

# ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ)

**Л.А. Мещерякова**

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

*Клиническая лекция посвящена вопросам этиологии, патогенеза, клинического течения и диагностики трофобластической болезни.*

**Ключевые слова:** трофобластическая болезнь, злокачественные трофобластические опухоли, пузырный занос, хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль, хорионический гонадотропин, диагностика.

## TROPHOBLASTIC DISEASE (CLINICAL LECTURE)

**L.A. Meshcheryakova**

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Cancer Research Center»  
of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*Clinical lecture is devoted to the questions of etiology, pathogenesis, clinical course and diagnosis of gestational trophoblastic neoplasia.*

**Key words:** malignant gestational trophoblastic neoplasia, hydatidiform moles, placental site trophoblastic tumor, epithelioid trophoblastic tumours, clinicopathologic and immunohistochemical analysis.

### Часть I

#### Классификация, клиническое течение и диагностика

Понятие «трофобластическая болезнь» (ТБ) обобщает несколько связанных между собой различных форм патологического состояния трофобласта: простой пузырный занос, инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль.

Термин «трофобластические опухоли» («трофобластические новообразования», классификация ФИГО, 2000 г.) объединяет два различных биологических процесса: персистенция в организме матери трофобластических клеток после завершения беременности (феномен наиболее часто встречается после частичного или полного пузырного заноса) и трофобластическая малигнизация (инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная опухоль). Злокачественная трансформация элементов трофобласта может встречаться как во время беременности, так и после ее завершения.

Трофобластические опухоли (ТО) составляют 1% от онкогинекологических опухолей и поражают женщин преимущественно репродуктивного возраста. Возникновение опухоли возможно как во время беременности, так и после ее завершения, но наиболее часто это происходит после полного пузырного заноса [2, 3, 4, 5, 6].

Трофобластические опухоли характеризуются высокой злокачественностью, быстрым метастазированием и при этом высокой частотой излечения с помощью противоопухолевой лекарственной терапии даже при наличии отдаленных метастазов. В 1956 году M.Li с соавт., впервые излечив трех пациенток с метастазами хориокарциномы в легких с помощью метотрексата, открыли новую эпоху в лечении трофобластических опухолей. В 1961 году изучение трофобластических опухолей в СССР возглавил Всесоюзный онкологический научный центр АМН СССР. В отделении гинекологии, возглавляемом профессором Л.А. Новиковой, наряду с изучением клинической картины болезни и проведением традиционного для того

времени хирургического лечения и лучевой терапии впервые активно внедряется противоопухолевая лекарственная терапия. Это позволило значительно улучшить выживаемость больных. Разработка и внедрение новых режимов химиотерапии стали вытеснять хирургические вмешательства (гистерэктомию), что позволило не только улучшить выживаемость больных, но и сохранить большему их числу репродуктивную функцию. В настоящее время ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН стала ведущей клиникой России по лечению трофобластических опухолей. Правильное и своевременное противоопухолевое лечение позволяет достичь высокой (более 90%) выживаемости. Это актуально в связи с особенностями развития ТБ у женщин преимущественно детородного возраста [7, 8, 9, 10].

Сегодня одной из наиболее сложных проблем остается лечение резистентной трофобластической опухоли. Частота резистентности варьирует от 11 до 32%, эффективность лечения резистентной опухоли составляет лишь 20–50%. Поздняя диагностика болезни, неадекватное лечение больных в неспециализированной клинике с применением устаревших режимов химиотерапии, выполнение большим количеством неоправданных операций приводят к ухудшению течения болезни и прогноза [11, 12, 13, 14].

В странах Европы ТБ составляет 0,6–1,1:1000 беременностей, в США — 1:1200 беременностей, в странах Азии и Латинской Америки — 1:200 беременностей, в Японии — 2:1000 беременностей.

Частота возникновения различных форм трофобластической болезни, по данным одного из самых крупных трофобластических центров (межрегиональный Центр в Шеффилде, Великобритания): полный пузырный занос — 72,2%, частичный пузырный занос — 5%, хориокарцинома — 17,5%, другие формы — 5,3%. Трофобластические опухоли возникают в результате малигнизации различных элементов трофобласта (цито-, синцитиотрофобласта, промежуточных клеток), что обязательно ассоциируется с беременностью. Злокачественные трофобластические опухоли могут развиваться во время беременности, после родов, аборта, внематочной беременности, но чаще — после

пузырного заноса, являющегося результатом генетических нарушений беременности [15, 16, 17, 18].

