

Волгоградский государственный медицинский университет

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра акушерства и гинекологии

Научно-исследовательская работа на тему:

«Трофобластическая болезнь».

4 (40) 00000
Ушакова
05.07.18

Матвейчук
[Signature]

Выполнил: студент

Пономарева Виктория Александровна

педиатрического факультета

1 группа 4 курс

Волгоград, 2018г.

Содержание:

1. Цель и задачи.....	2
2. Введение.....	3
3. Определение.....	4
4. Этиология и патогенез.....	4
5. Эпидемиология.....	5
6. Классификация.....	5
7. Клиническая картина.....	5
8. Диагностика.....	6
9. Лечение.....	9
10.Реабилитация и профилактика.....	12
11. Прогноз.....	14
12.Заключение.....	15
13.Список литературы.....	16

Цель:

Изучить тему «Трофобластическая болезнь».

Задачи:

1. Изучить определение трофобластической болезни.
2. Изучить этиологию и патогенез.
3. Изучить эпидемиологию.
4. Изучить классификацию и клиническую картину болезни.
5. Освоить принципы диагностики и этапы лечения.
6. Изучить реабилитацию и профилактику.
7. Изучить прогноз заболевания.

Введение

К трофобластической болезни относят редкие опухоли, возникающие у женщин преимущественного репродуктивного возраста. Опухоли трофобласта всегда ассоциированы с беременностью и могут манифестировать как во время беременности, так и после ее завершения (от нескольких дней до нескольких лет). Они также могут иметь место и при эктопической беременности. Понятие «трофобластическая болезнь» (ТБ) объединяет несколько связанных между собой различных форм патологического состояния трофобласта: простой пузырный занос, инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль. Злокачественные трофобластические опухоли (ТО) отличает высокая злокачественность, быстрое метастазирование и, при этом, высокая частота излечения только при помощи химиотерапии даже при отдаленных метастазах. После излечения сохраняется репродуктивная функция у абсолютного большинства молодых женщин.

Определение

Понятие «трофобластическая болезнь» (ТБ), синоним «трофобластические опухоли» (ТО), «трофобластические неоплазии» (ТН) - включает связанные между собой формы патологического состояния трофобласта: простой пузырный занос, инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль. Трофобластические опухоли составляют 1% от всех онкогинекологических опухолей и поражают женщин преимущественно репродуктивного возраста. ТО характеризуются высокой злокачественностью, быстрым отдаленным метастазированием и, при этом, высокой частотой излечения только с помощью химиотерапии даже при наличии отдаленных метастазов. После излечения сохраняется репродуктивная функция у абсолютного большинства молодых женщин.

Этиология и патогенез

ТО всегда являются результатом генетических нарушений беременности. ТО характеризуются двумя различными биологическими процессами: персистенцией в организме матери трофобластических клеток после завершения беременности (феномен, наиболее часто встречается после частичного или полного пузырного заноса) и трофобластической малигнизацией (инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная опухоль). Злокачественная трансформация элементов трофобласта (цито-, синцитиотрофобласта, промежуточных клеток) может встречаться как во время беременности (нормальной и эктопической), так и после ее завершения (роды, аборт), но наиболее часто это происходит после полного пузырного заноса.

Эпидемиология

Трофобластические опухоли составляют менее 1 % злокачественных новообразований женских половых органов. Трофобластическая болезнь чаще поражает женщин Азии, чем Северной Америки и Европы. Опухоли связаны с беременностью. Трофобластическая малигнизация (хориокарцинома, трофобластическая опухоль на месте плаценты и эпителиоидная трофобластическая опухоль) может возникнуть после любой беременности, но особенно возрастает риск после пузырного заноса. Трофобластические опухоли имеют свой высокоспецифичный опухолевый маркер - хорионический гонадотропин (ХГ). ХГ является наиболее совершенным маркером беременности и трофобластических опухолей: вне этих состояний его уровень очень низок, а при всех процессах, связанных с образованием трофобласта, содержание этого гормона в сыворотке крови и его экскреция с мочой значительно повышаются.

