

Рекомендовано  
Экспертным советом  
РГП на ПХВ «Республиканский центр  
развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения  
и социального развития  
Республики Казахстан  
от «30» октября 2015 года  
Протокол №14

## **КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИЕ НЕОПЛАЗИИ**

### **I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ**

**1.Название протокола:** Злокачественные трофобластические неоплазии

**2.Код протокола:**

**3.Код МКБ:**

С 58 Злокачественное новообразование плаценты

### **4. Сокращения, используемые в протоколе:**

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
в/в	внутривенно
в/м	внутримышечно
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ГР	грей
ЕД	единицы
ЖКТ	желудочно – кишечный тракт
МНО	международное нормализованное отношение
ИФА	иммуноферментный анализ
КТ	компьютерная томография
ЛТ	лучевая терапия
МНО	международное нормализованное отношение
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
п/к	подкожно
ПЗ	пузырный занос
ПТИ	протромбиновый индекс
ПЭТ	позитронно –эмиссионная томография
РЭА	раково-эмбриональный антиген
СА 125	cancer antigen 125, онкомаркер специфического антигена

ССС	сердечно- сосудистая система
ТФБ	трофобластическая болезнь
УЗДГ	ультразвуковое допплерография
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХГ	хорионический гонадотропин
ХК	хорокарцинома
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭхоКГ	эхокардиография
per os	перорально
FIGO	International Federation Gynecology and Obstetrics
TNM	Tumor Nodulus Metastasis - международная классификация стадий злокачественных новообразований

## 5. Дата пересмотра протокола: 2015г

## 6. Категория пациентов: взрослые

7. Пользователи протокола: онкологи, онкогинекологи, гинекологи, хирурги, терапевты, врачи общей практики.

## II МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.

Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++или+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

## **8. Определение:**

Злокачественные трофобластические неоплазии (тробфобластическая болезнь) — это либо опухоли, либо состояния, предрасполагающие к их развитию по определению Экспертной комиссии ВОЗ (1985 г). Эти опухоли уникальны тем, что представляют собой аллотранспланты возникающие из продукта зачатия и в случае злокачественной трансформации, прорастающие в ткани материнского организма (матку) и дающие метастазы. Поскольку эти опухоли связаны с беременностью, они поражают женщин детородного возраста в тот период, когда их социальные нагрузки наиболее велики в семье и в обществе. Отличительной особенностью трофобластических опухолей является высокая злокачественность с одной стороны, с другой стороны высокая частота излечения с помощью химиотерапии даже при отдаленных метастазах, и после излечения сохраняется репродуктивная функция у пациенток детородного возраста

Согласно существующей сегодня концепции, трофобластическая болезнь (ТФБ) является следствием цепи последовательных морфологических изменений от простого пузырного заноса (ПЗ) до хориокарциномы (ХК), сопровождаемых соответствующими биологическими и клиническими признаками.

Данные статистических исследований не обнаруживают заметного увеличения заболеваемости трофобластическими болезнями. Среди онкогинекологических заболеваний частота ТФБ варьирует от 0,01 до 3,6 % (Lewis J.I., 1996). По данным научной группы ВОЗ (1985), ежегодно в химиотерапии по поводу ХК или инвазивного ПЗ нуждаются 20000 больных, но эти цифры, по-видимому, занижены, и число таких больных может достигать 40000 в год и больше.

Приблизительно 80% больных ТФБ составляют больные ПЗ, 15% - инвазивным ПЗ и на долю ХК приходится 5%. ХК ассоциируется с указаниями в анамнезе с ПЗ в 50%, с abortionами - 25%, срочными родами - 20% и внематочной беременностью - в 5% наблюдений (Sugarman S., Kavanagh J., 1994). ХК возникает примерно в 2 из 100000 беременностей, заканчивающихся рождением живого плода. С такой же частотой ХК возникает и после абортов.

Средний возраст, по данным Chen и соавт. (1972) составляет 26,6 лет и 27 лет по данным Charkviani и соавт. (1994). Возраст колеблется между 21 и 30 годами в 68,4% наблюдений (Sivanesaratnam V., Ng K., 1977). Средний возраст больных ХК несколько выше, чем у больных с другими формами ТФБ: от 28,2 до 37,4 года при ХК, от 24,8 до 26,9 лет при ПЗ, от 29,8 до 32,5 лет при инвазивном ПЗ, то есть замечена тенденция к утяжелению процесса с возрастом больных, с одной стороны, и утяжелению процесса с нарастанием стадии, где на 3-4 стадии приходятся самые высокие возрастные группы.

## **9. Классификация:**

В настоящее время используются 3 классификации трофобластических опухолей.

