

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

Бахидзе Е. В., Рогачев М. В.

**Эпидемиология, факторы риска,
диагностика и подходы к лечению
трофобластической болезни**

Учебное пособие

Санкт-Петербург
2023

УДК:618.33-006-07-08(07)

ББК:57.14я7

Бахидзе Е. В., Рогачев М. В. Эпидемиология, факторы риска, диагностика и подходы к лечению трофобластической болезни: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2023. – 52 с.

ISBN 978-5-6048249-8-6

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор А. Ф. Урманчеева, профессор кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

В учебном пособии рассматриваются современные представления об эпидемиологии, диагностике и лечении опухолей трофобласта. Дается классификация трофобластической болезни.

Учебное пособие предназначено для врачей по специальностям онкология, акушерство и гинекология, общая врачебная практика (семейная медицина), терапия, для врачей, работающих с онкологическими больными, а также для обучающихся по программам высшего (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации, профессиональная переподготовка).

Утверждено в качестве учебного пособия
Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 6 от 20 июня 2023 г.

© Бахидзе Е. В., Рогачев М. В., 2023

ISBN 978-5-6048249-8-6

Содержание

Список сокращений	5
Глава 1. Определение понятия, эпидемиология трофобластической болезни	6
1.1. Определение понятия трофобластическая болезнь	6
1.2. Эпидемиология трофобластической болезни	6
Глава 2. Классификация трофобластической болезни	10
2.1. Гистологическая классификация трофобластической болезни	10
2.2. Клинические классификации и прогностические факторы трофобластической болезни	12
Глава 3. Этиология, патогенез и факторы риска развития трофобластической болезни	17
3.1. Этиология и патогенез трофобластической болезни	17
3.2. Факторы риска развития трофобластической болезни	18
Глава 4. Клинические проявления трофобластической болезни	20
4.1. Клинические особенности пузырного заноса	20
4.1.1. Клинические особенности частичного пузырного заноса	20
4.1.2. Клинические особенности полного пузырного заноса	21
4.1.3. Клинические особенности инвазивного пузырного заноса	21
4.2. Клинические особенности хориокарциномы	22
4.3. Клинические особенности трофобластической опухоли плацентарного ложа	22

4.4. Клинические особенности эпителиоидной трофобластической опухоли	23
Глава 5. Диагностика трофобластической болезни	24
5.1. Особенности сбора анамнеза при трофобластической болезни	24
5.2. Клиническое обследование при трофобластической болезни	25
5.3. Лабораторная диагностика трофобластической болезни	25
5.4. Инструментальная диагностика трофобластической болезни	28
5.5. Гистологическое исследование при трофобластической болезни	30
5.6. План обследования пациенток с подозрением на трофобластическую болезнь	31
5.7. Дифференциальная диагностика трофобластической болезни	32
Глава 6. Принципы лечения трофобластической болезни	34
6.1. Лечение и мониторинг пузырного заноса	34
6.1.1. Лечение пузырного заноса	34
6.1.2. Мониторинг пузырного заноса	36
6.2. Лечение злокачественных форм трофобластической болезни	38
Глава 7. Прогноз трофобластической болезни	41
Контрольные вопросы	42
Тестовые задания	44
Список литературы	49

Список сокращений

ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
Гр	– грей
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗНО	– злокачественное новообразование
КТ	– компьютерная томография
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
МРТ	– магнитнорезонансная томография
ПЗ	– пузырьный занос
ПЭТ	– позитронноэмиссионная томография
РОД	– разовая очаговая доза
СОД	– суммарная очаговая доза
ТБ	– трофобластическая болезнь
ТО	– трофобластическая опухоль
ТТГ	– тиреотропный гормон
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХГ	– хорионический гонадотропин
ХГЧ	– хорионический гонадотропин человека
ХК	– хориокарцинома
FIGO	– The International Federation of Gynecology and Obstetrics (ФИГО – Международная федерация гинекологии и акушерства)
WHO	– World Health Organization (Всемирная организация здравоохранения)

Глава 1.

Определение понятия, эпидемиология трофобластической болезни

Рассмотрим определение понятия «трофобластическая болезнь», а также эпидемиологию трофобластической болезни.

1.1. Определение понятия трофобластическая болезнь

Трофобластическая болезнь (ТБ) – общий термин для обозначения патологических процессов, развивающихся в трофобласте на фоне или после любой беременности. Крайне редки случаи, когда при диагностике ТБ невозможно доказать факт предшествовавшей заболеванию беременности.

В основе патологической трансформации трофобласта лежит нарушение процессов оплодотворения и дифференцировки тканей.

1.2. Эпидемиология трофобластической болезни

Эпидемиология гестационной трофобластической болезни изучена недостаточно. Проблемы накопления надежных эпидемиологических данных могут быть связаны с рядом факторов:

- ✓ редкость заболевания,
- ✓ несоответствие в определениях случаев,
- ✓ неспособность адекватно охарактеризовать население, подверженное риску,

- ✓ отсутствие централизованных баз данных,
- ✓ отсутствие хорошо подобранных контрольных групп для сравнения возможных факторов риска,
- ✓ методологические проблемы с опубликованными отчетами ограничивают интерпретацию данных о заболеваемости.

Немногочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительно более высокой заболеваемости ТБ в странах Азии, Африки и Центральной Америки в сравнении со странами Запада [Бахидзе Е.В., 2008]. Так, в Индонезии частота ТБ составляет 11,5 на 1000 родов, в то время как в Америке эта частота составляет 1 на 100 родов. По данным регистра префектуры Канагава в Японии заболеваемость ТБ составляет 3,22 на 1000 родов [Iwata Y. et al. 1989].

Имеются различия в заболеваемости ТБ и среди этнических групп. Так, в госпитальном исследовании, проведенном в США, обнаружена достоверно более высокая частота ТБ среди женщин испанского происхождения по сравнению с афроамериканками и белыми. Расследования возможных этнических и расовых различий, приводящих к увеличению заболеваемости ТБ среди американских индейцев, эскимосов, латиноамериканцев и афроамериканцев, а также различных азиатских популяций не смогли приписать их к генетическим признакам, культурным факторам или просто различиям в отчетности [Drake R.D. et al., 2006].

Данные о распространенности злокачественных новообразований плаценты еще более ограничены [Бахидзе Е.В., 2008]. Трофобластическая опухоль – достаточно редкое заболевание. Среди всех злокачественных новообразований женских половых органов трофобластические опухоли встречаются в 1-1,5%

случаев. Некоторые расхождения в данных о заболеваемости ТБ связаны с различием между популяционными и госпитальными исследованиями. Частота хориокарциномы составляет, по данным различных авторов, около одного случая на 20000 беременностей (1:160000 нормальных родов, 1:15380 абортов, 1:5330 эктопических беременностей, 1:40 пузырных заносов) [Bracken M.V. et al., 1984].

Сбор данных о заболеваемости хориокарциномой является более трудным не только по причинам, аналогичным тем, с которыми сталкиваются исследователи пузырных заносов (ПЗ):

- ✓ редкость хориокарциномы,
- ✓ трудности клинического различия постмолярной хориокарциномы от инвазивного ПЗ,
- ✓ по данным ВОЗ число ежегодно регистрируемых случаев заболевания занижается не менее чем в 2 раза. [Бахидзе Е.В., 2008].