Классификация

Гистологическая классификация трофобластических неоплазий (классификация

FIGO, 2003 г.):

- Пузырный занос (9100/0):
- Полный пузырный занос;
- Частичный пузырный занос (9103/0).
- Инвазивный пузырный занос (9100/1).
- Диссеминированный пузырный занос (9100/1).
- Хориокарцинома (9100/3).
- Трофобластическая опухоль плацентарного ложа 9104/1

Клиническая картина

Частичный пузырный занос наиболее часто проявляется симптомами начинающегося или неполного аборта, т.е. кровотечением в I триместре беременности. Наиболее характерно сочетание таких симптомов, как

кровянистые выделения из половых путей, боли внизу живота, токсикоз и несоответствие размеров матки предполагаемому сроку беременности.

У больных с **полным пузырным заносом** кровянистые выделения, как и при частичном пузырном заносе, являются наиболее частым симптомом, однако по характеру выделения обычно более разнообразны, с различными включениями по типу пузырьков или с серозногнойной примесью (из-за распада опухоли). При полном пузырном заносе, в отличие от частичного, возрастает риск таких осложнений, как интоксикация, гестоз и дыхательная недостаточность, связанная

с возможной эмболией или интоксикацией. В случае инвазивного роста (**инвазивный пузырный занос**) кровотечения усиливаются, вплоть до профузных.

Основной симптом **хориокарциномы** - маточные кровотечения во время беременности или после ее окончания. Клиническая манифестация метастазов зависит от их локализации (в легких, головном мозгу, печени): кровохарканье, острая неврологическая симптоматика и др.

Диагностика

Жалобы и анамнез

- Рекомендуется изучить жалобы, обратив внимание на нарушение менструального цикла (аменорея, ациклические кровяные выделения, олигоменорея, маточные кровотечения различной интенсивности и продолжительности)

Комментарий: 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.

- Рекомендуется обратить внимание на возраст пациентки, так как наиболее часто болезнь возникает у женщин репродуктивного возраста, хотя и может проявляться у пациенток в перименопаузе.

- Рекомендуется изучить анамнез, обратить внимание на наличие беременности, завершённой родами, аборт (искусственным или самопроизвольным), в том числе и эктопическим. Опухоль может возникнуть и в период развивающейся беременности
- Рекомендуется обратить особое внимание на пациенток с пузырьным заносом в анамнезе

Физикальное обследование.

- Рекомендуется выполнить гинекологический осмотр, забор цитологического материала с экто- и эндоцервикса

Комментарий: При гинекологическом осмотре часто можно обнаружить увеличение размеров матки, несоответствие и сроку беременности, дню после родов, размягчение шейки матки. Кроме этого, можно пальпировать опухолевые образования в стенке матки, в малом тазу, во влагалище (чаще выявляются при осмотре в зеркалах). КР80 9 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 либо нарушения целостности стенки кисты с развитием клиники «острого живота»

Лабораторная диагностика

- Рекомендуется исследование сывороточного уровня бета - субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ)

Комментарий: в норме ХГ 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 ХГЧ, а к концу первого триместра (11- 12 недель) отмечается постепенное его снижение. Известно, что любое повышение уровня ХГЧ, не связанное с развивающейся беременностью, свидетельствует о возникновении ТО. Диагностическая чувствительность ХГЧ при трофобластической болезни близка к 100%. Наличие у больной репродуктивного возраста нарушений менструального цикла и беременности в анамнезе всегда требует исключения ТБ, путем определения уровня ХГ в сыворотке крови.

- Рекомендуется установить наличие плато или увеличение уровня ХГ в 3 последующих исследованиях в течение 14 дней, что свидетельствует о развитии злокачественной трофобластической опухоли

- Рекомендуется выполнить морфологическое исследование соскоба из полости матки

Комментарий: исследованию подвергаются удаленные при выскабливании полости матки ткани, а также материал, полученный в результате предшествующих различных хирургических вмешательств.

Инструментальная диагностика

- Рекомендуется ультразвуковая компьютерная томография (УЗКТ) органов брюшной полости и малого таза, забрюшинного пространства

Комментарий: УЗКТ должно выполняться в день обращения пациентки.

