# **ГЛАВА 28**

# **гестационные ТРОФОБЛАСТИЧЕСКие опухоли (O01.9, D39.2, C58)**

Трофобластические опухоли беременности – группа взаимосвязанных опухолей, которые возникают в условиях ненормального оплодотворения. Они включают в себя пять клинических типов: полный пузырный занос, частичный пузырный занос, инвазивный пузырный занос, хориокарцинома и трофобластическая опухоль плацентарного ложа. Эти опухоли составляют менее 1% всех злокачественных гинекологических опухолей. С одной стороны, они имеют опасный злокачественный потенциал для жизни женщин фертильного возраста, с другой, характеризуются высокой излечимостью, если к лечению приступать на ранних стадиях в соответствии с четко установленными правилами.Исторически хориокарцинома это первая злокачественная опухоль у взрослых, успешно излеченная химиотерапией.

**28.1. Классификация ВОЗ трофобластических опухолей беременности1,2 (2014)**(таблица 28.1)

Таблица 28.1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Новообразования** |  | Молярная беременность |  |
| Хориокарцинома | 9100/3 | Пузырный занос | 9100/0 |
| Трофобластическая опухоль плацентарного ложа | 9104/1 | *Полный* | 9100/0 |
| Эпителиоидная трофобластическая опухоль | 9105/3 | *Частичный* | 9103/0 |
|  |  | *Инвазивный* | 9100/1 |
| **Неопухолевые поражения** |  |  |  |
| Избыточно развитое плацентарное ложе |  | **Немолярное поражение ворсин** |  |
| Узел и бляшка плацентарного ложа |  |  |  |

Примечания:

1 Морфологические коды установлены Международной Классификацией Болезней, рубрика Онкология (ICD-O) (2000). Потенциал опухоли закодирован как: /0 для доброкачественных опухолей, /1 для опухолей неопределенного, пограничного или неясного потенциала, /2 для рака insitu и интраэптелиальных неоплазий высокой степени риска (III степени) и /3 для злокачественных опухолей.

2 Классификация является модификацией предыдущей гистологической классификации опухолей ВОЗ (2002), с учетом современных представлений об опухолях.

3 Проставление морфологического кода врачом-патологом в гистологическом ответе обязательно.

Гестационные трофобластические опухоли чаще всего возникают после разрешившейся беременности, но также могут возникать после внематочной беременности, самопроизвольных и искусственных абортов. Заболеваемость трофобластическими опухолями беременности после спонтанного аборта составляет 1:15000 абортов, после нормально разрешившейся беременности – 1:150000 нормальных родов. Общая заболеваемость трофобластическими опухолями при всех видах беременности составляет 1:80000. Пузырный занос (полный и частичный) составляет приблизительно 80% случаев трофобластических опухолей; инвазивный пузырный занос – 15%, на долю хориокарциномы приходится 5%.

Основные статистические показатели С58 в Беларуси (таблица 28.2)

Таблица 28.2

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Число** | |
| 2011 | 2016 |
| Число вновь выявленных случаев заболевания | 1 | 4 |
| Заболеваемость на 100000 населения (грубый интенсивный показатель) | 0 | 0,1 |
| Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 0 | 50,0 |
| Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 0 | 0 |
| Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 0 | 25,0 |
| Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 0 | 25,0 |
| Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность  в %) | 0 | 0 |
| Умерло от злокачественных новообразований | 0 | 0 |
| Смертность на 100000 населения грубый интенсивный показатель | 0 | 1 |
| Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели) |  | 0 |
| Число пациентов, состоящих на учете на конец года | 176 | 160 |
| Из них состоящих на учете 5 и более лет, % | 89,8 | 83,1 |

Гестационные трофобластические опухоли – удел женщин репродуктивного возраста (21-49 лет), средний возраст составляет 27 лет. Опухоль чаще локализуется в теле матки, реже – в области патологической имплантации плодного яйца – в маточной трубе, яичнике, брюшной полости. Собственных стромы и сосудов опухоль не имеет и, обладая протеолитическими свойствами, она разрушает кровеносные сосуды материнского организма, и разносится гематогенным путем чаще в легкие, влагалище, печень и мозг.