В Европе и Северной Америке хориокарцинома поражает примерно 1 на 40000 беременностей и 1 на 40 случаев пузырного заноса, а в Юго-Восточной Азии и Японии показатели хориокарциномы выше, соответственно, на 9,2 и 3,3 на 40000 беременностей [Bracken M.V. et al., 1984].

За последние 30 лет заболеваемость пузырным заносом и хориокарциномой снизилась во всех популяциях в странах Запада [Bracken M.V. et al., 1984].

Заболеваемость ТБ в странах Азии значительно снизилась в течение последних десятилетий.

Эпидемиология ТБ в России изучена недостаточно, официальной статистикой учитываются лишь ее злокачественные формы [Каприн А.Д. и др., 2018].

Основные проблемы регистрации случаев ТБ в России:

- ✓ отсутствуют единые центры наблюдения за этим заболеванием,
- ✓ регистрируются далеко не все случаи прерывания беременности,
- ✓ не весь материал, полученный при диагностических выскабливаниях по поводу маточных кровотечений, медицинских и самопроизвольных абортов, подвергается гистологическому исследованию [Бахидзе Е.В., 2008].

Ежегодно в Российской Федерации регистрируется около 100 случаев ЗНО плаценты, что составляет от 0,11 до 0,17 на 100000 женского населения [Каприн А.Д. и др., 2018].

В литературе описаны исследования заболеваемости злокачественными новообразованиями плаценты в регионах Сибири и Дальнего Востока [Писарева Л.Ф. и др., 2005].

В масштабе всей планеты регионы Сибири и Дальнего Востока можно отнести к территориям с относительно низкой заболеваемостью ЗНО плаценты. При этом в Восточной Сибири доля ЗНО плаценты в 2 раза ниже ($0,20 \pm 0,02\%$), а на Дальнем Востоке, наоборот, в 2 раза выше ($0,98 \pm 0,06\%$) регионального уровня [Писарева Л.Ф. и др., 2005].

ТБ имеет два возрастных пика, при этом ПЗ чаще заболевают женщины в возрасте 25-29 лет и около 40 лет, а ХК чаще болеют в возрасте 30-34 и 45-49 лет [Iwata Y. et al. 1989].

Наиболее часто встречаемой формой трофобластической болезни является полный пузырный занос.

Частичный пузырный занос развивается в 10 раз реже полного пузырного заноса [Parazzini F. et al., 1991].

Глава 2.

Классификация трофобластической болезни

Рассмотрим варианты классификации трофобластической болезни.

2.1. Гистологическая классификация трофобластической болезни

Связанные между собой общим плацентарным происхождением трофобластические опухоли обладают различным злокачественным потенциалом.

Гистологически различают частичный и полный пузырный занос (ПЗ) инвазивный пузырный занос, хориокарциному, трофобластическую опухоль плацентарного ложа и эпителиоидную трофобластическую опухоль (табл. 1).

Частичный и полный пузырный занос относят к доброкачественным опухолям, инвазивный пузырный занос и трофобластическую опухоль плацентарного ложа – к так называемым опухолям с низким злокачественным потенциалом (low malignant или пограничным), хориокарциному и эпителиоидную трофобластическую опухоль относят к злокачественным опухолям.

Международная гистологическая классификация трофобластических опухолей обозначает пузырный занос как «гидатиформную молярную дегенерацию», которая может быть инвазивной и неинвазивной (табл. 1).

Таблица 1

Международная гистологическая классификация
злокачественных и пограничных форм
трофобластических опухолей
[WHO Classification of Tumours: Female Genital Tumours, 2020]

Гистологический тип	Морфологический код*
Неинвазивный пузырный занос (гидатиформная молярная дегенерация):	
а) полный пузырный занос	9100/0
б) частичный пузырный занос	9103/0
Инвазивный пузырный занос	9100/1
Хориокарцинома	9100/3
Трофобластическая опухоль плацентарного ложа	9104/1
Эпителиоидная трофобластическая опухоль	9105/3

* /0 – доброкачественная опухоль, /1 – пограничная опухоль или опухоль с непредсказуемым течением, /3 – злокачественная опухоль

Пузырный занос (ПЗ) может быть полным или частичным в зависимости от того, наблюдаются изменения всех или некоторых ворсин. Полный пузырный занос характеризуется отсутствием плода, выраженным отеком и увеличением плацентарных ворсин. При частичном пузырном заносе имеется эмбрион, который обычно погибает на ранних этапах эмбриогенеза.

Инвазивный пузырный занос – опухоль или опухолевидный процесс с инвазией миометрия, гиперплазией трофобласта и сохранением плацентарной структуры ворсин. Возникает обычно в результате полного пузырного заноса, но может быть и на фоне неполного. В хориокарциному прогрессирует не часто, может метастазировать, но не проявляет прогрессии истинного рака, может даже спонтанно регрессировать. От хориокарциномы инвазивный занос морфологически отличается наличием ворсин

хориона.

Хориокарцинома (ХК) – эпителиальная опухоль с элементами синцитиотрофобласта и цитотрофобласта без вовлечения ворсин хориона. При хориокарциноме наблюдается тенденция к развитию ранних гематогенных метастазов. ХК примерно в 40% случаев возникает на фоне ПЗ, а в 60% – на фоне маточной или эктопической беременности, независимо от того, завершилась ли она родами или была прервана. Вариант ХК, возникший на фоне пузырного заноса, отличается относительно более благоприятным прогнозом по сравнению с ХК, возникшей на фоне беременности.

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа – очень редкая форма трофобластической болезни, характеризующаяся отсутствием ворсин хориона и пролиферацией промежуточных цитотрофобластных клеток. В связи с отсутствием синцитиотрофобласта уровень ХГ при опухоли плацентарного ложа оказывается небольшим относительно размеров опухоли. Трофобластическая опухоль плацентарного ложа в отличие от хориокарциномы обычно не чувствительна к химиотерапии.

2.2. Клинические классификации и прогностические факторы трофобластической болезни

Первая попытка унифицировать лечение ТБ с помощью классификации была предпринята в 1961 г. в Национальном Институте здоровья Roy Hertz et al., которые предлагали лечить только больных ХК [Hertz R. et al., 1961]. Они обнаружили, что некоторые больные не поддаются лечению при помощи химио-

терапии в монорежиме, а отвечают только на полихимиотерапию. В 1973 г. С.В. Hammond разделил больных ТБ на две группы: с хорошим и плохим прогнозом. Он же предложил применять для достижения ремиссии у пациенток с плохим прогнозом не моно-, а полихимиотерапию [Hammond С.В. et al., 1973].

Эта классификация до сих пор пользуется популярностью у онкогинекологов США как наиболее простая и клиническая [Kohorn E.I., 2002].

В 1965 г. в Лондоне был организован центр ТБ, в котором начали исследовать факторы риска и прогноза ТБ. Первые результаты были опубликованы в 1976 г. [Bagshawe K.D., 1976].

В 1982 г. научная группа ВОЗ издала классификацию по системе факторов риска. Число, получающееся при суммировании факторов риска, обозначает степень риска: <5 – низкий риск, $5-7$ – средний риск, >7 – высокий риск [World Health Organization: Gestation Trophoblastic Disease, 1983].