### **Гистологическая классификация:**

Научная группа ВОЗ рекомендует использовать следующие гистопатологические определения:

- Пузырный занос (ПЗ). Этот термин общий, включающий 2 разновидности, а именно - полный и частичный пузырный занос: с общими морфологическими признаками для обеих форм являются отек отдельных или всех ворсин и гиперплазия трофобласта.
- Полный ПЗ. Характеризуется отсутствием плода, выраженным отеком или увеличением плацентарных ворсин с отчетливой гиперплазией обоих слоев трофобласта. Отечные ворсины приводят к формированию центральной цистерны с одновременным сдавливанием материнской соединительной ткани, которая из-за этого утрачивает васкуляризацию.
- Частичный ПЗ. Отличается наличием плода, который, однако, имеет тенденцию к ранней гибели. Ворсины плаценты частично отекают, что ведет к образованию цистерны и частичной гиперплазии трофобласта, вовлекающей обычно только синцитиотрофобласт. Неповрежденные ворсины выглядят нормально, а васкуляризация ворсин исчезает вслед за гибелю плода.
- Инвазивный ПЗ – опухоль или опухолевидный процесс с инвазией миометрия, гиперплазией трофобласта и сохранением плацентарной структуры ворсин. Возникает обычно в результате полного ПЗ, но бывает и на фоне неполного ПЗ. В хориокарциному (ХК) прогрессирует не часто; может метастазировать, но не проявляет прогрессии истинного рака, может даже спонтанно прогрессировать. Не рекомендуется применять ранее существовавшие термины: «злокачественный ПЗ», «деструирующий ПЗ».
- Хориокарцинома (ХК). Это карцинома, возникающая из обоих слоев трофобласта, т.е. из цитотрофобласта и синцитиотрофобласта. Плод может родиться живым или мертвым, возможно, будет произведен аборт на разных сроках, или беременность будет эктопической, или предшественником ХК явится пузырный занос. От термина «хорионэпителиома» в настоящее время решено отказаться.
- Трофобластическая опухоль плацентарного места. Опухоль возникает из трофобласта плацентарного ложа и состоит преимущественно из клеток цитотрофобласта. Она бывает низкой и высокой степени злокачественности. Термин «тромбофластическая псевдоопухоль» является синонимом указанного названия опухоли плацентарного ложа и его не следует использовать.
- Реакция плацентарного места. Термин относится к физиологическим находкам трофобластических и воспалительных клеток в области ложа плаценты. Этот процесс иногда трактуется как синцитиальный эндометрит, но этот «путающий» термин и его употреблять не рекомендуют.
- Гидропическая дегенерация. Это состояние, при котором плацентарные ворсины расширяются, содержание жидкости в них и в строме увеличивается, но гиперплазии трофобласта не наблюдается. Указанное состояние следует отличать от ПЗ, и оно не связано с увеличением риска ХК.
- Эпителиоидная трофобластическая опухоль.

Классификация, разработанная F1GO 2009 г

### **Клиническая классификация ТМ:**

T - Первичная опухоль:

Категории ТМ	Стадии FIGO*	
Tx		Первичная опухоль не может быть оценена
T0		Отсутствие данных о первичной опухоли
T1	I	Опухоль в пределах матки
T2	II	Опухоль распространяется на другие половые структуры - влагалище, яичник, широкую связку матки, фаллопиевую трубу- путем метастазирования или непосредственной инвазии.
M1a	III	Метастазы в легком (легких)
M1b	IV	Другие отдаленные метастазы

\*Стадии I-IV подразделяют на АиВ согласно прогностическому критерию.

М – отдаленные метастазы:

- M0 Нет отдаленных метастазов
- M1 Есть отдаленные метастазы
- M1a Метастазы в легком(легких)
- M1b Другие отдаленные метастазы

Примечание: метастазы в половых органах (влагалище, яичник, широкая связка матки, фоллопиева труба) классифицируют как Т2. Любое поражение органов, не относящихся к половым, путем непосредственной инвазии или метастазирования описывают с использованием классификации М.

### Патологоанатомическая классификация рТМ :

**Таблица 1. Шкала ВОЗ для определения риска развития резистентности опухоли (прогностические факторы)**

Количество баллов	0	1	2	4
Возраст (лет)	не более 40	более 40		
Исход предшествующей беременности	пузырный занос	аборт	роды	
Интервал от завершения беременности	менее 4 мес.	4-6 мес.	7-12 мес.	более 12 мес.
Уровень ХГ, мМЕ/мл (МЕ/л)	менее 1 000 * (менее 103)	1 000- 10 000 (103-104)	10 000-100 000 (104-105)	более 100 000 (более 105)
Наибольшая опухоль, включая опухоль матки	менее 3 см	3-5 см	более 5 см	
Локализация метастазов	легкие	селезенка, почки	ЖКТ	печень, головной мозг
Количество метастазов		1-4	5-8	более 8
Предшествующая химиотерапия	-	-	1 препарат	2 и более препаратов

Примечание: \* - низкий уровень ХГ может быть при трофобластических опухолях на месте плаценты

