобласта**. Иногда после эвакуации пузырного заноса и при подозрении на ТО при повышенном уровне β -ХГ в сыворотке крови и клиническом кровотечении в диагностическом соскобе содержатся **многочисленные скопления промежуточного трофобласта** весьма схожие с

морфологической картиной узелка плацентарной области. Их наличие с одной стороны указывает на доброкачественность процесса, а с другой – на усиленную реакцию плацентарной области [88]. Все это, конечно, не исключает возможного сочетания указываемого поражения с хориокарциномой. К тому же в дальнейшем после выскабливания существует и реальная опасность, ведущая к распространенности опухолевого процесса [11].

Если в повторном соскобе обнаружены *незрелые неизменные ворсины*, свойственные раннему сроку гестации, следует предположить существование **новой беременности**, а не наличие *персистирующей гестационной трофобластической болезни*.

Таким образом, морфологическое исследование удаленных при выскабливании матки тканей играет важную, но не ведущую роль в постановке диагноза злокачественной трофобластической опухоли

Роль морфологического исследования возрастает при изучении удаленных *метастазов опухоли*. Часто именно это служит ключом к постановке диагноза пациенткам со стертой картиной болезни и женщинам, находящимся в постменопаузе.

В сложных случаях диагностики с учетом вышеизложенных трудностей необходимо учитывать следующие *клинические признаки и гистологические особенности соскоба*, которые в сочетании с другими методами могут указывать на наличие хориокарциномы:

- маточные кровотечения после родов, аборт *при отсутствии остатков плодного яйца в матке*;
- *разрастания хориального эпителия при отсутствии ворсин*, особенно после 3 мес. беременности;
- обширные участки распада ткани в соскобе, при наличии *скоплений хориального эпителия*;
- массивные разрастания полиморфного *цитотрофобласта*;
- большое число фигур митоза в клетках Лангханса [8, 11, 41, 65, 80, 96].

При гистологическом исследовании удаленной матки или метастаза диагноз обычно не вызывает сомнения.

Постулаты для запоминания:

➤ **В диагностическом менеджменте при подозрении на злокачественную трофобластическую опухоль необходимо провести гинекологический**

осмотр, определить в сыворотке крови β -ХГ, выполнить эхоскопию органов малого таза с цветовым доплеровским картированием и рентгенографию легких

- При наличии в легких метастазов *первой опцией* является компьютерная томография головного мозга с контрастированием и обязательным выполнением УЗИ органов брюшной полости и малого таза
- Если обнаружены в головном мозге метастазы, то выполняется МРТ центральной нервной системы с контрастированием
- В случае отсутствия визуализируемой опухоли в матке и подозрении на злокачественный процесс в обязательном порядке делается КТ легких

Практическому врачу при оценке клинических особенностей различных вариантов трофобластических опухолей для проведения дифференциального диагноза и выбора диагностического и лечебного менеджмента целесообразно руководствоваться определенными сведениями, *детализированными в ряде зарубежных руководств*. Они представлены в сводных таблицах 8-9 и не нуждаются на наш взгляд в отдельном разъяснении.

Таблица 8

Клинико-радиологическая и сводная патологическая презентация трофобластической неоплазии [41]

Патология трофобласта	Клинико-радиологические особенности	Уровень сывороточного β -ХГ	Эндометриальный соскоб / гистерэктомия (сводные данные)	Исключения
1	2	3	4	5
Частичный пузырный занос	<ul style="list-style-type: none"> • 11-25 нед. гестации • \pm Активность сердца эмбриона • Вагинальное кровотечение • Несостоявшийся неполный аборт 	Вариабельный	<ul style="list-style-type: none"> • Умеренное количество ткани • Гидропические и нормальные ворсины • Пузыри (цистерны)/мембраны • \pm элементы эмбриона/плода (подозрение на синдактилию) 	<ul style="list-style-type: none"> • Спонтанный аборт • Полный пузырный занос
Полный пузырный занос	<ul style="list-style-type: none"> • УЗИ: «снежная буря» • Вагинальное кровотечение • Токсемия • Чрезмерная рвота беременных • Тиреотоксикоз* 	Высокий (>1000K mIU/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Пространственно-объемный, «виноградоподобный», прозрачные пузырьки 	<ul style="list-style-type: none"> • Спонтанный аборт • Эктопическая беременность • Частичный пузырный занос

Персистенция гестационной трофобластической болезни /инвазивного пузырного заноса	<ul style="list-style-type: none"> • Вагинальное кровотечение • Предшествующий полный или частичный пузырный занос 	Плато (падение уровня гормона <10% за 14 дней) или, – повышение более 10% от увеличения за 3 недели	<ul style="list-style-type: none"> • Минимум резидуальной ткани ворсин • Тонкий, иногда геморрагический узел миометрия 	<ul style="list-style-type: none"> • Хориокарцинома • Неподозреваемая внутриматочная беременность с дегенеративными изменениями
Хориокарцинома	<ul style="list-style-type: none"> • Нерегулярные/тяжелые кровотечения • Недавний полный пузырный занос 	• Увеличение (2 недели после родов)	Геморрагическая узловатая опухоль в эндометрии	• Персистирующий пузырный занос

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5
	<ul style="list-style-type: none"> • пузырный занос или нормальная беременность • Легочные, неврологические или гастроинтестинальные симптомы 	• После перенесенного полного пузырного заноса: плато (падение уровня гормона <10% за 14 дней) или – возрастание более 10% от увеличения за 3 недели		<ul style="list-style-type: none"> • Трофобластическая опухоль плацентарной площадки • Неподозреваемая внутриматочная беременность с дегенеративными изменениями
Трофобластическая опухоль плацентарной площадки	<ul style="list-style-type: none"> • Нерегулярные вагинальные кровотечения • Ранее перенесенная беременность (несколькими месяцами, годами назад) 	Постоянный, низкий < 50	Состоит из нескольких частей – полиповидного или эндофитного материала; коричневого цвета мясистая масса в эндометрии	<ul style="list-style-type: none"> • Узел плацентарной площадки • Эктопическая беременность • Неподозреваемая внутриматочная беременность с дегенеративными изменениями
Спонтанный аборт	Влагалищное кровотечение в I-II триместре беременности	Постепенно убывающий	Минимальный отек ворсин (не типично, но чрезвычайно очевидно), – по анализу микроскопии или обычной гистологии	<ul style="list-style-type: none"> • Полный пузырный занос • Частичный пузырный занос • Эктопическая беременность

Примечания:

* – с 1-ым триместром ультразвукового скрининга и количественной оценкой сывороточного уровня β-ХГ; прежде полные пузырные заносы чаще всего диагностированы ранее, чем имели место очевидные клинические проявления

Таблица 9

Трофобластическая неоплазия, гистологическая классификация, диагноз и исключения [41]

Патология трофобласта	Ворсины	Трофобласт	Исключения	Вспомогательные исследования
1	2	3	4	5

Частичный пузырный занос	<ul style="list-style-type: none"> • Большие и нормальные • Зубчатые контуры • Цистерны (вариабельные) • Ядерные эритроциты 	<ul style="list-style-type: none"> • Умеренно-распространенная синцитиальная гиперплазия трофобласта • Трофобластические включения 	<ul style="list-style-type: none"> • Гидропический аборт • Синдром Beckwith-Wiedemann • Трисомические беременности с умеренными нарушениями ворсин 	<ul style="list-style-type: none"> • Проточная цитометрия: триплоид • Кариотип: 70% 69 XXУ; 27% 69 XXX; 3% 69 ХУУ • Иммунный статус: p57^{KIP2} (присутствует)
Полный пузырный занос	<ul style="list-style-type: none"> • Диффузно распространенные и вариабельно увеличенные • Центральные рельефные цистерны 	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперплазия и атипия диффузно трехстадийного трофобласта • Атипичная имплантационная площадка 	<ul style="list-style-type: none"> • Гидропический аборт • Хориокарцинома • Спавшийся гестационный мешочек 	<ul style="list-style-type: none"> • Проточная цитометрия: диплоид • Иммунный статус: p57^{KIP2} (отсутствует)

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5
Ранний полный пузырный занос	<ul style="list-style-type: none"> • Рассеянные, немного увеличенные • Тонкая полость • Гиперцеллюлярная строматозома в синем миксоидном матриксе • Стромальный кариорексис 	<ul style="list-style-type: none"> • Фокально-диффузная трофобластическая гиперплазия и атипия • Атипичная имплантационная площадка (ложе) 	<ul style="list-style-type: none"> • Гидропический аборт • Частичный пузырный занос 	<ul style="list-style-type: none"> • Проточная цитометрия: диплоид • Иммунный статус: p57^{KIP2} (отсутствует)
Хориокарцинома	Отсутствуют	<ul style="list-style-type: none"> • Диморфическо-двухстадийная трофобластическая атипия • Геморрагии и некроз 	<ul style="list-style-type: none"> • Персистирующий полный пузырный занос • Трофобластическая опухоль плацентарной площадки • Опухоль плацентарного ложа • Промежуточный трофобласт 	Иммунный статус: резко-положительная реакция наличия β-ХГ в сыворотке крови
Трофобластическая опухоль плацентарной площадки	Отсутствуют	<ul style="list-style-type: none"> • Листовидный атипичный моноклеарный промежуточный трофобласт • Расслоение волокон мышц • Митозы 	<ul style="list-style-type: none"> • Промежуточный трофобласт • Увеличенная площадка имплантации • Хориокарцинома • Персистирующий полный пузырный занос (СНМ) 	
Гидропический аборт	Постепенное появление	<ul style="list-style-type: none"> • Пролиферация 	<ul style="list-style-type: none"> • Ранний полный 	<ul style="list-style-type: none"> • Проточная

	дегенеративных изменений ворсин, их размера, появление в них баллоноподобного отека с округленным контуром и уменьшенным трофобластическим выравнением	только трофобласта (минимальная или обратная) • Отсутствие трофобластической атипии	пузырный занос • Частичный пузырный занос • Парные изменения (полный пузырный занос и нормальная беременность)	цитометрия: диплоид • Иммунный статус: p57KIP2 (присутствует)
--	--	--	--	--

Весьма информативна для практикующего врача в плане дифференциальной диагностики таких злокачественных опухолей, как хориокарцинома, опухоли плацентарного ложа и эпителиоидной трофобластической опухоли являются данные Kurman et al. (2014), представленные в табл. 10.

Таблица 10

Диагностические характеристики трофобластических опухолей

(приводится по Kurman et al. (2014))

Показатель	Хориокарцинома	ТОПЛ	ЭТО
Возраст	Репродуктивный возраст (средний 29-31 год)	20-63 года (средний 30-32 года)	15-48 лет (средний 36 лет)
Предшествующие беременности	Доношенная беременность, полный пузырный занос	Доношенная беременность	Доношенная беременность
Время, прошедшее с момента последней беременности	От нескольких месяцев до 14 лет (в среднем 2 мес. после доношенной беременности и 13 мес. после полного пузырного заноса)	От 2 нед. до 17 лет (медиана 12-18 мес.)	1-25 лет (медиана 6,2 года)
Клинические проявления	Кровотечение из половых путей, персистирующая гестационная трофобластическая болезнь	Неразвивающаяся беременность, аменорея	Кровотечение из половых путей
Уровень β -ХГ до лечения, мМЕ/мл	$>10 \times 10^3$	$<1 \times 10^3$	$<3 \times 10^3$
Макроскопическая картина	Четко отграниченная или инфильтративная опухоль с участками кровоизлияния	Экспансивная или инфильтративная солидная опухоль	Экспансивная солидная опухоль
Локализация опухоли	Тело матки	Тело матки	Шейка матки, нижний сегмент, тело матки
Край опухоли	Инфильтративный	Инфильтративный	Четкий, со сдавливанием прилежащих тканей

Характер роста опухоли	Наличие всех трех типов трофобласта; обширные участки некроза и кровоизлияния	Крупные опухолевые комплексы, разрушающие стенки сосудов; расщепление волокон миометрия на периферии опухоли	Солидные поля, гнезда и трабекулы, «географические» некрозы, отложение гиалиноподобного материала, колонизация поверхностного эпителия слизистых оболочек опухолевыми клетками
Опухолевые клетки	Ворсинчатый промежуточный трофобласт, синцитиотрофобласт, цитотрофобласт	Промежуточный трофобласт имплантационного типа	Промежуточный трофобласт хорионического типа
Цитологическая атипия	Выраженная	Умеренная или выраженная	Слабая или умеренная
Строма	Строма и собственная сосудистая сеть отсутствуют	Инфильтрирует прилежащие мышечные волокна миометрия	Присутствует, представлена децидуальными клетками
Иммуногистохимические характеристики	Диффузная положительная реакция с антителами к β -ХГ, hPL и HSD2B1 в клетках синцитиотрофобласта; индекс Ki-67 > 90%	Диффузная положительная реакция с антителами к ПЛ и Me1-CAM (CD146); единичные многоядерные клетки экспрессируют β -ХГ; индекс Ki-67 5-10%	Диффузная положительная реакция с антителами к pб3; единичные клетки экспрессируют ПЛ; индекс Ki-67 >10%

1.10. Исходы и лечебный менеджмент при гестационной трофобластической болезни

Исход при *полном пузырьном заносе* заранее не может быть спрогнозирован только на основании одних гистологических данных [51]. Интересно отметить, что полный пузырьный занос диагностируется рано вследствие использования радиологического и гормонального мониторинга. Тем не менее, в клинической практике *не наблюдается* значимого снижения частоты постпузырных опухолей [35-37].

Ведение, результаты и исходы зависят *от двух систем оценки риска*. Первая система, клинически стратифицирует первую стадию трофобластической болезни с позиции ограничения процесса маткой согласно определенным факторам риска. Присутствие любого фактора значительно увеличивает риск возникновения рецидива (табл. 11).

Таблица 11

Риск факторов для неудовлетворительных исходов гестационной трофобластической болезни [98]

Стадия I заболевания

Фактор риска	Параметр
Интервал между предшествующей беременностью и эвакуацией пузырного заноса	≥ 4 месяцев
Тека-лютеиновые кисты	≥ 6 см
Размер матки	Значительно увеличен
Сывороточный уровень β-ХГ	> 100К mIU/ml
Материнский возраст, лет	> 40
Отягощенный анамнез, предшествовавший гестационной трофобластической болезни	Да
Стадия II-IV	
Хороший прогноз	Плохой прогноз
Длительность менее 4 мес.	Длительность более 4 мес.
Сывороточный уровень β-ХГ < 40К	Сывороточный уровень β-ХГ > 40К
Предшествующая химиотерапия	Отказ от предшествующей химиотерапия
Отсутствие вовлечения в процесс головного мозга/печени	Вовлечение в процесс головного мозга/печени
Предшествующий спонтанный аборт	Предшествующий срок беременности
* Рецидив с нулевыми факторами риска=6-9%; 1 фактор риска=31%; > 1 фактора риска=45%; К=1000	

Большинство важных и непостоянных параметров прогноза включает в основном в себя три учитываемых величины:

- 1) временной промежуток от предшествующей беременности до диагноза пузырного заноса;
- 2) размер матки;
- 3) уровень сывороточного содержания β-единицы хорионического гонадотропина (табл. 12) [41].

Таблица 12

Менеджмент и исходы трофобластической неоплазии [41]

Патология трофобласта	Терапия	Риск прогрессии	Комментарии и предостережения
1	2	3	4
Частичный пузырный занос	1) Вакуумный кюретаж 2) Исследование β-ХГ в крови 1 раз в неделю, до тех пор пока, уровень гормона будет <5 mIU/ml (всего 3 недели подряд), затем 1 раз в месяц в течение 6 мес., позже 1 раз в год в течение 1-3 лет 3) Контрацепция в течение 1 года	Персистенция ТБ – 4-15% Хориокарцинома – по существу составляет 0%	Заключение о наличии парных изменений: полного заноса и нормальной (редко) беременности
Полный пузырный занос	При низком риске малигнизации, – одинаковый как при частичном пузырном заносе При высоком риске малигнизации – показана химиопрофилактика	Персистенция ТБ – 10-30% Инвазивный пузырный занос – 15% Хориокарцинома – 2-3%	Если уровень β-ХГ в сыворотке крови постоянно повышается: - 75 % пациенток имеют постоянный риск ТБ; - 25% – риск развития хориокарциномы
Персистенция инвазивного пузырного заноса	1) Оценить риск возникновения метастазов 2) Если химиотерапия проводится в единственном числе (лечебный агент), то – до	–	Персистенция ТБ является <i>клиническим диагнозом</i> , и это применимо к постоянно повышенному сывороточному уровню

	тех пор, пока уровень β -ХГ в сыворотке крови не достигнет $< 5 \text{ mIU/ml}$ 3) Контрацепция в течение 1 года 4) Гистерэктомия для локального контроля (необязательно), или – при осложнении кровотечением		β -ХГ после беременности с пузырным заносом, часто пролеченным эмпирическим путем. Персистенция ТБ может быть и патологическим экземпляром выборки, чтобы отличить персистенцию пузырного заноса от инвазивного заноса или хориокарциномы
Хориокарцинома	1) Оценить риск возникновения метастазов 2) Химиотерапия как единственный лечебный агент при низком риске 3) Химиотерапия в сочетании с другими лечебными агентами – при высоком риске Гистерэктомия для местного контроля (необязательно)	Базируется на FIGO-стадировании и ВОЗ-данных Ремиссия: • отсутствие метастазов – 80% • наличие метастазов – 67% • Суммарно выживание от заболевания после химиотерапии как единственного лечебного агента – 87%	–
Трофобластическая опухоль плацентарной площадки	1) Гистерэктомия (терапия выбора) 2) Оценить риск возникновения метастазов 3) Химиотерапия в сочетании с другими лечебными агентами	Отсутствие болезни с метастазами вылеченной хирургическим путем Метастазы – $>30\%$ Рецидивы – 30% Смертность – 21-36%	Плохой прогноз при: ➢ 5 митозах в 10 полях зрения; ➢ легочных метастазах; ➢ предшествующей беременности > 4 лет назад

Установлено, что постоянное повышение уровня β -ХГ в сыворотке крови и/ или клиническая, радиологическая, или патологическая частота персистенции гестационной трофобластической болезни, или ее распространения, значительно увеличивают риск малигнизации [36, 55, 98]

Базируясь на этих параметрах, пациентка или будет обследована с последующим однократным (или динамическим) измерением уровня β -ХГ, либо – подвергнута безотлагательной химиотерапии.