- Рекомендуется вакуум-аспирация пузырного заноса с контрольным острым кюретажем
- Не рекомендуется добиваться получения морфологического материала путем повторных выскабливаний полости матки или биопсий опухоли

Комментарий: Повторные выскабливания матки, биопсия опухоли могут привести к кровотечению, перфорации органа и выполнению неоправданных хирургических вмешательств, ухудшающих прогноз заболевания

- Рекомендуется рентгенологическое исследование органов грудной полости

Комментарий: исследование должно выполняться в день обращения пациентки при подозрении на ЗТО

- Рекомендуется магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием

Комментарий: выполняется больным с метастазами в легких и/или других органах

- Рекомендуются следующие критерии диагноза ЗТО: плато/увеличение уровня бета – ХГ в сыворотке крови после удаления ПЗ в 3-х последовательных исследованиях в течение 2-х недель (1, 7, 14 дни исследования) или повышенный уровень ХГ через 6 и более месяцев после удаления ПЗ или гистологическая верификация опухоли (хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль)

Лечение

- Рекомендуется лечение больных ЗТО начать в кратчайшие сроки

Комментарий: время обследования и начала лечения в специализированных отделениях по лечению ЗТО может составлять менее 48 часов. Отсрочка лечения может значительно ухудшить прогноз болезни.

Консервативное лечение

- Рекомендуется основным методом лечения больных ЗТО считать противоопухолевую лекарственную терапию

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

- Рекомендуется лечение больных ЗТО проводить только в специализированной клинике, располагающей всеми современными возможностями диагностики, а главное – опытом успешного лечения таких больных
- Рекомендуется проведение стандартной химиотерапии первой линии, режим которой определяется группой риска возникновения резистентности опухоли по шкале FIGO

Комментарий: Кровотечение из опухоли не является противопоказанием к началу химиотерапии, которую необходимо проводить одновременно с интенсивной гемостатической терапией. Неконтролируемое маточное кровотечение возможно купировать путем селективной эмболизации маточной артерии.

Планирование химиотерапии I линии для больных ЗТО:

1. Подсчет суммы баллов по шкале FIGO-ВОЗ (по результатам обследования).
2. Определение группы риска резистентности: 6 и менее баллов – низкий риск, 7 и более – высокий риск.
3. Назначение режима химиотерапии в соответствии с группой риска

Стандарты химиотерапии первой линии для больных ЗТО

Низкий риск Высокий риск

MtxFA

Метотрексат 50 мг в/м в 1,3,5,7 дни., Лейковорин 6 мг в/м во 2,4,6,8 дни, через 30 часов от введения метотрексата.

EMA-CO

Этопозид 100 мг/м² в/в кап. в 1,2 дни.

Дактиномицин 500 мкг в/в в 1,2 дни.

Метотрексат 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м², в 1 день.

Повторение курсов с 15-го дня х/т.

Лейковорин 15 мг в/м через 24 часа от введения метотрексата, затем – каждые 12 часов – всего – 4 дозы.

Циклофосфан 600 мг/м² в/в в 8 день.

Винкристин 1 мг/м² в/в струйно в 8 день.

Повторение курсов с 15 дня химиотерапии (от 1-го дня химиотерапии).

- Рекомендуется оценка клинического эффекта по динамическому снижению уровня ХГЧ в процессе проведения химиотерапии: для группы низкого риска контроль ХГЧ в 0, 14, 28 дни и т.д. (перед началом каждого курса химиотерапии), для группы высокого риска контроль ХГЧ в 0, 7, 14, 22 дни и т.д. (еженедельно)

Комментарий: Эффективное лечение соответствует динамическому прогрессивному еженедельному снижению сывороточного уровня ХГ

- Рекомендуется проводить химиотерапию до нормализации уровня ХГ с последующими 3 профилактическими курсами в аналогичном режиме либо до появления признаков резистентности опухоли

Комментарий: Основным критерием излеченности является нормальный уровень ХГЧ. Резистентность трофобластических опухолей – лекарственная

устойчивость опухоли к стандартной химиотерапии первой линии. Ранние критерии резистентности ЗТО включают: увеличение уровня ХГ во время или по окончании химиотерапии (до 6 месяцев), зафиксированное при 3 последовательных исследованиях в течение 10 дней; плато или снижение уровня ХГ менее 10%, зафиксированное при 3 последовательных исследованиях в течение 10 дней.

