

ФГУ «НИИ онкологии
им. Н.Н.Петрова
Росмедтехнологий»,
Санкт-Петербург

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ. КЛАССИФИКАЦИЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

Е.В.Бахидзе

*Трофобластические опухоли
обладают различным
злокачественным
потенциалом,
морфологическая
верификация которого не
всегда возможна. Основной
принцип стадирования
заключается в
необходимости адекватной
оценки прогностических
факторов и рестадировании
рецидивов заболевания с
учетом факторов риска
предшествовавшей
химиотерапии*

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 не возможно доказать факт предшествовавшей заболеванию беременности.

Эпидемиология трофобластической болезни

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. Немногочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительно более высокой заболеваемости ТБ в странах Азии, Африки и Центральной Америки в сравнении со странами Запада. Так, в Индонезии частота ТБ составляет 11,5 на 1000 родов, в то время как в Америке эта частота составляет 1 на 1000 родов [9].

По данным регистра префектуры Канагава, в Японии заболеваемость ТБ составляет 3,22 на 1000 родов, полного ПЗ – 1,67, частичного ПЗ – 1,20, инвазивного ПЗ – 0,07, хориокарциномы – 0,06 и персистирующей ТБ – 0,02 на 1000 родов [15].

Имеются различия в заболеваемости ТБ и среди этнических групп. Так, в госпитальном исследовании, проведенном в США, обнаружена достоверно более высокая частота ПЗ и ХК среди женщин испанского происхождения по сравнению с афроамериканками и белыми [11]. 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 [15].

Возрастные, географические и этнические различия в частоте ТБ могут быть связаны с патогенезом заболевания. Обнаруживаются географические различия в заболеваемости полным и частичным ПЗ [25]. Обсуждается влияние генетических, диетических, социально-экономических, токсических факторов внешней среды, группы крови, эндогенного уровня эстрогенов и других на риск развития ТБ. Так, например, географические районы с высокой заболеваемостью ПЗ совпадают с районами, в диете жителей которых обнаруживается дефицит витамина А. Экспериментальными исследованиями на обезьянах было показано, что дефицит витамина А у самцов приводит к нарушению сперматогенеза и, как следствие – к спонтанному аборт у самок [21]. Низкий уровень каротина может быть причиной высокой заболеваемости полным ПЗ [24].

Что касается влияния группы крови на риск развития ТБ, то в 70-х гг. признавали повышенный риск ПЗ при беременности у женщин с первой группой крови от мужчины с третьей группой крови и у женщины со второй группой от мужчины с первой [6]. Одновременно женщины с третьей и четвертой группой крови больше предрасположены к развитию ХК. Эти признаки вошли даже в систему прогностических факторов, предложенную ВОЗ [5]. В последующие годы признаки группы крови были удалены из системы классификации по признакам риска, так как не было обнаружено достоверной связи с различными формами ТБ за исключением ХК [16].

Одним из основных факторов риска развития ПЗ считают возраст женщины [22]. Так, риск ПЗ при беременности в возрасте >35 лет возрастает в 2 раза, а в возрасте >40 лет – в 7,5 раз [26].

Риск развития ПЗ возрастает после спонтанных абортов. После одного спонтанного аборта риск частичного ПЗ возрастает в три раза, а полного ПЗ – в два раза. При двух следующих друг за другом спонтанных абортах риск полного ПЗ возрастает в 32 раза [4, 25].

Обсуждается связь репродуктивной функции с риском ПЗ. Не вызывает сомнения тот факт, что риск развития ТБ возрастает с увеличением числа беременностей. Нерегулярный менструальный цикл и длительный прием оральных контрацептивов (ОК) или продолжение приема ОК во время наступления беременности, возможно, предрасполагают к развитию частичного ПЗ. Однако в связи с редкостью ТБ не получено достоверных данных на этот счет. Во всяком случае, есть указания на то, что у женщин, принимавших ОК в течение года после эвакуации ПЗ, не возрастал риск персистенции ТБ [23].

При исследовании тенденции заболеваемости за последние 30 лет не обнаружено увеличения или уменьшения частоты ТБ, уровень заболеваемости не претерпел существенных изменений [18].