Частичный пузырный занос врачи ведут обычно как заболевание с *низким риском малигнизации* для последующего исключения персистенции. В литературе, тем не менее, документированы редкие случаи прогрессии его в хориокарциному, которые и являются *источником контраверсий*. После удаления частичного пузырного заноса осуществляют *еженедельные*

определения β -ХГ в сыворотке крови, до тех пор, пока не будут получены три последовательных нормальных значения уровня этого гормона.

Ранний полный пузырный занос с отсутствием факторов риска может быть пролечен также как и частичный пузырный занос. В итоге, приблизительно 92% случаев полного пузырного заноса приводят к ремиссии после химиотерапии, а большинство оставшихся пациенток может быть излечено дополнительными раундами цитостатиков.

Неблагоприятный прогноз после лечения связан с более длинной (> 4-месяцев) продолжительностью болезни и более высокими уровнями β -ХГ в сыворотке крови накануне терапии, а также с наличием метастазов в головной мозг или печень и отказом пациентки от проведения курсов полихимиотерапии.

В целом, лечение рецидивов трофобластической болезни цитостатиками дает *положительный результат более чем в 80% случаев* [41, 55, 98, 83].

Глава 2

ЛЕЧЕБНЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ ПРИ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

2.1. Частные вопросы проведения лечебного менеджмента при трофобластической болезни (опухоли)

2.1.1. Планирование лечения и место его проведения

Место проведения и планирование терапии при рассматриваемой патологии у женщин определяется выявленной клинической формой трофобластической болезни: наличием только пузырного заноса (полный, частичный, инвазивный), злокачественными опухолями (хориокарцинома, ТОПЛ, ЭТО) или другими редкими формами заболевания. В первом случае терапию осуществляют акушеры-гинекологи в гинекологических стационарах, выявившие рано пузырный занос, поскольку скрининговое УЗИ выполняют в 11-12 нед. гестации. Во втором – лечение осуществляют онкологи-гинекологи, к которым направляют всех пациенток со ЗТО. После удаления пузырного заноса акушеры-гинекологи и дальше занимаются обследованием и лечением указанного контингента пациенток, желающих забеременеть и родить здорового ребенка. В ряде случаев, на этапе после дообследования, возникает

много сложностей, одной из которых является, выявление у женщины генетических изменений несовместимых с реализацией репродуктивной функции. Иногда для этого требуется гормональная, иммунная и прочая реабилитация. При наступившей беременности во время мониторинга необходимо проводить двойную диспансеризацию.

При подозрении гинекологом или после установления им диагноза «злокачественная трофобластическая опухоль» пациентку следует передать для дообследования и лечения онкологу в специализированную онкологическую клинику, располагающую всеми современными возможностями диагностики, а главное – опытом успешного лечения данной группы больных. В диагностический менеджмент необходимо подключать лабораторную службу для определения в сыворотке крови уровня β -единицы хорионического гонадотропина.

Все дообследование, согласно известным общепринятым национальным стандартам, следует выполнить в кратчайшие сроки, затратив на это не более 1-2 дней. Экстренность проводимых мероприятий связана с высоким злокачественным потенциалом трофобластических опухолей и возможностью появления ситуаций угрожающих жизни женщине. Если при проведении лечения ТБ на каком-то уровне отсутствует эффект, целесообразно перевести пациентку на самый высокий уровень медицинского обслуживания для осуществления специального лечения [23]. Для Беларуси – это РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.

2.1.2. Общие принципы проведения диагностического, лечебного и профилактического менеджмента трофобластической болезни

Зависят от выявленной формы ТБ (пузырный занос, хориокарцинома, ТОПЛ, ЭТО).

Пузырный занос

Частные вопросы лечения и принципы проведения обстоятельно изложены в серии публикаций [13, 15, 24, 36, 40, 44, 48, 55, 61, 86, 90, 94-95].

Принцип 1. Принцип *незамедлительного опорожнения матки*. Известны следующие методы эвакуации пузырного заноса:

- а) выскабливание стенок полости матки;
- б) вакуум - экскохлеация (аспирация);

в) надвлагалищная ампутация или экстирпация матки – по показаниям и в редких случаях [4].

В современных условиях наиболее часто осуществляют вакуум-аспирацию содержимого полости матки независимо от ее величины

Инструментальный кюретаж, применявшейся с этой целью ранее, неприемлем из-за *трудности и длительности полного опорожнения матки* и высокого риска возможных последующих осложнений, среди которых наиболее опасны кровотечение, риск перфорации матки и вторичные воспалительные осложнения. Однако, его использование возможно в отдельных случаях в качестве контрольного метода в виде «острого кюретажа» сразу после вакуум-аспирации [6].

При нераспознанном пузырном заносе и больших размерах матки в связи с наличием кровотечения выполняют малое кесарево сечение и удаляют ПЗ через операционный разрез. Гистерэктомию используют только в случаях обильного кровотечения из матки в возрасте старше 40 лет и при отсутствии у пациентки желания сохранить фертильность.

Принцип 2. Принцип *тщательного гистологического исследования* удаленного материала из матки для установления точного диагноза. При этом следует руководствоваться основными постулатами, изложенными выше в разделе диагностического менеджмента «морфологическое исследование».

Принцип 3. Обязательный *лабораторный динамический контроль* уровня β -субъединицы хорионического гонадотропина в сыворотке крови *непосредственно после лечения и через 6-8 нед. после удаления пузырного заноса.*

Принцип 4. *Мониторинг пациенток после удаления пузырного заноса проводится на протяжении 2 лет.* Для этого используются разные методы.

➤ Исследование β -ХГ в сыворотке крови. Осуществляется **1 раз в неделю** до тех пор, пока его уровень в крови в **3-х последовательных исследованиях** не окажется в пределах допустимых норм.

Комментарий для запоминания:

а) нормализация уровня β -ХГ наступает после операции в течение 8-10 недель (изредка срок увеличивается до 14-16 недель)

- б) считают, что повышенный уровень β -ХГ в сыворотке крови спустя 8 недель после удаления пузырного заноса может свидетельствовать о развитии злокачественной трофобластической опухоли
- в) на первом году после удаления ПЗ контроль содержания β -ХГ в сыворотке крови производится *ежемесячно* в течение 6 месяцев, а затем еще 6 месяцев с интервалом в 2 месяца
- г) на втором году после эвакуации пузырного заноса уровень β -ХГ в сыворотке крови определяют 1 раз в 4 мес., а на *третьем и четвертом году* – 1 раз в год [18]

➤ УЗИ органов малого таза и брюшной полости выполняют через 2 нед. после эвакуации пузырного заноса, а затем 1 раз в месяц до нормализации уровня β -ХГ в сыворотке крови.

➤ Рентгенограмма легких – обязательная процедура после эвакуации пузырного заноса. При постоянном снижении уровня гормона обследование легких следует проводить через 4 и 8 недель.

➤ Обязательное ведение пациенткой меноциклограммы не менее 3 лет после ПЗ с последующим решением вопроса о контрацепции, проводимой не менее 1 года.

Я.В. Бохман (1989) подчеркивает, что в клинической практике ведения пузырного заноса после его удаления для врача возможны *два подхода*.

Первый подход – наблюдение за пациенткой. Условиями для этого служат:

1) клиническое благополучие пациентки (нет жалоб и удовлетворительное общее состояние);

2) отсутствие повышенного уровня β -ХГ в сыворотке крови спустя 2 мес. после эвакуации пузырного заноса. В таких случаях *пролиферация трофобласта исключена!* Наблюдение *обязательно дополняется* оральной контрацепцией микро- и низкодозированными оральными контрацептивами с прогестагенами третьего и четвертого поколений (дезогестрел, гестоден, норгестимат, дроспиренон, диеногест) и мониторингом 1 раз в 2 мес. уровня β -ХГ в сыворотке крови. При его повышении спустя 6-8 нед. после эвакуации пузырного заноса назначают монохимиотерапию.

Второй подход – профилактическая химиотерапия всех женщин, перенесших пузырный занос. Вместе с тем, в современной клинической

практике при неинвазивной форме пузырного заноса показания для ее проведения уже четко регламентированы [4].

Принцип 5. Решение вопроса о необходимости проведения химиотерапии (профилактической либо лечебной). При этом следует ориентироваться в основном на лабораторные уровни β -ХГ в сыворотке крови после удаления пузырного заноса в разные сроки наблюдения, а также – сведениями о наличии или отсутствии проявлений болезни.

Варианты

А. Если после эвакуации пузырного заноса прошло 3 нед. и в двух повторных еженедельных исследованиях сыворотки крови уровень β -ХГ увеличен, или имеется плато, то обязательно проводят УЗИ брюшной полости и малого таза и рентгенологическое исследование легких. Дальнейшее ведение определяется ситуацией в зависимости от полученных данных.

Б. **«Профилактическая химиотерапия»** после удаления пузырного заноса. D.P. Goldstein, R.S. Berkovitz основываясь на клинических признаках, позволявших относить пациенток после удаления ПЗ в группу «высокого риска», т. е. с возможностью развития в дальнейшем хориокарциномы так сформулировали показания к проведению химиотерапии:

1) высокий уровень β -ХГ (100 000 мМЕ/мл) в сыворотке крови у пациенток с пузырным заносом до его удаления;

2) повышенный (более 20 000 мМЕ/мл) уровень β -ХГ в сыворотке крови после 2-3 эвакуаций ПЗ;

3) возраст пациенток старше 40 лет;

4) особенности анамнеза: позднее менархе, большое число гестаций, завершение родами беременностей;

5) трудности последующего постоянного наблюдения за пациентками с проведением необходимого лабораторного контроля уровня β -ХГ в сыворотке крови;

6) несоответствие величины матки сроку предполагаемой беременности;

7) наличие тека-лютеиновых кист более 6 см в сочетании с пузырным заносом;

8) состояние после хирургического лечения инвазивного заноса;

9) наличие дополнительных факторов риска: пузырный занос в анамнезе, гиперфункция щитовидной железы и токсикоз [6, 18].

Установлено, что риск злокачественной трансформации пузырного заноса возрастает только у тех пациенток, у которых выявлены три и более из перечисленных факторов [6].

D.P. Goldstein, R.S. Berkovitz наблюдавшие 848 женщин, не получавших лечения после удаления ПЗ выявили высокую «группу риска» у 372 (43,9%) пациенток (43,9%). В дальнейшем у женщин этой группы в 39,8% случаев развились злокачественные трофобластические опухоли, причем у 8,8% – ЗТО с метастазами [36, 55].

История разработки метода химиотерапии

Из цитостатиков для лечения ТБ первоначально использовали малотоксичный *дактиномицин* – по 12 мкг/кг/день внутривенно в течение 5 дней начиная за 3 дня до эвакуации пузырного заноса [18, 55]. Однако, по данным D.P. Goldstein et al., в исследуемой группе, состоящей из 200 женщин, не было отмечено улучшения показателя общей выживаемости [55]. В более поздних исследованиях D.S. Kim et al. (1986) с целью достижения полной ремиссии у пациенток после проведения профилактической химиотерапии при пузырном заносе и в связи с наличием резистентности опухоли, *рекомендовали увеличить число курсов полихимиотерапии* [63]. В дальнейшем для *профилактической химиотерапии* при ПЗ были предложены *такие препараты, как:*

1) *дактиномицин* – по 500 мкг внутривенно в течение 5 дней начиная за 3 дня до эвакуации пузырного заноса под защитой противорвотной терапии с повторением через 14-дней 2-3 курсов.

2) *метотрексат* – 0,4 мг/кг массы тела ежедневно со дня удаления пузырного заноса в течение 5 дней; 2-3 курса и повторяют их через 14 дней.

После проведенного лечения рекомендуют:

- динамический гормональный профиль β -ХГ в сыворотке крови (первые 3 мес. – 1 раз в 2 нед., затем в течение до 6 мес. – ежемесячно, позже – 1 раз в 3-6 мес.);

- проведение ультразвукографии органов малого таза;
- рентгенографию легких;
- ведение меноциклограммы и контрацепцию оральными контрацептивами в течение *первого года* после окончания химиотерапии [18].

В. *Отсутствие проявлений ТБ* в результате использования всех необходимых методов исследования. В этом случае продолжают только

*последовательно определять уровень β -ХГ в сыворотке крови через стандартные интервалы. При этом на **первом году наблюдения** (не менее!) пациентке рекомендуют вести менструальный календарь и предохраняться от беременности с помощью оральных контрацептивов [18].*

Г. В случаях **повторного** обнаружения (6 недель после эвакуации ПЗ) повышенного уровня β -ХГ в сыворотке крови или его плато и при **отсутствии** симптомов трофобластической болезни у пациенток с низким риском резистентности *назначают монокимиотерапию в стандартном режиме (метотрексат, лейковорин, 3 курса) с последующим обследованием женщины.*

Д. В ситуациях с **первично-повышенным** уровнем β -ХГ в сыворотке крови после удаленного пузырного заноса и **наличии изменений, характерных для трофобластической болезни также назначают стандартную химиотерапию** в соответствии с оценкой резистентности по шкале ВОЗ.

Ж. лечение цитостатиками **проводят** также после выполненных 2-3 эвакуаций пузырного заноса, при наличии высокого уровня β -ХГ в сыворотке крови ($\geq 20\ 000$ мМЕ/мл).

З. После удаления ПЗ химиотерапию **не проводят** при постоянном динамическом снижении уровня β -ХГ в сыворотке крови в течение 16 нед.

Принцип 6. Определение тактики ведения пациенток с ТБ и наличием *двусторонних тека-лютеиновых кист*. Наличие тека-лютеиновых кист в период пузырного заноса **является показанием** для проведения профилактической химиотерапии, но при условии отсутствия беременности или гибели плода.

Вместе с тем известно, что **через 3 мес.** после удаления пузырного заноса наступают выраженные *регрессивные изменения* со стороны кист, часто достигающих больших размеров [4, 6-7, 9-10]. Поэтому в настоящее время вопрос о необходимости химиотерапии при наличии тека-лютеиновых кист решается индивидуально через 3 мес. после лечения ПЗ с учетом:

а) данных дополнительного исследования в крови онкомаркеров, как Ca125, HE-4, Ca72-4, для исключения рака яичников;

б) сведений ультразвуковых технологий (размер кист стартовый и в динамике, особенности цветного картирования и доплерометрии в динамике).

При проведении хирургического вмешательства на матке относительно часто требуется тщательная ревизия «внешне не приглядных»

кист» и исключение гистологическим путем по cito в них злокачественной опухоли [7].

Принцип 7. Проведение профилактики резус-конфликта у женщин с резусотрицательной принадлежностью крови и частичным пузырным заносом путем введения антирезус-иммуноглобулина.

Эффективность удаления пузырного заноса. В 80% случаев удаление пузырного заноса влечет полное излечение и только 20% сопровождается возможным развитием злокачественной трофобластической опухоли. При этом ЗТО может возникнуть после удаления полного (20%) или частичного (5%) ПЗ, но чаще, после аборта (выкидыша) и эктопической беременности (25%). С увеличением паритета беременностей частота возникновения ЗТО возрастает [21, 35, 55, 85].

Злокачественные трофобластические опухоли

Терапия проводится согласно единым валидированным принципам в Республике Беларусь [2, 15], в России [13-14, 18-24] и за рубежом [35, 43, 55, 69-70, 75-76, 83, 97], которые перечислены ниже:

1. Лечение осуществляется только в *высокоспециализированном стационаре* с возможностью выполнения химиотерапии (стандартной и нестандартной в разных вариантах).

2. При установленном диагнозе ЗТО онколог проводит *группировку болезни по прогнозу, т.е. устанавливает степень риска заболевания, согласно общеизвестным критериям.* Группа риска определяется количеством факторов риска в соответствии со шкалой, разработанной и модифицированной ВОЗ/FIGO

3. К факторам риска относятся:

- возраст пациенток [66];
- исход предшествующей беременности;
- интервал в месяцах от предшествующей беременности до обнаружения ЗТО;
- уровень β -ХГ в сыворотке крови до начала лечения;
- наибольший размер опухоли;
- локализация метастазов и их количество;
- неудачное предшествующее лечение [2, 41, 79].