В соответствии с гистологической классификацией выделены следующие формы трофобластических новообразований.

#### ***Гистологическая классификация трофобластических новообразований (2000 г.)***

1. Пузырный занос (9100/0):
  - а) полный пузырный занос;
  - б) частичный пузырный занос (9103/0).
2. Инвазивный пузырный занос (9100/1).
3. Хориокарцинома (9100/3).
4. Трофобластическая опухоль плацентарного ложа (9104/1).
5. Эпителиоидная трофобластическая опухоль (9105/3).

Гистологическая форма трофобластической опухоли имеет важное прогностическое значение. В связи с этим следует помнить о необходимости тщательного исследования и сохранения морфологического материала, полученного при диагностическом выскабливании матки, удалении метастазов из невыявленного очага у молодых женщин.

**Пузырный занос (ПЗ)** наиболее часто встречается среди опухолей трофобласта (1:1000 беременностей), является результатом генетических нарушений беременности [9]. ПЗ локализуется в матке (реже — в маточной трубе), чаще возникает у юных и пожилых беременных, в низкой социально-экономической среде. Пузырный занос не обладает инвазивным ростом, не метастазирует. Частота излечения — 100%. Выделяют два вида пузырных заносов: полный и частичный. Наиболее частой формой пузырных заносов является полный пузырный занос.

**Полный пузырный занос (ППЗ)** чаще выявляется в сроки 11–25 недель беременности, является преимущественно диплоидным, содержит 46XX хромосомный набор, обе хромосомы — отцовские. В 3–13% встречается 46ХУ комбинация, все хромосомы — отцовские. ППЗ характеризуется отсутствием признаков зародышевого и эмбрионального развития. Злокачественная трансформация возникает в 20% наблюдений, при 46ХУ чаще развивается метастатическая опухоль. Первым клиническим признаком является несоответствие размеров

матки сроку беременности: матка больше срока беременности. Макроскопически визуализируются отечные хориальные ворсинки, пузырьки.

**Частичный пузырный занос (ЧПЗ)** составляет 25–74% от всех пузырных заносов. Возможно выявление в сроки от 9 до 34 недель беременности. ЧПЗ всегда триплоидны, с одной материнской хромосомой (чаще — 69ХХУ, 69ХХХ, реже — 69ХУУ), имеют место фрагменты нормальной плаценты и плода. Ранее считалось, что ЧПЗ не малигнизируются. В настоящее время доказана возможность злокачественной трансформации (до 5%). Клинически размеры матки меньше или соответствуют сроку, макроскопически определяются фрагменты плода, плаценты и отечные хориальные ворсинки [7].

Основные **клинические симптомы пузырного заноса** обычно диагностируются перед 18 неделями беременности:

- влагилищное кровотечение (более 90%);
- размеры матки больше срока беременности (в 50%);
- двухсторонние тека-лютеиновые кисты 8 см и более (20–40%).

При *пузырном заносе* возможно развитие различных *осложнений*:

- неукротимая рвота беременных (20–30%);
- артериальная гипертензия, преэклампсия (10–30%);
- явления гипертиреоза: теплая кожа, тахикардия, тремор, увеличение щитовидной железы (2–7%);
- разрыв овариальных кист, кровотечение, инфекционные осложнения;
- трофобластическая эмболизация встречается у 2–3% пациенток с острыми дыхательными расстройствами (кашель, тахипноэ, цианоз) при размерах матки 20 и более недель; чаще развивается спустя 4 часа от эвакуации ПЗ;
- диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

**Диагностика пузырного заноса** основана на следующих критериях:

- оценка клинических симптомов во время беременности;
- ультразвуковая томография органов малого таза;
- определение сывороточного уровня бета-хорионического (ХГ) гонадотропина (при нор-

мальной беременности пик ХГ — в 9–10 недель, не выше 150 000 мМЕ/мл, с последующим снижением уровня).

**Тактика врача при пузырном заносе:**

- вакуум-эвакуация пузырного заноса с контрольным острым кюретажем;
- гистологическое исследование материала;
- пациентки с резус-отрицательной кровью и частичным пузырным заносом должны получить анти-резус иммуноглобулин;
- в последующем — тщательный мониторинг в течение одного года.