Этиология трофобластической болезни

Уникальность ТБ заключается в ее происхождении из элементов плодного яйца – внешнего слоя оболочки зародыша – трофобласта. 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. Частичный пузырный занос может также наследоваться от материнского гаплоидного набора хромосом [31]. 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 зародыша отвечают отцовские гены, в то время как материнские отвечают за развитие эмбриональной ткани. В полном ПЗ эмбрион отсутствует. В противоположность пузырному заносу доброкачественные тератомы яичника как исключительно эмбриональные опухоли содержат только материнский геном [33].

N. Wake и соавт. [34] провели цитогенетическое исследование 56 пациенток с полным ПЗ, при этом у 49 был обнаружен исключительно отцовский набор хромосом. Во всех 49 случаях пустая материнская яйцеклетка была оплодотворена сперматозоидами с кариотипом 23XX, причем четыре из них были гетерозиготными, т.е. оплодотворены двумя сперматозоидами. У двух больных полный ПЗ имел кариотип 46XY, также состоящий из гаплоидного набора двух сперматозоидов. Обнаружение Y хромосомы в ПЗ позволило сделать вывод о его гетерозиготности. В общей сложности частота гетерозиготности составила 8,1 %. 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 [33].

Гистологическая классификация трофобластических опухолей

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

Клиническое течение трофобластической болезни

Частичный ПЗ наиболее часто проявляется симптомами начинающегося или неполного аборта, т.е. кровотечением в первом триместре беременности. Наиболее ха-

Таблица 1
Международная гистологическая классификация злокачественных и пограничных форм трофобластических опухолей (ВОЗ, 2000)

Гистологический тип	Морфологический код*
Пузырный занос:	
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

Таблица 2

Клиническая классификация трофобластической болезни Hammond'

I.	Неметастатическая
II.	Метастатическая
	A. Хороший прогноз
	1. ХГ < 100 000 мМЕ/мл (в моче) или < 40 000 мМЕ/мл (в крови)
	2. Симптомы заболевания < 4 мес.
	3. Нет метастазов в печени или головном мозге
	4. Не было предшествовавшей химиотерапии
	5. Не было доношенной предшествовавшей беременности
	B. Плохой прогноз
	1. ХГ > 100 000 мМЕ/мл (в моче) или > 40 000 мМЕ/мл (в крови)
	2. Симптомы заболевания > 4 мес.
	3. Метастазы в печени или головном мозге
	4. Была предшествовавшая химиотерапия
	5. Была доношенная предшествовавшая беременность

Таблица 3

Прогностическая система факторов риска развития ТО ВОЗ, 1983 г.

Параметр	Признаки			
	0	1	2	3
Возраст	<39	>39		
Предшествующая беременность	ПЗ	аборт	роды	
Интервал*	<4	4-6	7-12	>12
Уровень β-ХГ в крови до начала ХТ (мМЕ/мл)	<10 ³	10 ³ – 10 ⁴	10 ⁴ – 10 ⁵	>10 ⁵
Размер опухоли (см)		3-5	>5	
Локализация метастазов		Селезенка, почки	ЖКТ, печень	Головной мозг
Число метастазов		1-4	4-8	>8
Предшествующая ХТ**			1	>2

* Интервал между окончанием последней беременности и началом ХТ в месяцах

** Количество препаратов при предшествующей ХТ

рактенно 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. Тека-лютеиновые кисты, как проявление высокого уровня ХГ, наблюдаются при частичном ПЗ у 2-3% больных [1-3, 7].

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-гношной примесью из-за распада опухоли [12, 28]. При полном ПЗ, в отличие от частичного, возрастает риск таких осложнений, как интоксикация, гестоз и дыхательная недостаточность, связанная как с возможной эмболией, так и с интоксикацией [12].

Полный ПЗ развивается в **инвазивный ПЗ** в среднем в 15% и в 4% – в метастатический. Клинический мониторинг за пациентами с ПЗ свидетельствует, что у 10-20% пациен-

ток 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) (>100 000 мМЕ/мл в крови) и лютеиновых кист [8]. 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 ПЗ, при увеличении размеров матки и высоком уровне ХГ, относят к категории высокого риска.

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% [32].