К факторам риска возникновения трофобластических опухолей относятся: возраст женщины после 40 лет, низкий уровень эстрогенов, а также недостаточность потребления витамина А и животных жиров.

28.2. Анатомические области возможной локализации опухоли.

эндометрий;

миометрий;

поражение тела матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций;

шейка матки;

яичники;

маточные трубы;

брюшина малого таза;

влагалище.

**28.3. Классификации FIGO и TM (2016).**

Для классификации трофобластических опухолей беременности используется классификация FIGO и ТМ.

Клиническая классификация злокачественной трофобластической опухоли беременности по системе TMи стадиям FIGO идентична. В отличие от других локализаций – N категория (регионарные лимфатические узлы) в классификации данной патологии не применяется. Гистологическое подтверждение не требуется в том случае, если уровень β-ХГ аномально повышен. Следует отражать анамнез заболевания до начала химиотерапии. Специфичность классификации этой опухоли состоит в анализе анатомического распространения опухоли с учетом основных прогностических факторов исхода болезни.

Способами оценки категорий Т и М являются:

|  |  |
| --- | --- |
| Категории Т | Клиническое обследование, методы визуализации, эндоскопическое обследование, уровень β-ХГ в сыворотке крови и моче |
| Категории М | Клиническое обследование, методы визуализации и оценка уровня β-ХГ в сыворотке крови и моче |
| Категории риска | Возраст, исход предшествующей беременности, время от момента диагностики беременности, уровень β-ХГ в сыворотке крови/моче до начала лечения, размер наибольшей опухоли, локализация метастазов, количество метастазов, а также учитываются результаты предыдущей неэффективной химиотерапии, чтобы рассчитать прогностический показатель, подразделяющий случаи на категории высокого и низкого риска. |

28.3.1. Т – первичная опухоль.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| TNM | FIGO1 |  |
| ТХ |  | Первичная опухоль не может быть оценена |
| Т0 |  | Первичная опухоль не определяется |
| Т1 | I | Опухоль ограничена маткой |
| Т2 | II | Опухоль распространяется на другие генитальные структуры: влагалище, яичники, широкую связку матки, маточную трубу путем метастазирования или непосредственного распространения |
| М1а | III | Метастазы в легком (их) |
| М1b | IV | Другие отдаленные метастазы |

Примечание:

1 стадииI-IVподразделяются на А и В согласно прогностическим показателям.

###### 28.3.2. М – отдаленные метастазы.

М0 – нет отдаленных метастазов

М1 – отдаленные метастазы

М1а – метастазы в легких

М1b – метастазы в других органах

Внимание:

метастазы в гениталиях (во влагалище, яичниках, широкой связке матки, маточной трубе) классифицируются как Т2;

любое поражение негенитальных структур, (непосредственная инвазия или метастазы) классифицируется как М1.

**28.4. Прогностические факторы по классификации ВОЗ/FIGO** (таблица 28.3)

Таблица 28.3

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Прогностический фактор | Прогностические баллы | | | |
| 0 | 1 | 2 | 4 |
| Возраст,лет | < 40 | ≥ 40 |  |  |
| Исход предшествующей беременности | Пузырный занос | Аборт | Нормальная беременность |  |
| Время от момента диагностики беременности, мес. | < 4 | 4-6 | 7-12 | >12 |
| Уровень β-ХГ в сыворотке крови до начала лечения (МЕ/мл) | <103 | 103-<104 | 104-<105 | ≥105 |
| Наибольшие размеры опухоли, включая матку | <3см | 3-5см | >5см |  |
| Локализация метастазов | Легкие | Селезёнка, почки | ЖКТ | Печень, головной мозг |
| Количество метастазов |  | 1-4 | 5-8 | >8 |
| Неэффективная химиотерапия в анамнезе |  |  | Одно лекар­ственное средство | Два и бо­лее лекар­ственных средств |
| Категории риска | Общий балл 6 или менее – низкий риск  Общий балл 7 или более – высокий риск | | | |