**Мониторинг после удаления пузырного заноса:**

- еженедельное исследование сывороточного уровня бета — ХГ до получения трех последовательных отрицательных результатов, затем — ежемесячно — до 6 месяцев, далее один раз в два месяца — следующие шесть месяцев;
- УЗКТ органов малого таза — через две недели после эвакуации ПЗ, далее — ежемесячно до нормализации уровня ХГ;
- рентгенограмма легких после эвакуации ПЗ, далее — через четыре и восемь недель при постоянном снижении ХГ;
- обязательное ведение пациенткой менограммы не менее трех лет после ПЗ.

**Особенности мониторинга уровня ХГ после удаления ПЗ.** В норме уровень бета — ХГ нормализуется через четыре-восемь недель после эвакуации ПЗ. Повышенный уровень ХГ после восьми недель может свидетельствовать о развитии ЗТО, что требует обязательного повторного обследования больной (гинекологический осмотр, УЗКТ органов малого таза и рентгенограмма легких). **Исключение:** допустимо наблюдение до 16 недель только при постоянном снижении уровня ХГ.

**Химиотерапия после удаления пузырного заноса при постоянном снижении уровня ХГ до нормальной величины не проводится.**

**Исключение:** пациентки, у которых невозможен мониторинг после удаления ПЗ.

**Рекомендуется:** химиотерапия в стандартном режиме метотрексат, лейковорин, три курса с последующим обследованием [63].

**Контрацепция и прогноз.** Контрацепция рекомендуется в течение одного года после нормализации уровня ХГ, предпочтительнее — оральными контрацептивами.

Непосредственное излечение после удаления ПЗ — 80%, в 20% возможно развитие злокачественной трофобластической опухоли.

**Развитие злокачественной трофобластической опухоли** в 50% имеет место после пузырного заноса (20% — ППЗ, 5% — ЧПЗ), в 25% — после нормальной беременности и родов, в 25% — после аборта и эктопической беременности. С увеличением числа беременностей риск развития ЗТО возрастает. К злокачественным трофобластическим опухолям (ЗТО) относят инвазивный пузырный занос, хориокарциному, трофобластическую опухоль плацентарного ложа и эпителиоидную трофобластическую опухоль.

**Инвазивный пузырный занос (ИПЗ)** может встречаться одновременно с простым (полостным) пузырным заносом. Морфологическое подтверждение ИПЗ возможно лишь в удаленной матке или метастатическом очаге (признаки инвазии ворсинок в миометрий и другие ткани). ИПЗ характеризуется наличием отека ворсинок хориона, отсутствием эмбриональных сосудов и вторжением пролиферирующих элементов цито- и синцитиотрофобласта в миометрий. Опухоль обладает способностью к быстрой и глубокой инвазии в миометрий и может вызывать тяжелое интраперитонеальное кровотечение.

**Клинические особенности инвазивного пузырного заноса:**

- опухоль обычно локальна, инвазивна и редко метастазирует (20–40%) — преимущественно во влагалище, вульву, легкие;
- значительно чаще, чем при простом пузырном заносе, трансформируется в хориокарциному;
- возможна спонтанная регрессия опухоли;
- основной клинический маркер — бета ХГ;
- основной метод визуализации опухоли — УЗКТ;
- высокая чувствительность к химиотерапии;
- прогноз: излечение — 100%.

**Трофобластическая хориокарцинома (ХК)** представлена смешанной структурой из эпителия трофобласта, с элементами цито-, синцитиотрофобласта и клеток промежуточного звена, ворсинки отсутствуют. Опухоль характеризуется быстрой и глубокой инвазией в окружающие ткани и стенки сосудов. Быст-

рый рост опухоли сопровождается обширными центральными некрозами с сохранением по периферии жизнеспособных клеток.

**Клинические особенности трофобластической хориокарциномы:**

- встречается 1:20 000 беременностей (1:160 000 нормальных родов, 1:15 380 абортов, 1:5 330 эктопических беременностей, 1:40 пузырных заносов);
- 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;
- высокая чувствительность к химиотерапии;
- прогноз: излечение в 90% наблюдений.

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа (ТОПЛ) — редкая неворсинчатая опухоль, возникающая на плацентарной части трофобласта, преимущественно из клеток синцитиотрофобласта. Характеризуется инфильтрирующим ростом с внедрением в стенку сосудов и замещением их гладкомышечных элементов гиалиновым материалом. Часто протекает с разрушением серозной оболочки матки и массивным кровотечением. Для ТОПЛ характерно незначительное повышение уровня ХГ, более информативным является определение плацентарного лактогена (ПЛ) в сыворотке крови и иммуногистохимическое исследование удаленных тканей с ПЛ [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26].

