

Трофобластична хвороба

С – 58.9

Трофобластична хвороба вагітності (ТХВ) це збірне поняття, що включає групу доброякісних і злоякісних новоутворів трофобласта.

МОЗ (2003) включає в поняття ТХВ наступні новоутвори:

- Хоріокарцинома
- Трофобластична пухлина плацентарної площадки
- Епітеліоїдна трофобластична пухлина
- Міхурцева вагітність
- Повний міхурцевий занесок
- Частковий міхурцевий занесок
- Інвазивний міхурцевий занесок
- Метастатичний пухирцевий занесок
- Непухлинні трофобластичні ураження
- Вузли і бляшки плацентарної площадки
- Аномально збільшена плацентарна площадка

Повний і частковий міхурцевий занесок – доброякісна пухлина; інвазивний і метастатичний міхурцевий занесок – пограничні пухлини; хоріокарцинома, трофобластична пухлина плацентарної площадки і епітеліоїдна трофобластична пухлина – злоякісні пухлини.

Епідеміологія

- серед злоякісних новоутворів жіночих статевих органів складає 1-2,5 %;
- пов'язані з вагітністю (фізіологічною чи патологічною), тому захворюваність розраховується на кількість вагітностей чи пологів;
- в 30-40 роках частіше зустрічаються в країнах Сходу;
- захворюваність 1 на 120 вагітностей в окремих районах Азії і Південної Америки; 0,6 – 1,1 на 1000 вагітностей в США (МОЗ 2002);
- середній вік хворих міхурцевим занеском МЗ – 20-25 років, хоріокарциномою ХК – 30-35 років (3% хворих старше 50 років);
- найбільш часто зустрічаються форми ТХВ (FIGO, 2001) – повний МЗ (72,2%); частковий МЗ (5%); хоріокарцинома (17,5%).

Етіологія

Доказані етіологічні фактори для міхурцевого занесу:

- вік матері (в віці старше 40 років – ризик захворюваності вище в 7,5 разів);
- міхурцевий занесок в анамнезі

Ймовірні етіологічні фактори:

- порушення імунного статусу у жінок з великою кількістю вагітностей і коротким інтервалом між ними;
- дефіцит тваринних жирів і жиророзчинних вітамінів (особливо вітамін А);
- куріння
- дія іонізуючого випромінення
- дія гербіцидів

Патогенез

- 1) Сьогодні відомі три патогенетичні шляхи розвитку повного МЗ;
 - андрогенний (моноспермічний, біспермічний);
 - бібатьківський (у матері не відбувається встановлення статусу метилювання імпринтированих генів);
 - мозаїчний (поєднання андрогенної і бібатьківської клітинної лінії).
- 2) Частковий МЗ – результат поліспермії – запліднення нормальної яйцеклітини двома сперматозоїдами.
- 3) Патогенез хоріокарциноми, пухлини плацентарної площадки і епітеліоїдної трофобластичної пухлини не вивчений. Можна припустити, що пухлини виникають в результаті малігнізації цито-, синцитіотрофобласта або проміжних клітин.

До потенційних біологічних маркерів, відповідальним за злякисну трансформацію трофобласта, відносять c-erbB-2, cyclin E, DOC-2/hDab2, Ras GTP-азу активуючої білок, матричні металопротеїнази.

Морфологія

Найбільш часто зустрічаються морфологічні варіанти ТХВ – МЗ і ХК.

Макроскопічно:

МЗ – гроноподібне розростання трофобласта з розсмоктуванням зародка при повному і з збереженням плоду при частковому ураженні трофобласта.

ХК – вузол, в вигляді згустка крові, локалізований частіше в тілі (субмукозно, інтрамурально або субсерозно), рідше в інших відділах матки.

Мікроскопічно:

- 1) повний МЗ – виражений набряк і збільшення плацентарних ворсин з чіткою гіперплазією двох шарів трофобласта і відсутністю васкуляризації.