Клинические классификации трофобластической болезни и прогностические факторы

Первая попытка унифицировать лечение ТБ с помощью классификации была предпринята в 1961 г. в Национальном Институте здоровья Roy Hertz с соавторами, которые предлагали лечить только больных ХК. Они обнаружили, что некоторые больные не поддаются лечению при помощи химиотерапии в монорежиме, а отвечают только на полихимиотерапию [14]. В 1973 г. С.В. Hammond и соавт. [13] разделили больных ТБ на две группы: с хорошим и плохим прогнозом (табл. 2).

Он же предложил применять для достижения ремиссии у пациенток с плохим прогнозом не моно-, а полихимиотерапию. Эта классификация до сих пор пользуется популярностью у онкогинекологов США как наиболее простая и клиническая [17]. 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. [5]. А в 1982 г. эти результаты были модифицированы и адаптированы научной группой ВОЗ, и стали известны как классификация ВОЗ по системе факторов риска [35]. Число, получающееся при суммировании факторов риска, обозначает степень риска: <5 – низкий риск, 5-7 – средний риск, >7 – высокий риск (табл. 3).

Пациенткам с высоким прогностическим риском > 7 предлагалось проводить интенсивную комбинированную химиотерапию, которая часто дополнялась лучевым и хирургическим лечением.

В 1981 г. Н.С. Song и соавт. [29] опубликовали анатомическую классификацию по стадиям заболевания. Эта клас-

сификация была адаптирована ФИГО и модифицирована в 1992 г. на конгрессе FIGO в Сингапуре, при этом к анатомической классификации были добавлены два наиболее важных прогностических фактора: уровень β-ХГ более 100000 и длительность предшествующей беременности более 6 мес. (табл. 4). 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.

Прогностические признаки по системе ВОЗ позволяют более точно прогнозировать заболевание, чем оригинальная анатомическая классификация ФИГО. Однако подсчет прогностического риска по системе ВОЗ осложняется тем, что многие признаки остаются невыясненными при сборе анамнеза [30]. Так, например, при сборе

Таблица 4
Классификация ФИГО, 1992 г.

Параметр	Описание
Стадия	
I	опухоль ограничена маткой
II	опухоль выходит за пределы матки, но ограничена гениталиями (влагалище, придатки, широкая связка)
III	метастазы в легкие с или без вовлечения гениталий
IV	другие отдаленные метастазы
Подстадии	
A	нет факторов риска
B	один фактор риска
C	два фактора риска
Факторы риска	1. ХГ > 100 000 мМЕ/мл 2. период между окончанием предшествующей беременности и диагнозом >6 мес.

Таблица 5
Классификация ФИГО, 2000 г.

Стадии				
Стадия I	опухоль ограничена маткой			
Стадия II	опухоль выходит за пределы матки, но ограничена гениталиями (влагалище, придатки, широкая связка)			
Стадия III	метастазы в легкие 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 β-Г 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	3–5см	>5см	
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

анамнеза не всегда удается выяснить характер предшествовавшей беременности в случае искусственного аборта без последующего гистологического исследования. При этом, если не известно, был ли ПЗ, то будет выбран признак аборт, т.е. признак 1 вместо 0. Корректная оценка признака «предшествующая беременность» скажется на окончательном результате подсчета фактора риска. То же касается и остальных прогностических факторов, корректная оценка которых должна способствовать адекватному планированию лечения.

В 2000 г. обе классификации: ФИГО и ВОЗ - были объединены в одну с некоторыми модификациями (табл. 5). В 2001 г. комитет по стадированию рака при ФИГО рекомендовал принять эту классификацию [17].

Стадию заболевания принято указывать римскими цифрами, а подсчитанный прогностический риск – арабскими, например, стадия II:4 или стадия IV:9 [20].

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 [27]. В Китае используется анатомическая классификация ФИГО 1982 г. с подсчетом размеров легочных метастазов [29]. В Нидерландах применяют клиническую классификацию с определением хорошего и плохого прогноза и подсчетом некоторых прогностических факторов по классификации ВОЗ [10]. В Англии используют старую модифицированную систему, предложенную еще K.D Bagshawe. В 1976 г. [6, 19].