Низкий риск - 4-7 баллов

Высокий риск – 8 и более баллов

## Прогностические группы

Группа	T	M	Категория риска
I	T1	M0	Неизвестно
IA	T1	M0	Низкий
IB	T1	M0	Высокий
II	T2	M0	Неизвестно
IIA	T2	M0	Низкий
IIB	T2	M0	Высокий
III	ЛюбаяT	M1a	Неизвестно
IIIA	ЛюбаяT	M1a	Низкий
IIIB	ЛюбаяT	M1a	Высокий
IV	ЛюбаяT	M1b	Неизвестно
IVA	ЛюбаяT	M1b	Низкий
IVB	ЛюбаяT	M1b	Высокий

N - Региональные лимфатические узлы

Nx Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены

N0 Нет метастазов в региональных лимфатических узлах

N1 Есть метастазы в региональных лимфатических узлах

M - Отдаленные метастазы

M0 Нет отдаленных метастазов

M1 Есть отдаленные метастазы, в т.ч. метастазы в паховых лимфатических узлах и внутрибрюшных лимфатических узлах, кроме околоаортальных или тазовых (исключены метастазы во влагалище, серозные оболочки органов малого таза или придатки)

## Патологоанатомическая классификация pTNM:

pN0 При тазовой лимфаденэктомии гистологическое исследование должно включать не менее 6 лимфатических узлов.

Если в лимфатических узлах метастазы не выявлены, но исследовано меньшее количество узлов, то классифицируют как pN0(в классификации FIGO такие случаи обозначают как pNX).

## 9.6 Гистологическая классификация

Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия Ib	T1b	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIIA	T3a	N0	M0
Стадия IIIB	T3b	N0	M0
Стадия IIIC	T1, T2, T3	N1	M0
Стадия IVA	T4	Любая N	M0
Стадия IVB	Любая Т	Любая N	M1
IVC	Любое Т	M1 b	оба

## **10. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:**

### **10.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:**

- сбор жалоб и анамнеза; (уделять особое внимание жалобам пациентов кровотечения из половых путей после родов, абортов; количество беременностей и исход предшествующей беременности);
- общее физикальное обследование;
- визуализация при УЗКТ первичной опухоли матки у больных после удаления пузырного заноса, завершения беременности (что соответствует повышению уровня ХГ);
- гинекологический осмотр: бимануальное исследование
- плато или увеличение уровня бета – ХГ в сыворотке крови после удаления пузырного заноса в 3-х последующих исследованиях в течение 2-х недель (1, 7, 14 дни исследования); (УД-С)
- повышенный уровень ХГ 6 и более месяцев после удаления пузырного заноса; (УД-С)
- сывороточный уровень ХГ более 20 000 мМЕ/мл после адекватной эвакуации пузырного заноса;
- гистологическая верификация опухоли.

### **10.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:**

- рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях;
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (для исключения патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства);
- магнитно-резонансная томография (визуализация метастазов опухоли у больных, перенесших пузырный занос, беременность в анамнезе);
- компьютерная томография (визуализация метастазов опухоли у больных, перенесших пузырный занос, беременность в анамнезе);
- позитро-эмиссионная томография (визуализация метастазов опухоли у больных, перенесших пузырный занос, беременность в анамнезе).

### **10.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию, согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.**

### **10.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования, непроведенные на амбулаторном уровне):**

- ОАК;

- ОАМ;
- биохимический анализ крови (общий белок, мочевина, креатинин, глюкоза, АЛТ, АСТ, общий билирубин);
- коагулограмма (ПТИ, протромбиновое время, МНО, фибриноген, АЧТВ, тромбиновое время, этаноловый тест, тромботест);
- определение группы крови по системе АВО стандартными сыворотками;
- определение резус – фактора крови.
- ЭКГ исследование;
- рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях.

## **10.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования, не проведённые на амбулаторном уровне):**

- рентгенологическое исследование органов грудной полости – исключения метастатического поражения легких
- Если определяется высокий уровень ХГ и отсутствие визуализируемой опухоли – компьютерная томография легких
- При метастатическом поражении головного мозга - МРТ головного мозга с контрастированием (уточняет количество и локализацию очагов, что важно для планирования лечения)
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (для исключения патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства);
- ЭхоКГ (по показаниям);
- УЗДГ (при сосудистых поражениях).

## **11. Диагностические критерии постановки диагноза:**

### **11.1 Жалобы и анамнез:**

#### **Жалобы:**

- Патологические кровотечения из половых путей во время беременности;
- Патологические кровотечения из половых путей после родов или абортов;
- Боли внизу живота и в поясничной области тянувшего характера;

#### **Анамнез:**

Злокачественная трофобластическая болезнь может развиваться одновременно с беременностью, вскоре после окончания гестации или спустя несколько месяцев. У большинства пациентов появляются различной интенсивности и длительности кровотечения из половых путей.