- 2) Частковий МЗ - частковий набряк ворсин хоріону, утворенням цистерн з вогнищевою гіперплазією трофобласта (переважно синцитіотрофобласта);
- 3) Інвазія в МЗ – інвазія міометрію, гіперплазія трофобласта з збереженням плацентарної структури ворсин;
- 4) ХК – різкий поліморфізм епітелію, вогнища некрозу і крововиливів.
- 5) Пухлина плацентарної площадки – монофазна, побудована із цитотрофобласта без значної присутності синцитіотрофобласта;
- 6) Епітеліоїдна трофобластична пухлина – моноформна популяція трофобластичних клітин, на відміну від трофобластичної пухлини плацентарної площадки – вогнищевий, а не дифузний інфільтративний ріст пухлини.

Класифікація

Класифікація (FIGO-WHO,2002)

I стадія – ураження обмежене маткою

II стадія – ураження поширюється за межі матки, але обмежене статевими органами

III стадія – метастазування в легені

IV стадія – інші віддалені метастази з або без ураження легень

TNM класифікація трофобластичних пухлин відсутня.

Критерії діагностування злоякісних трофобластичних пухлин після евакуації ПЗ:

- 1) плато рівень ХГ при чотирьохкратному дослідженні протягом 3-х тижнів (в 1,7,14 і 21 день) після евакуації МЗ;
- 2) підвищення рівня ХГ на 10% і більше при трьохкратному дослідженні протягом 2-х тижнів (в 1,7,14 день) після евакуації МЗ;
- 3) прояв ХГ через 6 місяців після евакуації МЗ;
- 4) гістологічно верифікована хоріокарцинома, спровокована МЗ.

Стадіювання процесу в випадку постпухирцевої трофобластичної пухлини проводиться відповідно анатомічній клінічній класифікації ТХВ.

Прогностична шкала FIGO-МОЗ (2002) для визначення ризику резистентності пухлини до проведеного лікування:

Прогностичні фактори	Кількість балів			
	0	1	2	4
Вік	<40	>40		
Попередня вагітність	МЗ	Аборт	Доношена вагітність	
Інтервал (в місяцях) від попередньої вагітності	<4	4-6	7-12	>12
Рівень ХГ до лікування (мМЕ/мл)	<10 ³	10 ³ <10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	>10 ⁵

Найбільший розмір пухлини, включаючи матку	<3см	3-5 см	>5	
Локалізація метастазів		Селезінка нирки	ШКТ	Мозок, печінка
Кількість ідентифікованих «М»	0	1-4	5-8	>8
Попередня неефективна ХТ			Моно ХТ	ПХТ

≤6 балів – низький ризик розвитку резистентності пухлини до лікування;

>7 балів – високий ризик розвитку резистентності пухлини до лікування

Індивідуальна кількість балів визначає тактику лікування хворих і вказується після стадії захворювання арабською цифрою.

Клініка

Міхурцевий занесок:

- 1) затримка місячних
- 2) біль внизу живота ниючого або переймоподібного характеру
- 3) швидкий ріст матки (частіше випереджає темпи розвитку, характерні для фізіологічного протікання вагітності)
- 4) симптоми раннього і пізнього гестозу
- 5) утворення кист яєчників більше 6 см в діаметрі (48-52% випадків)
- 6) маткові кровотечі різної інтенсивності (більше 90%)
- 7) внутрішньочеревна кровотеча внаслідок перфорації матки пухлиною (при інвазивному МЗ)

Можливі ускладнення:

- 8) неперервна блювота вагітних (20-30%)
- 9) артеріальна гіпертензія, преєклампсія (10-30%)
- 10) симптоми гіпертериозу (2-7%)
- 11) розрив кист яєчників, перекути ніжки кисти (3%)
- 12) емболія гілок легеневої артерії через 4 години після евакуації МЗ (2-3%)
- 13) ДВЗ-синдром

В 1 випадку на 22-100 тисяч вагітностей спостерігається існування живого плоду і МЗ. Доношення таких вагітностей можливе, так як в 40% випадків на 35 тижні гестації народжуються діти, вроджені аномалії розвитку не спостерігаються.