**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;
- непредсказуемое клиническое течение: в 90% — либо регрессирует, либо поддается лечению, в 10% наблюдений метастазирует и слабо чувствительна к стандартной химиотерапии;



- оптимальное лечение первичной опухоли — гистерэктомия; при метастатическом поражении — химиотерапия для высокого риска резистентности опухоли.

**Эпителиоидная трофобластическая опухоль (ЭТО)** — впервые описана морфологами в 1995 году, самая редкая ТО, развивается из клеток промежуточного звена трофобласта, характеризуется отсутствием ворсин, скоплением атипичных моноклеарных трофобластических клеток и элементов синцитиотрофобласта, внешним видом схожих с эпителиальными клетками. При микроскопии визуализируются «острова» трофобластических клеток, которые окружены обширными некрозами и связаны между собой структурами, подобными гиалину, создавая рисунок «географической карты». При иммуногистохимическом исследовании ЭТО позитивна к альфа-ингибину, цитокератину, эпидермальному фактору роста и лишь центральная часть опухоли позитивна к ПЛ и ХГ. Опухоль характеризуется узловой формой роста с инвазией в миометрий, без фокусов некроза и кровоизлияний [27, 28, 29, 30, 31, 32, 33].

**Клинические особенности эпителиоидной трофобластической опухоли:**

- опухоль чаще локализуется в дне матки, перешейке или слизистой цервикального канала (последняя локализация может имитировать 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);
- для дифференцированного диагноза необходимо исследование сывороточного уровня ХГ, гистологическое и иммуногистохимическое исследование удаленных тканей с маркерами;
- оптимальное лечение: хирургическое удаление первичной опухоли и метастазов с химиотерапией для высокого риска резистентности опухоли;
- прогноз: трудно предсказать.

В настоящее время диагностика злокачественной трофобластической опухоли базируется на основании ряда критериев. Среди них есть наиболее важные в построении диагноза.

**Возраст.** Наиболее часто болезнь возникает у женщин репродуктивного возраста, хотя и может проявляться у пациенток в перименопаузе.

**Анамнез.** В анамнезе у пациентки обязательно имела место беременность, которая завершилась родами, аборт (искусственным или самопроизвольным), в том числе и эктопическая. Опухоль может развиваться и во время беременности. Но чаще всего опухоль возникает после перенесенного пузырного заноса.

**Жалобы.** Абсолютное большинство женщин репродуктивного возраста жалуются на нарушения менструального цикла (аменорея, ациклические кровяные выделения, олигоменорея, маточные кровотечения различной интенсивности и продолжительности). Данные менограммы пациентки после окончания беременности могут дать полезную для своевременной диагностики болезни информацию.

Более редкими являются жалобы на боли внизу живота, в грудной клетке, кашель, кровохарканье, головную боль, различные проявления токсикоза беременных, возможны явления тиреотоксикоза. В отдельных случаях пациентки самостоятельно обнаруживают метастазы во влагалище или опухоль в малом тазу, пальпируемую через переднюю брюшную стенку. Данные проявления болезни свидетельствуют о распространенном опухолевом процессе и поздней диагностике.

**Данные осмотра.** При гинекологическом осмотре часто можно обнаружить увеличение размеров матки, несоответствие их сроку беременности, дню после родов. Кроме того, можно пальпировать опухолевые образования в стенке матки, в малом тазу, во влагалище (чаще выявляются при осмотре в зеркалах). Патогномичным признаком развития трофобластической болезни является наличие у больной тека-лютеиновых кист, часто — очень больших размеров. В связи с этим существует риск перекручивания ножки кисты, с развитием клиники «острого живота».

Внешние проявления болезни могут иметь место только при значительном распространении опухоли и длительном течении болезни. Как правило, общее состояние больной не нарушено, за исключением редких наблюдений пациенток со значительным распространением

опухоли: поражение не только легких, но и головного мозга, печени и других органов.

Нередко изменения со стороны гениталий у пациентки не выявляются, при этом могут иметь место отдаленные метастазы в легких и других органах.

