

ГЛАВА 28

ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Пузырный занос БДУ (O01.9).

Инвазивный (деструктирующий) пузырный занос (D39.2).

Хориокарцинома (C58).

На протяжении последних двадцати лет в Беларуси хорионэпителиомой заболело менее 10 женщин в год.

В 2010 году в республике зарегистрировано 4 новых случая данной патологии, грубый интенсивный и стандартизованный показатели заболеваемости составили менее $0,1^{0/0000}$.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 176 женщин, больных хорионэпителиомой. Болезненность составила $3,4^{0/0000}$.

В 2010 году умерла 1 больная, грубый интенсивный и стандартизованный показатели смертности составили менее $0,01^{0/0000}$.

Соотношение смертности и заболеваемости — 0,25.

Трофобластические опухоли развиваются из элементов трофобласта. Они составляют 2-6% от совокупности доброкачественных и злокачественных новообразований женских половых органов и встречаются в 0,6-2 случаях на 1000 беременностей.

Трофобластическая болезнь – удел женщин молодого репродуктивного возраста (21-50 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 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.

254. Гистологическая классификация.

254.1. Пузырный занос:

полный;

частичный;

инвазивный пузырный занос.

254.2. Хориокарцинома.

254.3. Трофобластическая опухоль плацентарного ложа.

Пузырный занос составляет приблизительно 80% случаев трофобластической болезни; инвазивный пузырный занос – 15%, на долю хориокарциномы приходится 5%.

Отдельно рассматриваются случаи трофобластической опухоли плацентарной площадки.

Анатомические области возможной локализации опухоли.

Эндо метрий.

Мио метрий.

Поражение тела матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.

Шейка матки.

Яичники.

Маточные трубы.

Брюшина малого таза.

Влагалище.

255. Классификации FIGO и TM (2002 г.).

Для классификации трофобластической болезни используется классификация FIGO и TM.

Клиническая классификация злокачественной трофобластической опухоли беременности по системе TM и стадиям FIGO идентична. В отличие от других локализаций – N категория (регионарные лимфатические узлы) в классификации данной патологии не применяются. Гистологическое подтверждение не требуется в том случае, если уровень β -ХГТ 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 T и M являются:

Категории T	Клиническое обследование, методы визуализации, эндоскопическое обследование, уровень β -ХГТ в сыворотке крови и моче
Категории M	Клиническое обследование, методы визуализации и оценка уровня β ХГТ в сыворотке крови и моче
Категории риска	Возраст, исход предшествующей беременности, время от момента диагностики беременности, уровень β -ХГТ 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.

255.1. T – первичная опухоль.

TX		Первичная опухоль не может быть оценена
T0		Первичная опухоль не определяется
T1	I	Опухоль ограничена маткой
T2	II	Опухоль распространяется на другие генитальные структуры: влагалище, яичники, широкую связку матки, маточную трубу путем метастазирования или непосредственного распространения
M1a	III	Метастазы в легком (их)

M1b IV Другие отдаленные метастазы

Примечание: *стадии I-IV подразделяются на А и В в соответствии с прогностическим показателем.

255.2. М – отдаленные метастазы.

M0 – нет отдаленных метастазов

M1 – отдаленные метастазы

M1a – метастазы в легких

M1b – метастазы в других органах

Примечание: метастазы в гениталиях (во влагалище, яичниках, широкой связке матки, маточной трубе) классифицируются как T2. Любое поражение негенитальных структур, (непосредственная инвазия или метастазы) классифицируется как M.

255.3. Прогностические факторы по классификации ВОЗ/FIGO, 2002 (таблица 95)

Таблица 95

Прогностический фактор	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-ХГТ в сыворотке крови до начала лечения (МЕ/мл)	<10 ³	10 ³ -<10 ⁴	10 ⁴ -<10 ⁵	≥10 ⁵
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			

255.4. Резюме (таблица 96)

Таблица 96

ТМ и риск		Стадия
T1	Ограничена маткой	I
T2	Другие генитальные структуры	II
M1a	Метастазы в легком (их)	III

M1b	Другие отдаленные метастазы	IV
Низкий риск	Прогностический балл 6 или меньше	IA-IVA
Высокий риск	Прогностический балл 7 или больше	IB-IVB

255.5. Группировка по прогнозу (таблица 97)

Таблица 97

Группа	T	M	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 T	M1a	Не известен
IIIA	Любая T	M1a	Низкий
IIIB	Любая T	M1a	Высокий
IV	Любая T	M1b	Не известен
IVA	Любая T	M1b	Низкий
IVB	Любая T	M1b	Высокий

256. Диагностические мероприятия.