Исследования общества онкогинекологов США методом опроса врачей выяснило, что большинство онкогинекологов до сих пор пользуются Hammond' классификацией [13]. Их протест против последней классификации ФИГО основан на том, что она не дает возможности различать пациентов с метастатическим поражением, которые в первой линии получают полихимиотерапию от пациентов с регрессом заболевания на фоне менее токсичной химиотерапии в монорежиме.

Усилиями многих международных обществ, в том числе Международного общества по изучению трофобластической болезни, Международного общества гинекологического рака, ФИГО и других была адаптирована в 2000 г. и опубликована в 2002 г. последняя классификация ФИГО. Применение единой классификации позволяет унифицировать показания для различных режимов химиотерапии, что в дальнейшем будет способствовать проведению сопоставимых рандомизированных исследований [20].

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

Принципы диагностики ТБ

Диагноз устанавливается на основании клинических, инструментальных (УЗИ, рентген, компьютерная томо-

графия, магнитнорезонансная томография) и лабораторных данных (уровень β -ХГ) и подтверждается гистологическим исследованием. На этапе диагностики важно поставить диагноз как можно раньше от начала беременности.

Для установления правильного диагноза прежде всего необходимо знать клинические данные анамнеза, которые могут указывать на давность и распространение заболевания. Очень важно выяснить характер предшествовавшей беременности, однако оценка этого фактора может представлять некоторые трудности, так как у пациентки мог быть выполнен искусственный аборт на фоне ПЗ без гистологической верификации. Оценка этого фактора также важна и для определения времени, прошедшего с момента предшествовавшей беременности до начала лечения.

При осмотре необходимо обратить внимание на участки цианоза слизистой оболочки влагалища и шейки матки, характерные для метастазов. При бимануальном исследовании определяется увеличенная мягкая матка, возможны тека-лютеиновые кисты, пастозность параметриев. При ультразвуковом исследовании наблюдается увеличение размеров матки, несоответствующее сроку беременности, наличие гомогенной мелкокистозной ткани в полости матки, при полном ПЗ – отсутствие плода в полости матки, тека-лютеиновые кисты обоих яичников размерами более 6 см. В крови и моче обнаруживается повышение уровня β -субъединицы ХГ.

ХГ в сыворотке крови начинает определяться у здоровых беременных женщин на пятые сутки после имплантации яйцеклетки и достигает максимальной концентрации в крови $50 \times 10^3 - 200 \times 10^3$ МЕ/мл к 8-10 неделе или 60-70 дню беременности, затем снижается до $10 \times 10^3 - 50 \times 10^3$ МЕ/мл и сохраняется на этом уровне до конца беременности. Отсутствие снижения уровня ХГ к 10-12 неделе беременности или через 3-4 недели после выскабливания является признаком возможного развития ТБ. При этом ТБ необходимо дифференцировать от других состояний, при которых также может наблюдаться длительно повышенный уровень ХГ: нефропатии, резус-конфликта, многоплодной или эктопической беременности.

Уровень сывороточного β -ХГ должен определяться не только до начала лечения, но и до эвакуации ПЗ. Это позволяет в динамике исследования нивелировать погрешности методики. Клинически осложненные формы пузырного заноса диагностируются на основании повышения уровня ХГ (более чем на 10%) или отсутствия снижения уровня (примерно в 10% случаев) в течение 3-4 недель.

У женщин с трофобластической болезнью, развивающейся после неосложненной беременности, нередко наблюдается стертая клиническая картина, что затрудняет своевременную постановку диагноза. Патологические кровотечения во время беременности должны быть основанием для срочного обследования на уровень ХГ.

Диагноз ПЗ подтверждается после его эвакуации с последующим гистологическим исследованием полу-

ченного 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. 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 ПЗ 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 ПЗ. Тека-лютеиновые кисты, обусловленные повышенным уровнем ХГ, могут оставаться в течение последующих 3–6 месяцев.