Современные возможности раннего выявления болезни с помощью лабораторных тестов определения уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина в сыворотке крови и ультразвуковой компьютерной томографии значительно изменили роль патолога в диагностике опухоли. Трофобластическая опухоль — единственная опухоль человека, для диагностики которой не требуется обязательной морфологической верификации. Но главная концепция остается неизменной: обязательно тщательное морфологическое исследование удаленных тканей женщин репродуктивного возраста с целью раннего выявления трофобластических неоплазий. Важным является фиксация и сохранение морфологического материала в виде парафиновых блоков, позволяющие проводить дополнительные (иммуногистохимические) исследования при необходимости уточнения диагноза.

**Данные морфологического исследования.** Часто наличие ациклических кровотечений у больных приводит к необходимости выскабливания полости матки с лечебно-диагностической целью. Полученный материал обязательно подлежит морфологическому исследованию. У большей части больных диагноз трофобластической опухоли ставится на основании данных морфологического исследования. Не вызывает сомнения у морфолога диагностика пузырного заноса.

Сложнее обстоит дело с морфологической верификацией хориокарциномы, так как нередко при выскабливании полости матки опухолевая ткань (чаще расположенная интерстициально в стенке матки) не попадает в соскоб. При повторных же выскабливаниях существует высокий риск разрушения опухоли либо перфорации стенки матки, инфильтрированной опухолью, с последующим профузным маточным кровотечением.

Кроме того, морфологический диагноз инвазивного пузырного заноса возможен только в удаленной матке либо метастазе опухоли.

А это уже свидетельствует о запоздалой диагностике болезни.

Морфологическая диагностика эпителиодной трофобластической опухоли в настоящее время сложна из-за отсутствия опыта у морфологов, часто не располагающих данными о редких наблюдениях, описанных в литературе только в последние годы.

Таким образом, морфологическое исследование удаленных при выскабливании матки тканей имеет важную, но не ведущую роль в постановке диагноза злокачественной трофобластической опухоли. Роль морфологического исследования возрастает при изучении удаленных метастазов опухоли. Часто это является ключом к постановке диагноза у пациенток со стертой картиной болезни, а также у пациенток в менопаузе.

**Исследование сывороточного уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина (ХГ).** В норме хорионический гонадотропин образуется в синцитиотрофобластических клетках плаценты, что обуславливает высокий уровень гормона у беременных. При этом первый триместр — период формирования, развития и прикрепления плаценты — характеризуется прогрессивным ростом уровня ХГ, а к концу первого триместра (11–12 недель) отмечается постепенное его снижение. Известно, что любое повышение уровня ХГ, не связанное с развивающейся беременностью, свидетельствует о возникновении трофобластической опухоли. Исключение составляют наблюдения, связанные с развитием герминогенных опухолей яичников. Диагностическая чувствительность ХГ при трофобластической болезни близка к 100%.

Диагностика трофобластической болезни во время беременности имеет определенные трудности. Одним из критериев диагноза может быть отсутствие снижения уровня ХГ в сыворотке крови после 12 недели беременности. Кроме того, целесообразно оценить динамику роста другого гормона беременности — альфа-фетопротеина (АФП), уровень которого в норме с 11 недели начинает прогрессивно увеличиваться. Если уровень ХГ повышается после 11 недели беременности, а при этом отмечается снижение уровня АФП, можно думать о возникновении трофобластической болезни.

При этом концентрация ХГ в сыворотке крови в несколько раз выше соответствующей данному сроку нормы.

**Таким образом, наличие у больной репродуктивного возраста нарушений менструального цикла, ациклических кровотечений и беременности в анамнезе всегда требует исключения у нее трофобластической болезни путем определения уровня ХГ в сыворотке крови. Плато или увеличение уровня ХГ в трех последующих исследованиях в течение 14 дней свидетельствует о развитии злокачественной трофобластической опухоли.**

**Плацентарный лактоген (ПЛ)** представляет собой полипептидный гормон. В отношении хориокарциномы ПЛ оказался неинформативным. Среди трофобластических опухолей чрезвычайно редко встречаются опухоли из элементов промежуточного трофобласта: опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль. ТОПЛ характеризуется умеренной секрецией ХГ даже при распространенном процессе и значительной экспрессией плацентарного лактогена. Это соотношение лежит в основе дифференциальной диагностики. Но наиболее информативным в данном случае является **иммуногистохимическое исследование** по определению плацентарного лактогена в ткани опухоли [34].

Для **диагностики метастазов** трофобластической опухоли рекомендованы следующие методы (ФИГО, 2000):

1. Рентгенологическое исследование органов грудной полости адекватно для стадирования болезни и планирования лечения. Может использоваться и рентгеновская компьютерная томография легких.