28.5. Резюме (таблица 28.4)

Таблица 28.4

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ТМ и риск |  | Стадия |
| Т1 | Ограничена маткой | I |
| Т2 | Другие генитальные структуры | II |
| М1а | Метастазы в легком (их) | III |
| М1b | Другие отдаленные метастазы | IV |
| Низкий риск | Прогностический балл 6 или меньше | IA-IVA |
| Высокий риск | Прогностический балл 7 или больше | IB-IVB |

28.6. Группировка по прогнозу (таблица 28.5)

Таблица 28.5

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Группа | Т | М | Категория риска |
| I | T1 | M0 | Не известен |
| IA | T1 | M0 | Низкий |
| IB | T1 | M0 | Высокий |
| II | T2 | M0 | Не известен |
| IIA | T2 | M0 | Низкий |
| IIB | T2 | M0 | Высокий |
| III | Любая Т | M1a | Не известен |
| IIIA | Любая Т | M1a | Низкий |
| IIIB | Любая Т | M1a | Высокий |
| IV | Любая Т | M1b | Не известен |
| IVA | Любая Т | M1b | Низкий |
| IVB | Любая Т | M1b | Высокий |

**28.7. Диагностические мероприятия.**

гинекологический осмотр (для выявления метастазов во влагалище);

начальное значение опухолевого маркера (β-ХГ), а затем еженедельно (в одной и той же лаборатории);

при возможности – анализ крови на плацентарный лактоген при подозрении на трофобластическую опухоль плацентарного ложа (для нее характерно низкое содержание β-ХГ);

УЗИ органов малого таза (для выявления опухоли в матке и распространенности опухоли в тазу);

в случаях маточного кровотечения показан кюретаж;

биопсия может быть выполнена из доступных опухолевых образований, однако следует помнить о серьезной опасности кровотечения из места биопсии;

КТ органов грудной клетки;

КТ органов брюшной полости и таза (при наличии метастазов в легких);

МРТ головного мозга с контрастированием (всем пациенткам с метастазами или при морфологическом диагнозе хориокарцинома);

ФДГ ПЭТ/КТ;

лабораторные исследования:группа крови и резус-фактор;серореакция на сифилис;HbSAg,общий анализ крови; биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, ферменты печени); общий анализ мочи;коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген);

ЭКГ.

28.7.1. Контроль уровня β-ХГ

После эвакуации пузырного заноса пациентки должны быть подвергнуты динамическому контролю за уровнем β-ХГ в сыворотке крови. Он осуществляется еженедельно до тех пор, покаβ-ХГ не будет определяться при последовательных трех исследованиях. Это, как правило, случается в течение 10 недель после эвакуации пузырного заноса.В последующем контроль содержания β-ХГ в крови проводится ежемесячно в течение 6 месяцев и затем еще 6 месяцев с двухмесячным интервалом. Персистенция уровня β-ХГ свидетельствует о местном или метастатическом распространении болезни. При лечении динамика изменения уровня β-ХГ должна проводиться еженедельно в одной и той же лаборатории. Изменение содержания β-ХГво время лечения является ориентиром целесообразности продолжения лечения по используемой схеме или переключения на другую.

28.7.2. Ложнопозитивный уровень содержания β-ХГ

Ложное увеличение β-ХГ может происходить из-за наличия гетерофильных антител, которые мешают качественному иммуноанализу. Такие состояния крайне редки, но ложноположительный уровень β-ХГ может ввести в заблуждение при попытке определить нарушения беременности, такие как внематочная или трофобластические опухоли. Неправильное толкование ложноположительного теста может быть причиной неверной лечебной тактики, включая хирургию и химиотерапию, если основываться только на повышенном уровне β-ХГ. Следует заподозрить ложноположительный результат β-ХГ в случаях, если клиническая картина не соответствует лабораторным данным, если в анамнезе отсутствует беременность, если пациентки проходят лечение с постоянно низким уровнем β-ХГ, который не реагирует на лечение соответствующим образом. В редких случаях источником увеличения β-ХГ, особенно у женщин, приближающихся к менопаузе, является гипофиз.