Кровотечение как правило начинается вскоре после медицинского абORTA или самопроизвольного выкидыша. Также специфично самостоятельная остановка кровотечения и неэффективность диагностического выскабливания полости матки с целью остановки кровотечения. Также отмечается нагрубание молочных желез. Нередко женщины отмечают боли внизу живота тянувшего характера. Нужно обратить внимание на количество беременностей и исход предшествующей беременности.

## **11.2 Физикальные обследования:**

- Гинекологический осмотр: осмотр шейки матки на зеркалах, оценить степень кровотечения из половых путей;
- Бимануальное исследование (определение увеличения, размягчения матки. Определение возможных инфильтратов в параметрии )

## **11.3 Лабораторные исследования:**

- плато или увеличение уровня бета – ХГ в сыворотке крови после удаления пузырного заноса в 3-х последующих исследованиях в течение 2-х недель (1, 7, 14 дни исследования). Повышенный уровень ХГ 6 и более месяцев после удаления пузырного заноса;
- гистологическое исследование (состоит из смеси синцитиотрофобласта и цитотрофобласта в виде скоплений или единичных клеток, расположенных среди полей некроза и кровоизлияний (рис. 35). Хориокарцинома не имеет стромы или сосудов; соответственно диагностически значимые структуры располагаются по периферии участков кровоизлияний [13]. Клетки трофобласта весьма иммунореактивны к цитокератинам, а синцитиотрофобласт хорошо окрашивается с хорионическим гонадотропином, но слабо реагирует с плацентарным лактогеном);

## **11.4 Инструментальные исследования:**

- Биопсия опухоли из полости матки (состоит из смеси синцитиотрофобласта и цитотрофобласта в виде скоплений или единичных клеток, расположенных среди полей некроза и кровоизлияний (рис. 35). Хориокарцинома не имеет стромы или сосудов; соответственно диагностически значимые структуры располагаются по периферии участков кровоизлияний [13]. Клетки трофобласта весьма иммунореактивны к цитокератинам, а синцитиотрофобласт хорошо окрашивается с хорионическим гонадотропином, но слабо реагирует с плацентарным лактогеном)
- визуализация при УЗИ первичной опухоли матки у больных после удаления пузырного заноса, завершения беременности (что соответствует повышению уровня ХГ);
- рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях для исключения метастатического поражения легких;
- магнитно-резонансная томография (визуализация метастазов опухоли у больных, перенесших пузырный занос, беременность в анамнезе);
- компьютерная томография (визуализация метастазов опухоли у больных, перенесших пузырный занос, беременность в анамнезе);
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (для исключения патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства);

## **11.5 Показания для консультации узких специалистов:**

- на консультация кардиолога (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии сопутствующей патологии ССС);

- консультация невропатолога (при сосудистых мозговых нарушениях, в том числе инсультах, травмах головного и спинного мозга, эпилепсии, миастении, нейроинфекционных заболеваниях, а также во всех случаях потери сознания);
- консультация гастроэнтеролога (при наличии сопутствующей патологии органов ЖКТ в анамнезе);
- консультация нейрохирурга (при наличии метастазов в головной мозг, позвоночнике);
- консультация торакального хирурга (при наличии метастазов в легких);
- консультация эндокринолога (при наличии сопутствующей патологии эндокринных органов).

## **11.6 Дифференциальный диагноз.**

Таблица 3. Дифференциальная диагностика злокачественной трофобластической болезни

<b>Нозологическая форма</b>	<b>Клинические проявления</b>
Пузырный занос (полный, неполный)	Кровотечения в первом триместре беременности, выделение из половых путей кровянистых масс в виде пузырьков, увеличение матки. При бимануальном исследование отмечается увеличение размеров матки, мягкая консистенция, возможны лютенизные кисты. УЗИ ОМТ определяет увеличение размеров матки, отсутствие плода и наличие гомогенной и мелкоцистозной ткани. Уровень Бета-ХГЧ может не отличаться от нормального. Диагноз ПЗ может быть установлен только после эвакуации и гистологического исследования.
Реакция плацентарного места	Термин относится к физиологическим находкам трофобластических и воспалительных клеток в области ложа плаценты. Этот процесс иногда трактуется как синцитиальный эндометрит, но этот «путающий» термин и его употреблять не рекомендуют.
Гидропическая дегенерация	Это состояние, при котором плацентарные ворсины расширяются, содержание жидкости в них и в строме увеличивается, но гиперплазии трофобласта не наблюдается. Указанное состояние следует отличать от ПЗ, и оно не связано с увеличением риска ХК.

## **12. Показания для госпитализации**

**Показания для экстренной госпитализации:**

- Кровотечение из половых путей;
- Выраженный болевой синдром;

**Показания для плановой госпитализации:**

- Морфологически верифицированная опухоль.