Гинекологический осмотр;
 клиническое обследование, включающее неврологическое, исследование
 глазного дна и измерение артериального давления
 рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
 Лабораторные исследования:
 группа крови и резус-фактор;
 серореакция на сифилис;
 HbSAg,
 общий анализ крови;
 общий анализ мочи;
 биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин,
 билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза);
 опухолевые маркеры (β -ХГТ)
 коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе
 предоперационной подготовки.
 ЭКГ;
 по показаниям выполняется исследование функции щитовидной железы.

257. 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.

После удаления пузырного заноса больные должны быть подвергнуты динамическому контролю за уровнем β -ХГТ в сыворотке крови. Он осуществляется еженедельно до тех пор, пока его уровень не будет определяться при последовательных трех исследованиях. Это, как правило, случается в течение 10 недель после эвакуации пузырного заноса. В последующем контроль содержания β -ХГТ в сыворотке крови производится ежемесячно в течение 6 месяцев и затем еще 6 месяцев с двухмесячным интервалом.

257.1. Показанием к химиотерапии является:

повышенный уровень β -ХГТ без тенденции к снижению в ходе трех и более последовательных определений (плато) в течение 4 недель;

рост уровня β -ХГТ на 10% и более при двух последовательных измерениях;

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

морфологический диагноз хориокарциномы.

Собственно, все эти показатели свидетельствуют о наличии не пузырного заноса, а опухоли трофобласта. Этим больным показано дополнительное обследование с целью выявления очагов поражения.

257.2. Диагностика метастазов:

клиническое обследование, включающее гинекологический осмотр;

иммуноферментное исследование (β -ХГТ в сыворотке крови) еженедельно;

общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов;

биохимический анализ крови, включающий определение общего белка, мочевины и креатинина, билирубина и ферментов печени, глюкозы крови;

определение состояния свертывающей системы крови (коагулограмма);

общий анализ мочи;

ЭКГ;

рентгенологическое исследование органов грудной клетки;

МРТ или КТ головного мозга при наличии неврологической симптоматики или метастатического поражения легких;

по показаниям – КТ печени.

КТ всего тела показана при выявлении метастатического поражения легких;

в случаях маточного кровотечения показан кюретаж; биопсия предпринимается из доступных опухолевых образований, однако следует помнить о серьезной опасности кровотечения из места биопсии;

по показаниям выполняется исследование функции щитовидной железы.

257.3. Выбор тактики дальнейшего лечения осуществляется в зависимости от группы риска. Группа риска определяется количеством факторов риска, определяемых и суммируемых в соответствии со шкалой, разработанной ВОЗ/FIGO и модифицированной в 2002 году.

Факторами риска являются: возраст, исход предшествующей беременности, интервал (месяц) от предшествующей беременности, уровень β -ХГТ в сыворотке крови до начала лечения, наибольший размер опухоли, локализация метастазов, количество метастазов, неудачное предшествующее лечение (таблица 95).

257.4. Принципы лечения хориокарциномы.

257.4.1. При лечении больных группы низкого риска достаточным является проведение монокимиотерапии метотрексатом или дактиномицином.

Схемы монотерапии:

257.4.1.1. 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);

257.4.1.2. 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);

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

257.4.1.4. 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 -ХГТ 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.

257.4.2. При лечении больных 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 -ХГТ 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.

257.4.3. Схемы химиотерапии второй линии.

257.4.3.1. Схема EP- EМА:

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 этопозиды 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).

257.4.3.2. 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 до 1000 мг/м² в схеме ЕМА-СО. Введение метотрексата в столь высокой дозе требует ощелачивания мочи. 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. Следует понимать, что лучевая терапия на головной мозг или печень скорее преследует цель предупреждения угрожающего жизни кровотечения, чем излечения метастатического поражения.

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.

Хирургическое лечение в объеме гистерэктомии показано также в случаях кровотечения, которое не удастся остановить консервативными методами, а также в случае перфорации матки.

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа мало чувствительна к химиотерапии. Основным способом лечения является хирургический, химиотерапия проводится индивидуализировано.

258. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Наблюдение:

клиническое обследование;

гинекологическое исследование;

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

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