Риск развития хориокарциномы на фоне ПЗ определяется рядом факторов, среди которых наиболее значимыми являются: размер матки и уровень ХГ перед удалением пузырного заноса. Высокий уровень ХГ до удаления пузырного заноса ($\geq 100\ 000$ МЕ/мл), несоответствие (превышение) размеров матки срокам гестации относятся к неблагоприятным факторам риска. В норме уровень ХГ нормализуется через 4–8 недель после эвакуации ПЗ. Повышенный уровень ХГ после 8 недель может свиде-

тельствовать о развитии злокачественной трофобластической опухоли, что требует обязательного повторного обследования больной. Осмотр органов малого таза проводится для наблюдения за инволюцией матки и помогает обнаружить ранние метастазы. В случае повышения титра ХГ следует выполнить УЗИ малого таза и рентгенографию легких. Наблюдение допустимо до 16 недель только при постоянном снижении уровня ХГ. Следует отметить, что наиболее часто развитие злокачественных форм наблюдается примерно через 6 месяцев после эвакуации пузырного заноса.

С целью раннего выявления развивающегося трофобластического новообразования (ТН) после эвакуации ПЗ в 2000 г. на съезде ФИГО были предложены критерии диагностики (табл. 6).

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.

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. Одна-

Таблица 6

Критерии диагностики развития злокачественной трофобластической опухоли (ЗТО) после пузырного заноса

1.	Диагноз ЗТО может быть установлен, когда уровень ХГ остается неизменным при четырех исследованиях за 3-недельный или более длительный период или на 1, 7, 14, 21 дни
2.	Диагноз ЗТО может быть установлен, когда уровень ХГ повышается при еженедельных измерениях в течение 3-х недель или дольше этого периода на 2 недели или дольше 1, 7, 14 дня
3.	Диагноз ЗТО может быть установлен, когда уровень ХГ остается повышенным в течение 6 и более месяцев
4.	Диагноз ЗТО может быть установлен, когда имеется гистологическая верификация хориокарциномы

Таблица 7

Методы обследования с целью выявления метастазов при ТБ, рекомендуемые ФИГО

1.	Для диагностики легочных метастазов и определения их количества может быть также применено рентгеновское исследование и КТ
2.	Метастазы в печень могут быть диагностированы при помощи УЗИ или КТ сканирования
3.	Метастазы в головной мозг могут быть диагностированы при помощи МРТ или КТ сканирования

Таблица 8

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 (см. табл. 6) и инволюции матки
7.	При подозрении на злокачественные формы ТБ – УЗИ и КТ печени, 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. табл. 5).

ко при отрицательном рентгенологическом результате следует все же проводить компьютерную томографию легких, так как около 40% метастазов не обнаруживаются с помощью обычного рентгеновского исследования [20].

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 менее 3 см. С целью унификации методов оценки прогностических факторов ФИГО рекомендует стандартные методы диагностики метастазов при обследовании больных ТБ (табл. 7). Дополнительно могут быть использованы такие методы, как артериография и ПЭТ сканирование [20].

Далее, 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).

Среди женщин, имевших полный или частичный ПЗ, во время последующих беременностей в 10 раз чаще развивается ПЗ повторно. В связи с этим всем женщинам с пузырным заносом в анамнезе необходимо рекомендовать ультразвуковое исследование на ранних сроках беременности.

С учетом вышеизложенного можно предложить план обследования пациенток с подозрением на трофобластическую болезнь (табл. 8).