### **13. Цели лечения.**

- устранение опухолевого процесса

### **14. Тактика лечения**

#### **Общие принципы лечения**

##### **Лечение хорионкарциномы:**

- Лечение больных всегда начинается стандартной химиотерапией I линии, режим которой определяется группой риска возникновения резистентности опухоли по шкале ФИГО, 2000 (УД-С);
- Пациенткам, получавшим исходно нестандартные режимы химиотерапии, после оценки группы риска должна обязательно проводиться стандартная химиотерапия (УД-С);
- Кровотечение из опухоли не является противопоказанием к началу химиотерапии, которую необходимо проводить параллельно с интенсивной гемостатической терапией (УД-С).

#### **Критерии эффективности лечения**

**Полный эффект** – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4х недель.

**Частичный эффект** – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов.

**Стабилизация** – (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения.

**Прогрессирование** – увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения [7] (УД – А).

#### **14.1 Немедикаментозное лечение:**

Режим больного при проведении консервативного лечения – общий. В ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии). В послеоперационном периоде – палатный.

Диета стол - №15, после хирургического лечения – №1.

#### **14.2. Медикаментозное лечение:**

Пациентки с низким риском резистентности опухоли (4-7 баллов по шкале ВОЗ)

##### **Показания к химиотерапии после эвакуации пузырного заноса:**

1. Высокие показатели титра ХГ в течение 4-8 недель после удаления ПЗ (в сыворотке крови более 20000МЕ/мл в моче более 30000МЕ/л);
2. Повышение уровня ХГ, наблюдаемое в любой отрезок времени после эвакуации ПЗ при 3-х кратном исследовании в течение 1 месяца;
3. Гистологическое подтверждение ХК после эвакуации ПЗ и/или обнаружение метастазов.

### **Показания к монохимиотерапии:**

– Монохимиотерапию применяют с профилактической целью после эвакуации ПЗ у больных с наличием неблагоприятных в прогностическом отношении клинических признаков; (УД-С)

1. Длительность заболевания не более 6 месяцев (за исключением больных, у которых болезнь развивалась после родов);
2. Небольшие размеры первичной опухоли матки.

### **Противопоказания к химиотерапии:**

Противопоказания к химиотерапии можно разделить на две группы: абсолютные и относительные.

#### **Абсолютные противопоказания:**

- гипертермия >38 градусов;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы печени, почек);
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- психические заболевания;
- неэффективность данного вида лечения, подтвержденная одним или несколькими специалистами;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше (смотри приложение 1).

#### **Относительные противопоказания:**

- интоксикация организма;
- активный туберкулез легких;
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия.

### **Режимы химиотерапии:**

Обычно применяют метотрексат в следующих режимах: (УД-С)

1. 15-20мг, рер ос или в/м, № 5; СД 75-125мг, интервал между курсами 7-10 дней.
2. 30-40мг, в/в, 2 раза в неделю, в течение 2-3 недель. Общая доза на курс с профилактической целью 120-160мг, с лечебной 180-280мг. Интервал между курсами 2-3 недели. Оценку эффективности производят после 3 курсов лечения. При отсутствии эффекта метотрексат заменяют другим препаратом.

Дактиномицин вводят в/в, по 500мг, 2 раза в неделю, интервал 2-3 недели. Препарат можно назначать всем больным.

### **Химиотерапия 1 линии (режим Mtx/Lv):**

- метотрексат 50мг, в/м; 1, 3, 5, 7 дни;
- лейковорин через 30 часов после метотрексата 6мг, в/м; 2, 4, 6, 8 дни с повторением курса с 14 дня + 3 профилактических курса;

- Исследование ХГ 1 раз в неделю до нормализации, после нормализации 1 раз в 2 недели;
- УЗИ 1 раз в месяц, рентгенография легких 1 раз в месяц.

### **Химиотерапия 2 линии:**

Дактиномицин 500мкг, в/в, струйно с ангиэмитиками с 1 по 5 дни. Повторение курса с 14 дня + 3 профилактических курса.

### **Высокая степень риска (8 и более баллов по шкале ВОЗ):**

#### **Химиотерапия (Схема ЕМА-СО):**

##### 1 день:

1. Этопозид 100мг/м<sup>2</sup> в/в, кап.+400,0 физ.р-ра
2. Дексаметазон 20мг, в/в, струйно +20,0 физ.р-ра
3. Ондансетрон 8мг, в/в, стр.+20,0 физ.р-ра
4. Дактиномицин 500мкг, в/в, стр.+20,0 физ.р-ра
5. Натрия бикарбонат 200,0; в/в, кап.
6. Метотрексат 100мг/м<sup>2</sup> в/в, стр.+20,0 физ.р-ра
7. Метотрексат 200мг/м<sup>2</sup> в/в, кап, 12 ч. инфузия + глюкоза 5% - 400,0

##### 2 день:

ЛЕЙКОВОРИН! 15мг, в/м, 1-ая инъекция ч/з 24 часа от начала инфузии метотрекстата, затем каждые 12 часов, всего 4 инъекции

- Этопозид 100мг/м<sup>2</sup> в/в, кап.+200,0 физ.р-ра
- Дексаметазон 8мг, в/в, стр.+20,0 физ.р-ра
- Метоклопрамид 6,0мг, в/в, стр.+20,0 физ.р-ра
- Дактиномицин 500мкг, в/в, стр.+20,0 физ.р-ра
- Гидрокарбонат Натрия 200,0 в/в кап.