4. Выбор тактики дальнейшей химиотерапии осуществляется в зависимости от группы риска развития резистентности опухоли к химиотерапии.

5. При отсутствии факторов риска у пациентки, что практически не встречается, назначают монокимиотерапию. Во всех остальных случаях предпочтение следует отдавать курсам полихимиотерапии [4].

6. Выбор оптимального метода лечения из имеющихся вариантов для каждой отдельной пациентки является обязательным, особенно после уже выполненной в других учреждениях нестандартной и неэффективной химиотерапии [19].

7. Пациенткам, получавшим ранее в других (кроме онкологических центров) лечебных учреждениях нестандартные режимы химиотерапии, после оценки группы риска следует *обязательно начать стандартную химиотерапию 1 линии*. Кровотечение из опухоли не служит противопоказанием к началу специального лечения. Последнюю следует проводить параллельно с интенсивной гемостатической терапией [14, 23].

8. Клинический и лабораторный *мониторинг в процессе проведения химиотерапии* является *обязательным*. Динамику опухолевого процесса оценивают путем определения:

- уровня β -ХГ в сыворотке крови (дни 0-й, 7-й, 14-й, 21-й и т.д.) еженедельно;
- общего анализа крови (дни 0-й, 7-й, 14-й, 21-й и т.д.) еженедельно;
- 1 раз в 2 недели биохимического показателя крови – (0-й, 14-й, 28-й дни и т.д.);
- общего анализа мочи 1 раз в 2 недели (0-й, 14-й, 28-й дни и т.д.)

Примечание. Дополнительные методы исследования (УЗИ, рентгенологические и др.) при эффективном лечении выполняют *только по показаниям*.

9. Контроль *эффективности* химиотерапии с установлением ее *продолжительности* проводится с учетом следующих критериев:

- постоянное, еженедельное снижение уровня β -ХГ в сыворотке крови;
- нормализация содержания гормона (в таких случаях лечение ТБ считают эффективным);
- на фоне нормального уровня сывороточного маркера дополнительное проведение 3 курсов консолидирующей *профилактической химиотерапии* в

аналогичном режиме, или до появления признаков *резистентности опухоли* [2, 15, 20, 23].

10. Динамическое наблюдение после наступления ремиссии и в обязательном порядке контрацепция.

11. Химиотерапия при трофобластических опухолях не влияет по данным цитогенетического исследования на хромосомный набор матери и будущего ребенка.

2.1.3. Методы лечения

При лечении злокачественных трофобластических опухолей используют:

- хирургический метод – как наиболее древний и в настоящее время редко применяемый;
- химиотерапию: моно-, полиполихимиотерапию – первой и второй линии либо не стандартная, при выявленной резистентности опухоли;
- лучевой метод, назначаемый только по показаниям при метастазах в головной мозг и при единичных метастазах в легкие;
- комплексная терапия [4, 6-7, 9-10, 13, 35, 52, 69, 76].

Необходимо рассматривать отдельно лечение трофобластической болезни без метастазов и с метастазами.

А. Трофобластическая болезнь без метастазов

Химиотерапия

Во всех случаях при злокачественных трофобластических опухолях химиотерапия является *основным лечебным методом*.

Показания:

- 1) ЗТО – хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль;
- 2) повышенный уровень β -ХГ в сыворотке крови без тенденции к снижению в ходе 3 и более последовательных определений (плато) в течение 4 недель;
- 3) рост в динамике уровня β -ХГ в сыворотке крови $\geq 10\%$ в 2-х последовательных измерениях;
- 4) персистенция трофобласта после эвакуации пузырного заноса (сохраняющийся повышенный уровень β -ХГ в сыворотке крови в течение 6 месяцев).

Постулаты для запоминания:

- Выбор режима лечения в современных условиях определяется с учетом степени риска развития резистентности опухоли к химиотерапии по шкале ВОЗ (табл. 3)
- У пациенток с ТБ выделяют две степени риска резистентности опухоли: низкая (6 или менее) и высокая (7 и более баллов)
- В зависимости от степени риска лечение варьирует от монокимиотерапии до интенсивных режимов полихимиотерапии
- Пациенткам, получавшим ранее не стандартные режимы химиотерапии, после оценки степени риска, следует проводить стандартную химиотерапию I линии, режим которой определяется группой риска возникновения резистентности опухоли по шкале FIGO [13-14, 22-24]

Низкий риск развития резистентности опухоли к химиотерапии

Это пациентки с отсутствием метастазов, небольшим размером опухоли, невысоким уровнем β -ХГ в сыворотке крови, продолжительностью заболевания менее 4 мес. Им проводится монокимиотерапия I линии, стандарт которой представлен в таблице 13.

Метотрексат и **дактиномицин** являются наиболее широко используемыми препаратами для монокимиотерапии. От 80 до 90% пациенток со злокачественной трофобластической опухолью могут быть излечены одним препаратом, в остальных случаях необходимо использование нескольких цитостатиков [36, 69, 93].

В целях создания возможностей для увеличения дозы метотрексата и снижения его токсичности одновременно используют фолиевую кислоту. **Метотрексат** назначают внутримышечно в 1-, 3-, 5- и 7-й дни, а фолиевую кислоту (5 мг/сут.) назначают на 2-, 4-, 6- и 8-й дни лечения. Курсы повторяют обычно через 15 дней.

Таблица 13

Стандарты химиотерапии I и II линии [13, 14, 21]

Риск резистентности опухоли	
Низкий	Высокий
Химиотерапия I линии	
MtxL	EMA-CO** [71]:
Метотрексат – 50 мг в/м в 1-, 3-, 5-, 7-й дни	Этопозид – 100 мг/м ² в/в капельно в 1-, 2-й дни
Лейковорин – 6 мг в/м в 2-, 4-, 6-, 8-й дни	Дактиномицин – 500 мкг в/в в 1-, 2-й дни

через 30 ч после введения метотрексата	
Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии*	Метотрексат – 100 мг/м ² в/в струйно, с последующей 12-ч инфузией в дозе 200 мг/м ² , в 1-й день лечения
	Лейковорин – 15 мг в/м через 24 ч от введения метотрексата, затем – каждые 12 ч; всего – 4 дозы по 15 мг
	Циклофосфан – 600 мг/м ² в/в струйно в 8-й день лечения
	Винкристин – 1 мг/м ² в/в струйно в 8-й день лечения Повторение курсов осуществляют с 15-го дня химиотерапии*
Химиотерапия II линии (резистентность опухоли)	
Дактиномицин – 500 мкг в/в струйно в 1–5-й день (с противорвотной терапией)	ЕМА-СЕ** [71, 76]:
	Этопозид – 100 мг/м ² в/в капельно в 1-, 2-, 8-й день
Повторение курсов с 15-го дня после химиотерапии*	Дактиномицин – 500 мкг в/в в 1-, 2-й день
ЕМА-СО** [71]:	Метотрексат – 100 мг/м ² в/в струйно, с последующей 12-ч инфузией в дозе 1000 мг/м ² , в 1-й день лечения
	Лейковорин – 30 мг в/м через 24 ч от введения метотрексата, затем – каждые 12 ч; всего – 7 доз
	Цисплатин – 60-100 мг/м ² в 8-й день** Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии*
ЕМА-СО** [71]	ЕР**[101]:
	Цисплатин – 100 мг/м ² в 1-й день**
	Этопозид – 100 мг/м ² в/в капельно в 1–5-й день Повторение курсов с 21-го дня химиотерапии*

Примечание: * – лечение проводится до нормализации уровня β -ХГ в сыворотке крови, затем дополнительно проводят 3 профилактических курса в аналогичном режиме;

** – лечение в 1-2-й день проводится с обязательной гидратацией до 2 л

Схемы монокимиотерапии, представленные в литературе [2, 15, 18, 23]

1. Метотрексат 0,4 мг/кг в/в струйно или в/м в течение 5 дней, курсы повторяют каждые 2 недели (начало следующего на 15-й день от начала предыдущего).

2. Дактиномицин – по 12 мкг/кг внутривенно в течение 10-15 мин в течение 5 дней; курсы повторяют каждые 2 недели (начало следующего на 15-й день от начала предыдущего).

3. Дактиномицин – 1,25 мг/м² внутривенно в течение 10-15 мин, однократно каждые 2 недели.

4. Метотрексат – 1 мг/кг внутривенно или внутримышечно в 1-, 3-, 5- и 7-й дни; курсы повторяют каждые 2 недели.

Лечение проводят до нормализации уровня β -ХГ в сыворотке крови. После этого выполняют еще 3 курса химиотерапии *на фоне нормального содержания маркера.*

Комментарий. В тех случаях, когда по сумме баллов пациентка остается в группе низкого риска, но имеется резистентность к одному из препаратов, оправдана монотерапия другим цитостатиком. В остальных случаях переходят на комбинированную терапию по схеме **ЕМА-СО**, которая в группе пациенток с высоким стартовым риском резистентности является *химиотерапией первой линии* [71].

Эффективность. Данные по эффективности монокимиотерапии при лечении большого количества пациенток со ЗТО отличаются большим разнообразием: для метотрексата эффективность колеблется от 67,4 до 90,2%, для дактиномицина – от 77 до 100% [35, 18, 64].

Высокий риск развития резистентности опухоли к химиотерапии

При лечении пациенток данной группы в качестве химиотерапии *первой линии* используют различные схемы. В современных условиях наиболее приемлема комбинация ЕМА-СО с вероятностью излечения от 70 до 90% [71]. Схожая схема ЕМА-ЕР с цисплатином может приходиться на смену ЕМА-СО в случаях развития устойчивости опухоли к последней [101]. В некоторых онкологических учреждениях применяются и другие схемы:

- **МАС** (метотрексат, дактиномицин, хлорамбуцин);
- **СНАМОСА** (гидроксимочевина, дактиномицин, метотрексат, лейковорин, винкристин, циклофосфан, доксорубицин);
- **ЕНММАС** (этопозид, гидроксимочевина, дактиномицин, метотрексат, винкристин). Детальные дозировки изложены в специальных руководствах по химиотерапии. Наиболее приемлемой из всех схем считается **ЕМА-СО** (табл. 13).

Лечение проводят до нормализации уровня β -ХГ в сыворотке крови, а затем дополняют еще 3 курсами химиотерапии на фоне нормального уровня маркера.

Комментарий. В случаях *резистентности опухоли к стандартному лечению первой линии* (ЕМА-СО) используются цисплатинсодержащие схемы химиотерапии (РVВ). В тех случаях, когда имеется массивное поражение легких с соответствующей клинической симптоматикой, редуцируют дозы цитостатиков (иногда до 50%) во избежание легочно-сердечной декомпенсации.

Эффективность. Схема ЕМА-СО при первой линии полихимиотерапии у пациенток с умеренным и высоким риском развития резистентности опухоли является *наиболее приемлемой и менее токсичной комбинацией* [71]. Она обладает высокой эффективностью, которая составляет 76-100% [33, 35-36].

Химиотерапия второй линии

При выявлении резистентности опухоли к химиотерапии **первой линии** обязательно проводят:

- обследование в соответствии со стандартным планом;
- уточнение распространения болезни;
- подсчет суммы баллов факторов риска резистентности по классификации FIGO;

1. При сумме баллов 6 и менее (**низкий риск**) назначают лечение дактиномицином (1-5 дней), а при сумме баллов 7 и более – режим **ЕМА–СО**.

2. Пациентки, имеющие **высокий риск** в случае возникновения резистентности опухоли к химиотерапии первой линии (**ЕМА–СО**) должны быть переведены на режим **ЕМА-СЕ**.

3. Химиотерапию второй линии продолжают до нормализации уровня β -ХГ в сыворотке крови, с последующими тремя курсами профилактической терапии в прежнем режиме либо до появления первых признаков развития резистентности опухоли к лечению (рост или плато уровня β -ХГ в сыворотке крови).

4. Возможность хирургического удаления нечувствительных очагов опухоли к цитостатикам должна всегда рассматриваться *как дополнительное лечение* в случаях появления резистентности опухоли к химиотерапии второй линии, поскольку при неэффективности химиотерапии шансы на излечение пациентки резко убывают [4, 14, 16, 23, 30, 36, 43, 71, 76, 97, 101].

В настоящее время в Республике Беларусь химиотерапия II линии стандартизована и включает следующие схемы лечения [2, 15].

I. Схема ЕР-ЕМА

1-й день: *этопозид* – 100 мг/м² в/в инфузия в течение 1 ч в 1-й день; *цисплатин* – 80 мг/м² в/в инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день.

Примечание. С 8-го дня вводятся препараты по схеме ЕМА (исключая введение дактиномицина и этопозида на второй день);

8-й день: *этопозид* – 100 мг/м² в/в инфузия в течение 1 ч; *дактиномицин* – 0,5 мг в/в в течение 10-15 мин; *метотрексат* – 100 мг/м² в/в струйно и далее 200 мг/м² в виде непрерывной в/в инфузии в течение 12 ч.

9-й день: кальция фолинат – 15 мг в/в струйно или внутрь каждые 12 ч 4 раза, после начала введения метотрексата через 24 ч.

Курсы повторяют через 15 дней.

II. Схема PVB

- *цисплатин* – 20 мг/м² в/в инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-5-й дни или 100 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

- *винбластин* – 0,2 – 0,3 мг/кг в/в струйно в 1-й и 2-й дни;

- *блеомицин* – 30 мг/м² в/в в течение 10 мин 1 раз в неделю (1-, 8-, 15-й дни). Курсы повторяют через 21 день.

В России (РОНЦ) в качестве химиотерапии *второй линии* в данной группе ЗТО применяют схему *ЕМА-СЕ, ЕР* [13-14], а в ГУН НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ кроме нее еще и схему *FAMtx*:

- *фторурацил* – 1000 мг/м²; *метотрексат* – 1000 мг/м², в 1-й день;

- *доксорубицин* – 40 мг/м² день, день 21-й;

- *лейковорин* – суммарно 320 мг.

Комментарий. В ряде случаев локализация метастазов может потребовать внесения исправлений в стандартную тактику лечения. Например, метастатическое поражение головного мозга требует *повышения дозы метотрексата* до 1000 мг/м² в схеме ЕМА-СО. Введение метотрексата в столь высокой дозе требует ощелачивания мочи [2].

В зависимости от размеров и числа метастазов в головном мозгу может быть применена *лучевая терапия* на весь головной мозг по 3 Гр 10 фракций или по 4 Гр 6 фракций, что эквивалентно 40 Гр. При единичных метастазах в головной мозг возможно локальное воздействие на ЦНС в виде стереотоксической лучевой терапии типа гамма- или кибер-ножа. При метастатическом поражении печени может быть проведена лучевая терапия на печень в дозе 20 Гр или внутриартериальная химиотерапия. Лучевая терапия на головной мозг или печень скорее преследует цель предупреждения осложнений, угрожающих жизни, чем полного излечения метастатического поражения.

В случаях, если консервативное лечение не привело к полной регрессии ЗТО (в том числе метастазов в легких, печени либо головном мозгу), *следует рассматривать возможность оперативного удаления остаточной опухоли.*

Хирургическое лечение в объеме *гистерэктомии* показано в случаях кровотечения, которое не удается остановить консервативными методами, а также в случае перфорации матки [2, 15, 43, 97].

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа мало чувствительна к химиотерапии, поэтому основным способом ее лечения *служит хирургический*. Химиотерапия проводится по индивидуальному плану [32, 46-47, 57, 78, 82].

Проблемы резистентности трофобластических опухолей к полихимиотерапии

Дефиниции. Резистентность – это лекарственная устойчивость опухоли к препаратам стандартной химиотерапии первой линии. Частота возникновения резистентности ТО по данным зарубежных клиник колеблется от 11% до 24%, а частота излечения пациенток при резистентности ТО не превышает 50-75% [33, 69]. По данным гинекологического отделения ФГБУ РОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН частота появления резистентности ЗТО составила 12%, а частота излечения – 80% [13, 23].

К причинам возникновения резистентности злокачественных трофобластических опухолей относятся:

- неадекватное планирование химиотерапии I линии;
- нарушение режима стандартной химиотерапии (уменьшение дозы препаратов, увеличение интервалов между курсами, сокращение без причин продолжительности химиотерапии);
- необоснованная смена режимов химиотерапии;
- отказ от профилактических курсов химиотерапии;
- биологические особенности опухоли, что бывает крайне редко [13-14].

Ранние критерии резистентности ЗТО:

- увеличение уровня β -ХГ в сыворотке крови во время или после окончания химиотерапии (до 6 мес.), зафиксированное при 3-х последовательных исследованиях в течение 10 дней;
- плато или снижение уровня β -ХГ в сыворотке крови менее чем на 10%, выявленное при 3-х последовательных исследованиях в течение 10 дней.

Менеджмент. Лечение пациенток при возникновении резистентности опухоли к проводимой ПХТ разных линий относится к сложной и до конца не

решенной проблеме. Особенно актуальна она для женщин с высоким риском резистентности.