В 1992 г. на конгрессе FIGO в Сингапуре была принята анатомическая классификация, к которой были добавлены два наиболее важных прогностических фактора: уровень β -ХГ более 100000 и длительность предшествующей беременности более 6 мес. С учетом прогностических факторов каждая анатомическая стадия стала подразделяться на «А» (низкий риск), «В» (средний риск) и «С» (высокий риск). Добавление этих двух прогностических факторов к анатомической классификации по стадиям позволило более точно прогнозировать течение заболевания у больных с метастатической формой ТБ [Song H.C. et al., 1981; Soper J.T. et al., 1994].

В 2000 г. обе классификации: ФИГО и ВОЗ были объединены в одну с некоторыми модификациями (табл. 2).

В 2001 г. комитет по стадированию рака при ФИГО рекомендовал принять эту классификацию [Kohorn E.I., 2002.].

Таблица 2

Классификация трофобластической болезни ФИГО (2000)
[Ngan H.Y.S., 2004]

Стадии				
Стадия I	опухоль ограничена маткой			
Стадия II	опухоль выходит за пределы матки, но ограничена гениталиями (влагалище, придатки, широкая связка)			
Стадия III	метастазы в легких с/или без вовлечения гениталий			
Стадия IV	другие отдаленные метастазы			
Прогностические факторы	0	1	2	4
Возраст	<40	≥40		
Предшествующие беременности	пузырный занос	аборт	доношенная беременность	
Время, прошедшее от последней беременности (месяцы)	<4	4-7	7-12	>12
Уровень βХГ в крови до начала лечения (мМЕ/мл)	<10 ³	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	>10 ⁵
Наибольший размер опухоли, включая матку	<3 см	3-5 см	>5 см	
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почки	ЖКТ	Печень, головной мозг
Количество метастазов		1-4	5-8	>8
Предшествующая неэффективная химиотерапия			1 препарат	2 и > препаратов

Категория риска:

- общий прогностический балл ≤ 7 = низкий риск,
- общий прогностический балл ≥ 8 = высокий риск

Стадию заболевания принято указывать римскими цифрами, а подсчитанный прогностический риск – арабскими, например, стадия II:4 или стадия IV:9 [Ngan H.Y.S., 2004].

Основной принцип стадирования с использованием классификации ФИГО 2000 г. заключается в том, что рецидивы ТБ рестадируются, следовательно, учитываются факторы риска предшествующей химиотерапии.

В разных странах используют различные классификации ТБ. Так, в Японии основной классификацией является гистологическая, которую сочетают с прогностическими факторами, и только при отсутствии данных гистологического исследования используют классификацию по стадиям [Registration Committee for Trophoblastic Disease, 1982].

В Китае используется анатомическая классификация ФИГО 1982 г. с подсчетом размеров легочных метастазов [Song H.C. et al., 1981].

В Нидерландах применяют клиническую классификацию с определением хорошего и плохого прогноза и подсчетом некоторых прогностических факторов по классификации ВОЗ [Dijkema H.E. et al., 1986.]

В Англии используют старую модифицированную систему, предложенную еще К.Д Вагшаве [Newlands E. et al., 1977].

Усилиями многих международных обществ, в том числе

Международного общества по изучению трофобластической болезни, Международного общества гинекологического рака, ФИГО и других классификация ТБ была адаптирована в 2000 г., и последняя классификация ФИГО опубликована в 2002 г. (см. выше табл. 2).

Применение единой классификации позволяет унифицировать показания для различных режимов химиотерапии, что в дальнейшем будет способствовать проведению сопоставимых рандомизированных исследований.

Глава 3.

Этиология, патогенез и факторы риска развития трофобластической болезни

Рассмотрим этиологию и патогенез, а также факторы риска развития трофобластической болезни.

3.1. Этиология и патогенез трофобластической болезни

Уникальность ТБ заключается в ее происхождении из элементов плодного яйца – внешнего слоя оболочки зародыша – трофобласта.

Таким образом, трофобластические опухоли являются полуаллотрансплантатами. В основе патологической трансформации трофобласта лежит нарушение процессов оплодотворения и дифференцировки тканей.

При цитогенетическом исследовании частичный ПЗ в большинстве случаев имеет кариотип 69XXX или 69XXY, унаследованный от гаплоидной яйцеклетки с редупликацией отцовского гаплоидного набора хромосом одного сперматозоида либо, что реже встречается, двух сперматозоидов [Szulman A.E., Surti U., 1978].

Частичный пузырьный занос может также наследоваться от материнского гаплоидного набора хромосом.

Полный ПЗ обычно имеет хромосомный набор, полностью наследованный от отцовского генома, с кариотипом 46XX. Исключительно отцовское происхождение полного ПЗ объясняется тем, что за формирование трофобласта при развитии заро-

дыша отвечают отцовские гены, в то время как материнские отвечают за развитие эмбриональной ткани [Wake N. et al., 1984].

В полном ПЗ эмбрион отсутствует. В противоположность пузырному заносу доброкачественные тератомы яичника как исключительно эмбриональные опухоли содержат только материнский геном.

При сравнении вариантов клинического течения гомозиготного и гетерозиготного ПЗ было обнаружено, что развитие ХК после эвакуации ПЗ происходило преимущественно из гетерозиготного ПЗ, в то время как гомозиготный ПЗ чаще подвергался полному исчезновению.

По мнению исследователей, гетерозиготный ПЗ обладает исключительно высоким злокачественным потенциалом и играет причинную этиологическую роль в этом аспекте.

Поскольку автономная пролиферация в гомозиготном ПЗ возможна только при летальной рецессивной мутации некоторых локусов, гомозиготный трофобласт погибает до злокачественной трансформации.

3.2. Факторы риска развития трофобластической болезни

- **Этнические**
 - повышен риск у азиатской популяции в Европе. В Англии заболеваемость ТБ оказалась в 2 раза выше в азиатской популяции женщин по сравнению с неазиатской (европейской),
 - повышен риск среди женщин испанского происхождения по сравнению с афроамериканками и белыми в Америке.

- **Диетические**

- Низкий уровень каротина может быть причиной высокой заболеваемости полным ПЗ [Parazzini F. et al., 1988].

- **Возрастные** (заболеваемость в 2 раза выше в возрасте старше 35 лет и в 7,5-10 раз – старше 40 лет).

- **Группа крови** (повышенный риск ПЗ при беременности у женщин с группой крови O (I) от мужчины с группой крови B(III) и у женщин с группой A(II) от мужчины с группой крови O(I). Одновременно женщины с третьей и четвертой группой крови больше предрасположены к развитию ХК.

- **Спонтанные аборт**

- **Большое число беременностей**

Глава 4.

Клинические проявления трофобластической болезни

К клиническим проявлениям трофобластической болезни относятся: кровотечения в первом триместре беременности, выделение из половых путей кровянистой массы в виде пузырьков, увеличение размеров матки, раннее появление признаков гестоза, тиреотоксикоз.

4.1. Клинические особенности пузырного заноса

Рассмотрим клинические особенности вариантов пузырного заноса.

4.1.1. Клинические особенности частичного пузырного заноса

Частичный ПЗ наиболее часто проявляется симптомами начинающегося или неполного аборта, т.е. кровотечением в первом триместре беременности. Наиболее характерно сочетание таких симптомов, как кровянистые выделения из половых путей, боли внизу живота, токсикоз и несоответствие размеров матки предполагаемому сроку беременности.

