ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ

НОВООБРАЗОВАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ С58

ОБСЛЕДОВАНИЕ

Обязательные процедуры

Сбор анамнеза (обязательное указание на беременность в анамнезе)

Врачебный гинекологический осмотр (осмотр влагалища и шейки матки с помощью зеркал, двуручное влагалищно-прямокишечно-брюшностеночное исследование)

Забор мазков с шейки матки и опухолевых узлов влагалища

Биопсия опухолевых узлов на слизистой оболочке влагалища

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (включая малый таз) и забрюшинного пространства

Выскабливание матки (только при УЗ- визуализации пузырного заноса)

Рентгенография органов грудной полости

Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием (примечание 1)

Консультация заведующего отделением

Консилиум гинеколога, химиотерапевта (примечание 2)

ЭКГ стандартная

Консультация терапевта

Консультация анестезиолога (в случае хирургического лечения)

Врачебный осмотр в приемном отделении (в случае госпитализации)

Примечание. При выявлении метастазов в легких и/или других органах; 2. Специалист должен обладать опытом успешного лечения данной патологии.

Дополнительные процедуры

Компьютерная томография органов грудной полости (см. выше примечание 1)

Консультация невролога и нейрохирурга (при поражении головного мозга)

Консультация хирурга (при соответствующих симптомах)

Цистоскопия и консультация уролога (при соответсвующих симптомах)

Лабораторные исследования

Определение бета-хорионического гонадотропина (ХГ) в сыворотке крови (примечание 1) до лечения, перед началом каждого последующего курса химиотерапии, в процессе дальнейшего мониторинга

Определение плацентарного лактогена (примечание 2)

Анализ крови общий (при первичном обследовании, перед каждым курсом химиотерапии, при проявлении токсичности химиотерапии)

Биохимический анализ крови (при первичном обследовании, перед каждым курсом химиотерапии, при проявлении токсичности химиотерапии)

Анализ мочи общий (при первичном обследовании, перед каждым курсом химиотерапии)

Биохимическая коагулография

Определение группы крови

Определение резус-фактора

Определение антител к ВИЧ

Реакция Вассермана

Исследование крови на австралийский антиген

Цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса, опухолевых образований влагалища, апирата из полости матки

Консультация, пересмотр цитологических препаратов

Патоморфологическое исследование биопсийного материала, соскоба из полости матки (примечание 3)

Патоморфологическое исследование операционного материала

Консультация, пересмотр патоморфологических препаратов

Примечание. 1. Диагноз злокачественной трофобластической опухоли устанавливается при выявлении плато или увеличении сывороточного уровня ХГ в трех последовательных исследованиях в течение 2-х недель (1,7,14-й дни) после удаления пузырного заноса; при повышенном уровне ХГ через 6 месяцев и более после удаления пузырного заноса либо при гистологической верификации опухоли. Повышенный уровень ХГ может иметь место при беременности, трофобластической опухоли и редких герминогенных опухолях яичников. Всем пациенткам репродуктивного возраста с выявленными метастазами в паренхиматозных органах неясного генеза следует в первую очередь исключать трофобластическую болезнь путем определения сывороточного уровня ХГ.

2. При невысоком уровне бета- ХГ и клинической картине трофобластической болезни следует определить уровень плацентарного лактогена, продуцирующегося трофобластической опухолью плацентарного ложа.

3. Диагноз злокачественной трофобластической опухоли не требует обязательной морфологической верификации.

ЛЕЧЕНИЕ

Неполный и полный пузырный занос

Хирургический компонент лечения

Инструментальная эвакуация пузырного заноса (вакуум-аспирация с контрольным кюретажем)

Примечание. Пациенткам с резус-отрицательной кровью и частичным пузырным заносом следует вводить анти-резус иммуноглобулин.

Активное наблюдение и дальнейшее лечение

Еженедельное исследование сывороточного уровня ХГ до получения 3 последовательных отрицательных результатов, затем ежемесячно до 1 года

УЗКТ органов малого таза через 2 нед. после удаления пузырного заноса, затем ежемесячно до нормализации уровня ХГ

Рентгенография органов грудной клетки после удаления пузырного заноса, затем через 4-8 нед. при динамическом снижении уровня ХГ

Ведение пациенткой менограммы не менее 3 лет после пузырного заноса

Контрацепция не менее 1 года от нормализации уровня ХГ

Примечание. После удаления пузырного заноса уровень ХГ нормализуется через 4-8 нед. Повышенный уровень ХГ после 8 нед. может свидетельствовать о развитии злокачественной трофобластической опухоли, что требует повторного обследования пациентки (гинекологический осмотр, УЗКТ органов малого таза и рентгенограмма легких). Допустимо наблюдение до 16 недель при постоянном снижении уровня ХГ.