- Рекомендуется при выявлении резистентности опухоли направить пациентку в экспертное медицинское учреждение для консультации

Хирургическое лечение

Рекомендовано считать показаниями к хирургическому лечению:

- кровотечение из первичной опухоли или метастаза, угрожающее жизни пациентки;
- перфорацию опухолью стенки матки;
- резистентность первичной опухоли (при неэффективности стандартной химиотерапии первой и второй линии и отсутствии отдаленных метастазов);
- резистентность солитарных метастазов опухоли (при отсутствии первичной опухоли и метастазов в других органах и наличии условий для одномоментного удаления всех резистентных очагов, и возможности проведения химиотерапии после операции)

Рекомендуется считать оптимальными объемами операции:

1. органосохраняющая гистеротомия с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей у больных репродуктивного возраста;
2. резекция пораженного органа с резистентным метастазом в пределах здоровых тканей (возможно – эндоскопическим путем)

Реабилитация

- Рекомендуется проводить реабилитацию, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после проведенных хирургических вмешательств и/или химиотерапии

Профилактика

- Рекомендуется подвергать диспансерному наблюдению пациенток после удаления пузырного заноса: еженедельное исследование сывороточного уровня бета – ХГЧ до получения 3-х последовательных отрицательных результатов, затем – ежемесячно – до года
- Рекомендуется выполнять УЗКТ органов малого таза – через 2 недели после эвакуации ПЗ, далее – в зависимости от динамики ХГЧ.
- Рекомендуется выполнять рентгенографию легких через 2 недели после эвакуации ПЗ, далее – в зависимости от динамики ХГЧ.
- Рекомендуется контрацепция в течение 1 года после нормализации уровня ХГ, предпочтительнее – оральными контрацептивами, которые следует назначать только после нормализации уровня ХГЧ и восстановлении менструального цикла
- Рекомендуется при возникновении плато или увеличении уровня ХГЧ после пузырного заноса, либо персистенции сывороточного ХГЧ более 16 недель направить пациентку к онкогинекологу
- Рекомендуется подвергать диспансерному наблюдению пациенток после окончания лечения ЗТО в течение 3 лет
- Рекомендуется осуществлять мониторинг уровня ХГЧ после окончания лечения: 2 раза в месяц - первые 3 месяца, далее – ежемесячно до 1 года, второй год – раз в 2 месяца, третий год – раз в 3-4 месяца
- Рекомендуется обязательная контрацепция после окончания лечения для больных с I – III стадией – не менее 1 года, с IV стадией – не менее 2 лет
- Рекомендуется ведение менограммы для пациенток, перенесших ЗТО, не менее 3-х лет после окончания лечения

Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

- Рекомендуется знать, что лечение ЗТО существенно отличается от лечения других злокачественных опухолей и должно проводиться только специалистами, прошедшими подготовку по лечению ЗТО. Отсутствие специальной подготовки приводит к существенному ухудшению результатов лечения
- Рекомендуется проводить лечение ЗТО только в отделениях, располагающих всеми организационными возможностями такого лечения: наличие полного спектра противоопухолевых препаратов, применяемых для лечения ЗТО, и возможность госпитализации пациенток в фиксированный заранее день
- Не рекомендуются любые модификации стандартных режимов химиотерапии в связи с отсутствием препаратов или невозможностью проведения лечения точно в срок

Комментарий: Модификации режимов – несоблюдение доз цитостатиков и сроков лечения – являются самыми неблагоприятными факторами, влияющими на исход заболевания, приводя к развитию резистентности ЗТО

- Рекомендуется при отсутствии опыта лечения ЗТО или необходимой организации медицинской помощи, не начиная лечения, направить пациентку в другое лечебное учреждение, обладающее вышеперечисленными возможностями
- Рекомендуется обязательное проведение консультации со специализированным отделением, в том числе используя возможности телемедицины, при невозможности направления пациенток в специализированное отделение в связи с тяжестью состояния
- Рекомендуется избегать любых хирургических вмешательств до начала лекарственного лечения ЗТО