Кровянистые выделения наблюдаются у 70-100% больных, при этом у 25% они могут появляться непосредственно или в ближайшее время после родов, аборта, выкидыша, после длительной задержки менструаций или в межменструальном периоде.

Поэтому любое нарушение менструального цикла или любой самопроизвольный аборт должны насторожить врача в плане возможности развития ПЗ.

Гораздо реже обнаруживается только увеличение размеров матки, примерно, или только токсикоз и тиреотоксикоз – в 4-11%.

Как проявление интоксикации у 2-3% больных наблюдается дыхательная недостаточность.

Текалутеиновые кисты, как проявление высокого уровня ХГ, наблюдаются при частичном ПЗ у 2-3% больных.

4.1.2. Клинические особенности полного пузырного заноса

У больных с *полным ПЗ* кровянистые выделения так же, как и при частичном ПЗ являются наиболее частым симптомом, однако характер этих выделений обычно более разнообразный с различными включениями по типу пузырьков или с серозно-гнойной примесью, из-за распада опухоли.

При полном ПЗ, в отличие от частичного, возрастает риск таких осложнений, как интоксикация, гестоз и дыхательная недостаточность, связанные как с возможной эмболией, так и с интоксикацией.

4.1.3. Клинические особенности инвазивного пузырного заноса

Полный ПЗ развивается в *инвазивный ПЗ* в среднем в 15% и в 4% – в метастатический. Риск развития трофобластической

опухоли (ТО) после ПЗ возрастает при полном заносе при наличии таких признаков трофобластической пролиферации, как увеличение размеров матки и появление лютеиновых кист.

Возраст также оказывает влияние на риск развития ТБ после ПЗ: у женщин старше 40 лет ТБ после полного ПЗ развивается в 40%, а у женщин старше 50 лет – в 56%.

4.2. Клинические особенности хориокарциномы

Клинические особенности хориокарциномы:

- ◆ быстрый рост первичной опухоли, глубокая инвазия в стенку матки с разрушением последней, кровотечение;
- ◆ высокая частота метастазирования в отдаленные органы (легкие – 80%, влагалище – 30%, органы малого таза – 20%, печень, головной мозг – 10%, селезенка, желудок, почки – 5%);
- ◆ первые клинические симптомы – кровотечение или обнаружение отдаленных метастазов.

4.3. Клинические особенности трофобластической опухоли плацентарного ложа

Клинические особенности трофобластической опухоли плацентарного ложа:

- ◆ в 95% наблюдений возникает после родов;
- ◆ чаще – солидная опухоль, растущая в просвет полости матки, инвазирующая миометрий и серозную оболочку матки, а также смежные органы.

4.4. Клинические особенности эпителиоидной трофобластической опухоли

Клинические особенности эпителиоидной трофобластической опухоли:

- ◆ опухоль чаще локализуется в дне матки, перешейке или слизистой оболочке цервикального канала (последняя локализация может симулировать картину рака цервикального канала);
- ◆ клинические проявления чаще развиваются в репродуктивном возрасте, но возможно – в более позднем возрастном периоде, спустя годы от последней беременности;
- ◆ возможно проявление болезни в виде отдаленных метастазов (без признаков первичного поражения матки).

Глава 5. Диагностика трофобластической болезни

Рассмотрим принципы диагностики трофобластической болезни.

5.1. Особенности сбора анамнеза при трофобластической болезни

Для установления правильного диагноза, прежде всего, необходимо знать клинические *данные анамнеза*, которые могут указывать на давность и распространение заболевания. Наиболее важным анамнестическим признаком трофобластической болезни является факт предшествовавшей беременности, однако оценка этого фактора может представлять некоторые трудности, так как у пациентки мог быть выполнен искусственный аборт на фоне пузырного заноса без гистологической верификации.

Крайне редки случаи, когда при диагностике ТБ невозможно доказать факта предшествовавшей заболеванию беременности.

При этом важно выяснить характер предшествовавшей заболеванию беременности, которая может быть, как доношенной, так и закончившейся самопроизвольным или медицинским абортom.

Характер предшествовавшей беременности, как и время, прошедшее с момента беременности, являются важными прогностическим признаком трофобластической болезни (см. выше табл. 2).

5.2. Клиническое обследование при трофобластической болезни

При *гинекологическом осмотре* необходимо обратить внимание на участки цианоза слизистой оболочки влагалища и шейки матки, характерные для метастазов.

При бимануальном исследовании определяется увеличенная мягкая матка, возможны лютеиновые кисты, пастозность параметриев.

После сбора анамнеза и объективного обследования должны быть проведены следующие *лабораторно-инструментальные* исследования: полный клинический анализ крови, коагулограмма, определение функции почек и печени, определение группы крови и резус-фактора и определение базального уровня ХГ (перед началом лечения).

5.3. Лабораторная диагностика трофобластической болезни

Уникальность трофобластической болезни заключается не только в этиологии из элементов трофобласта, но и в способе диагностики на уровне одной молекулы. Основным методом диагностики трофобластической болезни является определение уровня хорионического гонадотропина (ХГ) в моче, плазме и сыворотке крови.

Хорионический гонадотропин (ХГ) является наиболее совершенным маркером беременности и трофобластических опухолей. Вне этих состояний уровень ХГ очень низок, а при всех процессах, связанных с образованием трофобласта, содержание этого гормона в сыворотке и экскреция его с мочой значительно

повышается.

Следует учитывать, что после нормальной беременности требуется 10-20 дней для снижения уровня ХГ до неопределяемых значений. Сохраняющийся высокий уровень ХГ после нормальной беременности может указывать на развитие трофобластической болезни.

ХГ по своей химической структуре является гликопротеином с молекулярным весом около 46кДа, состоящим из двух различных субъединиц альфа и бета, связанных друг с другом [Цирлина Е.В., Порошина Т.Е., 2008].

Альфа-субъединица ХГ (α -ХГ) идентична с альфа-субъединицами гормонов гипофиза ТТГ, ФСГ и ЛГ и состоит из 92 аминокислот.

Бета-субъединица (β -ХГ) специфична для ХГ и отличает его от других белковых гормонов, состоит из 145 аминокислот.

ХГ продуцируется и секретируется клетками цитотрофобласта и синцитиотрофобласта.

С постепенной дифференциацией цитотрофобласта в синцитиотрофобласт секреция ХГ увеличивается с 60 до 350 ИЕ/л/мкг ДНК.

ХГЧ может синтезироваться и редким видом трофобластических опухолей – эпителиоидными, которые по своему строению отличаются от клеток трофобласта и могут находиться как в матке, так и в других органах.

Чаще всего лабораторные тесты определяют общий ХГ, общий β -ХГ (ХГ + b субъединицу ХГЧ), свободную β -субъединицу.

У женщин с трофобластической болезнью, развивающейся после неосложненной беременности, нередко наблюдается стер-

тая клиническая картина, что затрудняет своевременную постановку диагноза. Патологические кровотечения во время беременности должны быть основанием для срочного обследования на *уровень ХГ*.

Гормональными признаками развития хориокарциномы являются:

1) высокие значения ХГЧ, превышающие максимальный уровень (150 000 мМЕ/мл), свойственный нормальной беременности;

2) отсутствие снижения уровня ХГЧ в сыворотке после 12-й недели беременности;

3) обнаружение или нарастание титра хорионического гормона после оперативного лечения пузырного заноса.