Химиотерапия

после удаления пузырного заноса не проводится.

Исключение: пациентки, у которых дальнейший мониторинг после удаления ПЗ невозможен. Рекомендуется химиотерапия в режиме метотрексат, лейковорин (MTX/FA), 3 курса с последующим наблюдением до 1 года (см. приложение).

Злокачественные трофобластические опухоли

(инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль)

Химиотерапия

Прогноз у большинства больных определяется выбором начальной химиотерапии, которая в настоящее время является стандартной и планируется в соответствии с классификацией FIGO. Успех химиотерапии обусловливается соблюдением ряда условий:

- лечение больных следует проводить в специализированной клинике, обладающей всеми современными диагностическими возможностями, а главное — опытом успешного лечения данной патологии;
- стандартная химиотерапия I линии для больных со злокачественными трофобластическими опухолями планируется в зависимости от суммы баллов, характеризующих риск развития резистентности опухоли по классификации FIGO.
- пациенткам, ранее получавшим нестандартное лечение, следует начать химиотерапию в стандартном режиме I линии;
- кровотечение из опухоли не является противопоказанием к началу химиотерапии, которую следует проводить одновременно с интенсивной гемостатической терапией.

Классификация трофобластических новообразований FIGO 2000

(объединенная классификация ФИГО и ВОЗ, 2000г.)

Стадия	Локализация новообразования
I	Новообразование расположено в пределах матки
II	Распространение новообразования за пределы матки, но ограничено половыми органами (придатки, широкая связка матки, влагалище)
III	Метастазы в легких с или без поражения половых органов
IV	Все другие метастазы

Фактор риска	Количество баллов			
	0	1	2	4

Возраст больной, годы	Менее 40 лет	40 лет и более	–	–
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	Аборт	Роды	–
Интервал*, мес.	Менее 4	От 4 до 6	От 7 до 12	Более 12
Уровень ХГ до начала лечения, МЕ/л	Менее 10^3**	10^3–10^4	10^4–10^5	Более 10^5
Размеры наибольшей опухоли, включая опухоль матки, см	Менее 3	3–5	Более 5	–
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почка	Органы ЖКТ	Печень, головной мозг
Число метастазов	–	1–4	5–8	Более 8
Предыдущая химиотерапия	–	–	1 препарат	Два или более цитостатиков

* интервал между окончанием предыдущей беременности и началом химиотерапии;

** низкий уровень ХГ может быть при трофобластической опухоли на месте плаценты.

При сумме баллов 6 и менее – низкий риск развития резистентности опухоли; 7 баллов и более – высокий.

Трофобластическая опухоль, низкий риск резистентности

Стандартная химиотерапия I линии

режим метотрексат/лейковорин (Mtx/FA)

Примечание. Лечение продолжается до нормализации сывороточного уровня ХГ с последующими 3 курсами профилактической химиотерапии в том же режиме либо до появления резистентности опухоли (плато или увеличение уровня ХГ в 3 последовательных исследованиях в течение 10 дней). При развившейся резистентности опухоли назначается химиотерапия II линии. Выбор режима химиотерапии II линии определяется путем повторной оценки риска резистентности по шкале FIGO на основании результатов дополнительного обследования (ХГ, УЗКТ, ренгенография /КТ легких).

Стандартная химиотерапия II линии (резистентная опухоль)

режим дактиномицин 1-5дни (при низком риске — 6 баллов и менее)

EMA-CO (при высоком риске — 7 баллов и более)

Примечание. Лечение продолжается до нормализации сывороточного уровня ХГ с последующими 3 курсами профилактической химиотерапии в том же режиме.

Трофобластическая опухоль, высокий риск резистентности

Стандартная химиотерапия I линии

режим EMA-CO

Примечание. Лечение продолжается до нормализации сывороточного уровня ХГ с последующими 3 курсами профилактической химиотерапии в том же режиме либо до появления резистентности опухоли (плато или увеличение уровня ХГ в 3 последовательных исследованиях в течение 10 дней). При развившейся резистентности опухоли назначается химиотерапия II линии.