Тактика врача при выявлении резистентности опухоли. Дальнейшее обследование и лечение пациенток с резистентной ЗТО должно проводиться только в специализированной клинике, имеющей все необходимое современное оборудование для тщательного обследования женщины (УЗКТ, РКТ, МРТ) и положительный опыт лечения, т.к. прогноз в этой группе пациенток определяется эффективностью химиотерапии II линии [23].

Эффективность химиотерапии при хориокарциноме

Показатель двухлетней выживаемости при неметастатической опухоли составляет 95-98%, при наличии метастазов – 65-70% [8, 14, 70, 75].

Хирургическое лечение

Комментарий. Для клинической практики следует отдельно выделить несколько моментов лечебного менеджмента.

➤ Хирургический компонент менеджмента при злокачественных вариантах трофобластических опухолей *является не основным, а дополнительным* по отношению к полихимиотерапии, так как он имеет ограниченные показания к применению.

➤ Данный вид лечения у пациенток со злокачественными опухолями *не проводится* на первых этапах, а если и выполняется операция, то только по жизненным показаниям.

➤ Плановое хирургическое вмешательство выполняется, как правило, у женщин в возрасте старше 45 лет после проведения им 1-2 курсов полихимиотерапии при размерах матки больше 10 нед., в случае первичной или вторичной резистентности опухоли к цитостатикам и локализации ТО только в матке.

➤ Операция часто *служит дополнением* к ПХТ второй линии с целью полного излечения пациентки.

Показания:

- 1) профузное кровотечение из первичной опухоли или метастаза, угрожающее жизни женщины;
- 2) перфорация опухолевоизмененной стенки матки;
- 3) размеры матки с ТБ более 10 недель гестации;

4) химиорезистентность *первичной опухоли*, выявленная в процессе проведения лечения, о чем свидетельствует неэффективность стандартной ПХТ I и II линии при отсутствии отдаленных метастазов;

5) резистентность солитарных метастазов опухоли в случае отсутствия первичной опухоли и метастазов в других органах и наличии условий для одномоментного удаления всех резистентных очагов и возможности проведения химиотерапии после операции [23];

6) пожилой возраст многорожавших женщин с локальным процессом.

Условия для хирургического лечения ЗТО:

1) выполнение операции в специализированной онкологической клинике;
2) тщательное обследование пациентки, включая МРТ головного мозга [49];

3) определение уровня β -ХГ в сыворотке крови в день операции, а затем – еженедельно;

4) решение вопроса о проведении современной ПХТ (с учетом уровня β -ХГ в сыворотке крови и данных контрольного обследования в послеоперационном периоде (не позднее 7 сут.)).

Возможные объемы операции:

➤ органосохраняющая *гистеротомия* с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей у *женщин репродуктивного возраста* [97];

➤ *гистерэктомия* при кровотечении, некупированном медикаментозными препаратами, и во всех случаях перфорации матки [9-10, 43];

➤ резекция пораженного органа с резистентным метастазом в пределах здоровых тканей (возможно эндоскопическим путем) [8, 13-14];

➤ удаление остаточной опухоли (в том числе и метастазов в легких, печени, головном мозгу) при отсутствии ее регрессии от консервативного лечения;

➤ комбинация операции с лучевой терапией (метастаз в головной мозг);

➤ эмболизация метастазов в печени;

➤ спленэктомия (при метастазах в селезенку) [15].

Лучевая терапия

Основное показание к облучению – метастазы опухоли в головной мозг. Оптимально – дистанционная гамма-терапия в суммарной дозе

30 Гр, подведенной на весь мозг за 10 фракций (РОД 3 Гр). В этом случае удается вылечить 75-85% женщин с наличием метастазов.

У больных с метастазами в головной мозг или печень при химиотерапии могут развиваться кровоизлияния вследствие некроза опухоли. В таких случаях дистанционное облучение (доза 20 Гр) за 10 фракций, сочетают с полихимиотерапией. При проведении облучения с целью предотвращения или уменьшения отека головного мозга необходимо проводить дегидратационную терапию.

Б. Трофобластическая болезнь с метастазами

Комментарий. По мнению Е.В. Бахидзе пациентки с метастазами при любой злокачественной форме могут быть вылечены с помощью монокимиотерапии – *метотрексатом*. Однако, у 40% пациенток эффект отсутствует, что требует дополнительного введения альтернативных препаратов, таких как *дактиномицин* или *этопозид*.

Низкая степень риска. При ТБ с метастазами и низкой степенью риска используется такие же цитостатики, как и при ЗТО без метастазов.

Высокая степень риска. Для лечения этой группы пациенток, как правило, одной только ПХТ недостаточно, применяют комбинацию 3-х методов: химиотерапии, лучевого и хирургического.

Вместе с тем, *лечение этих форм ТБ следует начинать по схемам полихимиотерапии, описанным выше*

Наиболее часто используют сочетание *метотрексата, дактиномицина и хлорамбуцила или циклофосфамида*.

Лечение ЗТО необходимо проводить в зависимости от стадии болезни.

I-II стадия ЗТО

А. В качестве *первой линии химиотерапии* назначают:

- *метотрексат* – по 20 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 дня до суммарных доз 180-200 мг;
- *дактиномицин* – по 500 мкг внутривенно в 1-2 дня. Курсы лечения повторяют через 15 дней.

Б. В качестве *второй линии химиотерапии* в случае возникновения резистентности опухоли к предыдущему лечению используют:

- *цисплатин* – по 100 мг/м² в/в капельно с водной нагрузкой и на фоне противорвотной терапии – в 1-й день;

- **этопозид** – по 150 мг в/в капельно на 2, 3, 4, 5, 6-й день.

Курсы лечения повторяют через 15 дней.

III-IV стадия заболевания

Применяют следующие химиопрепараты:

- **цисплатин** – по 100 мг/м² в/в капельно с водной нагрузкой и на фоне противорвотной терапии;
- **метотрексат** – по 20 мг/м² в/в капельно 1 раз в 3 дня до суммарной дозы 180-200 мг;
- **дактиномицин** – по 500 мкг в/в капельно в 1-2 дни;
- **винкристин** – по 1,5 мг в/в 1 раз в неделю.

Курсы повторяют через 15 дней при наличии нормальных показателей креатинина и нейтрофилов в крови.

В последние годы при наличии резистентности ко 2-й линии используют ПХТ 3-й линии.

Схемы химиотерапии третьей линии

Для этого в ГУН НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ используют следующие схемы [4]:

- **PVB** (цисплатин, винбластин, блеомицин);
- **PAВ** (цисплатин, адриамицин, блеомицин);
- при неэффективности последних назначают различные комбинации препаратов: цисплатин+ифосфамид; таксотер+ластет; ластет+кселода; гемзар+элоксатин.

Препараты платины. Их используют в практике полихимиотерапии ЗТО в последнее время для повышения эффективности лечения **диссеминированных форм**. Схемы разработаны в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина. При резистентной к метотрексату местно-распространенной форме заболевания (стадия I-II), в качестве второй линии химиотерапии используют комбинацию ЦЭ/КЭ (цисплатина или карбоплатина с этопозидом). Данная схема позволяет избежать проведения оперативного вмешательства [16].

В качестве *первой линии* для пациенток с распространенным заболеванием (стадии III-IV) и *второй линии* при резистентной форме (стадии III-IV) используют схему ЦМДВ/КМДВ (цисплатин или карбоплатин в сочетании метотрексатом, дактиномицином, винкристином).

Эффективность метода. Полный лечебный эффект при I-II стадиях хориокарциномы достигается в 87,5%, III-IV – 83,3% случаев. К достоинствам

разработанного метода ПХТ с включением препаратов платины относится к низкой токсичности, простоте технического выполнения, отсутствию необходимости госпитализации, возможности проведения лечения в амбулаторных условиях [16].

Схемы полихимиотерапии продолжают *до нормализации уровня β -ХГ в сыворотке крови*. После этого проводят еще **три профилактических курса химиотерапии**.

Несмотря на поддерживающее лечение, у 13% пациенток с высоким риском резистентности опухоли наступает рецидивирование злокачественного процесса после достигнутой ремиссии. В последние годы для повышения эффективности ПХТ ее стали дополнять хирургическим и лучевым методами.

Метастазы трофобластических опухолей в головном мозге. Пациентки с церебральными метастазами потенциально излечимы как с помощью одной химиотерапии, так и путем комплексного лечения (химиотерапия + облучение). Терапия женщин с церебральными метастазами должна проводиться только в условиях специализированной онкологической клиники, располагающей всеми современными диагностическими возможностями (РКТ, МРТ) и опытом успешного лечения таких пациенток.

2.1.4. Определение излеченности и рецидивы. Прогноз

Комментарий. По мнению известного белорусского онкогинеколога Е.Е. Вишневской при оценке результатов химиотерапевтического или лучевого лечения метастазов крупных размеров, особенно в легком, следует иметь в виду, что для вылеченного метастатического очага характерно медленное исчезновение в течение 8-12 мес. Связано это с тем, что узел метастаза под влиянием ПХТ превращается в геморрагическую массу, быстро подвергающуюся некрозу, в которой отсутствуют злокачественные клетки. Это образование трудно отличить от метастаза ЗТО. Поэтому излеченность процесса следует определять, ориентируясь на уровень β -ХГ в сыворотке крови. При его нормальном содержании от продолжения терапии следует воздержаться, даже если остается нерезорбированный очаг после проведенного лечения [15].

Излечение пациенток с хориокарциномой, по данным ФГБУ «Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина АМН», при I стадии составляет 96,7%, II – 85,7%, III – 52,6% и IV – только 7,1% [13, 14].

Рецидивы болезни. Частота чоявления рецидивов трофобластических опухолей варьирует от 3 до 8%. У больных с высоким риском резистентности число рецидивов доходит до 20%. Все рецидивы диагностируются в сроки от 6 до 36 месяцев (наиболее часто – от 6 до 18 мес.). Частота излечения пациенток с рецидивами не превышает 75%.

Прогноз. С помощью химиотерапии 100 % женщин при отсутствии метастазов могут быть излечены и ≥ 70 % пациенток с высокой степенью риска. Вместе с тем, по данным FIGO трехлетняя выживаемость при всех формах ТО составляет в среднем 94%, тогда как при хориокарциноме этот показатель на 10% меньше и равен 84%.

В целом эффективность лечения пациенток с трофобластической болезнью зависит от стадии злокачественного процесса и степени риска. Основной фактор прогноза – длительность существования хориокарциномы [99]. Так, у пациенток с IV стадией болезни при локализации метастазов в легких и малом тазу 5-летняя выживаемость составляет всего 52%, тогда как у пациенток с I-II стадиями – 98,6% [30].

Редко встречающаяся хориокарцинома яичников, которая входит в группу ЗТО, плохо поддается химиотерапии. Прогноз при ней в большинстве случаев неблагоприятный, что связано с наличием метастазов.

В отличие от многих гинекологических раков при злокачественной трофобластической опухоли промедление с началом лечения наиболее часто происходит по вине врачей и связано с их низкой онкологической настороженностью и недостаточными знаниями об этих злокачественных новообразованиях.

2.1.5 Диспансеризация

Первые 2 года пациентка (согласно приказу МЗ РБ) должна наблюдаться в том онкологическом учреждении, где она лечилась, а затем у врача акушера-гинеколога по месту жительства. Первый и второй год – 1 раз в 3 месяца, 3-й – 1 раз в 6 месяцев и пожизненно – 1 раз в год. Перед каждым посещением врача женщина обязана пройти клиническое и лабораторное обследование, включающее гинекологический осмотр, эхоскопию органов таза и брюшной полости (1 раз в год). Определение сывороточного β -ХГ в сыворотке крови производится ежемесячно в течение первого года наблюдения, 2-й год – каждые 4 месяца и ежегодно последующие 2 года.

Наблюдение в женской консультации за пациенткой осуществляется пожизненно.

Глава 3

РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ПАЦИЕНТОК, ПЕРЕНЕСШИХ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКУЮ БОЛЕЗНЬ. ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

3.1. Мотивация реализации репродуктивной функции у пролеченных пациенток с трофобластической болезнью и определение возможностей гестации

Основной контингент пациенток с трофобластической опухолью – молодые женщины. Они находятся в социально активном и репродуктивном возрасте. Поэтому современная стратегия терапии этих пациенток заключается не только в том, чтобы излечить их, но и сохранить им детородную функцию [27].

При этом в качестве обязательных условий выступают:

- 1) прекращение курсов профилактической полихимиотерапии;
- 2) исчезновение всех признаков заболевания;
- 3) нормальный уровень β -ХГ в сыворотке крови на протяжении как минимум 6 мес.;
- 4) адекватные показатели со стороны дополнительных методов исследования, применяемых в диагностике, лечении и мониторинге пациенток с трофобластической болезнью;
- 5) нормальный двухфазный овариально-менструальный цикл с адекватной овуляцией и лютеиновой фазой;
- 6) подготовительная (лечебная) стероидная контрацепция, направленная на восстановление нарушенной химиотерапией функции яичников (блок овуляции с последующим ребаунд-эффектом).

Фертильность пациенток, подвергшихся химиотерапии по поводу трофобластических опухолей является очень важной проблемой в клинической практике, стоящей перед женщиной детородного возраста и акушером-гинекологом. Зависимости между проведенной химиотерапией и последующим бесплодием у женщины не выявлено, но вопрос о *безопасных сроках наступления последующей беременности* пациенткой и врачом должен обсуждаться [4, 13].

Женщины, не имеющие детей после любого лечения ТБ, всегда захотят их иметь и обратятся к врачу. Абсолютное большинство исследователей считают, что у молодых пациенток после ПХТ *сохраняется возможность деторождения*, а число аномальных беременностей при этом *не выше*, чем в популяции [50, 58, 60, 75]. Установлено, что препараты, применяемые для лечения трофобластической болезни, *не влияют на хромосомный набор матери и будущего ребенка*, что подтверждено результатами цитогенетических исследований [67, 81].

При определении возможности наступления гестации очень важные критерии – *время с момента окончания химиотерапии трофобластической болезни и ее результаты*. Данные последних лет свидетельствуют, что безопасным сроком в отношении аномалий развития у плода для наступления беременности и вынашивания здорового ребенка является 1 год от окончания последнего курса химиотерапии [67, 81, 90].

Кроме срока от перенесенной химиотерапии также *следует учитывать и стадию заболевания и ее форму*. По мнению большинства онкогинекологов оптимальный срок наступления беременности – не менее 1 года после последнего профилактического курса химиотерапии для пациенток с I-II стадиями заболевания и 1,5 года для пациенток с III-IV стадиями [27].

Е.Е. Вишневская при выборе *оптимальных сроков наступления беременности* после успешного лечения трофобластической опухоли рекомендует учитывать два показателя:

- 1) исходную распространенность опухоли;
- 2) использованные виды и схемы полихимиотерапии. При этом сроки возможной беременности *прямо регламентируются формой трофобластической болезни*. Так, при неметастатической форме хориокарциномы гестация рекомендуется спустя 2 года после результативного лечения. А у пациенток с метастатической формой опухоли – через 3 года. В случаях лечения пузырного заноса химиопрепаратами беременность допускается спустя 6-8 мес., которые необходимы для восстановления менструальной функции [5].

Я.В. Бохман определяет срок наступления возможной беременности после удаления пузырного заноса в течение 2 лет, а при хориокарциноме после лечения – через 2,5-3 года. Автор наблюдал 60 беременностей, завершившихся нормальными родами здоровыми детьми. Были случаи повторных родов с

благоприятным исходом и младенцами без патологических изменений в организме [14].

3.2. Контрацепция пролеченных пациенток

Выше было сказано, что мотивацией к применению контрацепции с лечебной и противозачаточной целью на ранних этапах после консервативного лечения хориокарциномы *служат нарушения овариально-менструального цикла*, вызванные химиотерапевтическими воздействиями, с одной стороны, а с другой – необходимостью определенного промежутка времени для их восстановления, с одновременным подавлением овуляции.

Однако следует помнить о том, что у таких пациенток с увеличением продолжительности жизни *появляется опасность возникновения метакронных опухолей в органах репродуктивной системы*.

Поэтому наиболее приемлемым вариантом (**метод выбора**) для предохранения от нежелательной и несвоевременной беременности для женщин, перенесших трофобластическую болезнь, с невосстановленным менструальным циклом и для профилактики развития метакронных опухолей в органах мишенях репродуктивной системы женщины *является оральная гормональная контрацепция*. При этом регулируется и нормализуется функция яичников, нарушенная вследствие перенесенного заболевания и/или проводимой химиотерапии, поскольку препараты оказывают позитивные лечебные и профилактические эффекты. Из всех гормональных контрацептивов предпочтение следует отдавать *оральным микро- и низкодозированным контрацептивам* с прогестагенами третьего и четвертого поколений (дезогестрел, гестоден, норгестимат, дроспиренон, диеногест).

Известно, что комбинированные оральные контрацептивы после прекращения их приема оказывают *позитивное влияние на фертильность*. Значимость данного факта подтверждается частотой наступления беременности спустя один менструальный цикл у 21,1% женщин и один год у 79,4% после их приема. В дальнейшем указанная частота наступления гестации не снижается.

Акушеру-гинекологу и онкологу целесообразно владеть информацией по эффектам, оказываемым КОК на организм в ближайший и отдаленный периоды после окончания их приема.

- КОК не оказывают неблагоприятного влияния на способность к зачатию ни в краткосрочном периоде, ни в отдаленной перспективе.