Комментарий: Хирургические вмешательства до начала химиотерапии, в том числе с диагностической целью, ухудшают результаты лечения ЗТО

Прогноз

Несмотря на высокую агрессивность злокачественных форм опухолей (быстрое гематогенное метастазирование), заболевание высококурабельно благодаря эффективной современной химиотерапии с высокими показателями выживаемости (более 90 %) и восстановлением фертильности у молодых женщин. Однако большие трудности возникают при резистентных формах, когда эффективность лечения падает до 50-75 %. Сегодня общая выживаемость пациенток со злокачественными трофобластическими опухолями (низкий и высокий риск резистентности) составляет 98 %. Прогноз рассчитывают по балльной системе FIGO. При 0-6 баллах выживаемость больных составляет 100 %, при 7 баллах и более - 90 %.

Заключение

В настоящее время диагностика злокачественной трофобластической опухоли базируется на основании ряда критериев. Среди них есть наиболее важные в построении диагноза. К ним относятся: репродуктивный возраст больных, обязательное наличие беременности в анамнезе, жалобы на нарушения менструального цикла. Информативными являются данные гинекологического осмотра, позволяющие определить как наличие первичной опухоли в матке, так и метастазы во влагалище, параметриях, тека-лютеиновые кисты яичников.

Злокачественные трофобластические опухоли — единственные опухоли человека, не требующие обязательной морфологической верификации. Однако, наличие ациклических кровотечений у больных приводит к необходимости выскабливания полости матки с лечебно-диагностической целью. Полученный материал обязательно подлежит фиксации, морфологическому исследованию и сохранению блоков. Необходимо помнить: не следует добиваться получения информативного гистологического материала путем выполнения повторных выскабливаний матки. При повторных же выскабливаниях существует высокий риск разрушения опухоли с последующим профузным маточным кровотечением либо перфорации стенки матки, инфильтрированной опухолью, при кюретаже так же с развитием внутреннего кровотечения. 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. Поскольку трофобластические опухоли всегда ассоциированы с беременностью, основным маркером опухолевой активности является бета - хорионический гонадотропин (ХГ). Любое повышение уровня ХГ, не связанное с развивающейся беременностью, свидетельствует о возникновении трофобластической опухоли.

Список литературы

1. Клиническая онкогинекология: руководство для врачей. 2-е издание, переработанное и дополненное. Под редакцией Козаченко В.П. Москва: Бином; 2016.
2. Мещерякова Л.А, Козаченко В.П., Чекалова М.А., Карселадзе А.И., Ветрова Н.А., Шелепова В.М. Трофобластическая болезнь: ошибки в диагностике и прогноз. // Акушерство и гинекология. – 2004. – Т. 4. – С. 50-55.
3. Мещерякова Л.А. Стандартное лечение трофобластической болезни. //Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, №3. – С. 160-170.
4. Мещерякова Л.А., Козаченко В.П. Трофобластические опухоли: возможности хирургического лечения. // Вестник РОНЦ. – 2003. – Т. 4. – С. 36-42.
5. Онкология : учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. 2010. - 920 с.

Рецензия

на научно-исследовательскую работу, предусмотренная программой производственной практики «Производственная клиническая практика модуль Акушерство (помощник врача стационара, научно-исследовательская работа)» обучающегося 4 курса по специальности 31.05.02 Педиатрия

I группы

Пономаревой Виктории Александровны

на тему:

«Трофобластическая болезнь»

Научно-исследовательская работа выполнена в соответствии с требованиями написания НИР при прохождении производственной клинической практики по акушерству. Данное исследование имеет четкую структуру и состоит из введения, основной части, заключения, списка литературы.

Работа написана грамотным научным языком. Тема является актуальной в современном акушерстве. Четко сформулирована цель, поставлены конкретные задачи. Введение достаточно содержательное и емкое. В результате четкого изложения цели работы в основной части научно-исследовательской работы присутствует логичность, четкость, последовательность. Наличие ссылок показывает детальную работу с научной литературой.

Список литературы включает разнообразные источники оформленные в соответствии с требованиями.

В целом работа заслуживает отличной оценки.

Оценка 91 балл (отлично)

РЕЦЕНЗЕНТ:  (Федоренко С.В.)