Критерием диагноза трофобластических новообразований после удаления пузырного заноса, принятых FIGO в 2000 г. (см. выше табл. 2), является увеличение уровня β -ХГ в сыворотке в трех последовательных исследованиях в течение 2 недель (1, 7, 14 дни) и через 6 месяцев и более после удаления пузырного заноса.

В норме уровень β -ХГ нормализуется через 4-8 недель после операции. Если повышенный уровень β -ХГ сохраняется в течение 8 недель, это может свидетельствовать о развитии злокачественной трофобластической опухоли, что требует обязательного повторного обследования больной и принятия решения о терапии. Наблюдение может быть продолжено до 16 недель только, если выявляется прогрессивное снижение уровня ХГ.

Уровень сывороточного β -ХГ должен определяться не только до начала лечения, но и до эвакуации пузырного заноса.

Это позволяет в динамике исследования нивелировать погрешности методики.

5.4. Инструментальная диагностика трофобластической болезни

Диагноз устанавливается на основании клинических, инструментальных (УЗИ, рентгенография, компьютерная томография, магнитнорезонансная томография) и лабораторных данных (уровень β -ХГ) и подтверждается гистологическим исследованием.

Среди женщин, имевших полный или частичный пузырный занос, во время последующих беременностей в 10 раз чаще развивается пузырный занос повторно.

В связи с этим всем женщинам с пузырным заносом в анамнезе необходимо рекомендовать *ультразвуковое исследование* на ранних сроках беременности.

При ультразвуковом исследовании наблюдается увеличение размеров матки, не соответствующее сроку беременности, наличие гомогенной мелкокистозной ткани в полости матки, при полном ПЗ – отсутствие плода в полости матки, текалютеиновые кисты обоих яичников размерами более 6 см. В крови и моче обнаруживается повышение уровня β -субъединицы ХГ.

Симптомы гипертиреоза и артериальной гипертензии, как правило, уменьшаются сразу же после ликвидации ПЗ. Текалютеиновые кисты, обусловленные повышенным уровнем ХГ, могут оставаться в течение последующих 3-6 месяцев.

Как только диагноз злокачественной формы трофобластической болезни установлен, немедленно следует проводить обследование на наличие метастазов.

Гематогенное метастазирование происходит чаще всего в легкие и влагалище, поэтому рентгенография органов грудной клетки является обязательной. Однако при отрицательном рентгенологическом результате следует все же проводить компьютерную томографию легких, так как около 40% метастазов не обнаруживается с помощью обычного рентгеновского исследования.

Для правильной оценки прогностических факторов важно также оценить размеры опухоли и количество метастазов. Эти данные можно получить при выполнении УЗИ, рентгенологического исследования, компьютерного томографического сканирования, магнитнорезонансной томографии. Применение высокотехнологичных методов получения изображения позволяет выявить размеры опухоли размерами менее 3 см.

С целью унификации методов оценки прогностических факторов ФИГО рекомендует стандартные методы диагностики метастазов при обследовании больных трофобластической болезнью:

1) для диагностики легочных метастазов и определения их количества может быть также применено рентгеновское исследование и КТ,

2) метастазы в печени могут быть диагностированы при помощи УЗИ или КТ-сканирования,

3) метастазы в головном мозге могут быть диагностированы при помощи МРТ или КТ-сканирования.

Дополнительно могут быть использованы такие методы как ангиография и ПЭТ-сканирование.

5.5. Гистологическое исследование при трофобластической болезни

Диагноз пузырного заноса подтверждается после его эвакуации с последующим гистологическим исследованием полученного материала.

Перед эвакуацией ПЗ должно быть проведено полное обследование: клинический анализ крови, определение свертывающей способности крови, группы крови и резус-фактора, рентгенография органов грудной клетки, а также уровень β -субъединицы ХГ.

Методом выбора для удаления пузырного заноса в большинстве случаев является вакуум-аспирация. Применение простагландинов и инфузии окситоцина не рекомендуется, так как эти методы могут вызвать обильное кровотечение и в связи с сокращением матки увеличить риск метастазирования.

После завершения вакуум-аспирации в некоторых случаях может быть проведено выскабливание полости матки кюреткой.

При эвакуации ПЗ у пациенток с большими размерами матки существует опасность легочных осложнений. Основной причиной респираторного дистресс-синдрома является синдром трофобластической легочной эмболизации.

Гистологическое исследование биопсийного материала, полученного из видимых опухолевых узлов, позволяет морфологически верифицировать диагноз. Однако это не всегда удается, так как опухолевые узлы могут быть не доступны для биопсии (интрамуральные или субсерозные) или при отсутствии первичной опухоли обнаруживаются только метастазы.

Трофобластические опухоли – уникальные новообразования. Для постановки диагноза трофобластической опухоли не обязательна морфологическая верификация [Бахидзе Е.В., 2008].

5.6. План обследования пациенток с подозрением на трофобластическую болезнь

С учетом вышеизложенного можно предложить следующий план обследования пациенток с подозрением на трофобластическую болезнь.

1. Гинекологический анамнез с подробным выяснением особенностей предшествовавшей беременности.
2. Гинекологический осмотр.
3. УЗИ органов малого таза.
4. Определение уровня β -ХГ в крови.
5. Рентгенография легких.
6. При подозрении на ПЗ – эвакуация ПЗ с гистологическим исследованием удаленных тканей и дальнейшим мониторингом уровня ХГ и инволюции матки.
7. При подозрении на злокачественные формы ТБ – УЗИ и КТ печени, КТ грудной полости и КТ головного мозга.
8. При установлении диагноза дополнительные исследования (группа крови, резус-фактор, клинический анализ крови).
9. Стадирование по системе ФИГО 2000 г. с определением прогностических факторов (см. выше табл. 2).

Аналогичный план обследования подходит и для диагностики рецидива заболевания. При этом обязательной процедурой является рестадирование процесса.

5.7. Дифференциальная диагностика трофобластической болезни

Ведущую роль в дифференциальной диагностике опухолей, локализующихся в плаценте, играет определение свободной β -субъединицы ХГ.

Если свободная β -субъединица ХГ составляет $>35\%$ от общего ХГ, то в 100% случаев это позволяет утверждать, что речь идет об опухоли, а не о ложноположительном подъеме ХГ.

В случае же, если доля свободной β -субъединицы ХГ превосходит 80%, это показывает, что опухоль имеет плацентарное происхождение и является злокачественной.

При этом трофобластическую болезнь необходимо дифференцировать от других состояний, при которых также может наблюдаться длительно повышенный уровень ХГ: нефропатии, резус-конфликта, многоплодной или эктопической беременности.

Клинический мониторинг за пациентами с ПЗ свидетельствует, что у 10-20% пациенток наблюдается персистенция повышенного уровня ХГ. Этот признак очень опасен в плане возможного развития хориокарциномы.

Риск развития трофобластической опухоли (ТО) после ПЗ возрастает при полном заносе при наличии таких признаков трофобластической пролиферации, как увеличение размеров матки, высокий уровень хорионического гонадотропина (ХГ) (>100000 мЛМЕ/мл в крови) и лютеиновых кист.

При наличии этих признаков развитие инвазивного ПЗ происходит у 31%, а метастатического – у 9% больных, а при отсутствии, соответственно, в 3,4% и в 0,6%.