- Прием КОК в прошлом не ассоциируется с увеличением числа спонтанных абортов или неблагоприятных исходов при последующей беременности.

- Влияние КОК на риск развития рака в органах репродуктивной системы и толстой кишки.

Рак молочной железы. В большинстве выполненных мета-анализах и наблюдательных исследований не удалось обнаружить достоверной связи между приемом КОК и развитием рака. В худшем случае результаты исследований указывали на небольшое увеличение заболеваемости карциномой молочной железы среди женщин, принимавших КОК. Однако этот эффект постепенно уменьшается с увеличением продолжительности периода после прекращения приема. Тем не менее, общепризнано, что КОК, скорее всего, не оказывают практически никакого влияния на риск развития рака молочной железы. В тех случаях, когда обнаруживался повышенный риск, он снижался по мере увеличения продолжительности периода после прекращения приема гормонов.

Рак яичников. Прием КОК по данным 45 мировых научных работ ассоциируется во всех исследованиях со *снижением риска* развития рака в данном органе на 27%. При этом уменьшение риска тем больше, чем дольше женщина принимает КОК: на 20% каждые 5 лет. Впоследствии пониженный риск развития рака яичников после приема КОК может *сохраняться на протяжении многих лет* после завершения приема препаратов. Мета-анализ, проведенный среди носительниц мутаций генов BRCA 1 и BRCA 2 показал, что у женщин применяющих КОК, риск развития рака яичников ниже, причем он сокращается пропорционально длительности приема препаратов.

Рак эндометрия. Установлено, что длительное применение КОК сопряжено со снижением у женщин риска гиперплазии эндометрия и злокачественных новообразований. Эпидемиологические исследования показали, что у женщин, использующих КОК, риск развития опухоли данной локализации снижается примерно на 50%, по сравнению с непринимавшими эти препараты. Защитный протективный эффект медикаментов усиливается с увеличением продолжительности приема и может сохраняться на протяжении по меньшей мере *20 лет после прекращения их приема*.

Рак шейки матки. Известно, что самый важный фактор риска его развития это персистенция инфекции, обусловленной высокоонкогенными штаммами вируса папилломы человека. При оценке значимости КОК в риске

возникновения злокачественной опухоли данной локализации большое значение имеют такие факторы, как сексуальное поведение, использование барьерных методов контрацепции, курение, наличие фоновых и предраковых заболеваний. Выполненные эпидемиологические исследования показали, что длительный прием КОК может способствовать за счет иммунных эффектов дальнейшему увеличению этого риска. Однако до сих пор неясно, до какой степени этот результат обусловлен влиянием перечисленных выше факторов.

Колоректальный рак. В мета-анализе шести когортных исследований и 14 исследований «случай–контроль» у пользователей КОК отмечено снижение риска колоректального рака на 18%. Тем не менее, после окончания приема препарата профилактический эффект *нивелируется спустя 1–2 года*. Именно поэтому, авторами мета-анализа был сделан вывод, *что только постоянное, длительное использование КОК способно снижать риск злокачественных новообразований толстой кишки*.

Резюме

У женщин, принимавших комбинированные контрацептивы, риск развития любой формы рака в целом на 12% ниже, чем у пациенток никогда их не употреблявших, что относится и к карциномам гениталий

Доказано профилактическое, но не лечебное действие КОК в отношении кистом яичников, миомы матки, остеопении и остеопороза

По обобщенным данным ВОЗ, благодаря применению гормональной контрацепции, в мире ежегодно удастся предотвратить до 30 тыс. случаев онкологических заболеваний органов репродуктивной системы

Приведенные выше доказательные сведения наглядно иллюстрируют целесообразность применения контрацепции после успешного лечения трофобластической болезни

Вместе с тем, такое лечение требует и валидированного подтверждения. Так, ВОЗ по всей совокупности эффектов, оказываемых гормональными контрацептивами на организм, были разработаны **критерии их приемлемости**. При этом все состояния, которые могут оказывать влияние на возможность использования каждого метода контрацепции, были классифицированы по одной из следующих четырех категорий.

1. Состояние, при котором *нет ограничений* для использования метода контрацепции.

2. Состояние, при котором преимущества от использования метода в целом превосходят теоретический или доказанный риск (в целом возможно использование метода).

3. Состояние, при котором теоретический или доказанный риск в целом превосходит преимущества от использования метода.

4. Состояние, которое представляет *неприемлемый риск* для здоровья во время использования данного метода контрацепции.

<p style="text-align: center;">Важные постулаты по применению оральных контрацептивов после лечения трофобластической болезни</p>
--

В первой категории приемлемости ВОЗ в разделе «гинекологические заболевания» гестационная трофобластическая болезнь *написана в отдельной строке*, с выделением ее двух форм: доброкачественной и злокачественной.

Среди всех допускаемых к применению контрацептивов при этой патологии в данной категории приемлемости *ВОЗ разрешены*:

- комбинированные оральные контрацептивы:

а) *микродозированные* (Логест, Линдинет 20, Мерсилон, Новинет, Джес, Димия);

б) *низкодозированные* (Белара, Диане 35, Жанин, Линдинет 30, Марвелон, Регулон, Фемоден, Силест, Микрогинон, Минизистон, Ригевидон, Триквилар, Три-Мерси, Три-Регол, Ярина, Мидиана, Оралкон, Клайра, Зоэлли, Тризиптон, Тригестрел);

- инъекционные контрацептивы (Депо-Провера)
- кольца (Нова Ринг) и пластыри (Евра)
- прогестиновые оральные контрацептивы, или мини-пили (Микролют, Чарозетта, Экслютон, Постинор, Эскапел, Лактинет)
- имплантаты («Импланон», «Импланон НКСТ»).

В третью категорию приемлемости ВОЗ при гестационной трофобластической болезни отнесены *медьсодержащие ВМС и ЛНГ-ВМС («Мирена»)*.

Детальное описание отдельных контрацептивов дано в таблице 14.

Оральные контрацептивы, которые можно использовать для реабилитации пациенток, пролеченных от тробластической болезни

Название препарата	Страна и фирма-производитель. Форма выпуска	Состав, мг		Свойства	Способ применения	Контингент женщин, примечания
		эстроген	прогестаген			
1	2	3	4	5	6	7
Монофазные микро– и низкодозированные гормональные контрацептивы						
Белара (Belara)	Германия, «Грюненталь»	ЕЕ (этинил-эстрадиол) – 30 мкг	Хлормадина ацетат – 2 мг	Монофазный КОК. Угнетает секрецию гонадотропных гормонов, тормозит овуляцию. Особенность – обладает антиандрогенными свойствами и не способен вызывать депрессию у женщин (важно)	С первого дня менструального цикла ежедневно принимают по 1 таблетке, затем делают перерыв в 7 дней и курс повторяют. В упаковке 21 таблетка	Контрацептив для женщин с гиперандрогенией (акне, себорея, гирсутизм, алопеция), прогестероновым и андрогенным фенотипом и при склонности к депрессивным состояниям
Джес 24/4 (Dzes/Yaz) Аналог Димиа (Dimia)	Германия, «Bayer-Shering» Pharma AG / Венгрия, «Gedeon Richter»	ЕЕ – 20 мкг	Дроспиренон – 3 мг	Монофазный микродозированный контрацептив с антиандрогенными и антиминералортикоидными свойствами	Выпускается в блистере по 24 шт. Принимают по 1 таблетке в день с 1-го дня м.ц. в постоянном режиме в течение 28 дней без перерыва. Новую упаковку начинают принимать на	Используют идентично препарату «Ярина» («Мидиана»)

					следующий день от предыдущей	
--	--	--	--	--	------------------------------	--

1	2	3	4		6	7
Джес (Yaz) 24/4 Плюс (plus)	Германия, «Bayer-Shering» Pharma AG	ЕЕ – 20 мкг	Дроспиренон – 3 мг + кальция левомефолат (метафолин) – 451 мкг	Монофазный низкодозированный контрацептив с антиандрогенными и антиминералортикоидными свойствами, обогащенный фолатами Эффекты дроспиренона +профилактика дефектов нервной трубки у плода при наступлении беременности в дальнейшем. Может давать головную боль, снижение либидо, потерю массы тела, нагрубание молочных желез	Принимают по 1 табл. По стрелке в течение 28 дней.	Контрацепция для женщин с симптомами <i>гормонозависимой задержки жидкости в организме</i> . Контрацепция и лечение при умеренной степени тяжести андрогении (акне, себорея), – при доказанном дефиците фолатов, – тяжелой формы ПМС
Диане - 35 (Diane) Аналог Беллуна-35; Хлое	Германия, “Bayer-Shering” Хорватия Индия	ЕЕ – 35 мкг	Ципротерона ацетат – 2 мг	Низкодозированный эстрогенгестагенный препарат с побочным положительным контрацептивным эффектом. Суммарная гормональная нагрузка – 42,74 мг (выше, чем у Жанина и особенно Новинета) Не оказывает влияния на половое созревание в период формирования нормального менструального цикла	В упаковке 21 драже. Принимают по 1 драже с первого дня менструального цикла, используя драже соответствующего дня недели (например, «пн.» для понедельника и др.) из календарной упаковки (21 драже)	Этот комбинированный препарат используют и для контрацепции, и для лечения акне (угри, себорея), а также при других явлениях андрогенизации у женщин Обладает гестагенным эффектом Особенно показан юным и молодым женщинам. Применяют для лечения андрогензависимых гиперандрогенных заболеваний у женщин

						(поликистоз яичников, адреногенитальный синдром и др.) С осторожностью назначают при заболеваниях печени
1	2	3	4	5	6	7
Жанин (Jeanin) Аналог Силуэт (Siluet)	Германия, «Bayer-Shering» Pharma AG; Венгрия, «Gedeon Richter»	EE – 30 мкг	Диеногест – 2 мг	Низкодозированный монофазный ОК (суммарная гормональная нагрузка 42,63 мг) с антиандрогенным эффектом. Обладает сильным гестагенным и ангиогенным и антиандрогенным эффектом	В упаковке 21 драже. Внутрь по 1 драже с 1-го дня м. ц. (допускается прием со 2-5-го дня (требуется дополнительная контрацепция 7 дней). Спустя 21 день перерыв на 7 дней	Используют для контрацепции гиперандрогенных женщин, а также для лечения андрогензависимых заболеваний у женщин (СПКЯ, ВДКН и др.), эндометриоза, дисменореи
Зоэли (Zoelli) 24/4	MSD / Нидерланды	17β-эстрадиол – 1,5 мг	Номегэстрола ацетат 2,5 мг	Монофазный КОК <i>очень близок к естественным гормонам организма женщины</i> Номегэстрола ацетат - это <i>высокоселективный прогестаген, являющийся производным естественного стероидного гормона прогестерона и структурно сходный с ним.</i> Он имеет выраженное сродство к <i>человеческому рецептору прогестерона</i> , обладает высокой антигонадотропной активностью, умеренной антиандрогенной активностью и <i>не обладает эстрогенной, андрогенной, глюкокортикоидной</i> и	Форма выпуска – 1 (3) блистера с 28 табл. в каждом вместе со стакером с днями недели и инструкцией по применению. Из 28 таблеток блистера 24 таблетки – белого цвета, содержат активные вещества и 4 – желтого цвета (плацебо). Принимают с 1-го дня м. ц. ежедневно в течение 28 дней подряд в порядке, указанном на упаковке. Прием следует начинать с белых таблеток (24 дня), а	При приеме Зоэли номегэстрола ацетат в основном подавляет овуляцию, а E ₂ усиливает эффекты прогестагена

				<p>минералокортикоидной активностью. 17β-эстрадиол - естественный эстроген, идентичный эндогенному человеческому 17β-эстрадиолу (E_2). E_2 не имеет этинильной группы в 17α положении</p>	<p>далее (4 дня) - желтых таблеток. Прием таблеток из каждой последующей упаковки следует начинать на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки, независимо от наличия или отсутствия кровотечения «отмены»</p>	
1	2	3	4	5	6	7
Клайра (Klaira)	Германия, «Bayer-Shering» Pharma AG	Эстрадиола валерат 1-3 мг	Диеногест – 2-3 мг	<p>Содержит эстроген. очень близкий к натуральному эстрадиолу и диеногест в плавающей дозе. Диеногест представляет собой прогестаген, действующий при пероральном применении, который характеризуется дополнительными частичными антиандрогенными эффектами. Его эстрогенные, антиэстрогенные и андрогенные свойства незначительны. Благодаря особой химической структуре обеспечивается спектр фармакологического действия, сочетающий наиболее важные преимущества 19-норпрогестагенов и производных прогестерона. Позитивное влияние на липопротеиды низкой плотности (снижение)</p>	<p>Форма выпуска – 28 таблеток в одном блистере из пленки ПВХ-алюминиевой фольги: 2 темно-желтых таблеток, 5 – розовых таблеток, 17 – бледно-желтых таблеток, 2 – красных таблеток и 2 белых таблеток 1 блистер вклеен в картонную книжку-раскладушку. Всего 1 или 3 книжки-раскладушки вместе с самоклеющимся календарем приема и инструкцией по применению запечатаны в прозрачную пленку</p>	<p>Контрацептив, с малой токсичностью на печень. Свойства диеногеста в КОК используются с лечебной целью при эндометриозе, дисменорее</p>
Линдинет (Lindinet 20/30)	Венгрия, «Gedeon Richter»	EE – 20/30 мкг	Гестоден – 0,075 мг	<p>Микро- или низкодозированный монофазный КОК</p>	<p>В упаковке 1 и 3 блистера по 21 таблетке. Принимают</p>	<p>Контрацептив с минимальной дозой гормонов. Проявляет</p>

Аналоги Логеста и Фемодена					идентично фемодену и логесту	антиандрогенные свойства. Не влияет (снижает) массу тела, препятствует задержке жидкости, стабилизирует м.ц., устраняет ПМС, оказывает лечебные свойства при менструальной дисфункции и дисменорее, позитивное влияние на молочную железу, яичники
1	2	3	4	5	6	7
Логест (Logest)	Германия, «Bayer- Shering» Pharma AG	ЕЕ – 20 мкг	Гестоден – 0,075 мг	Микродозированный КОК с выраженными гестагенными свойствами и антиандрогенным эффектом	В упаковке 21 драже. Принимают по 1 драже с 1-го дня менструального цикла, затем делают перерыв 7 дней и курс повторяют независимо от того прекратилось кровотечение или нет	Контрацепция и лечение заболеваний с НЛФ на фоне не тяжелой гиперандрогении. Хорошо переносится
Марвелон (Marvelon) Аналог Регулон (Regulon)	MSD, Нидерланды Венгрия, «Гедеон Рихтер»	ЕЕ (этинил- эстрадиол) – 30 мкг	Дезогест рел – 0,15 мг	Монофазный низкодозированный КОК с минимальным содержанием компонентов. Содержит высокоактивный гестаген дезогестрел, обладающий антиандрогенными свойствами	В упаковке 21 таблетка. Принимают с 1-го дня менструального цикла (м. ц.) ежедневно по 1 табл., затем делают перерыв в 7 дней и курс повторяют	Оказывает благоприятное влияние на жировой обмен веществ Практически не влияет на массу тела Хорошо подходит юным девушкам, женщинам среднего и старшего репродуктивного

						<p>возраста</p> <p>Из-за антиандрогенных свойств показан пациенткам с признаками гиперандрогении (угри, себорея), при болезни поликистозных яичников, дисфункции коры надпочечников</p> <p>Можно применять сразу же после выкидыша (искусственного аборта), при сопутствующих болезнях внутренних органов</p>
--	--	--	--	--	--	---

1	2	3	4		6	7
<p>Мерсилон (Mersilon)</p> <p>Аналог Новинет (Novinet)</p>	<p>MSD, Нидерланды</p> <p>Венгрия, «Гедеон Рихтер»</p>	<p>ЕЕ – 20 мкг</p>	<p>Дезогестрел – 0,15 мг</p>	<p>Содержит с минимальное количество эстрогена (микродозированный контрацептив)</p> <p>Активность гестагена высокая</p> <p>Антиандрогенные свойства</p> <p>Отличная переносимость</p>	<p>Применяют идентично марвелону. В упаковке (блистере) 21 таблетка. После аборта прием начинают в тот же день. После родов (нет лактации) начинают прием через 21 день</p>	<p>Используют идентично марвелону (регулону). Контрацепция (юные женщины с гестагенно-андрогенным фенотипом, впервые начинающие прием КОК, при проблемной коже, нерожавшим – суммарная гормональная нагрузка низкая 3,357 мг) лечение ПМС.</p> <p>Из-за низкого содержания эстрогена возможны</p>

						«прорывные № кровянистые выделения»
Микрогин он 30 Аналог Ригевидон	Германия, «Bayer-Shering» Pharma AG; Венгрия, «Гедеон Рихтер»	ЕЕ – 30 мкг	Левонор гестрел – 0,15 мг	Низкодозированный препарат, хорошо переносится, содержит активный гестаген, мало эстрогенов Оказывает лечебное действие	В упаковке 30 таблеток. Принимают с первого дня цикла (первый день цикла = первый день менструации). Лучше использовать после ужина или завтрака по стрелке Если прием был начат со второй половины недели, первый менструальный цикл может быть короче 4 недель	Используют идентично ригевидону (так как состав одинаков) После завершения приема микрогинона (ригевидона) из первой календарной упаковки на следующий день прием продолжают, используя новую упаковку Пригоден также и для посткоитальной контрацепции («аварийный метод»)

