



Клинические рекомендации

Трофобластические опухоли

МКБ 10: **C58**

Возрастная категория: **взрослые**

ID: **KP80**

Год утверждения: **2017 (пересмотр каждые 3 года)**

Профессиональные ассоциации:

- **Ассоциация онкологов России**

Оглавление	
Ключевые слова	3
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация	6
2. Диагностика	8
3. Лечение.....	10
4. Реабилитация	13
5. Профилактика	13
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	14
Критерии оценки качества медицинской помощи	15
Список литературы.....	16
Приложение А1. Состав рабочей группы	16
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	17
Приложение А3. Связанные документы	19
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента	19
Приложение В. Информация для пациентов	19
Приложение Г.	20

Ключевые слова

- Трофобластическая болезнь
- Злокачественные трофобластические опухоли
- Пузырный занос
- Инвазивный пузырный занос
- Хориокарцинома
- Трофобластическая опухоль плацентарного ложа
- Хорионический гонадотропин человека
- Стандартная химиотерапия
- Резистентные трофобластические опухоли
- Органосохраняющая хирургия

Список сокращений

ЗТО – злокачественные трофобластические опухоли

ИПЗ – инвазивный пузырный занос

МКБ 10 – Международная классификация 10 пересмотра

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЗ – пузырный занос

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РКТ – рентгеновская компьютерная томография

ТБ – трофобластическая болезнь

ТН – трофобластические неоплазии

ТО – трофобластические опухоли

ТОПЛ – трофобластическая опухоль плацентарного ложа

УЗКТ – ультразвуковая компьютерная томография

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ХК – хориокарцинома

ЭКГ – электрокардиография

Термины и определения

Трофобластическая болезнь (ТБ) (синонимы «трофобластические опухоли» (ТО), «трофобластические неоплазии» (ТН)) – связанные между собой формы патологического состояния трофобласта: простой пузырный занос, инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Понятие «**трофобластическая болезнь**» (ТБ), синоним «**трофобластические опухоли**» (ТО), «**трофобластические неоплазии**» (ТН) - включает связанные между собой формы патологического состояния трофобласта: простой пузырный занос, инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль. Трофобластические опухоли составляют 1% от всех онкогинекологических опухолей и поражают женщин преимущественно репродуктивного возраста. ТО характеризуются высокой злокачественностью, быстрым отдаленным метастазированием и, при этом, высокой частотой излечения только с помощью химиотерапии даже при наличии отдаленных метастазов. После излечения сохраняется репродуктивная функция у абсолютного большинства молодых женщин [1, 2].

1.2 Этиология и патогенез

ТО всегда являются результатом генетических нарушений беременности.

ТО характеризуются двумя различными биологическими процессами: персистенцией в организме матери трофобластических клеток после завершения беременности (феномен, наиболее часто встречается после частичного или полного пузырного заноса) и трофобластической малигнизацией (инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная опухоль). Злокачественная трансформация элементов трофобласта (цито-, синцитиотрофобласта, промежуточных клеток) может встречаться как во время беременности (нормальной и эктопической), так и после ее завершения (роды, аборт), но наиболее часто это происходит после полного пузырного заноса [2, 3].

1.3. Эпидемиология

В странах Европы ТН встречаются в 0,6-1,1:1000 беременностей (81), в США – в 1:1200 беременностей (30,33), в странах Азии и Латинской Америки – 1:200 беременностей, в Японии – 2:1000 беременностей.

Частота возникновения различных форм ТБ по данным одного из самых крупных трофобластических центров, (межрегиональный центр в Шеффилде, Великобритания): полный пузырный занос – 72,2%, частичный пузырный занос – 5%, хориокарцинома - 17,5%, другие формы – 5,3% [2, 3].

1.4. Кодирование по МКБ 10

C58 – Злокачественное новообразование плаценты

1.5. Классификация

Гистологическая классификация трофобластических неоплазий (классификация FIGO, 2003 г.):

- Пузырный занос (9100/0):
- Полный пузырный занос;
- Частичный пузырный занос (9103/0).
- Инвазивный пузырный занос (9100/1).
- Диссеминированный пузырный занос (9100/1).
- Хориокарцинома (9100/3).
- Трофобластическая опухоль плацентарного ложа 9104/1).
- Эпителиоидная трофобластическая опухоль (9105/3).