При подозрении на ложноположительный уровень β-ХГ необходимо определить содержание этого гормона в моче, так как гетерофильные антитела не проходят через почечный фильтр.

**28.8. Общие принципы лечения.**

Принцип лечения пузырного заноса заключается в незамедлительном удалении содержимого матки. В случаях нежелания женщины сохранить фертильность может быть выполнена гистерэктомия.

Необходимо тщательное гистологическое исследование удаленного материала.

28.8.1. Показанием к лечению (химиотерапии)трофобластической опухоли беременности является один из ниже перечисленных признаков:

повышенный уровень β-ХГбез тенденции к снижению в ходе трех и более последовательных определений (плато) в течение трех недель;

рост уровня β-ХГна 10% и более при двух последовательных измерениях в течение двух недель;

сохраняющийся повышенным в течение 6 месяцев после эвакуации пузырного заноса уровень β-ХГ;

гистологический диагноз хориокарциномы.

Эти показатели свидетельствуют о наличии не пузырного заноса, а трофобластической опухоли.

28.8.2. Выбор тактики дальнейшего лечения осуществляется в зависимости от группы риска. Группа риска определяется количеством факторов риска, оцениваемых и суммируемых в соответствии со шкалой, разработанной ВОЗ и FIGO (таблица 28.3).

28.8.3. Принципы лечения хориокарциномы.

28.8.3.1. При лечении пациенток группы низкого риска достаточным является проведение монохимиотерапии метотрексатом или дактиномицином.

Схемы монотерапии:

28.8.3.1.1. метотрексат 0,4 мг/кг внутривенно струйно или внутримышечно в течение 5 дней, курсы повторяют каждые 2 недели (начало следующего на 15-й день от начала предыдущего);

28.8.3.1.2. 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);

28.8.3.1.3. дактиномицин 1,25 мг/м2 внутривенно в течение 10-15 мин однократно каждые 2 недели;

28.8.3.1.4. метотрексат 1мг/кг внутривенно или внутримышечно в 1, 3, 5 и 7-й дни.

Кальция фолинат 0,1 мг/кг внутривенно струйно во 2, 4, 6, 8 дни, курсы повторяют каждые 2 недели (начало следующего на 15-й день от начала предыдущего).

Лечение проводят до нормализации уровня β-ХГ плюс три курса химиотерапии на фоне нормального маркера. В случаях резистентности к одному из препаратов оправдана монотерапия вторым – в тех случаях, когда по сумме баллов пациентка остается в группе низкого риска. В остальных случаях переходят на комбинированную химиотерапию.

28.8.3.2. При лечении пациенток группы высокого риска показана комбинированная химиотерапия. В настоящее время схемой выбора является комбинация ЕМА-СО.

1-й день: этопозид 100 мг/м2 внутривенно в течение 1 ч, дактиномицин 0,5 мг внутривенно в течение 10-15 мин,

метотрексат 100 мг/м2 внутривенно струйно и далее 200 мг/м2 в виде непрерывной инфузии в течение 12 часов;

2-й день: этопозид 100 мг/м2 внутривенно в течение 1 ч, дактиномицин 0,5 мг внутривенно в течение 10-15 мин,

кальция фолинат 15 мг внутривенно или внутрь каждые 12 часов 4 раза, начиная через 24 часа после начала введения метотрексата;

8-й день: винкристин 1 мг/м2 внутривенно струйно,

циклофосфамид 600 мг/м2 внутривенно в течение 20-30 мин.

Курсы повторяют каждые 2 недели (начало следующего на 15-й день от начала предыдущего).

Лечение проводят до нормализации уровня β-ХГ плюс три курса химиотерапии на фоне нормального маркера.

В случаях резистентности опухоли к стандартному лечению первой линии используются цисплатин-содержащие схемы химиотерапии.

В тех случаях, когда имеется массивное поражение легких с соответствующей клинической симптоматикой, может быть целесообразна редукция дозы цитостатиков (иногда до 50%) во избежание легочно-сердечной декомпенсации.