1	2	3	4	5	6	7
Минизист он	Германия, «Jenapharm»	ЕЕ – 30 мкг	Левонор гестрел – 0,125 мг	Очень низкодозированный препарат, содержит активный гестаген («микропилюля») Хорошо переносится, устраняет боли при менструации, способствует стабилизации цикла Не увеличивает массу тела, не приводит к бесплодию Контрацептивный эффект наступает с первого дня приема Может изменять тембр голоса	В упаковке по 21 драже. Принимают с 1-го дня менструального кровотечения 21 день подряд	Является <i>идеальным методом для женщин молодого возраста</i> и старше 30 лет без дополнительных факторов риска Особенно показан пациенткам с нестабильным менструальным циклом, при его нарушениях (боли, обильная кровопотеря)

						Следует осторожно применять при сахарном диабете, варикозной болезни, артериальной гипертензии, эндометриозе, болезнях печени, нервной системы (эпилепсия, рассеянный склероз)
Ригевидон	Венгрия, «Gedeon Richter»	ЕЕ – 30 мкг	Левонор гестрел – 0,15 мг	Монофазный низкодозированный ОК. Имеет гестагенный перевес, сильный прогестаген, дает слабый эстрогенный эффект По составу идентичен микрогинуону	В упаковке 3 конвалюты по 21 таблетке	Используют женщины уравновешенного фенотипа или с легким эстрогенным перевесом Пригоден для нерожавших женщин, которые впервые стали применять ОК, а также для женщин старше 35 лет и при сопутствующих заболеваниях внутренних органов
1	2	3	4		6	7
Силест (Silest)	Швейцария, США, «Janssen – Cilag»	ЕЕ – 35 мкг	Норгест имат – 0,25 мг	Контрацептивный эффект сочетается с выраженным антиандрогенным действием (оказывает положительное влияние на кожу при угрях, себорее, гирсутизме) Не увеличивает массу тела! Позитивно влияет на обмен жиров в организме Хорошо переносится	В упаковке 21 таблетка. Принимают по 1 таблетке с 1-го дня менструального кровотечения 21 день. Затем делают перерыв 7 дней и курс повторяют	Показан <i>молодым пациенткам</i> с акне (угри), себореей, избыточным оволосением (гирсутизм, гипертрихоз) Способствует профилактике ишемической болезни сердца, атеросклероза, диабета, остеопороза (очень выгодно)
Фемоден	Германия,	ЕЕ – 0,03	Гестоден	Низкодозированный монофазный	В упаковке 21 таблетка.	Особенно показан в

(Femoden) Аналог Линдинет 30 (Lindinet 30)	«Bayer-Shering» Pharma AG Венгрия, «Gedeon Richter»	(30 мкг)	– 0,075 мг	ОК с хорошей переносимостью Не оказывает влияния на внутренние органы и системы, особенно на желудочно-кишечный тракт и печень	Принимают по 1 драже с 1-го дня менструального цикла, используя драже из красного поля календарной упаковки, в течение 21 дня ежедневно	юношеском и молодом возрасте, при патологии желудочно-кишечного тракта и печени
Ярина (Yarina) Аналог Мидиана (Midiana)	Германия, «Bayer-Shering» Pharma AG Венгрия, «Gedeon Richter»	ЕЕ – 20/30 мкг	Дроспиренон – 3 мг	Низкодозированный КОК с выраженным гестагенным и умеренным антиандрогенным эффектом. Проявляет антиминералокортикоидный эффект (стабилизирует АД)	Выпускается в таблетках в 1 блистере по 21 штуке. При отсутствии приема каких-либо гормональных контрацептивов в предыдущем месяце прием Ярины начинается в 1-й день менструального цикла (т.е. в 1-й день менструального кровотечения). Допускается начало приема на 2-5-й день менструального цикла, но в этом случае рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток из первой упаковки.	Контрацептив для женщин с избыточной массой тела, гестагенным и особенно андрогенным фенотипом (угри, себорея). Лечение андрогензависимых дерматитов (легкая и средняя степень тяжести), косметический эффект, при некоторых заболеваниях в рамках синдрома гиперандрогении (СПКЯ с дополнением инсулинсенситайзеров, ПМС)
1	2	3	4	5	6	7
Ярина Плюс (Yarina Plus)	Германия, «Bayer-Shering» Pharma AG	ЕЕ – 30 мкг	Дроспиренон – 3 мг + кальция левомеф	Монофазный низкодозированный контрацептив с антиандрогенными и антиминералокортикоидными свойствами, обогащенный фолатами	Выпускается в блистере по 28 таблеток, 3 в упаковке. Принимают по 1 табл. в день с 10го дня м. ц. в течение 28	Применяется для контрацепции пациенток идентично как при приеме «Ярина», но при доказанном нарушении

			олат (метафо лин) – 451 мкг	Эффекты дроспиренона+профилактика дефектов нервной трубки у плода при наступлении беременности в дальнейшем (прегравидарная подготовка)	дней. Прием таблеток следующей упаковки сразу же после окончания предыдущей (т.е. не 7 дней перерыва)	синтеза фоллиевой кислоты (дефект фолликулогенеза, ВПР). Преследуется цель улучшения м. ц. и – профилактики врожденных пороков развития нервной трубки у плода
Многофазные оральные контрацептивы						
Триквилар	Германия, «Jenapharm, Bayer- Shering Pharma AG»	ЕЕ – 0,03 – 0,04 – 0,03 мг	Левонор гестрел – 0,05 – 0,075 – 0,125 мг	Препарат содержит более низкие дозы гормонов, чем монофазные контрацептивы с левоноргестрелом, в связи с чем он в меньшей степени влияет на метаболические процессы (содержание липидов, свертываемость крови). Последовательный прием драже, содержащих разное количество активных компонентов, имитирует физиологические колебания уровня половых гормонов в крови в течение менструального цикла (безвредность вследствие низкого содержания гормонов). Не оказывает влияния на сердечно- сосудистую систему. Способствует стабилизации менструального цикла. Изменяет уродинамику мочевых путей. Оказывает	В упаковке 21 драже. Применяют по 1 др. с первого дня менструального цикла по стрелке в блистере в течение 21 дня. Прием препарата начинают в 1- й день цикла, используя драже соответствующего дня недели из красного поля календарной упаковки, с маркировкой «начало». Ежедневный прием препарата осуществляют, используя драже из календарной упаковки <i>последовательно по направлению нанесенной на фольгу стрелки</i>	Наиболее показан молодым женщинам в возрасте до 18 лет (при еще не установившемся менструальном цикле) и женщинам старше 35-40 лет. Он активизирует детородную функцию. Используют в группах повышенного риска возникновения сердечно- сосудистых заболеваний (возраст старше 35 лет, курение, избыточная масса тела). Применяют с <i>лечебной целью</i> (при сниженной функции яичников, болезненных, редких месячных, симптомах,
1	2	3	4		6	7
				защитное действие на яичники,	до тех пор, пока не	связанных с климаксом,

				<p>матку, молочные железы. Из-за защитного действия способствует устранению функциональных кист яичников. Вызывает полноценную трансформацию эндометрия и развитие спиральных артерий (поэтому меньше частота нарушений месячных). Иногда способствует развитию гиперплазий слизистой оболочки полости матки. Контрацептивное действие проявляется в полной мере только к 14 дню от начала приема ОК. Не влияют на ход полового созревания в период формирования нормального менструального цикла (юные и молодые женщины). Не влияет на ход полового созревания в период формирования нормального менструального цикла (юные и молодые женщины)</p>	<p>будут приняты все драже. После завершения приема Триквилара из первой календарной упаковки делают 7-дневный перерыв, во время которого начинается менструальноподобное кровотечение (обычно через 2-4 дня после приема последнего драже). После перерыва (на 8-й день) начинают прием из следующей упаковки, независимо от того, завершилось кровотечение или еще продолжается</p>	<p>менопаузой). Следует соблюдать осторожность (или лучше не использовать) при эндометриозе, повышенной активности подкорковых структур мозга, кистозных изменениях яичников, отдельных формах мастопатии (после операции, при узлах), гиперпластических изменениях слизистой полости матки. Нежелательно применять при заболеваниях почек. При приеме вначале возможна головная боль</p>
Три-Регол	Венгрия, "Gedeon Richter"	EE – 30-40-30 мкг (цвет: розовый, белый, темно-желтый)	Левоноргестрел – 50 – 75 -125 мкг	<p><i>Высокодозированный</i> трехфазный пероральный комбинированный контрацептивный препарат. Обладает свойствами левоноргестрела (прогестаген второго поколения)</p>	<p>В упаковке 21 таблетка. С целью контрацепции в первом цикле Три-Регол назначают ежедневно по 1 таблетке в сутки в течение 21 дня, начиная с 1-го дня менструального цикла, затем делают 7-дневный перерыв, во время которого наступает менструальное</p>	<p>Показания к применению: предупреждение беременности и расстройства менструального цикла</p>

1	2	3	4	5	6	7
					кровотечение. Прием следующей упаковки, содержащей 21 таблетку, покрытую оболочкой, необходимо начинать на 8-й день после 7-дневного перерыва. Прием препарата осуществляется до тех пор, пока существует необходимость в контрацепции	
Три-мерси	MSD/Organon, США	EE (этинилэстрадиол): 0,035 – 0,04 – 0,03 мг (последовательно)	Дезогестрел: 0,05 – 0,1 – 0,15 мг (последовательно)	Комбинированный трехфазный пероральный контрацептивный препарат. Кроме противозачаточного эффекта препарат нормализует менструальный цикл (сокращает объем менструальных выделений, уменьшает болезненность и другие неприятные проявления, наблюдаемые во время менструации), снижает риск появления опухолей яичников, молочных желез и слизистой оболочки матки. В клинических исследованиях было показано, что препарат Три-Мерси® значительно уменьшает концентрацию <i>следующих андрогенов: 3-α-андростендиола глюкуронида, андростендиона, дегидроэтиандростерона сульфата</i>	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой – по 21 таблетке (7 желтых, 7 красных, 7 белых) в блистер из поливинилхлоридной пленки и алюминиевой фольги. Каждый блистер упакован в герметично запаянный саше из ламинированной алюминиевой фольги. По 1, 3 или 6 саше вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Таблетки необходимо принимать внутрь в порядке, указанном на упаковке, ежедневно	Контрацепция у пациенток с прогестероновым и андрогенным фенотипом в молодом возрасте. Лечение менструальной дисфункции

				<i>и свободного тестостерона.</i> Достоинства КОК: трехфазный, надежная контрацепция, хороший косметический	примерно в одно и то же время суток, при необходимости запивая	
1	2	3	4	5	6	7
				эффект, относит гкое привыкание - ме бочных явлений в начале приема, стабильный менструальный цикл, облегчение ПМС, налаживает гормональное равновесие. Недостатки: ослабление либидо, сильная задержка жидкости в организме, отечность ног, иногда боли, аллергическая реакция (крапивница), тошнота (рвота), болезненность и нагрубание молочных желез	небольшим количеством жидкости. Принимать по 1 таблетке в день в течение 21 дня, начиная с желтых таблеток (7 дней), далее переходить на красные таблетки (7 дней) и, наконец, на белые таблетки (7 дней). Прием таблеток из новой упаковки следует начинать через 7 дней после окончания предыдущей, во время этих 7 дней обычно происходит менструальноподобное кровотечение. Оно, как правило, начинается на 2-3 день после приема последней таблетки и может не закончиться к началу приема таблеток из новой упаковки.	

3.3. Ведение беременности и родов у женщин, перенесших трофобластическую болезнь

Российский опыт. ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» располагает информацией по наблюдению за 1460 пациентками с различными формами ТБ. Все женщины получали специализированную терапию и наблюдаются длительный срок. Из них пролечено и выписано домой с гистологически верифицированным диагнозом хориокарциномы 442 женщины [27-28]. Дальнейшему наблюдению после консервативного лечения хориокарциномы подвергнуто только 310 пациенток, *которые имели репродуктивные планы* [27]. Менструальный цикл *восстановился* в течение 1-2 мес. после окончания специального лечения у 280 (90,3%) женщин, при этом у 142 (50,7%) из них до начала терапии имелись метастазы в легких. Из 280 менструирующих женщин беременность в разные сроки наступила у 221 (71%). Пациентки *в целом соблюдали вышеописанные и рекомендуемые сроки наступления желанной беременности с учетом имеющегося диагноза и стадии трофобластической опухоли*: один год для получавших лечение по поводу ТБ I-II стадиях и 1,5-2 года – при III-IV стадиях [28].

Беременность у 181 (65%) женщины из общего числа забеременевших, закончилась благополучными *срочными родами*. Дважды рожали 52 пациентки. Со стороны новорожденных процент патологии не превышал аналогичной в популяции здоровых женщин [28].

В 2010 году вышеуказанным онкологическим научным центром РАМН совместно с ФГБУ «НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России прослежено течение беременности, родов и оценено состояние новорожденных у 32 женщин [17, 28]. За эталон ведения этих беременных, относящихся к группе высокого риска, принята *двойная их диспансеризация* онкологом и акушером-гинекологом, перед каждым из которых были поставлены определенные задачи. Первоначально 32 женщин с *желанной беременностью* и различными формами трофобластической болезни обследовали в онкологическом научном центре для *исключения рецидива заболевания*. Затем они были переданы для дальнейшего ведения в акушерский научный центр [17]. Течение гестации, родов, послеродового периода оценивалось с помощью современных методик.

Беременность. При анализе состоявшейся беременности отмечено, что наиболее часто встречающимся осложнением в этой группе женщин на первом году после перенесенной трофобластической болезни была угроза прерывания гестации, которая встречалась у 40% пациенток. Другие осложнения такие, как гестоз, анемия, пиелонефрит, хроническое страдание плода с задержкой развития выявлены у 19 (60%) женщин.

Роды. Родоразрешение у 32 беременных, перенесших трофобластическую болезнь, было произведено разными путями. Основное число беременных (75%) родоразрешено через естественные родовые пути. Роды протекали в соответствии с акушерской ситуацией и закончились благополучно. У 8 (25%) женщин выполнена операция кесарева сечения по сочетанным показаниям. Всего родилось 32 новорожденных (17 мальчиков, 15 девочек) без существенных отклонений от нормы.

В ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» опубликованы результаты, отражающие *принципы ведения* 12 пациенток, перенесших консервативное лечение разных форм трофобластической болезни: 10 – с полным, 1 – с частичным пузырным заносом, 1 – с хориокарциномой I стадии, излеченной цитостатиками [17].

Белорусский опыт. По данным РНПЦ онкологии и медицинской радиологии МЗ Республики Беларусь им. Н.Н. Александрова, по поводу беременности наблюдались 26 женщин с хориокарциномой после проведенного консервативного лечения. Из них у 8 (30,8%) пациенток была ТО с метастазами в легкие. По одной беременности имели 19 женщин, по 2 и более – 7. Самопроизвольный выкидыш в разные сроки наступил у 6 пациенток. По совету врача прервали беременность 7 женщин. Из общего количества наблюдаемых пациенток, благополучно закончивших консервативное лечение цитостатиками по поводу ТО, *15 успешно доносили беременность и родили здоровых доношенных детей без выявленных в дальнейшем отклонений в развитии* [5].

Суммируя литературные данные и обобщенные результаты мировых центров по лечению трофобластической болезни можно рекомендовать ведение беременных данной категории следующим образом.

1. Обследование небеременных женщин *после перенесенного лечения* ТБ (пузырный занос, хориокарцинома или другие формы) в декретированные сроки и *перед предстоящей беременностью*. Оно должно проводиться в условиях онкологического учреждения и состоять из:

- определения уровня β -субъединицы ХГ в сыворотке крови;
- УЗИ органов малого таза и брюшной полости;
- рентгенографии легких.

Цель данного обследования – верифицировать отсутствие рецидивов и метастазов.

2. Разрешение плановой беременности. Выносятся онкологами не ранее, чем через 1 год после лечения или позже при отрицательном результате β -ХГ и очагов трофобластической опухоли в полости матки и других органах. Гинекологи решают вопрос об адекватном овариальном резерве, наличии овуляции, проходимости маточных труб, фертильности супруга, отсутствии несовместимости партнеров по определенным факторам. При необходимости ими же проводится целенаправленная индивидуальная прегравидарная подготовка.

3. Ведение плановой беременности. Основной особенностью ведения является двойная диспансеризация: наблюдение онкологом для исключения прогрессирования и акушера-гинеколога для контроля за состоянием здоровья женщины и плода в динамике беременности. Акушерская часть программы осуществляется по валидированным установкам для всех беременных. Принципиально важно своевременно выявлять возникающие осложнения беременности со стороны матери и плода и проводить их коррекцию (амбулаторно и/или в стационаре). Госпитализация в акушерский стационар осуществляется по показаниям.