Хоріокарцинома, пов'язана з вагітністю

- 1) розвивається в 1 випадку на 50000 вагітностей; після ПЗ – в 50%, абортів - в 25%, фізіологічній вагітності – 22,5%, ектопічній вагітності – в 2,5%
- 2) перші клінічні симптоми – кровотечі (різної інтенсивності) або віддалені метастази
- 3) болі внизу живота (пов'язані з проростанням пухлини до серозної оболонки матки, ураженням додатків матки, кишківника)
- 4) можливі профузні кровотечі в результаті руйнування пухлиною судин матки
- 5) метастазує переважно гематогенним шляхом, однак спостерігаються випадки лімфогенного метастазування.
- 6) типова локалізація метастазів: легені – 80%, піхва – 30%, кістки тазу – 20%, печінка – 10%, головний мозок – 10%, нирки – 5%
- 7) можливі кровотечі із метастазів

Діагностика

Клінічний метод

- докладний анамнез (зв'язок з вагітністю)
- аналіз скарг
 - 1) порушення менструально циклу
 - 2) біль внизу живота
 - 3) біль в грудній клітці
 - 4) кашель, кровохаркання
 - 5) головна біль
 - 6) симптоми гестозу вагітних
 - 7) самостійне виявлення метастазів в піхву або об'ємних утворів в малому тазі або черевній порожнині.

Клінічний метод

- докладний і обережний гінекологічний огляд (типовий ціаноз слизової піхви і піхвової частини шийки матки, наявність метастазів)
- розміри матки, її форма, консистенція (м'яка), болючість
- стан додатків (наявність і розміри кист яєчників)

Гормональний метод

Визначення рівня хор іонічного гонадотропіну в сироватці крові і сечі хворої;
Чутливість методу – 2МЕ/л, специфічність – 100%

Променеві методи діагностики

8) **Рентгенографія** органів грудної порожнини дозволяє виявити і охарактеризувати метастази в легенях, а при повторних дослідженнях оцінити ефективність проведеного лікування.

Чутливість методу – 84%, специфічність – 94%

9) **Ультразвукове дослідження (доплерографія)** відрізняється високою інформативністю (мінімальний розмір виявленої пухлини 0,4 см), простотою і надійністю і може бути використано для моніторингу ефективності проведеного лікування.

Чутливість методу – 93,4%, специфічність – 92,4%

10) **Магнітно-резонансна томографія** (інформативна в поєднанні з іншими методами променевої діагностики), використовується для діагностики і контролю ефективності лікування при наявності пухлинних вузлів в матці.

11) **МРТ+УЗД органів малого тазу**

Чутливість методу – 95,3%, специфічність – 90,9%

12) **Комп'ютерна томографія** використовується для діагностики і контролю ефективності лікування при метастазах в мозок, печінку, нирки, легені.

КТ легень:

Чутливість методу – 98,4%, специфічність – 92,5%

Гістологічний метод діагностики надзвичайно тяжкий. Тяжкість полягає не тільки в інтерпретації різноманітних морфологічних варіантів пухлини. При першому вишкрібанні в зв'язку з кровотечею після переривання вагітності або після родів, гістологічне дослідження не проводиться в 50% випадків, а матеріал повторних вишкрібів часто не інформативний. В зв'язку з цим допускається відсутність морфологічної верифікації для встановлення діагнозу.

Злоякісні трофобластичні пухлини – єдині пухлини у жінок, для діагностики яких не обов'язкова морфологічна верифікація.

Метод проточної цитометрії – визначається в диференціальній діагностиці повного і часткового МЗ (каріотипування пухлинних клітин)

Помилка методу – 0,02%

Імуногістохімічне дослідження визначення рівня експресії плацентарного лактогену в клітинах пухлини найбільш інформативно при підозрі на пухлину плацентарної площадки.

Чутливість методу – 90-95%, специфічність – 90-95%