Стандартная химиотерапия II линии (резистентная опухоль)

режим EMA/EP

TP/TE

EP

Примечание. Лечение продолжается до нормализации сывороточного уровня ХГ с последующими 3 курсами профилактической химиотерапии в том же режиме.

Возникновение резистентности опухоли к химиотерапии II линии у больных с высоким риском является крайне неблагоприятным фактором прогноза. Таких пациенток следует обязательно консультировать в РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН.

Хирургический компонент лечения

Органосохраняющая гистеротомия с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей возможна у пациенток репродуктивного возраста:

при разрушении опухолью стенки матки, внутрибрюшном кровотечении из опухоли;

при резистентности первичной опухоли матки (без отдаленных метастазов) и неэффективности двух линий химиотерапии.

Гистерэктомия возможна у больных старше 50 лет :

при разрушении опухолью стенки матки, внутрибрюшном кровотечении из опухоли;

при резистентности первичной опухоли к двум линиям химиотерапии (только при отсутствии отдаленных метастазов);

при нормализации уровня ХГ в процессе химиотерапии I или II линии; профилактические курсы химиотерапии в данном случае не проводятся.

Резекция пораженного органа в пределах здоровых тканей при резистентности солитарных метастазов к химиотерапии II линии (возможна и эндоскопическим путем). Выполнение

таких операций возможно только при наличии одиночных резистентных метастазов в пределах одного органа, при этом все метастатические очаги должны быть удалены одновременно.

Примечание. Необходимость в проведении химиотерапии после операции определяется по результатам динамического еженедельного контроля сывороточного уровня хорионического гонадотропина.

Лечение больных с метастазами трофобластической опухоли в головном мозге

Примечание. Пациентки с церебральными метастазами потенциально излечимы как с помощью одной химиотерапии, так и путем комбинированного лечения (химиотерапия+облучение; химиотерапия+операция).

Лечение больных с церебральными метастазами следует проводить только в условиях высокоспециализированной онкологической клиники, имеющей все современные диагностические возможности и, главное, - опыт успешного лечения таких больных.

Для раннего (доклинического) выявления метастазов в головном мозге следует всем первичным пациенткам с метастазами трофобластической опухоли в легких и/или других органах выполнять РКТ либо МРТ головного мозга с контрастированием.

Химиотерапия

Примечание. Лечение первичных больных с церебральными метастазами следует всегда начинать с химиотерапии на фоне дегидратационной и кортикостероидной терапии. Необходимо участие нейрохирурга (готовность к выполнению трепанации черепа при обширных кровоизлияниях в мозг, отеке мозга)

Химиотерапия I линии - режим EMA-CO

Примечание. Лечение продолжается до нормализации сывороточного уровня ХГ с последующими 3 курсами профилактической химиотерапии в том же режиме либо до появления резистентности опухоли (плато или увеличение уровня ХГ в 3 последовательных исследованиях в течение 10 дней). При развившейся резистентности опухоли назначается химиотерапия II линии.

Химиотерапия II линии (резистентная опухоль) — режим EMA-EP (альтернативный режим — TP/TE).

Примечание. При лечение резистентной опухоли следует всегда рассматривать возможность хирургического удаления резистентных солитарных метастазов в головном мозге либо лучевой терапии. Обязательным условием для успешного хирургического лечения является отсутствие первичной опухоли матки, метастазов в легких и/или других органах.

Лучевая терапия

Тотальное облучение головного мозга: РОД 2Гр, СОД 30-40Гр.

Лечение рецидивов трофобластических опухолей

Станадартная химиотерапия II линии в зависимости от степени риска резистентности по классификации FIGO (см.выше)

Хирургическое лечение(см.выше)

Обеспечение лучевой терапии

Рентгенотопометрическая подготовка курса лучевого лечения

Дозиметрический расчет плана лучевого лечения

Технологическое, дозиметрическое, метрологическое обеспечение курса лучевого лечения

Пребывание в стационаре

Койко-день до начала лечения 2-3 дня

Койко-день при проведении 1 цикла химиотерапии 8дней

Койко-день при варианте лечения химиотерапия+операция — 25дней

Койко-день при проведении лучевой терапии в плане комплексного лечения 40-60дней

Активное наблюдение после лечения

Наблюдение — мониторинг уровня ХГ проводится не менее 3 лет после завершения лечения: первый год - 1раз в месяц, 2-й год — 1 раз в 4 месяца, 3-й год — 1 раз в 6 месяцев;

Контрацепция для пациентк с I — III стадией болезни — не менее 1 года, для пациенток с IV стадией болезни — 2 года.