Поэтому пациентов с полным пузырьным заносом при увеличении размеров матки и высоком уровне ХГ относят к категории высокого риска.

Глава 6.

Принципы лечения трофобластической болезни

Рассмотрим принципы лечения трофобластической болезни и мониторинга пузырного заноса.

6.1. Лечение и мониторинг пузырного заноса

Рассмотрим тактику ведения пузырного заноса.

6.1.1. Лечение пузырного заноса

Тактика ведения ПЗ:

1. Эвакуация ПЗ.
2. Наблюдение за уровнем ХГ.
3. Контрацепция.

Методом выбора для удаления пузырного заноса в большинстве случаев является вакуум-аспирация.

Эвакуацию пузырной ткани производят отсасывающей кюреткой диаметром 12 мм при отрицательном давлении порядка 60-70 мм рт. ст. [Tidy J.A. et al., 2000].

После эвакуации ПЗ полость матки осторожно (во избежание перфорации стенок матки) освобождают от оставшегося содержимого путем кюретажа. Если размеры матки не превышают 10 нед. беременности, кюретаж может служить основным методом эвакуации содержимого полости матки.

У женщин, которым была произведена медикаментозная эвакуация полного пузырного заноса, риск развития постпузырных трофобластических опухолей повышается в 1,7-1,9 раз.

Самостоятельное применение простагландинов и инфузии окситоцина не рекомендуется, так как эти методы могут вызвать обильное кровотечение и в связи с сокращением матки увеличить риск метастазирования. После завершения вакуум-аспирации в некоторых случаях может быть проведено выскабливание полости матки кюреткой.

При эвакуации пузырного заноса у пациенток с большими размерами матки существует опасность легочных осложнений. Основной причиной респираторного дистресс-синдрома является синдром трофобластической легочной эмболизации.

Симптомы гипертиреоза и артериальной гипертензии, как правило, уменьшаются сразу же после ликвидации пузырного заноса. Текалютеиновые кисты, обусловленные повышенным уровнем ХГ, могут оставаться в течение последующих 3-6 месяцев.

По жизненным показаниям (кровотечение, перфорация матки) выполняется гистерэктомия, при этом яичники, как правило, сохраняют.

Лютеиновые кисты яичников в большинстве случаев формируются после эвакуации пузырного заноса и могут локализоваться как в одном, так и в обоих яичниках. Как правило, кисты яичников диагностируются у больных с полным пузырным заносом и регрессируют в течение 8-16 недель после эвакуации пузырной ткани.

По данным литературы, острые хирургические ситуации (перекрут ножки кисты, разрыв капсулы кисты) наблюдаются в 3% случаев.

Перекручиванию ножки кисты (*torsio pedunculi*) способствует подвижность кисты и длина ее ножки. Наиболее часто перекручиваются кисты средних размеров на длинной тонкой ножке. Клиническая картина возникшего осложнения зависит от степени перекручивания (неполное, полное, многократное) и от скорости, с которой происходит перекручивание ножки (при быстро наступившем многократном перекручивании возникает внезапный венозный застой и быстрое увеличение размеров кисты).

Маточные кровотечения, не купируемые консервативными методами, возникают преимущественно при локализации опухоли в шейке матки. Кровотечение из метастатической опухоли – это, как правило, кровотечение из метастазов во влагалище.

После удаления пузырного заноса необходимо динамическое наблюдение за пациенткой, чтобы не пропустить развитие злокачественных форм.

6.1.2. Мониторинг пузырного заноса

Мониторинг после удаления пузырного заноса можно сформулировать следующим образом:

- ❖ еженедельное исследование сывороточного уровня β -ХГ до получения трех последовательных отрицательных результатов, затем – ежемесячно – до 6 месяцев, далее 1 раз в 2 месяца – следующие 6 месяцев;

- ❖ УЗИ органов малого таза – через 2 недели после эвакуации пузырного заноса и далее – ежемесячно до нормализации уровня ХГ;

❖ рентгенография легких после эвакуации пузырного заноса и далее – через 4 и 8 недель при динамическом снижении ХГ;

❖ контроль менструального цикла не менее 3-х лет после пузырного заноса.

В течение 1 года после нормализации уровня ХГ рекомендуется применение оральных контрацептивов.

В норме уровень β -ХГ нормализуется через 4-8 недель после эвакуации пузырного заноса. Повышенный уровень ХГ после 8 недель может свидетельствовать о сохранении высокой активности трофобласта и может быть следствием развития инвазивного пузырного заноса или хориокарциномы.

В этом случае необходимо обязательное повторное обследование больной (гинекологический осмотр, УЗИ органов малого таза и рентгенография легких). Исключение: допустимо наблюдение до 16 недель только при постоянном снижении уровня ХГ.

Однако если уровень ХГ начинают увеличиваться или сохраняется на одном уровне в течение более 2 недель, необходимо применение химиотерапии.

Показания к проведению химиотерапии могут быть сформированы так:

1) высокие показатели β -ХГ в сыворотке крови более 20000 МЕ/л, в моче – свыше 30000 МЕ/л после эвакуации ПЗ,

2) высокие показатели титра ХГ в течение 4-8 недель после удаления пузырного заноса,

3) постоянное повышение уровня ХГ, наблюдаемое в любой отрезок времени после эвакуации пузырного заноса при 3-кратном исследовании в течение 2 недель,

- 4) гистологическое подтверждение хориокарциномы после эвакуации пузырного заноса,
- 5) обнаружение метастазов при первичном обследовании.

6.2. Лечение злокачественных форм трофобластической болезни

Трофобластическая болезнь и в плане лечения является уникальным опухолевым заболеванием, основным методом лечения которого в настоящее время является не операция, а противоопухолевая лекарственная терапия.

Адекватная химиотерапия позволяет достичь полного выздоровления абсолютного большинства больных без применения дополнительных методов лечения.

Успех химиотерапии определяется соблюдением ряда важных условий:

- 1) лечение больных ТО следует проводить в специализированной клинике, располагающей всеми современными возможностями диагностики, а главное – опытом успешного лечения таких больных;

- 2) лечение всегда начинается со стандартной химиотерапии I линии, режим которой определяется группой риска возникновения резистентности опухоли по шкале FIGO, 2000 г. (см. выше табл. 2);

- 3) пациенткам, получавшим ранее нестандартные режимы химиотерапии, после оценки группы риска следует обязательно начать стандартное лечение;

- 4) кровотечение из опухоли не является противопоказанием

к началу химиотерапии, которую необходимо проводить одновременно с интенсивной гемостатической терапией.

Стандартной химиотерапией ТО I линии при низком риске является схема метотрексат+лейковорин. При высоком риске лечение начинают со схемы ЕМА-СО. Лечение проводится до нормализации уровня ХГ, затем – дополнительно – 3 профилактических курса в аналогичном режиме, либо до появления признаков резистентности опухоли [Мещерякова Л.А., 2008].

Контроль эффективности и продолжительность химиотерапии: эффективное лечение соответствует прогрессивному еженедельному снижению сывороточного уровня ХГ.

Хирургическое лечение, хотя и не является ведущим методом в лечении ТБ, тем не менее существует ряд клинических ситуаций, где оно показано [Цип Н.П., Воробьева Л.И., 2008].