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

Литература

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989. С.364-378.
2. Жалиева Г.К., Аскеров А.А., Жылкыбаев А.М. Особенности течения пузырного заноса в северных регионах Кыргызстана // Журн. Акушерство и гинекология. – Москва. – 2006. – № 6 – С.47-48.
3. Нечаева И.Д., Дильман В.М. Трофобластическая болезнь. – Л.: Медицина, 1976. – 153 с.
4. Acaia B, Parazzini F, La Vecchia C. et al. Increased frequency of complete hidatiform mole in women with repeated abortion // Gynaecol. Oncol. – 1988. – Vol. 31. – P. 310-314.
5. Bagnshaw K.D. Risk and prognostic factors in trophoblastic disease // Cancer – 1976. – Vol. 38. – P. 1373-1385.
6. Bagnshaw K.D., Rawins G., Pike M.C. et al. ABO blood group in trophoblastic neoplasia // Lancet. – 1971. – P. 553-557.
7. Berkowitz R.S., Goldstein D.P., Bernstein M.R. Natural history of partial molar pregnancy // Obstet. Gynaecol. – 1986. – Vol. 66. – P. 677-681.
8. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Chorionic tumors // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P.1740-1748.
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. N. 1. P. 81-86.)
12. Goldstein D.P., Berkowitz R.S. Current management of complete and partial molar pregnancy // J. Reprod. Med. – 1994. – Vol. 39. – P. 139-146.
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. – N. 1. – P.48-54.
16. Koborn E.I. Staging and Assessing Trophoblastic Tumors. A possible Solution to Intractable Problem // Journal of Reproductive Medicine. – 1998. – Vol. 43. – N. 1. – P. 33-36.
17. Koborn E.I. Negotiating a Staging and Risk Factor Scoring System For Gestational Trophoblastic Neoplasia // Journal of Reproductive Medicine. – 2002. – Vol. 47 – N. 6. – P. 445-450.
18. Loukovaara M., Pukkala E., Lehtovirta P., Leminen A. Epidemiology of hydatidiform mole in Finland, 1975 to 2001 // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2005. – Vol. 26. – N. 2. – P. 207-208.
19. Newlands E., Hancock B.W., Newlands E.S. Berkowitz R.S. eds. Investigation and Treatment of Patients with Persistent Gestational Trophoblastic Disease and Gestational Trophoblastic Tumor in the UK // London: Chapman & Hall, 1977. – 177p.
20. Ngan H.Y.S. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia // Int. J. Gynaecol. Cancer – 2004. – Vol. 14. – P. 202-205.
21. O'Toole B.A., Fradkin R., Warkang J. et al. Vitamin A deficiency and reproduction in rhesus monkeys // J. Nutr. – 1974. – Vol. 104. – P. 1513-1524.

22. *Palmer J.R.* Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease // *J. Reprod. Med.* – 1994. – Vol. 39. – N. 3. – P. 155-162.
23. *Palmer J.R., Driscoll S.G., Rosenberg L. et al.* Oral contraceptive user and risk of gestational trophoblastic tumors // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1999. – Vol. 91. – P. 635-640.
24. *Parazzini F., La Vecchia C., Mangili G. et al.* Dietary factors and risk of trophoblastic disease // *Am. J. Obstet. Gynaecol.* – 1988. – Vol. 158. – P. 93-99.
25. *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.
26. *Parazzini F., La Vecchia C., Pampallona S.* Parental age and risk of complete and partial hidatiform mole // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* – 1986. – Vol. 93. – P. 583-585.
27. 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.
28. *Sborge J.O., Goldstein D.P., Bernstein M.R., Berkowitz R.S.* Recent Advances in Gestational Trophoblastic Disease // *Journal of Reproductive Medicine.* – 2000. – Vol. 45. – N. 9. – P. 693-700.
29. *Song H.C., Wu P.C., Tong M.Y. et al.* Trophoblastic Tumors: Diagnosis and Treatment. Beijing, People's Health, 1981. – P. 128-129.
30. *Soper J.T., Evans A.C., Canaweay M.R. et al.* Evaluation of prognostic factors and staging in gestation trophoblastic tumor. // *Obstet. Gynaecol.* – 1994. – Vol. 84. – P. 969-973.
31. *Szulman A.E., Surti U.* The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations // *Am. J. Obstet. Gynaecol.* – 1978. – Vol. 131. – N. 6. – P. 665-671.
32. *Tsukamoto N., Iwasaka T., Kashimura Y. Et al.* Gestation trophoblastic disease in women aged 50 or more // *Gynaecol. Oncol.* – 1985. – Vol. 20. – P. 53-61.
33. *Under D., McCaw B.K., Hecht F.* Parthenogenetic origin of benign ovarian teratomas // *N. Engl. J. Med.* – 1975. – Vol. 292. – P. 63-66.
34. *Wake N., Seci T., Fujita H. et al.* Malignant Potential of Homozygous and Heterozygous Complete Moles. *Cancer Research.* 1984. – Vol. 44. – P. 1226-1230.
35. World Health Organization: Gestation Trophoblastic Disease. Geneva, WHO, 1983.