Таблица 1 – Классификация трофобластических новообразований FIGO 2000 (объединенная классификация ФИГО и ВОЗ, 2000 г.)

Стадия	Локализация новообразования			
	Болезнь ограничена маткой			
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			
Количество баллов				
	0	1	2	4
Возраст (в годах)	не больше 40 лет	больше 40 лет		
Исход предшествующей беременности	пузырный занос	аборт	роды	
Интервал* (мес.)	менее 4	4-6	7-12	более 12
Уровень ХГЧ (МЕ/л)	менее 10 ^{3**}	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	более 10 ⁵
Наибольшая опухоль, включая опухоль матки, (см)	менее 3	3 – 5	более 5	
Локализация метастазов	легкие	селезенка, почка	ЖКТ	печень, головной мозг
Количество 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 и более баллов – высокий.

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

- Рекомендуется изучить жалобы, обратив внимание на нарушение менструального цикла (аменорея, ациклические кровяные выделения, олигоменорея, маточные кровотечения различной интенсивности и продолжительности) [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – IV)

Комментарий: Более редкими являются жалобы на боли внизу живота, в грудной клетке, кашель, кровохарканье, головную боль, различные проявления токсикоза беременных, возможны явления тиреотоксикоза. В отдельных случаях пациентки самостоятельно обнаруживают метастазы во влагалище или опухоль в малом тазу, пальпируемую через переднюю брюшную стенку [1, 2].

- Рекомендуется обратить внимание на возраст пациентки, так как наиболее часто болезнь возникает у женщин репродуктивного возраста, хотя и может проявляться у пациенток в перименопаузе [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – IV)

- Рекомендуется изучить анамнез, обратить внимание на наличие беременности, завершённой родами, аборт (искусственным или самопроизвольным), в том числе и эктопическим. Опухоль может возникнуть и в период развивающейся беременности [1, 2, 3].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – IV)

- Рекомендуется обратить особое внимание на пациенток с пузырьным заносом в анамнезе [1, 2, 3].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – III)

2.2. Физикальное обследование

- Рекомендуется выполнить гинекологический осмотр, забор цитологического материала с экто- и эндоцервикса [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)

Комментарий: При гинекологическом осмотре часто можно обнаружить увеличение размеров матки, несоответствие и сроку беременности, дню после родов, размягчение шейки матки. Кроме этого, можно пальпировать опухолевые образования в стенке матки, в малом тазу, во влагалище (чаще выявляются при осмотре в зеркалах).

Патогномоничным признаком развития трофобластической болезни является наличие у больной тека-лютеиновых кист, часто очень больших размеров. В связи с этим существует риск перекручивания ножки кисты либо нарушения целостности стенки кисты с развитием клиники «острого живота» [2].

2.3. Лабораторная диагностика

- Рекомендуется исследование сывороточного уровня бета - субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) [1, 2, 3].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – Па)

Комментарий: в норме ХГ образуется в синцитиотрофобластических клетках плаценты, что обуславливает высокий уровень гормона у беременных. При этом первый триместр – период формирования, развития и прикрепления плаценты – характеризуется прогрессивным ростом уровня ХГЧ, а к концу первого триместра (11-12 недель) отмечается постепенное его снижение. Известно, что любое повышение уровня ХГЧ, не связанное с развивающейся беременностью, свидетельствует о возникновении ТО. Диагностическая чувствительность ХГЧ при трофобластической болезни близка к 100%. Наличие у больной репродуктивного возраста нарушений менструального цикла и беременности в анамнезе всегда требует исключения ТБ, путем определения уровня ХГ в сыворотке крови [1, 2, 3].

- Рекомендуется установить наличие плато или увеличение уровня ХГ в 3 последующих исследованиях в течение 14 дней, что свидетельствует о развитии злокачественной трофобластической опухоли [1, 3].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – Па)

- Рекомендуется выполнить морфологическое исследование соскоба из полости матки [1, 2, 3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – Па)

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

2.4. Инструментальная диагностика

- Рекомендуется ультразвуковая компьютерная томография (УЗКТ) органов брюшной полости и малого таза, забрюшинного пространства [1, 2, 4].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)

Комментарий: УЗКТ должно выполняться в день обращения пациентки.