Для данной категории женщин при гестации акушеры-гинекологи дополнительно проводят:

- исследование β -субъединицы ХГ в сыворотке крови в каждом триместре;
- в сроке 16-20 нед. – скрининг на наличие врожденных пороков развития плода для чего определяют уровень β -ХГ, плацентарного лактогена, α -фетопротеина, эстриола, 17-оксипрогестерона и выполняют УЗИ плода.

4. Предродовая госпитализация, обследование, составление плана ведения родов проводится акушерами-гинекологами женской консультации. Ведение пациенток, перенесших ТБ, должно проводиться, как беременных из группы высокого риска акушерской патологии, перинатальной и материнской смертности. Выбор рационального ведения родов для каждой женщины с пристрастной оценкой новорожденных для исключения

врожденных пороков развития. После родов выполняется гистологическое исследование плаценты, повторный анализ β -ХГ в сыворотке крови, УЗИ органов малого таза, что необходимо для исключения рецидива ТБ.

Глава 4

ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Трудности и ошибки у практических врачей могут встречаться на всех этапах диагностического и лечебного процесса.

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, где концентрируются такие пациентки, располагает наибольшим опытом их лечения на постсоветском пространстве и ретроспективным анализом историй болезни за 6 лет [19]. Необходимо отметить, что в каждом диагностическом и лечебном менеджменте пациенток с разными формами трофобластической болезни (особенно злокачественными опухолями) следует отдельно выделять несколько моментов. На них необходимо всегда обращать внимание практическому врачу при установлении точного диагноза. Особенно это относится к сложным случаям, которые при данной патологии встречаются довольно часто.

1. Недостаточно тщательная оценка анамнеза заболевания акушером-гинекологом и онкологом. Известно, что у большинства пациенток с ЗТО имеют место различные нарушения менструального цикла, чаще в виде *длительных труднообъяснимых кровянистых выделений из половых путей*. Часто практикующий врач забывает о возможности существования онкологического заболевания, неправильно выбирает метод лечения. Многие женщины при этом получают неоднократные курсы антибактериального и гормонального лечения без должного эффекта, поскольку врач предполагает наличие у них воспалительного процесса придатков матки и нарушение функции яичников после перенесенного искусственного аборта. Так, только у 59% пациенток с повторными маточными кровотечениями после аборта было заподозрена злокачественная форма ТБ. Они были направлены на дообследование в Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН. После удаления пузырного заноса наличие ЗТО заподозрено только у 37,1%, а после перенесенного оперативного вмешательства, когда была выявлена трофобластическая опухоль – еще реже у 14,3% женщин. В онкологические учреждения для уточнения диагноза с изменениями в легких поступают только 4,3% пациенток с ЗТО, с острой задержкой мочеиспускания – 1,3%.

Нередко злокачественной трофобластической опухоли предшествует перенесенная эктопическая беременность, после которой очень длительно не происходит восстановление менструального цикла и пациентки наблюдаются с ошибочным диагнозом «дисфункция яичников». Об этом также следует помнить, проводя диагностическое обследование. И относительно часто, после выполненных из-за кровянистых выделений неоднократных кюретажей матки, что может осложняться перфорацией матки, не наступает восстановление менструального цикла и пациентки страдают годами метроррагиями, а определение в сыворотке крови β -субъединицы хорионического гонадотропина, как правило, никогда не выполняется.

Наличие жалоб пациентки на длительные кровянистые выделения из половых путей и ее указание на наличие в анамнезе маточной или эктопической беременности требует определения в крови уровня β -субъединицы хорионического гонадотропина

2. Ошибки диагностического менеджмента. Они могут быть связаны как с постановкой первичного диагноза по данным выполненных стандартных для ТБ исследований, так и с определением тактики ведения пациентки: выбор первичного лечения и определения его объема.

Часто первые симптомы малигнизации пузырного заноса остаются незамеченными, так как не вызывают опасений у врачей поликлинического звена, к которым обращаются женщины за медицинской помощью. В этом случае акушер-гинеколог при кровянистых выделениях из гениталий ставит диагноз аномального маточного кровотечения, ациклического кровотечения при миоме матки и т.д., что не всегда влечет направление пациентки в стационар для дополнительного обследования. Иногда фигурирует диагноз неполного аборта, при котором все же следует госпитализация и кюретаж полости матки. При хориокарциноме многие пациентки подвергаются длительному и часто многоэтапному обследованию в женских консультациях и гинекологических стационарах. Известно, что нет ни одного симптома, патогномоничного для злокачественной трофобластической болезни. Именно поэтому такие женщины подвергаются длительному и амбулаторному лечению и не направляются в стационар для дополнительного обследования. **Невыполнение отдельного диагностического выскабливания слизистой полости матки и цервикального канала считается ошибкой.** В дальнейшем, указанное выше исследование рано или поздно все же производится и

правильно интерпретируются, после чего назначается специальное лечение. В ряде случаев, особенно при неясном диагнозе или при отсутствии эффекта от проводимой терапии, требуется дополнительное обсуждение имеющейся клинической ситуации. Соблюдая мотивацию исключения злокачественной опухоли, при этом может возникнуть необходимость пересмотра гистологических препаратов в более высоко стоящих лечебных учреждениях с назначением иммуногистохимии, с новой оценкой данных ультрасонографии часто повторно выполненной и рентгеновских компьютерных томограмм легких, а также сведений МРТ и т.д.

Очень важны при этом ошибки, связанные с проведением *морфологической диагностики*. Напоминаем, что она имеет важное, но в последнее время не главное значение, в сравнении с гормональной диагностикой. Тем не менее, почти всегда морфологический диагноз, особенно из онкологического учреждения, является окончательным. Все имеющиеся трудности у патоморфолога были описаны выше. Среди всех ошибок по диагностике ТБ ошибки морфологов наиболее значимы [5].

Важным аспектом диагностического процесса при ТБ и при подозрении на ЗТО является оценка *исходов предшествующих беременностей, констатированных в других ЛПУ в сопоставлении с пересмотром гистологических препаратов в онкологическом учреждении, приготовленных и оцененных в других первоначальных клиниках*. Исход беременности, по данным *других больниц* был оценен у 70 женщин с подозрением на ТБ. Из них гистологический диагноз «пузырный занос» был выставлен у 31 (44,3%), «перенесенный искусственный аборт» – у 15 (21,4%) , спонтанный аборт – у 17 (24,3%) женщин. Морфологический материал, связанный с родами проанализирован только у 6 (8,6%), а эктопическая беременность – у 1 (1,4%) женщины. При повторном пересмотре стекол гистологических препаратов в РОНЦ диагноз «пузырный занос» выявлен только у 26 (83,9%) женщин. Материал, связанный с перенесенным абортом (искусственным и спонтанным) обнаружен у 3 (20%) и 8 (47,1%) пациенток. Не найдено ни одного случая связи с перенесенными родами или эктопической беременностью. Окончательный диагноз был изменен у 5 женщин с «пузырного заноса» на «хориокарциному». У большинства пациенток развитие опухоли было связано со спонтанными родами, у 33,3% – с перенесенным искусственным абортом, а у 29,4% – со спонтанным абортом [19].

Расхождение первичного и окончательного диагнозов ЛПУ первичного звена и онкологических учреждений встречающееся у 27% пациенток, всегда влияет на выбор неправильной тактики лечения и ведения женщин

К самой частой ошибке относится выполнение необоснованных гистерэктомий о чем свидетельствуют 4 случая хирургического вмешательства в очень молодом возрасте! Из 70 направленных в РОНЦ женщин у 11 (15,7%) выявлению трофобластической опухоли *предшествовали различные операции, выполненные в других лечебных учреждениях по следующим показаниям:*

- внутрибрюшное кровотечение, обусловленное перфорацией опухолью стенки матки или при диагностическо-лечебном выскабливании;
- неправильно установленные диагнозы, такие как наличие шеечной беременности, опухоли матки, рака почки с метастазом в печень и рака легкого.

Отдельно следует остановиться на ошибках, связанных с выполнением *ультразвукового метода исследования* для выявления первичной опухоли и метастазов в брюшную полость и забрюшинное пространство. Следует подчеркнуть, что такая диагностика во многих случаях является точной, особенно при поражении матки хориокарциномой и при наличии метастазов во влагалище, печени, лимфатических узлах брыжейки тонкой кишки. Вместе с тем, к сожалению, при ультрасонографии, часто даже повторной, выполняемой чаще всего неопытным врачом, допускаются диагностические ошибки. Так, опухоль в матке либо вообще не выявляется, из-за малого размера, либо устанавливается ошибочный диагноз.

Не меньшее значение при наличии легочной симптоматики у пациентки имеет грамотная оценка рентгенологами выполненной *рентгенограммы легких*, которая первоначально производится и оценивается в не онкологических учреждениях. Ибо известно, что больные с метастазами ЗТО в легкие часто наблюдаются и подвергаются неправильному лечению из-за таких диагнозов, как туберкулез, рак, саркоидоз, тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. При этом крайне редко изменения в легких увязываются с указанием на перенесенные накануне вакуум-аспирации и/или кюретаж матки из-за менструальной дисфункции, либо после перенесенного прерывания беременности.

Правильный диагноз «хориокарцинома» в первые 3 мес. устанавливается после появления симптомов только в 50% случаев, в сроки до 6 мес. – у 38% и от 6 мес. до 1,5 лет – у 12%

Установление у пациентки диагноза «пузырный занос» должно быть прерогативой акушеров-гинекологов, а хориокарциномы, ТОПЛ и ЭТО – онкологов

3. Ошибки лечебного менеджмента. К ним относят *неточности в выборе места проведения химиотерапии и лечение больных не в специализированных лечебных учреждениях*, располагающих большим опытом и возможностями оказания более квалифицированной помощи. Во-первых, в таких клиниках возможно выполнение повторных (арбитражных) методов уточняющей диагностики. Во-вторых, они имеют положенный арсенал препаратов для выполнения химиотерапевтического лечения (от профилактического до стандартного первой и второй линии). В-третьих, онкологические учреждения обладают опытом ведения пациенток с установленным диагнозом трофобластической опухоли.

А. Ошибки в выборе стартовой химиотерапии и при проведении дальнейшего динамического специального лечения у пациенток с ТБ. К числу ошибок в лечебном менеджменте относится проведение не стандартной химиотерапии у пациентки с ТБ в условиях учреждений не онкологического профиля. *Акушеры-гинекологи не должны назначать химиотерапию самостоятельно без консультации онколога, даже при легких формах ТБ (пузырный занос)*, поскольку они не определяют группу риска резистентности к химиопрепаратам, неточно устанавливают стадию заболевания и не учитывают прогноз. В онкологическом учреждении проводится грамотное планирование лечения болезни с оценкой факторов риска и резистентности опухоли к разным вариантам химиотерапии.

Во всех случаях лечения злокачественных трофобластических опухолей химиотерапия должны проводиться по национальным стандартам РФ в учреждениях онкологического профиля

Б. Недооценка степени тяжести заболевания, несвоевременное снятие пациентки с диспансерного учета, которая должна наблюдаться пожизненно и неправильный выбор времени реализации репродуктивной функции в реабилитационном периоде. В данном аспекте онколог должен работать совместно с акушером-гинекологом. Только взаимные усилия помогут женщине стать в будущем матерью.

Адекватный *реабилитационный менеджмент* имеет целый ряд особенностей, о которых надо помнить. В большинстве случаев после

прекращения химиотерапии на восстановление менструального цикла потребуется определенное время. Оно длится от 6 месяцев до 1-2 лет и более в зависимости от степени тяжести перенесенного заболевания. После эвакуации ПЗ диспансерное наблюдение должно продолжаться не менее 2 лет, чтобы не пропустить прогрессирование заболевания с быстрым метастазированием [5]. Для контроля восстановления менструального цикла пациентке следует вести менструальный календарь (меноциклограмма), выполнять тесты функциональной диагностики (измерение базальной температуры) для подтверждения овуляции, исследовать овариальный резерв (кровь на 5-й день менструального цикла на ФСГ, антимюллеров гормон, ингибин В и по показаниям на эстрадиол) и определять β -субъединицу хорионического гонадотропина в сыворотке крови, для уточнения излеченности или наличия метастазов.

В обязательном порядке необходимо выполнять женщине ультрасонографию органов малого таза и брюшной полости для оценки органных изменений, исключения рецидивов и метастазов, подтверждения цикличности изменений в яичниках и в органах-мишенях репродуктивной функции женщины.

После всех исследований пациентке назначают консультацию акушера-гинеколога для подбора гормональной контрацепции в реабилитационном периоде.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что ведение пациенток, перенесших химиотерапию по поводу злокачественных трофобластических опухолей, при наступлении беременности осуществляют совместно онколог и акушер-гинеколог.

Литература

1. Акушерско-гинекологическая онкология: уч. пособие для студентов, субординаторов по акушерству и гинекологии учр. высш. образования по специальности «Лечебное дело» / Вит. И. Дуда, В.И. Дуда, В.Н. Беляковский, И.В. Дуда. – Минск: Адукацыя і выхаванне, 2016. – 368 с.
2. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований // Собрание науч. статей, выпуск 2; Минск, профессиональное издание, 2012. – С. 309-313; 316-322.
3. Атлас по классификации стадий злокачественных опухолей: прил. к 7-му изд. «Руководство по (TNM) классификации стадий злокачественных опухолей и Справочник ASCC / пер. с англ. под ред. А.Д. Каприна, А.Х. Трахтенберга. – 2-е изд. – М.: Практическая медицина, 2014. – 649 с.
4. Бакиновская, И.Е. Ультразвуковой метод в комплексной диагностике и оценке эффективности лечения злокачественных опухолей матки: автореферат дис.... канд. мед. наук / И. Е. Бакиновская; Респ. науч.- практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н.Н.Александрова. – Минск, 2008. – 22 с.
5. Вишневская, Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов / Е.Е Вишневская. – Минск: Вышэйшая школа, 2002. – 416 с.
6. Григорова, Т.М. Трофобластическая болезнь / Т.М. Григорова. – М.: Медицина, 1985. – 160 с.
7. Давиденко, А.А. Хорионэпителиома / А.А. Давиденко. – Киев: Здоровья, 1973. – 148 с.
8. Данилова, Н.В. Опухоли тела и шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика: руководство для врачей / Н.В. Данилова [и др.]; под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. – М.: Практическая медицина, 2015. – С.257-278.
9. Клиническая онкогинекология; под ред. Ф.Дж. Дисаи, У.Т. Крисмана. – Москва: Практическая медицина, 2012. – Том 2. – С. 180-221.
10. Клиническая онкогинекология; под ред. Ф.Дж. Дисаи, У.Т. Крисмана. – Москва: Практическая медицина, 2012. – Том 3. – С. 143-160.
11. Кондриков, Н.И. Патология матки. Иллюстрированное руководство / Н.И. Кондриков. – М.: Практическая медицина, 2008. – 334 с.
12. Коржевская, Е.В. Новые классификации злокачественных опухолей женских половых органов (FIGO и TNM) / Е.В. Коржевская, В.П. Козаченко, Ю.Г. Паяниди // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2010. – №2. – С.71-77.
13. Кузнецов, В.В. Пузырный занос: самая полная информация / В.В. Кузнецов, Л.А. Мещерякова, В.П. Козаченко // Интернет-портал. – 2008.
14. Кузнецов, В.В. Лекции по онкогинекологии: учебник для студентов / В.В. Кузнецов [и др.]; Под общ. ред. М.И. Давыдова. – Москва: «Медпресс-информ», 2009. – С. 199-226.
15. Мавричев, С.А. Трофобластические опухоли беременности (БДУ 001.9, D39.2, С58) / С.А. Мавричев // Руководство по онкологии в 2 т. – Т. II. – в 2 кн. – Кн. 1 / Под общ. ред. О.Г. Суконко. – Минск: Беларус. энцыкл. імя П. Броўкі, 2016. – С. 626-631.
16. Маркина, И.В. Препараты платины в лечении трофобластических опухолей / И.В. Маркина [и др.] // Лечение опухолей женской репродуктивной системы. – 2010. – №4. – С. 112-116.
17. Мартышина, Я.А. Ведение беременности у женщин, перенесших трофобластическую болезнь / Я.А. Мартышина, А.А. Игнатченко, А.И. Емельянова // Форум «Мать и дитя». – М., 2004. – С. 479-480.
18. Мещерякова, Л.А. Современные принципы лечения трофобластической болезни / Л.А. Мещерякова, В.П. Козаченко // Акуш. и гин. – 1998. – №5. – С. 9-12.