2. Метастазы в печени (и других органах брюшной полости и забрюшинного пространства) диагностируются с помощью рентгеновской компьютерной томографии или УЗКТ.

3. Диагностика церебральных метастазов осуществляется с помощью магнитно-резонансной томографии или рентгеновской компьютерной томографии [5].

**Ультразвуковая компьютерная томография (УЗКТ)** в диагностике первичной опухоли матки наряду с определением уровня ХГ является обязательным, высокоинформативным, абсолютно доступным и не имеющим

каких-либо побочных воздействий для организма пациентки методом. Современная УЗКТ позволяет быстро и надежно диагностировать наличие первичной опухоли трофобласта в матке, оценить распространенность процесса. Кроме того, метод дает возможность на основании разработанных ультразвуковых признаков предположить характер опухоли трофобласта (простой пузырьный занос, инвазивный пузырьный занос, хориокарцинома), позволяет выявить также наличие метастазов опухоли в малом тазу, брюшной полости и забрюшинном пространстве.

УЗКТ и определение опухолевого маркера (ХГ) позволяют в ранние сроки после завершения беременности или удаления пузырьного заноса диагностировать возникновение злокачественной трофобластической опухоли матки, исключая необходимость повторных диагностических выскабливаний, снижая риск осложнений, риск метастазирования и улучшает прогноз.

Применение высокочастотных трансвагинальных датчиков, позволяющих получить изображение матки и придатков высокого качества, дает возможность выявить опухоль трофобласта уже на первом этапе обследования пациентки, полностью исключив необходимость эндоскопических методов обследования: лапароскопии, гистероскопии, тазовой ангиографии. Современная УЗКТ, выполненная трансвагинальным высокочастотным датчиком, позволяет выявить первичную опухоль матки от 0,4 см в диаметре [36, 37, 38, 39].

**Рентгенологическое исследование легких** — неотъемлемая часть первичного обследования пациенток при развитии у них трофобластической болезни.

Метастазирование опухолей трофобласта в легкие встречается наиболее часто и составляет 80%. По степени распространения метастазы в легких могут определяться в виде солитарных опухолей, очаговых теней, либо множественных метастазов до тотального поражения легочной ткани.

У части больных с легочными метастазами первичная опухоль матки может не выявляться.

В ряде наблюдений метастазы в легких при обычном рентгенологическом исследовании не обнаруживаются, особенно это относится

к небольшим очагам, расположенным около диафрагмы, субплеврально, близко к средостению. Выполнение *рентгеновской компьютерной томографии* вносит полную ясность в определение количества, размеров и локализации легочных метастазов.

**Рентгеновская компьютерная томография (РКТ)** — традиционный метод диагностики злокачественных опухолей. Высокая информативность метода отмечена при диагностике легочных метастазов, метастазов ТО в паренхиматозных органах, средостении и забрюшинном пространстве.

Высокоинформативна **рентгеновская компьютерная диагностика метастазов трофобластической опухоли в головном мозге**. Метод позволяет обнаружить субклинические метастазы опухоли в головном мозге, что прогностически значимо. В соответствии с консенсусом, принятым клиницистами трофобластических центров, выполнение РКТ головного мозга обязательно у всех больных с высоким риском резистентности трофобластической опухоли и метастатическим поражением легких и другими отдаленными метастазами.

**Магнитно-резонансная томография (МРТ)** — современный высокоинформативный метод диагностики метастатического поражения ТО, прежде всего головного мозга. Диагностическая ценность МРТ значительно превосходит РКТ, особенно при выполнении с контрастированием. Главный недостаток — высокая стоимость исследования. Метод целесообразно применять в сложных клинических случаях, при необходимости выполнения нейрохирургических вмешательств по удалению резистентных метастазов хориокарциномы в головном мозге.

**Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ)** — новый метод исследования, дополнительно позволяющий выявить локализацию

резистентных очагов опухоли. Это особенно важно при планировании хирургического лечения у больных с резистентностью трофобластической опухоли. Еще большей информативностью обладает метод ПЭТ-КТ [40, 41, 42, 43, 44].

В 2000 году ВОЗ и ФИГО приняты современные критерии диагноза трофобластических новообразований.

#### **Критерии диагноза трофобластических новообразований (рекомендации ВОЗ и ФИГО, 2000 г.):**

- плато или увеличение уровня бета-ХГ в сыворотке крови после удаления ПЗ в трех последовательных исследованиях в течение двух недель (1, 7, 14 дни исследования);
- повышенный уровень ХГ через шесть и более месяцев после удаления ПЗ;
- гистологическая верификация опухоли (хориокарцинома, ОПЛ, ЭТО).