- Рекомендуется вакуум-аспирация пузырного заноса с контрольным острым кюретажем [2].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – IV)

- Не рекомендуется добиваться получения морфологического материала путем повторных выскабливаний полости матки или биопсий опухоли [2, 4].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)

Комментарий: *Повторные выскабливания матки, биопсия опухоли могут привести к кровотечению, перфорации органа и выполнению неоправданных хирургических вмешательств, ухудшающих прогноз заболевания [2, 4].*

- Рекомендуется рентгенологическое исследование органов грудной полости [1, 2, 3].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств – Ia)

Комментарий: *исследование должно выполняться в день обращения пациентки при подозрении на ЗТО [1, 2, 4].*

- Рекомендуется магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)

Комментарий: *выполняется больным с метастазами в легких и/или других органах [1, 2, 3].*

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

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – IIa)

3. Лечение

- Рекомендуется лечение больных ЗТО начать в кратчайшие сроки [1, 2, 4].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)

Комментарий: *время обследования и начала лечения в специализированных отделениях по лечению ЗТО может составлять менее 48 часов. Отсрочка лечения может значительно ухудшить прогноз болезни [1, 2, 4].*

3.1 Консервативное лечение

- Рекомендуется основным методом лечения больных ЗТО считать противоопухолевую лекарственную терапию [1, 3].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – IIa)

Комментарий: Адекватная химиотерапия позволяет достичь полного выздоровления абсолютного большинства больных без применения дополнительных методов лечения [1, 3].

- Рекомендуется лечение больных ЗТО проводить только в специализированной клинике, располагающей всеми современными возможностями диагностики, а главное – опытом успешного лечения таких больных [1, 3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – IIa)

- Рекомендуется проведение стандартной химиотерапии первой линии, режим которой определяется группой риска возникновения резистентности опухоли по шкале FIGO [1, 3, 5].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – IIa)

Комментарий: Кровотечение из опухоли не является противопоказанием к началу химиотерапии, которую необходимо проводить одновременно с интенсивной гемостатической терапией. Неконтролируемое маточное кровотечение возможно купировать путем селективной эмболизации маточной артерии [1, 3, 6].

Планирование химиотерапии I линии для больных ЗТО:

1. Подсчет суммы баллов по шкале FIGO-ВОЗ (по результатам обследования).
2. Определение группы риска резистентности: 6 и менее баллов – низкий риск, 7 и более – высокий риск.
3. Назначение режима химиотерапии в соответствии с группой риска (таблица 2) [1, 3, 5].

Таблица 2 – Стандарты химиотерапии первой линии для больных ЗТО

<i>Низкий риск</i>	<i>Высокий риск</i>
<i>MtxFA</i>	<i>ЕМА-СО</i>
<i>Метотрексат 50 мг в/м в 1,3,5,7 дни.</i>	<i>Этопозид 100 мг/м² в/в кап. в 1,2 дни.</i>
<i>Лейковорин 6 мг в/м во 2,4,6,8 дни, через 30 часов от введения метотрексата.</i>	<i>Дактиномицин 500 мкг в/в в 1,2 дни.</i>
	<i>Метотрексат 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м², в 1 день.</i>

Повторение курсов с 15-го дня х/т.	<p>Лейковорин 15 мг в/м через 24 часа от введения метотрексата, затем – каждые 12 часов – всего - 4 дозы.</p> <p>Циклофосфан 600 мг/м² в/в в 8 день.</p> <p>Винкристин 1мг/м² в/в струйно в 8 день.</p> <p>Повторение курсов с 15 дня химиотерапии (от 1-го дня химиотерапии).</p>
------------------------------------	--

- Рекомендуется оценка клинического эффекта по динамическому снижению уровня ХГЧ в процессе проведения химиотерапии: для группы низкого риска контроль ХГЧ в 0, 14, 28 дни и т.д. (перед началом каждого курса химиотерапии), для группы высокого риска контроль ХГЧ в 0, 7, 14, 22 дни и т.д. (еженедельно) [1, 3, 5].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – IV)

Комментарий: Эффективное лечение соответствует динамическому прогрессивному еженедельному снижению сывороточного уровня ХГ [1, 3, 5].