##### 8 день:

- Дексаметазон 8мг, в/в, стр.+20,0 физ.р-ра
- Ондансетрон 8мг, в/в, стр.+20,0 физ.р-ра
- Циклофосфамид 600мг/м<sup>2</sup>, в/в, капельно
- Винクリстин 1 мг/м<sup>2</sup> в/в, стр.+20,0 физ.р-ра

Повторение курса с 14 дня.

#### **Резистентность трофобластических опухолей:**

##### лекарственная устойчивость опухоли к стандартной химиотерапии I линии

- частота возникновения резистентности 11-24% (Bagshawe K.D., Bolis G., Gore A., Lurain J., Newlands E., Plascencia J.);
- частота излечения больных при резистентности ТО 50-75%;
- частота возникновения резистентности (гинекологическое отделение ГУ РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, 1996-2004гг.) – 12%, частота излечения больных – 80%.

#### **Критерии резистентности ЗТО:**

- увеличение сывороточного 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-х последовательных исследованиях в течение 10 дней.

#### **Дополнительные критерии:**

- увеличение размеров первичной опухоли или метастазов (соответствует увеличению уровня ХГ);
- появление новых метастазов опухоли (соответствует увеличению ХГ).
- 

**Тактика врача при резистентности опухоли:** при выявлении признаков резистентности опухоли к стандартной химиотерапии необходимо срочное (не более 3 суток) повторное обследование:

- гинекологический осмотр;
- УЗИ органов брюшной полости, включая малый таз;
- рентгенологическое исследование легких – пациенткам без отдаленных метастазов;
- РКТ легких и головного мозга с контрастированием - больным с легочными метастазами;
- МРТ головного мозга – больным с церебральными метастазами;
- Сцинтиграфия (ОФЭКТ) головного мозга;
- ПЭТ по показаниям.

#### **Принципы планирования химиотерапии II линии:**

1. По результатам обследования – повторный пересчет суммы баллов по шкале ФИГО для больных с исходно низким риском:

- при сумме баллов 6 и менее – пациенткам проводится химиотерапия II линии в режиме дактиномицин с 1 по 5 дни
- при сумме баллов 7 и более – назначается химиотерапия II линии в режиме ЕМА-СО

2. Пациенткам, исходно имевшим высокий риск резистентности, химиотерапия II линии проводится стандартным режимом ЕМА-СЕ (EMA-PE)

**Лечение этой группы больных должно проводиться только в специализированной клинике, имеющей положительный опыт в данной области!**

#### **Стандарты химиотерапии II линии (резистентная ТО):**

**Пациентки с низким риском - при сумме баллов 6 и менее:**

(Схема ЕМА-СО) - Дактиномицин по 500мкг, в/в, струйно в 1-5 дни (с противорвотной терапией). Повторение курсов с 15 дня.

**Химиотерапия 2 линии при высокой степени риска ТФБ - при сумме баллов 7 и более:**

(Схема ЕМА-СЕ):

1 день:

- Этопозид 100мг/м<sup>2</sup> в/в, капельно -400.0 физ.р-ра
- Дексаметазон 8мг, в/в, стр.+20.0 физ.р-ра
- Ондансетрон 8 мг, в/в, стр.+20.0 физ.р-ра
- Дактиномицин 500мкг, в/в, стр.+20,0 физ.р-ра
- Натрия бикарбонат 200,0 в/в, капельно.

- Метотрексат 100мг/м<sup>2</sup> в/в, стр.+20,0 физ.р-ра
- Метотрексат 1г/м<sup>2</sup> в/в, капельно, 12 ч. инфузия + глюкоза 5% - 400,0

2 день:

ЛЕЙКОВОРИН! 30мг в/м, 1-ая инъекция ч/з 32 часа от начала инфузии метотрексата, затем каждые 12 часов, всего 8 инъекций.