#### *Дополнительные критерии:*

- визуализация при УЗКТ первичной опухоли матки у больных после удаления ПЗ, завершения беременности (что соответствует повышенному уровню ХГ);
- визуализация метастазов опухоли у больных, перенесших ПЗ, с беременностью в анамнезе (соответствует повышенному уровню ХГ).

**Самый ранний признак развития трофобластической опухоли** — увеличение сывороточного уровня бета-ХГ при динамическом контроле у пациенток с беременностью в анамнезе. Таким образом, **всем женщинам с различными нарушениями менструального цикла и беременностью в анамнезе следует определять сывороточный уровень ХГ**. Молодым пациенткам с выявленными метастазами неясной этиологии обязательно следует определять уровень ХГ.

**Тактика лечения** будет представлена в следующем номере журнала.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Alazzam M., Tidy J., Osborne R., Coleman R., et al., Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12.
2. Bagshawe K.D. Trophoblastic tumors: diagnostic methods, epidemiology, clinical features and management // Gynecologic oncology 1995: 1027–1043.
3. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Chorionic tumours // N. Engl. J. Med. 1996; 335: 1740–1748.



4. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Recent advances in gestational trophoblastic disease // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 1998; 10:61.
5. Ngan H.Y. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia // *Int J Gynecol Cancer*. 2004; 14(2):202–5.
6. Shimizu T., Yaegashi N. Gestational trophoblastic tumors and recent clinical information [Article in Japanese] // *Gan To Kagaku Ryoho*. 2002; 29(8):1363–70.
7. Sugarman S.M., Kavanagh J.J. Gestational trophoblastic tumors // *Medical Oncology: a comprehensive review*. 1993; 245–254.
8. Wang Y.X., Zhang X., Guan Y.L., Jang A.Y., Long Z.Q. Assessment of staging and prognostic scoring system for malignant trophoblastic neoplasia // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2005; 40(2):87–90.
9. Wolf N.G., Lage J.M. Genetic analysis of gestational trophoblastic disease: a review // *J. Seminars in Oncology*, 1995; 22(2): 113–118.
10. Sugarman S.M., Kavanagh J.J. Gestational trophoblastic tumors // *Medical Oncology: a comprehensive review*. 1993; 245–254.
11. Bagshawe K.D. Treatment of high-risk choriocarcinoma // *J. Reprod. Med*. 1984; 29: 813–820.
12. Alifrangis C., Agarwal R., Short D., Fisher R.A. et al., EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 10; 31(2):280–6.
13. Bolis G., Bonazzi C., Landoni F. et al. EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor (GTT) // *Gynecol. Oncol*. 1988; 31: 439–444.
14. Bower M., Newlands E.S., Holden L. et al. EMA-CO — for high-risk trophoblastic tumor: results from a cohort of 272 patients // *J.Clin.Oncol*. 1997, 15(7): 2636–43.
15. DeBaz B.P., Lewis T.J. Imaging of gestational trophoblastic disease // *Seminars in Oncology*, 1995; 22(2): 134–137.
16. Fisher P.M., Hancock B.W. Gestational trophoblastic diseases and their treatment // *J. Oncol. Med*. 1997; 23: 1–16.
17. Freedman R.S., Tortolero-Luna G., Pandey D.K. et al. Gestational trophoblastic disease // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am*. 1996; 23/2: 545–571.
18. Lurain J.R. Gestational trophoblastic tumors // *Semin. Surg. Oncol*. 1990; 6: 347–353.
19. Baergen R.N., Rutgers J.L., Young R.H., Osann K., Scully R.E. Placental site trophoblastic tumor: A study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance // *Gynecol Oncol*. 2006; 100(3):511–20.
20. Behnamfar F., Mousavi A., Rezapourian P., Zamani A.E. Placental site trophoblastic tumor, report of a case with unusual presentation. *ur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Apr; 40(4):505–13.
21. Deng S., Yang X.Y. Diagnosis and therapeutics of placental site trophoblastic tumor // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2002; 24(4):418–21.
22. Hyman D.M., Bakios L., Gualtiere G. et al., Placental site trophoblastic tumor: Analysis of presentation, treatment, and outcome. *Gynecol Oncol*. 2013 Apr; 129(1):58–62.
23. Kim S.J. Placental site trophoblastic tumour // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003; 17(6):969–84.
24. Moutte A., Doret M., Hajri T. et al., Placental site and epithelioid trophoblastic tumours: diagnostic pitfalls. *Gynecol Oncol*. 2013 Mar; 128(3):568–72.
25. Rhoton V.A., Wagner J.M., Rutgers J.L., Baergen R.N., et al. Placental site trophoblastic tumor: human placental lactogen and pregnancy-associated major basic protein as immunohistologic markers // *Hum.Pathol*. 1998; 29(3): 280–288.
26. Shen X., Xiang Y., Guo L. et al., Fertility-preserving treatment in young patients with placental site trophoblastic tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Jun; 22(5):869–74.
27. Allison K.H., Love J.E., Garcia R.L. Epithelioid trophoblastic tumor: review of a rare neoplasm of the chorionic-type intermediate trophoblast // *Arch Pathol Lab Med*. 2006; 130(12):1875–7.
28. Kuo K.T., Chen M.J., Lin M.C. Epithelioid trophoblastic tumor of the broad ligament: a case report and review of the literature // *Am J Surg Pathol*. 2004; 28(3):405–9.
29. Ohira S., Yamazaki T., Hatano H., Harada O., Toki T., Konishi I. Epithelioid trophoblastic tumor metastatic to the vagina: an immunohistochemical and ultrastructural study // *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 2000; 19(4):381–386.
30. Scott E.M., Smith A.L., Desouki M.M., Olawaiye A.B. Epithelioid trophoblastic tumor: a case report and review of the literature. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2012; 2012:862472.
31. Sung W.J., Shin H.C., Kim M.K., Kim M.J. Epithelioid trophoblastic tumor: clinicopathologic and immunohistochemical analysis of three cases. *Korean J Pathol*. 2013 Feb; 47(1):67–73.
32. Vencken P.M., Ewing P.C., Zweemer R.P. Epithelioid trophoblastic tumour: a case report and review of the literature // *J Clin Pathol*. 2006; 59(12):1307–8.