28.8.3.3. Схемы химиотерапии второй линии.

28.8.3.3.1. Схема EP- ЕМА:

этопозид 100 мг/м2 внутривенная инфузия в течение 1 ч в 1-й день;

цисплатин 80 мг/м2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

с 8 дня вводятся препараты по схеме ЕМА (исключая введение дактиномицина и этопозида на второй день);

8-й день: этопозид 100 мг/м2 внутривенная инфузия в течение 1 ч, дактиномицин 0,5 мг внутривенно в течение 10-15 мин;

метотрексат 100 мг/м2 внутривенно струйно и далее 200 мг/м2 в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 12 часов;

9-й день: кальция фолинат 15 мг внутривенно струйно или внутрь каждые 12 часов 4 раза, начиная через 24 часа после начала введения метотрексата.

Курсы повторяют каждые 2 недели (начало следующего на 15-й день от начала предыдущего).

28.8.3.3.2. Схема PVB:

цисплатин 20 мг/м2 внутривенная 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 день;

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

блеомицин 30 мг/м2 внутривенно в течение 10 мин 1 раз в неделю  
(1, 8, 15 дни).

Курсы повторяют каждые 3 недели (начало следующего на 22-й день от начала предыдущего).

В ряде случаев локализация метастазов может требовать внесения корректив в стандартную тактику лечения. Например, метастатическое поражение головного мозга требует повышения дозы метотрексата до1000 мг/м2 в схеме ЕМА-СО. Введение метотрексата в столь высокой дозе требует ощелачивания мочи.

28.8.4. В случаях, если консервативное лечение не привело к регрессии опухоли (в том числе метастазов в легких, печени либо головном мозгу), следует рассматривать возможность хирургического удаления остаточной опухоли. Метастазы в селезенке из-за высокой угрозы кровотечения из селезеночных сосудов являются абсолютным показанием к спленэктомии. Хирургическое лечение в объеме гистерэктомии показанопри кровотечении, которое не удается остановить консервативными методами, а также при перфорации матки.

В зависимости от размеров и числа метастазов в головном мозгу может быть применена лучевая терапия на весь головной мозг в дозе 40 Гр. При метастатическом поражении печени может быть проведена лучевая терапия на печень в дозе 20 Гр или внутриартериальная химиотерапия.Возможно выполнение эмболизации метастазов в печени. Следует понимать, что лучевая терапия на головной мозг или печень скорее преследует цель предупреждения угрожающего жизни кровотечения, чем излечения метастатического поражения.

Основной метод лечения пациенток с трофобластической опухолью плацентарного ложа – хирургический, так как опухоль мало чувствительна к химиотерапии, и имеет место глубокое поражение миометрия. Во время операции целесообразно рассмотреть вопрос о выполнении тотальной или селективной тазовой лимфаденэктомии, так как для этой опухоли характерен лимфогенный путь метастазирования. Вопрос о назначении химиотерапии решается индивидуально.

28.9. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Наблюдение:

лабораторное исследование (β-ХГ) ежемесячно в течение первого года, каждые 4 месяца в течение 2 года и далее ежегодно в течение 2 лет;

гинекологическое исследование, УЗИ органов малого таза,клиническое обследование, уточняющая диагностика (при подозрении на рецидив).

В течение года после окончания лечения необходима контрацепция (предпочтительнее гормональная).

Пациентки, успешно завершившие химиотерапию, сохраняют нормальную репродуктивную функцию. К вопросу о будущей беременности можно вернуться через год после окончания лечения при низком риске и через 2 года при опухолях высокого риска.

По данным литературы сообщено в общей сложности о 2657 беременностях после химиотерапии. Из них у 79% женщин родились в срок доношенные дети, у 5% наблюдались преждевременные роды, у 1% пациенток – мертворождение, у 15% самопроизвольные выкидыши. Несмотря на использование потенциально тератогенных препаратов, сообщений о пороках развития после химиотерапии не поступало. Нет разницы в сроках зачатия и вынашивания беременности в зависимости от схемы химиотерапии.