- Этопозид 100мг/м<sup>2</sup> в/в, кап.+400,0 физ.р-ра
- Дексаметазон 8 мг в/в, стр.+20,0 физ.р-ра
- Метоклопрамид 6,0мг, в/в, стр.+20,0 физ.р-ра
- Дактиномицин 500мкг, в/в, стр.+20,0 физ.р-ра
- Натрия бикарбонат 200,0 в/в, капельно

8 день:

- Физ. р-р 400,0 в/в, капельно.
- Физ. р-р 400,0 в/в кап.+ диазепам 2,0
- Дексаметазон 8мг + физ. р-р 400,0 в/в, капельно.
- Физ. р-р 400,0 в/в кап.+ ондансетрон 8мг.
- Цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в, капельно+ физ.р-р 400,0 в/в, капельно.
- Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в, капельно+ физ.р-р 400,0 в/в, капельно.

Повторение курса с 14 дня.

**ЕНММАС** – альтернативное лечение для больных с плохим прогнозом

- Курс 1: Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в\в + физ.р-р 200,0 в/в, ежедневно в 1-5 день
- Курс 2: Гидроксимочевина 0,5г внутрь с повторением 12ч (всего 2 дозы) в 1-5 день
- Метотрексат 50мг (или 1мг/ кг, но не более 70мг) в\м каждые 48ч (4 дозы) во 2,4,6 и 8-й дни
- Фолинат кальция (Лейковорин) 6 мг в\м через 30 часов после каждой дозы и 75 мг внутрь
- Курс 3: дактиномицин 0,5 мг в\в в 1-5 день
- Курс4: винкристин 1 мг\м<sup>2</sup> в\в+ циклофосфамид 400 мг\м<sup>2</sup> в\в в 1-й и 3-й дни.
- Курс проводят с интервалом 10-14 дней

Также могут быть использованы следующие режимы, которые менее изучены, но по предварительным результатам не менее эффективны:

1. APE: dactomycin + cisplatin + etoposide.
2. PVB: cisplatin + viriblasine + bleomycin.
3. PEBA: cisplatin + etoposide + bleomycin + adriamycin.
4. Ifosfamide + carboplatin + etoposide

**Продолжительность химиотерапии II линии:** Химиотерапия проводится до нормализации сывороточного уровня ХГ с последующими обязательными 3 профилактическими курсами в аналогичном режиме либо до появления первых признаков резистентности (плато или увеличение уровня ХГ).

## **Особенности лечения больных с резистентностью трофобластической опухоли:**

- химиотерапия II линии должна проводиться стандартными режимами специалистом, обладающим опытом такого лечения (особенно – для больных с высоким риском);
- следует строго соблюдать режим и дозы введения препаратов, при необходимости – применять лекарства, корректирующие гематологическую токсичность (ГКСФ, эпредекс и т.п.), профилактическую антибактериальную терапию при нейтропении;
- лечение должно проводиться при обязательном еженедельном контроле сывороточного уровня ХГ, позволяющим в максимально ранние сроки выявить вторичную резистентность.

Прогноз у больных с резистентностью опухоли к стандартной химиотерапии I линии определяется эффективностью II линии.

## **Клинический мониторинг при лечении больных с резистентностью опухоли:**

Еженедельный контроль сывороточного уровня бета-ХГ – основной параметр мониторинга эффективности лечения

- дополнительные обследования выполняются только по показаниям;
- в процессе лечения необходимо осуществлять тщательный контроль токсичности химиотерапии.

### **14.3. Хирургическое вмешательство:**

#### **14.3.1 Хирургическое вмешательство, оказываемые на амбулаторном уровне:** нет.

#### **14.3.2 Хирургическое вмешательство, оказываемые на стационарном уровне:**

##### **Виды хирургических вмешательств:**

- Диагностическая гистероскопия (для контроля лечения);
- экстирпация матки с трубами, вопрос о сохранении яичников решается хирургом на месте, и в случае отсутствия патологии с их стороны, оставление яичников вполне допустимо.

##### **Показания к хирургическому лечению:**

1. наружное профузное кровотечение;
2. перфорация опухолью стенки матки, внутрибрюшинное кровотечение;
3. резистентность первичной опухоли (при неэффективности **стандартной** химиотерапии I и II линии и отсутствии отдаленных метастазов);
4. опухоль плацентарного места;
5. возраст женщины старше 45 лет;
6. кровотечение из первичной опухоли или метастаза, угрожающее жизни больной;
7. резистентность солитарных метастазов опухоли (при отсутствии первичной опухоли и метастазов в других органах, уровень ХГ не более 1000 мМЕ/мл, при наличии возможности для удаления всех резистентных метастазов во время одной операции и возможностей для проведения химиотерапии после операции).

### **Противопоказания к хирургическому лечению:**

- наличие у больного признаков неоперабельности и тяжелой сопутствующей патологии;
- обширные гематогенные метастазирования, диссеминированного опухолевого процесса;
- хронические декомпенсированные и/или острые функциональные нарушения дыхательной, сердечно – сосудистой, мочевыделительной системы, желудочно – кишечного тракта;
- аллергия на препараты, используемые при общем наркозе;

### **Условия для хирургического лечения женщин с трофобластическими опухолями:**

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

#### **14.4. Другие виды лечения:**

##### **Паллиативная помощь:**

- При выраженному болевому синдроме лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися хроническим болевым синдромом», утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.
- При наличии кровотечения лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися кровотечением», утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.