33. *Tsukamoto N., Iwasaka T., Kashimura Y.* et al. Gestational trophoblastic disease in women aged 50 or more // *Gynecol. Oncol.* 1985; 20(1): 53–61.
34. *Hasanzadeh M., Sharifi N., Esmaili H.* et al. Immunohistochemical expression of the proliferative marker Ki67 in hydatidiform moles and its diagnostic value in the progression to gestational trophoblastic neoplasia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013 Feb; 39(2):572–7.
35. *McNeish I.A., Strickland S.* et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992–2000 // *J.Clin.Oncol.* 2002; 20(7): 1838–44.
36. *Betel C., Atri M., Arenson A.M., Khalifa M., Osborne R., Tomlinson G.* Sonographic diagnosis of gestational trophoblastic disease and comparison with retained products of conception // *Ultrasound Med.* 2006; 25(8):985–93.
37. *Bidzinski M., Lemieszczuk B., Drabik M.* The assessment of value of transvaginal ultrasound for monitoring of gestational trophoblastic diseases treatment // *Eur.J. Gynaecol. Oncol.*, 1997; 18(6): 541–543.
38. *Kohorn E.I., McCarthy S.M., Taylor K.J.W.* Nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia: role of ultrasonography and magnetic resonance imaging // *J. Reprod. Med. Obstet. Gynecol.*, 1998; 43(1): 14–20.
39. *Nikolic B., Lukic R.* Choriocarcinoma — post disease ultrasonographic findings // *Int.J.Gynecol.Cancer*, 2004; 14(4): 677–9.
40. *Chang T.C., Yen T.C., Li Y.T., Wu Y.C., Chang Y.C., Ng K.K., Jung S.M., Wu T.I., Lai C.H.* The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in gestational trophoblastic tumours: a pilot study // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006; 33(2):156–63.
41. *Dhillon T., Palmieri C., Sebire N.J., Lindsay I., Newlands E.S., Schmid P., Savage P.M., Frank J., Seckl M.J.* Value of whole body 18FDG-PET to identify the active site of gestational trophoblastic neoplasia // *J Reprod Med.* 2006; 51(11):879–87.
42. *Lai CH, Yen TC, Chang TC.* Positron emission tomography imaging for gynecologic malignancy // *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007 Feb; 19(1):37–41.
43. *Mapelli P., Mangili G., Picchio M.* et al., Role of (18)F-FDG PET in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Apr; 40(4):505–13.