Приложение

Рекомендуемые режимы химиотерапии

Режим 1. Mtx/FA (Метотрексат/лейковорин)

Метотрексат 50мг, в/м в 1,3,5,7 дни

Лейковорин (фолинат кальция) 6мг, в/м в 2,4,6,8 дни

через 30 часов от инъекции метотрексата

Повторение курсов с 15 дня (от 1 дня химиотерапии)

Режим 2. Дактиномицин 1- 5 дни

Дактиномицин 500мкг в/в струйно в 1,2,3,4,5 дни

Повторение курсов с 15 дня (от 1 дня химиотерапии)

Режим 3. EMA-CO

Этопозид 100мг/м2 в/в капельно в 1,2 дни

Дактиномицин 500мкг в/в струйно в 1,2 дни

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

Лейковорин 15 мг в/м через 24 часа от начала инфузии метотрексата, затем по 15 мг в/м каждые 12 часов, всего 4 дозы

Циклофосфан 600 мг/м2 в/в капельно в 8 день

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

Повторение курсов с 15 дня (от 1 дня химиотерапии)

Режим 4. EMA-EP

Этопозид 100мг/м2 в/в капельно в 1,2 дни

Дактиномицин 500мкг в/в струйно в 1,2 дни

Метотрексат 100мг/м2 в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 1000мг/м2 в 1 день

Лейковорин 30 мг в/м через 24 часа от начала инфузии метотрексата, затем по 30 мг в/м каждые 12 часов, всего — 8 доз

Цисплатин 60-100мг/м2 капельно

Лечение в 1- 2 дни проводится с обязательной гидратацией до 2-х литров, трансфузией раствора гидрокарбоната натрия и противорвотной терапией.

Повторение курсов с 15 дня химиотерапии

Режим 5. TP/TE

1 день:

Паклитаксел 135мг/м2 в/в капельно 3-х часовая инфузия

Цисплатин 60мг/м2 в/в капельно 3-х часовая инфузия

15 день:

Паклитаксел 135мг/м2 в/в капельно 3-х часовая инфузия

Этопозид 150мг/м2 в/в капельно

Повторение курсов с 29 дня химиотерапии

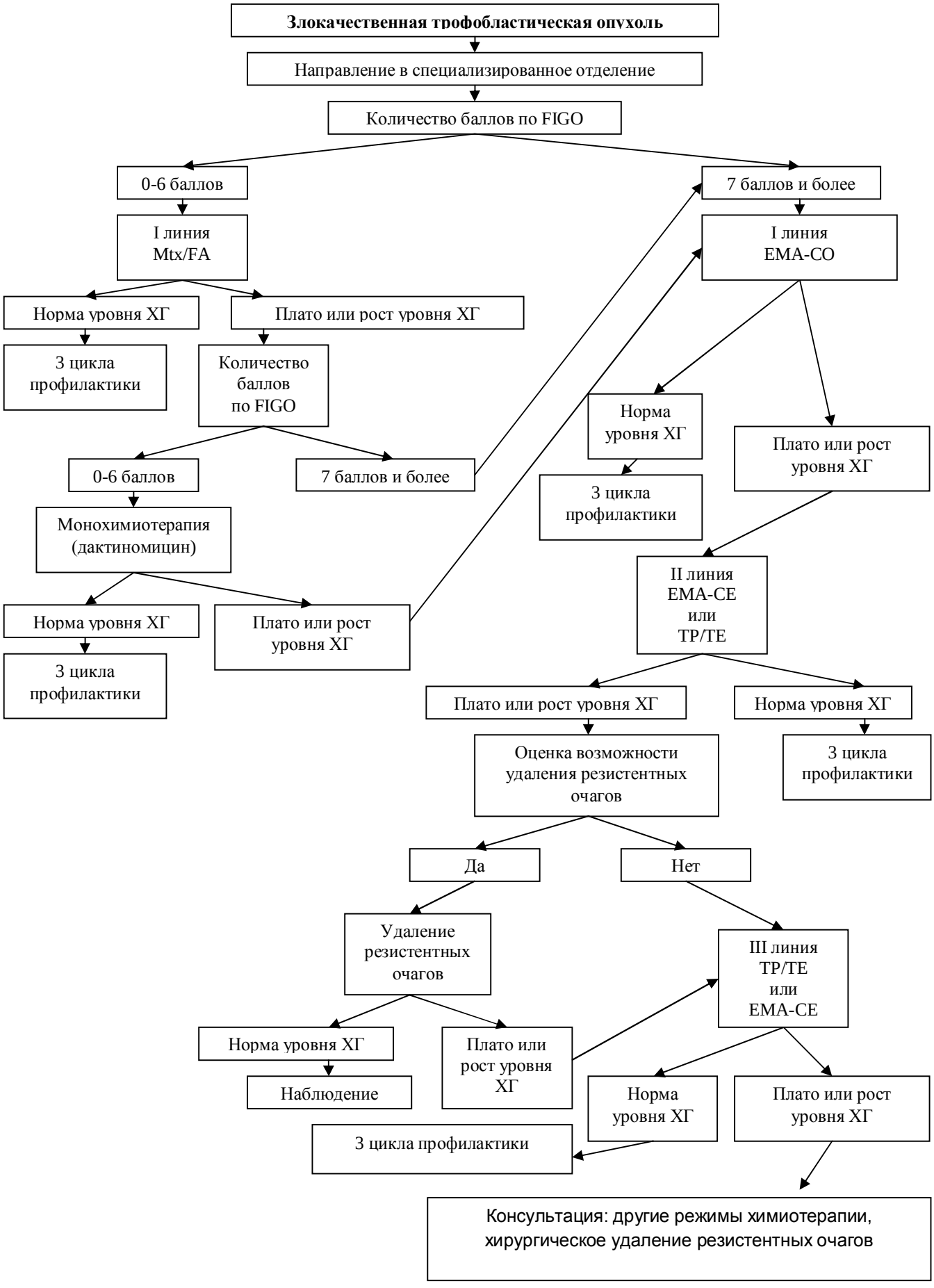
Режим 6. EP

Цисплатин 20мг/м2 с 1 по 5 дни (100мг/м2 в 1 день)

Этопозид 100мг/м2 с 1 по 5 дни

Повторение курса с 21 дня (от 1 дня химиотерапии)

Схема. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИМИ ОПУХОЛЯМИ


Злокачественная трофобластическая опухоль
Направление в специализированное отделение
Количество баллов по FIGO
0-6 баллов
7 баллов и более
I линия Mtx/FA
I линия EMA-CO
Норма уровня ХГ
Плато или рост уровня ХГ
3 цикла профилактики
Количество баллов по FIGO
Норма уровня ХГ
Плато или рост уровня ХГ
0-6 баллов
7 баллов и более
3 цикла профилактики
Монохимиотерапия (дактиномицин)
II линия EMA-CE или TP/TE
Норма уровня ХГ
Плато или рост уровня ХГ
3 цикла профилактики
Плато или рост уровня ХГ
Норма уровня ХГ
Оценка возможности удаления резистентных очагов
3 цикла профилактики
Да
Нет
Удаление резистентных очагов
III линия TP/TE или EMA-CE
Норма уровня ХГ
Плато или рост уровня ХГ
Наблюдение
Норма уровня ХГ
Плато или рост уровня ХГ
3 цикла профилактики
Консультация: другие режимы химиотерапии, хирургическое удаление резистентных очагов

Примечания:

1. *<u>3 цикла профилактики</u> проводятся тем же режимом химиотерапии, на котором достигнута ремиссия;*
2. *<u>плато или рост ХГ</u> - плато или снижение уровня ХГ менее 10%, зафиксированное при 3 последовательных исследованиях в течение 10-14 дней или увеличение уровня ХГ на 20% и более во время или по окончании химиотерапии (до 6 месяцев), зафиксированное при 3 последовательных исследованиях в течение 10-14 дней*
3. *<u>наблюдение</u> - определение ХГ 1 раз в месяц – 6 месяцев, 1 раз в 2 месяца – 6 месяцев; 1 раз в 4 месяца – 2-й год, 1 раз в год – 2 года*