#### **14.5. Индикаторы эффективности лечения и безопасности диагностики и лечения.**

- УЗИ и объективные признаки регрессии опухоли;
- Нормальные показатели клинических анализов;
- Относительно удовлетворительное состояние больного(-ой).

#### **14.6. Дальнейшее ведение.**

- 1. После окончания лечения, в том числе профилактического пациенты требуют дальнейшего строгого наблюдения в специализированном онкологическом учреждении. Мониторинг этих больных должен проходить о следующим правилам: обязательное ведение менограммы, осмотр гинеколога, УЗТ малого таза и контроль показателей ХГ ежемесячно в течение 1 полугода. Если ранее были метастазы в легкие, то рентгенография грудной клетки выполняется раз в 3 месяца в течение 1 года, далее - по показаниям сцинтиграфия (ОФЭКТ) головного мозга и печени, ПЭТ.
- 2. В ближайшее после излечения время беременность не рекомендуется ввиду высокого риска рецидивирования ТФБ. Пациенткам с 1-2 стадией заболевания разрешается беременность через год после проведеною лечения, больным с 3-4 стадией - через 1,5 года.
- 3. Гормональная контрацепция не влияет на развитие рецидива заболевания и является методом выбора у большинства больных.

#### **15. Профилактические мероприятия**

Неспецифическими методами профилактики риска возникновения трофобластической болезни является планирование беременности и уменьшения числа спонтанных абортов. Полная эвакуация пузырного заноса при его диагностировании. Динамическое наблюдение за женщинами, имеющими в анамнезе пузырный занос.

Профилактические мероприятия после проведенного специализированного лечения включают профилактику токсических проявлений химиотерапии, при проведении хирургического лечения – профилактика послеоперационных осложнений и коагулопатии.

Диспансерное наблюдение у онколога для своевременного выявления рецидива заболевания.

### **III ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА**

#### **16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

1. Кайрбаев Мурат Решатович – доктор медицинских наук, врач высшей категории, руководитель Республиканского научно-методического центра онкогинекологии, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
2. Тельгузиева Жаннат Ахметбековна – доктор медицинских наук, врач высшей категории, врач радиолог Республиканского научно-методического центра онкогинекологии, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
3. Козгамбаева Ляззат Таласпаевна – кандидат медицинских наук, врач высшей категории, ГКП на ПХВ "Онкологический диспансер" акимата город Астана, врач онколог-гинеколог.
4. Кукубасов Ерлан Каирлыевич – кандидат медицинских наук, врач высшей категории, врач онколог-гинеколог Республиканского научно-методического центра онкогинекологии, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;

5. Шалбаева Раш Шарипбаевна – кандидат медицинских наук, врач высшей категории, врач онколог-гинеколог Республиканского научно-методического центра онкогинекологии, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
6. Мусаханова Жаудир Сапарбаевна – врач высшей категории, врач химиотерапевт Республиканского научно-методического центра онкогинекологии, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
7. Савхатова Акмарал Досполовна – кандидат медицинских наук, врач высшей категории, врач радиолог, руководитель дневного стационара лучевой терапии, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
8. Табаров Адлет Берикболович – клинический фармаколог, РГП на ПХВ "Больница медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан", начальник отдела инновационного менеджмента.

**17. Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

**18. Рецензенты:** Кожахметов Б.Ш. – зав.каф.онкологии АГИУВ, д.м.н., проф.

1. Абисатов Г.Х. – зав.каф.онкологии, маммологии Казахстанско-Российского медицинского университета, д.м.н., проф

**19. Указание условий пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

**20. Список использованной литературы:**

1. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008 // IARC. Lyon. – 2010.
2. Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., Ажмагамбетова А.Е., Сейсенбаева Г.Т. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2010 год (статистические материалы). – Алматы, 2011. – 108 с.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.А. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008. – М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010
4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л., 1989. – 464 с.
5. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества онкологов (ESMO). – М, 2010. – 436с.
6. TNM Классификация злокачественных опухолей. Седьмое издание, 2009.
7. FIGO committee on Gynaecologic Oncology. Int J Gynecol Obstet, 2009, P. 103-104.
8. Materials of the 13<sup>th</sup> Biennial Meeting of the International of Gynecologic Cancer Society (IGCS). – Prague, 2010.
9. Materials of the 17<sup>th</sup> International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO). – Milan, 2011.
10. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под редакцией проф. Н.И. Переводчиковой, М. – 2011. – С. 196-228.
11. Сафонникова Н.Р. Превентивная онкогинекология. – СПб., 2008. – 208с