Можно выделить следующие показания к хирургическому лечению:

- кровотечение из первичной опухоли или метастаза, угрожающее жизни больной;
- перфорация опухолью стенки матки;
- резистентность первичной опухоли (при неэффективности стандартной химиотерапии I и II линии и отсутствии отдаленных метастазов);
- резистентность метастазов опухоли (при отсутствии первичной опухоли и возможности одномоментного удаления всех резистентных очагов);
- трофобластическая опухоль плацентарного ложа.

Успешное хирургическое лечение обусловлено соблюдением ряда важных условий:

- хирургическое лечение должно выполняться в специализированной онкологической клинике;
- пациентка должна быть тщательно обследована, включая МРТ головного мозга (при диссеминированной опухоли);
- в день операции следует определить уровень ХГ (в последующем – еженедельно);
- в послеоперационном периоде не позднее 7 суток необходимо решить вопрос о проведении химиотерапии (с учетом уровня ХГ и данных контрольного обследования).

Оптимальный объем операции, выполняемый при хирургическом лечении ТБ:

- ✓ органосохраняющая гистеротомия с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей у больных репродуктивного возраста;
- ✓ простая гистерэктомия у больных старше 50 лет;
- ✓ резекция пораженного органа с резистентным метастазом в пределах здоровых тканей (возможно – эндоскопическим путем).

Основным показанием для *лучевой терапии* являются метастазы опухоли в головном мозге. Обычно применяется дистанционная гамма-терапия на весь головной мозг разовой дозой (РОД) 2 Гр и общей суммарной дозой (СОД) 30-40 Гр.

Глава 7. Прогноз трофобластической болезни

Благодаря достижениям современной химиотерапии большинство больных ТБ удается полностью вылечить. Прогноз при трофобластических опухолях у абсолютного большинства больных определяется выбором начальной химиотерапии, которая в настоящее время является стандартной и принята всеми трофобластическими центрами мира.

При условии адекватного лечения в специализированной клинике частота полного излечения при I-II стадиях достигает 100%, при III – 97%, при IV – 60-70%.

Частота выявления рецидивов трофобластических опухолей варьирует от 3 до 8% (у больных с высоким риском резистентности – до 20%).

Все рецидивы диагностируются в сроки от 6 до 36 мес. (наиболее часто – от 6 до 18 мес.) [Yang J. et al., 2006].

Частота излечения больных с рецидивами составляет 75% [Мещеряков А.А., 2008].

Профилактики ТБ в настоящее время не существует.

Контрольные вопросы

1. Определение понятия трофобластическая болезнь.
2. Эпидемиология трофобластической болезни.
3. Факторы риска развития трофобластической болезни.
4. Принципы классификации трофобластической болезни.
5. Гистологическая классификация трофобластической болезни.
6. Клинические классификации трофобластической болезни.
7. Прогностические факторы трофобластической болезни.
8. Основной принцип стадирования с использованием классификации ФИГО 2000 г.
9. Этиология трофобластической болезни.
10. Патогенез трофобластической болезни.
11. Факторы риска развития трофобластической болезни.
12. Клиника трофобластической болезни, общая характеристика.
13. Клинические особенности частичного пузырного заноса.
14. Клинические особенности полного пузырного заноса.
15. Клинические особенности инвазивного пузырного заноса.
16. Клинические особенности хориокарциномы.
17. Клинические особенности трофобластической опухоли плацентарного ложа.
18. Клинические особенности эпителиоидной трофобластической опухоли.

19. Принципы диагностики трофобластической болезни.
20. Клинические данные анамнеза при трофобластической болезни.
21. Клиническое обследование при трофобластической болезни.
22. Лабораторная диагностика трофобластической болезни.
23. Инструментальная диагностика трофобластической болезни.
24. Гистологическое исследование при трофобластической болезни.
25. План обследования пациенток с подозрением на трофобластическую болезнь.
26. Дифференциальная диагностика трофобластической болезни.
27. Лечение пузырного заноса.
28. Мониторинг пузырного заноса.
29. Лечение злокачественных форм трофобластической болезни.
30. Прогноз трофобластической болезни.

Тестовые задания

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. К злокачественным трофобластическим опухолям относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	хориокарцинома	+
б	опухоль плацентарного ложа	+
в	дисгерминома	
г	андробластома	
д	опухоль желточного мешка	

2. К трофобластической болезни относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	андробластома	
б	инвазивный пузырный занос	+
в	тератома	
г	частичный пузырный занос	+
д	опухоль Бреннера	

3. Маркёрами развития хориокарциномы являются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	высокий уровень β -ХГ в сыворотке в течение 1 недели после удаления пузырного заноса	
б	снижение уровня ХГЧ в сыворотке после 12-й недели беременности	
в	прогрессивное снижение уровня ХГ к 16-й неделе	
г	увеличение уровня β -ХГ в сыворотке в трех последовательных исследованиях в течение 2 недель (1, 7, 14 дни) и через 6 месяцев и более после удаления пузырного заноса	+
д	снижение уровня β -ХГ через 4-8 недель после удаления пузырного заноса	

4. Критерием диагноза трофобластических новообразований после удаления пузырного заноса, принятых FIGO в 2000 г., является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	повышенный уровень β -ХГ сохраняется в течение 8 недель после удаления пузырного заноса	+
б	снижение уровня ХГЧ в сыворотке после 12-й недели беременности	
в	прогрессивное снижение уровня ХГ к 16-й неделе	
г	повышенный уровень β -ХГ сохраняется в течение 8 дней после удаления пузырного заноса	
д	снижение уровня β -ХГ через 4-8 недель после удаления пузырного заноса	

5. Согласно классификации трофобластических новообразований по стадиям заболевания FIGO к первой стадии относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	опухоль ограничена маткой	+
б	опухоль выходит за пределы матки, но ограничена придатками	
в	метастазы в легких с/или без вовлечения гениталий	
г	другие отдаленные метастазы	
д	опухоль выходит за пределы матки, но ограничена гениталиями (влагалище, придатки, широкая связка)	

6. Согласно классификации трофобластических новообразований по стадиям заболевания FIGO ко второй стадии относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	опухоль ограничена маткой	
б	опухоль выходит за пределы матки, но ограничена гениталиями (влагалище, придатки, широкая связка)	+
в	метастазы в легких с/или без вовлечения гениталий	
г	другие отдаленные метастазы	
д	опухоль выходит за пределы матки, но ограничена широкой связкой	

7. Согласно классификации рака яичника по стадиям заболевания FIGO, к третьей стадии относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	опухоль ограничена маткой	
б	опухоль выходит за пределы матки, но ограничена гениталиями (влагалище, придатки, широкая связка)	
в	метастазы в легких с/или без вовлечения гениталий	+
г	другие отдаленные метастазы	
д	опухоль выходит за пределы матки, но ограничена влагалищем	

8. Согласно классификации рака яичника по стадиям заболевания FIGO, к четвертой стадии относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	опухоль ограничена маткой	
б	опухоль выходит за пределы матки, но ограничена гениталиями (влагалище, придатки, широкая связка)	
в	метастазы в легких с/или без вовлечения гениталий	
г	другие отдаленные метастазы	+
д	опухоль выходит за пределы матки, но ограничена влагалищем	

9. Основным принципом стадирования ТБ с использованием классификации FIGO 2000 г. заключается в том, что