19. Мещерякова, Л.А. Трофобластическая болезнь: ошибки в диагностике и прогноз / Л.А. Мещерякова [и др.] // Акуш. и гин. – 2004. – №4. – С. 50-55.
20. Мещерякова, Л.А. Современные принципы диагностики и лечения трофобластических опухолей / Л.А. Мещерякова [и др.] // IX Российский онкологический конгресс: пленарные заседания; Злокачественные новообразования вульвы. Трофобластическая болезнь. – М., 2005. – С. 86-90.
21. Мещерякова, Л.А. Трофобластическая болезнь / Л.А. Мещерякова // Акуш. и гин. – 2006. – №4. – С. 68-73.
22. Мещерякова, Л.А. Стандартное лечение трофобластической болезни / Л.А. Мещерякова // Практик. онкол. – 2008. – №9 (3). – С. 164.
23. Мещерякова, Л.А. Трофобластическая болезнь. Тактика лечения злокачественных опухолей (клиническая лекция, часть II) / Л.А. Мещерякова // Онкогинекология. – 2014. – №1. – С. 26-31.
24. Мещерякова, Л.А. Трофобластическая болезнь / М.А. Мещерякова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2014. – № 4. – С. 74-82.
25. Океанов, А.Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2003-2012) / А.Е. Океанов, П.И. Моисеев, Л.Ф. Левин; под ред. О.Г. Суконко. – Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2013. – 373 с.
26. Перетятко, Л.П. Морфологические и морфометрические особенности ворсинчатого хориона и эндометрия при пузырном заносе / Л.П. Перетятко, Л.В. Круглова, Р.А. Кузнецов, О.В. Рачкова // Форум «Мать и дитя». – М., 2010. – С. 473-474.
27. Толокнов, Б.О. Возможности излечения и сохранения детородной функции у больных хориокарциномой матки / Б.О. Толокнов, Е.Е. Махова, Я.А. Мартышина, Г.С. Шмаков // Форум «Мать и дитя». – М., 2003. – С. 479-480.
28. Толокнов, Б.О. Репродуктивная функция пациенток, перенесших трофобластическую болезнь / Б.О. Толокнов [и др.] // Форум «Мать и дитя». – М., 2010. – С. 240-241.
29. Хмельницкий, О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки / О.К. Хмельницкий. – СПб: Сотис, 2000. – 343 с.
30. ACOG Practice Bulletin 53. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasms // Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 103. – P. 1365.
31. Ahmed, M.N. Comparative genomic hybridization studies in hydatidiform moles and choriocarcinoma amplification of 7q21q31 and loss of 8p12-p21 in choriocarcinoma / M.N. Ahmed [et al.] // Cancer genet. cytogenet. – 2000. – Vol. 116(1). – P. 10-15.
32. Baergen, R.N. Placental site trophoblastic tumor: A study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance / R.N. Baergen [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2006. – Vol. 100(3). – P. 511-520.
33. Bagshawe, K.D. Hydatiform mole in England and Wales 1973-1983 / K.D. Bagshawe, J. Dent, J. Webb // Lancet. – 1986. – Vol. 2(8508). – P. 673-677.
34. Benirschke, K. Pathology of the human placenta / K. Benirschke, P. Kaufman. – 4th edn. – New York: Springer-Verlag, 2000.
35. Berkowitz, R.S. Chorionic tumors / R.S. Berkowitz, D.P. Goldstein // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335(23). – P. 1740-1748.
36. Berkowitz, R.S. Gestational trophoblastic disease / R.S. Berkowitz, D.P. Goldstein // W.J. Hopkins [et al.] eds. Principles and practice of gynecologic oncology. – 4th edn. – Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins, 2005. – P. 1055-1076.
37. Berkowitz, R.S. Pathogenesis of gestational trophoblastic disease / R.S. Berkowitz, D.P. Goldstein // Pathobiol. Annu. – 1981. – Vol. 11. – P. 391-411.
38. Buckley, J.D. The epidemiology of molar pregnancy and choriocarcinoma / J.D. Buckley // Clin. Obstet. Gynecol. – 1984. – Vol. 27(1). – P. 153-159.
39. Buza, N. Partial hydatidiform mole: hystologic parametrers in correlation with DNA genotyping / N. Buza, P. Hui // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2013. – Vol. 32(3). – P. 307-315.

40. *Cheung, A.N.* Pathology of gestational trophoblastic disease / A.N. Cheung // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2003. – Vol. 17(6). – P. 849-868.
41. *Crum, C.P.* Diagnostic gynecologic and obstetric pathology / C.P. Crum, K.R. Lee [et al.]. – Philadelphia: Elsevier Inc., 2006. – P. 1015-1039.
42. *Deligdisch, L.* Gestational trophoblastic neoplasms: morphologic correlates of therapeutic response / L. Deligdisch, S.G. Driscoll, D.P. Goldstein // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1978. – Vol. 130(7). – P. 801-806.
43. *Doumplis, D.* A review of the management by hysterectomy of 25 cases of gestational trophoblastic tumors from March 1993 to January 2006 / D. Doumplis [et al.] // *BJOG.* – 2007. – Vol. 114 (9). – P. 1168-1171.
44. *Elston, C.W.* The histopathology of trophoblastic tumors / C.W. Elston // *J. Clin. Pathol. Suppl. (R. Coll. Pathol.).* – 1976. – Vol. 10. – P. 111-131.
45. *Feltmate, C.M.* Clinical characteristics of persistent gestational trophoblastic neoplasia after a partial hydatidiform molar pregnancy / C.M. Feltmate [et al.] // *Reprod. Med.* – 2006. – Vol. 51. – P. 902-906.
46. *Feltmate, C.M.* Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the New classification and management of England Trophoblastic Center / C.M. Feltmate [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – Vol. 82(3). – P. 415-419.
47. *Finkler, N.J.* Placental site trophoblastic tumor: diagnosis, clinical behavior and treatment // *J. Reprod. Med.* – 1991. – Vol. 36(1). – P. 27-30.
48. *Fischer, R.A.* Gestational trophoblastic disease / R.A. Fischer [et al.]. – London: Chapman and Hall, 1997.
49. *Garner, E.I.* Significance of chest computed tomography findings in the evolution and treatment of gestational trophoblastic neoplasms / E.I. Garner [et al.] // *J. Reprod. Med.* – 2004. – Vol. 49. – P. 411-415.
50. *Garner, E.I.* Subsequent pregnancy experience in patients with molar pregnancy and gestational trophoblastic tumors / E.I. Garner [et al.] // *J. Reprod. Med.* – 2002. – Vol. 47. – P. 380-385.
51. *Genest, D.R.* A clinicopathologic study of 153 cases of complete hydatidiform mole (1980-1990): histologic grade lacks prognostic significance / D.R. Genest [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1991. – Vol. 78 (3 Pt 1). – P. 402-409.
52. *Genest, D.R.* Gestational trophoblastic disease / D.R. Genest [et al.] // Tavassoli, F. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. WHO classification of tumors series. F. Tavassoli, P. Delivee eds. – Cambridge, UK: International Agency For Research on Cancer (IARC), 2003. – P. 250-254.
53. *Genest, D.R.* Partial hydatidiform mole: clinicopathological features, differential diagnosis, ploidy and molecular studies, and gold standards for diagnosis / D.R. Genest // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2001. – Vol. 20(4). – P. 315-322.
54. *Gillespie, A.M.* The clinical presentation, treatment, and outcome of patients diagnosed with possible ectopic molar gestation / A.M. Gillespie, E.A. Lidbury, J.A. Tidy, B.W. Hancock // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2004. – Vol. 14(2). – P. 366-369.
55. *Goldstein, D.P.* Gestational trophoblastic disease / D.P. Goldstein, R.S. Berkowitz // *Clinical oncology*; M.D. Abeloff [et al.], eds. – London: Elsevier, 2004.
56. *Hancock, B.W.* hCG measurement in gestational trophoblastic neoplasia. A critical appraisal / B.W. Hancock // *J. Reprod. Med.* – 2006. – Vol. 51. – P. 859-863.
57. *Hassaida, A.* Placental site trophoblastic tumor: clinical features and management / A. Hassaida [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2005. – Vol. 99. – P. 603-606.
58. *Hemming, J.D.* Diagnosis of molar pregnancy and persistent trophoblastic disease by flow cytometry / J.D. Hemming [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 1987. – Vol. 40(6). – P. 615-620.
59. *Hui, P.* Gestational trophoblastic disease: recent advances in histopathologic diagnosis and related genetic aspects / P. Hui, M. Martel, V. Parkash // *Adv. Anat. Pathol.* – 2005. – Vol. 12(3). – P. 116-125.

60. *Jacques, S.M.* Intraplental choriocarcinoma associated with viable pregnancy: pathologic features and implications for the mother and infant / S.M. Jacques, F. Qureshi, B.J. Doss, A. Munkarah // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 1996. – Vol. 1(5). – P. 380-387.
61. *Javey, H.* Discrepancies in the histological diagnosis of hydatidiform mole / H. Javey, G. Borazjani, S. Behmard, F.A. Langley // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 1979. – Vol. 86(6). – P. 480-488.
62. *Khoo, S.K.* Clinical aspects of gestational trophoblastic disease: a review based partly on 25-year experience of a statewide registry / S.K. Khoo // *Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaecol.* – 2003. – Vol. 43. – P. 280-289.
63. *Kim, M.J.* Diagnostic and pathogenetic significance of increased stromal apoptosis and incomplete vasculogenesis in complete hydatidiform moles in very early pregnancy periods / M.J. Kim [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2006. – Vol. 30(3). – P. 362-369.
64. *Kohorn, E.I.* The new FIGO 2000 staging system and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment / E.I. Kohorn // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2001. – Vol. 11(1). – P.73-77.
65. *Kurman, R.J.* WHO classification of tumors of female reproductive organs. – 4th ed. – IARC/World health organization classification of tumors / R.J. Kurman [et al.]. – Lyon: IARC Press, 2014.
66. *La Vecchia, C.* Age of parents and risk of gestational trophoblastic disease / C. La Vecchia [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1984. – Vol. 73(3). – P. 639-642.
67. *Lage, J.M.* Genetic aspects of gestational trophoblastic disease: a general overview with emphasis on new approaches in determining genetic composition / J.M. Lage, S.S. Sheikh // *Gen. Diagn. Pathol.* – 1997. – Vol. 143. – P. 109-115.
68. *Lage, J.M.* Gestational trophoblastic disease / J.M. Lage. // *Pathology of the female reproductive tract.* – Ed by M.C. Anderson, S.J. Robboy, P. Russel. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 2002. – P. 759-781.
69. *Lurain, J.R.* Gestational trophoblastic disease II: classification and management gestational trophoblastic neoplasia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – P. 689-696.
70. *Lurain, J.R.* Management of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia: FIGO stages 2-4: risk factor score ≥ 7 / J.R. Lurain, D.K. Singh, J.C. Schink // *J. Reprod. Med.* – 2010. – Vol. 55. – Suppl. 5-6. – P. 199-207.
71. *Lurain, J.R.* Primary treatment of metaplastic high risk gestational trophoblastic neoplasms with EMA-CO chemotherapy / J.R. Lurain [et al.] // *J. Reprod. Med.* – 2006. – Vol. 51. – P. 767-772.
72. *Mao, T.L.* Cyclin E and p16 immunoreactivity in epithelioid trophoblastic tumor – an aid in differential diagnosis / T.L. Mao, J.D. Seidman, R.J. Kurman, I.M. Shih // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2006. – Vol. 30(9). – P. 1105-1110.
73. *Morgan, J.M.* Gestational trophoblastic neoplasia: an update / J.M. Morgan, J.R. Lurain // *Curr. Oncol. Rep.* – 2008. – Vol. 10(6). – P. 497-504.
74. *Mosher, R.* Complete hydatidiform mole. Comparison of clinicopathologic features, current and past / R. Mosher [et al.] // *J. Reprod. Med.* – 1998. – Vol. 43(1). – P. 21-27.
75. *Ngan, H.Y.* Trophoblastic disease / H.Y. Ngan // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2012. – Vol.119 (Suppl.2). – S.130-136.
76. *Ngan, S.* Gestational trophoblastic neoplasia management: an update / S. Ngan, M.J. Seckl // *Curr. Opin. Oncol.* – 2007. – Vol. 19(5). – P.486-491.
77. *Palmer, J.E.* Epithelioid trophoblastic tumor: a review of the literature // *J. Reprod. Med.* – 2008. – Vol. 53(7). – P. 465-475.
78. *Papadopoulos, A.J.* Twenty-five years clinical experience with placental site trophoblastic tumors / A.J. Papadopoulos [et al.] // *J. Reprod. Med.* – 2002. – Vol. 47(6). – P. 460-464.
79. *Parazzini, F.* The problem of identification of prognostic factors for persistent trophoblastic neoplasia / F. Parazzini [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1988. – Vol. 34. – P. 383-386.

80. *Robboy, S.J.* Robboy's pathology of the female reproductive tract / S.J. Robboy [et al.]. – 2ed. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 2009.
81. *Rodriguez, E.* Chromosomal abnormalities in choriocarcinomas of the female / E. Rodriguez, J. Melamed, V. Reuter, R.S. Chaganti // *Cancer genet. Cytogenet.* – 1995. – Vol. 80(1). – P. 9-12.
82. *Schmid, P.* Prognostic markers and long-term outcome of placental site trophoblastic tumors: a retrospective observational study / P. Schmid [et al.] // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374(9683). – P. 48-55.
83. *Schorge, J.O.* Gestational trophoblastic disease / J.O. Schorge [et al.] // *Curr. Treat. Options Oncol.* – 2000. – Vol. 1(2). – P. 169-175.
84. *Sebire, N.J.* Hystopathological diagnosis of partial and complete hydatidiform mole in the first trimester of pregnancy / N.J. Sebire, R.A. Fisher, H.C. Rees // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2003. – Vol. 6(1). – P. 69-77.
85. *Sebire, N.J.* Intraplacental choriocarcinoma: experience from a tertiary referral center and relationship with infantile choriocarcinoma / N.J. Sebire, I. Lindsay, R.A. Fisher, M.J. Seckl // *Fetal. Pediatr. Pathol.* – 2005. – Vol. 24(1). – P.21-29.
86. *Sebire, N.J.* Updated diagnostic criteria for partial and complete hydatidiform moles in early pregnancy / N.J. Sebire [et al.] // *Anticancer Res.* – 2003. – Vol. 23. – P. 1723-1728.
87. *Shin, I.M.* P63 is useful in the distinction of epithelioid trophoblastic and placental site trophoblastic tumors by profiling trophoblastic subpopulations / I.M. Shin, R.J. Kurman // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2004. – Vol. 28. – P. 1177-1183.
88. *Shin, I.M.* The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions / I.M. Shin, R.J. Kurman // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2001. – Vol. 20(1). – P. 31-47.
89. *Silverberg, S.G.* Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease / S.G. Silverberg, R.J. Kurman // *Atlas of tumor pathology.* – 2nd series, fascicle 3. – Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1992.
90. *Slim, R.* The genetics of hydatidiform moles: new lights on an ancient disease / R. Slim, A. Mehio // *Clin. Genet.* – 2007. – Vol. 71(1). – P. 25-34.
91. *Smith, H.O.* Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends / H.O. Smith // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 46(3). – P.541-556.
92. *Soper, J.T.* Gestational trophoblastic disease / J.T. Soper // *Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 108 (1). – P. 176-187.
93. *Szigetvagi, I.* 25 years experience in treatment of gestational trophoblastic neoplasia in Hungary / I. Szigetvagi [et al.] // *J. Reprod. Med.* – 2006. – Vol. 51. – P. 841-845.
94. *Szulman, A.E.* The syndrome of the hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations / A.E. Szulman, U. Surti // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1978. – Vol. 131(6). – P. 665-671.
95. *Szulman, A.E.* The syndrome of the hydatidiform mole. II. Morphologic evolution of the complete and partial mole / A.E. Szulman, U. Surti // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1978. – Vol. 132(1). – P. 20-27.
96. *Tavassoli, F.A.* Pathology & Genetics of tumors of the breast & Female Genital organs. IARC/ World health organization classification of tumors / F.A. Tavassoli, P. Devilee. – Lyon: WHO Press, 2003. – Vol. 5.
97. *Tjalma, W.A.* The role of hysterotomy in the management of gestational trophoblastic neoplasia / W.A. Tjalma, J.B. Vermorken // *J. Gynecol. Cancer.* – 2006. – Vol. 16 (2). – P.882-883.
98. *Wang, J.* Epidemiology and pathology of gestational trophoblastic disease / J. Wang, J.S. Berek. 2005. Evadible from up to date http://www.utdol.com/application/topic.asp?file=gyne_onc/7618&type=A&selectedNitle=1-15 (Accessed 29 March 2005).
99. *Wenzel, L.B.* Predictors of quality of life among long-term survivors of gestational trophoblastic disease / L.B. Wenzel [et al.] // *J. Reprod. Med.* – 2004. – Vol. 49. – P. 589-592.

100. *Woolas, R.P.* Influence of chemotherapy for gestational trophoblastic disease on subsequent pregnancy outcome / R.P. Woolas [et al.] // Br. J. Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol. 105. – P. 1032-1035.

101. *Xiang, Y.* EMA/EP chemotherapy for chemofactory gestational trophoblastic tumors / Y. Xiang [et al.] // J. Reprod. Med. – 2004. – Vol. 49. – P. 443-445.

102. *Young, R.H.* Placental site nodules and plaques. A clinicopathologic analysis of 20 cases / R.H. Young, R.J. Kurman, R.E. Scully // Am. J. Surg. Pathol. – 1990. – Vol. 14(11). – P. 1001-1009.

Учебное издание

Русакевич Петр Сергеевич
Литвинова Татьяна Михайловна

**Трофобластическая болезнь:
диагностический и лечебный менеджмент**

Научный редактор С.Л. Воскресенский

Ответственный за выпуск П.С. Русакевич

Подписано в печать _____. ____ 2016. Формат 60x84/16. Бумага
потребительская. Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. Уч.-изд. л. __. Тираж __ экз. Заказ __.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3