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	рецидивы ТБ рестадируются и учитываются факторы риска предшествующей химиотерапии	+
б	рецидивы ТБ рестадируются, но не учитываются факторы риска предшествующей химиотерапии	
в	рецидивы ТБ не рестадируются	
г	стадию заболевания принято указывать арабскими цифрами	
д	прогностический риск принято указывать римскими цифрами	

10. В основе патологической трансформации трофобласта лежит

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	нарушение процессов дифференцировки тканей	
б	нарушение процессов оплодотворения	
в	интеграция вирусного генома в клеточный	
г	нарушение процессов оплодотворения и дифференцировки тканей	+
д	продукция онкогенов Е6/Е7	

11. Прогностический риск при ТБ повышается при

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	возрасте женщины старше 40 лет	+
б	предшествующей беременности, закончившейся пузырным заносом	
в	время, прошедшее от последней беременности, менее 4 мес.	
г	уровень β ХГ в крови до начала лечения (млМЕ/мл) менее 10^3	
д	наибольший размер опухоли, включая матку, меньше 3 см	

12. Прогностический риск при ТБ повышается при

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	предшествующей беременности, закончившейся родами	+
б	наибольший размер опухоли, включая матку, меньше 3 см	
в	время, прошедшее от последней беременности, менее 4 мес.	
г	уровень β ХГ в крови до начала лечения (млМЕ/мл) менее 10^3	
д	возрасте женщины моложе 40 лет	

13. При подозрении на злокачественные формы ТБ применяются следующие методы обследования

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	УЗИ и КТ печени, КТ грудной полости и КТ головного мозга	+
б	УЗИ малого таза, брюшной полости и рентгенография грудной полости в двух проекциях	
в	сканирование костей скелета	
г	определение уровня β ХГ в крови	
д	маммография	

Список литературы

1. Бахидзе Е.В. Эпидемиология трофобластической болезни. Классификация и прогностические факторы. Принципы диагностики // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 3. – С. 137-145.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.
3. Мещеряков А.А. Лечение резистентных трофобластических опухолей // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 3. – С. 171-178.
4. Мещерякова Л.А. Стандартное лечение трофобластической болезни // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 3. – С. 160-170.
5. Писарева Л.Ф., Дворниченко В.В., Гладкова О.В., Бояркина А.П., Хышиктуев Л.В. Эпидемиологические особенности злокачественных новообразований плаценты у женского населения региона Сибири и Дальнего Востока // Дальневосточный медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 55-59.
6. Цип Н.П., Воробьева Л.И. Хирургический метод в лечении трофобластических опухолей // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 3. – С. 179-185.
7. Цирлина Е.В., Порошина Т.Е. Хорионический гонадотропин как маркёр трофобластической болезни // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 3. – С. 150-159.
8. Bagshawe K.D. Risk and prognostic factors in trophoblastic disease // Cancer – 1976. – Vol. 38. – P. 1373-1385.

9. Bracken M.B., Brinton L.A., Hayashi K. Epidemiology of hydatidiform mole and choriocarcinoma // *Epidemiol. Rev.* – 1984. – Vol. 6. – P. 52-75.

10. Dijkema H.E., Aalders J.G., De Bruju H.W., Laurini R.N. Risk factor in gestational trophoblastic disease, and consequences for primary treatment // *Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol.* – 1986. – Vol. 22. – P. 145-152.

11. Drake R.D., Rao G.G., McIntire D.D. et al. Gestational trophoblastic disease among Hispanic women: a 21 year hospital based study // *Gynaecol. Oncol.* – 2006. – Vol. 103, № 1. – P. 8186.

12. Gestational trophoblastic disease: A study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy / J.A. Tidy, A.M. Gillespie, N. Bright et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2000. – № 78. – P. 309-312.

13. Hammond C.B., Borchert L.G., Tyrey L. et al. Treatment of metastatic trophoblastic disease: Good and poor prognosis // *Am. J. Obstet. Gynaecol.* – 1973. – Vol. 115. – P. 451-457.

14. Hertz R., Lewis J.L., Lisett M.D. Five years' experience with chemotherapy of metastatic choriocarcinoma and related tumors in women // *Am. J. Obstet. Gynaecol.* – 1961. – Vol. 82. – P. 631-640.

15. Iwata Y., Amemiya K., Uchida K. et al. Statistical analysis of trophoblastic disease in Kanagawa prefecture // *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* – 1989. – Vol. 41, № 1. – P. 48-54.

16. Kohorn E.I. Negotiating a Staging and Risk Factor Scoring System For Gestational Trophoblastic Neoplasia // *Journal of Reproductive Medicine.* – 2002. – Vol. 47, № 6. – P. 445-450.

17. Ngan H.Y.S. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2004. – Vol. 14. – P. 202-205.

18. Newlands E., Hancock B.W., Newlands E.S. Berkowitz R.S. et al. Investigation and Treatment of Patients with Persistent Gestational Trophoblastic Disease and Gestational Trophoblastic Tumor in the UK. – London: Chapman & Hall, 1977. – 177 p.

19. Parazzini F., La Vecchia C., Mangili G. et al. Dietary factors and risk of trofoblastic disease // *Am. J. Obstet. Gynaecol.* – 1988. – Vol. 158. – P. 93-99.

20. Parazzini F., Mangili G., La Vecchia C. et al. Risk factors for gestational trophoblastic disease: A separate analysis of complete and partial hydatidiform moles // *Obstet. Gynaecol.* – 1991. – Vol. 78. – P. 1039-1045.

21. Registration Committee for Trophoblastic Disease of the Japan Society of Obstetrics and Gynaecology. Report of the Registration Committee for Trophoblastic Disease // *Acta Obstet. Gynaecol. Jpn.* – 1982. – Vol. 34. – P. 1805-1812.

22. Song H.C., Wu P.C., Tong M.Y. et al. Trophoblastic Tumors: Diagnosis and Treatment. – Beijing: People's Health, 1981. – P. 128-129.

23. Soper J.T., Evans A.C., Canaway M.R. et al. Evaluation of prognostic factors and staging in gestation trophoblastic tumor // *Obstet. Gynaecol.* – 1994. – Vol. 84. – P. 969-973.

24. Szulman A.E., Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations // *Am. J. Obstet. Gynaecol.* – 1978. – Vol. 131, № 6. – P. 665-671.

25. Wake N., Seci T., Fujita H. et al. Malignant Potential of Homozygous and Heterozygous Complete Moles // *Cancer Research.* – 1984. – Vol. 44. – P. 1226-1230.

26. WHO Classification of Tumours: Female Genital Tumours. – 5 Ed. – Geneva: WHO, 2020. – 641 p.

27. World Health Organization: Gestation Trophoblastic Disease. – Geneva: WHO, 1983. – 81 p.

28. Yang J., Xiang Y., Wan X., Yang X. Recurrent gestational trophoblastic tumor: management and risk factors for recurrence // Gynaecol. Oncol. – 2006. – Vol. 103(2). – P. 587-590.

ISBN 978-5-6048249-8-6



Отпечатано в ООО «АРТЕК»,
СПб, 6-я линия В.О., д. 3/10
E-mail: artек-1@mail.ru, т. +7(911) 239-25-32
Подписано в печать 08.08.23
Формат 60x90/16. Тираж 50 экз.