- Рекомендуется проводить химиотерапию до нормализации уровня ХГ с последующими 3 профилактическими курсами в аналогичном режиме либо до появления признаков резистентности опухоли [1, 3, 5].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств – Ib)

Комментарий: Основным критерием излеченности является нормальный уровень ХГЧ. Резистентность трофобластических опухолей – лекарственная устойчивость опухоли к стандартной химиотерапии первой линии. Ранние критерии резистентности ЗТО включают: увеличение уровня ХГ во время или по окончании химиотерапии (до 6 месяцев), зафиксированное при 3 последовательных исследованиях в течение 10 дней; плато или снижение уровня ХГ менее 10%, зафиксированное при 3 последовательных исследованиях в течение 10 дней [1, 3, 5].

- Рекомендуется при выявлении резистентности опухоли направить пациентку в экспертное медицинское учреждение для консультации [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – IV)

3.2 Хирургическое лечение

- Рекомендовано считать показаниями к хирургическому лечению:
- кровотечение из первичной опухоли или метастаза, угрожающее жизни пациентки;
- перфорацию опухолью стенки матки;
- резистентность первичной опухоли (при неэффективности стандартной химиотерапии первой и второй линии и отсутствии отдаленных метастазов);

- резистентность солитарных метастазов опухоли (при отсутствии первичной опухоли и метастазов в других органах и наличии условий для одномоментного удаления всех резистентных очагов, и возможности проведения химиотерапии после операции) [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – III)

- Рекомендуется считать оптимальными объемами операции:
 1. органосохраняющая гистеротомия с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей у больных репродуктивного возраста;
 2. резекция пораженного органа с резистентным метастазом в пределах здоровых тканей (возможно – эндоскопическим путем) [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)

3.3 Иное лечение

- Рекомендуется принимать решение о необходимости иного лечения только в условиях экспертного медицинского учреждения [1, 2, 4, 6].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – IV)

4. Реабилитация

- Рекомендуется проводить реабилитацию, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после проведенных хирургических вмешательств и/или химиотерапии [2].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)

5. Профилактика

- Рекомендуется подвергать диспансерному наблюдению пациенток после удаления пузырного заноса: еженедельное исследование сыровоточного уровня бета – ХГЧ до получения 3-х последовательных отрицательных результатов, затем – ежемесячно – до года; (1,2,3)

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – III)

- Рекомендуется выполнять УЗКТ органов малого таза – через 2 недели после эвакуации ПЗ, далее – в зависимости от динамики ХГЧ. (1,2,3)

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – III)

- Рекомендуется выполнять рентгенографию легких через 2 недели после эвакуации ПЗ, далее – в зависимости от динамики ХГЧ. [1, 2, 3].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – III)

- Рекомендуется контрацепция в течение 1 года после нормализации уровня ХГ, предпочтительнее – оральными контрацептивами, которые следует назначать только после нормализации уровня ХГЧ и восстановлении менструального цикла [1, 2, 3].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – IV)

- **Рекомендуется при возникновении плато или увеличении уровня ХГЧ после пузырного заноса, либо персистенции сывороточного ХГЧ более 16 недель направить пациентку к онкогинекологу [1, 2, 3].**

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – IV)

- Рекомендуется подвергать диспансерному наблюдению пациенток после окончания лечения ЗТО в течение 3 лет [1, 2, 3].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – III)

- Рекомендуется осуществлять мониторинг уровня ХГЧ после окончания лечения: 2 раза в месяц - первые 3 месяца, далее – ежемесячно до 1 года, второй год – раз в 2 месяца, третий год – раз в 3-4 месяца [1, 2, 3, 5].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)

- Рекомендуется обязательная контрацепция после окончания лечения для больных с I – III стадией – не менее 1 года, с IV стадией – не менее 2 лет [1, 2, 3].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)

- Рекомендуется ведение менограммы для пациенток, перенесших ЗТО, не менее 3-х лет после окончания лечения [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

- Рекомендуется знать, что лечение ЗТО существенно отличается от лечения других злокачественных опухолей и должно проводиться только специалистами, прошедшими подготовку по лечению ЗТО. Отсутствие специальной подготовки приводит к существенному ухудшению результатов лечения [1, 2, 3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)

- Рекомендуется проводить лечение ЗТО только в отделениях, располагающих всеми организационными возможностями такого лечения: наличие полного спектра противоопухолевых препаратов, применяемых для лечения ЗТО, и возможность госпитализации пациенток в фиксированный заранее день [1, 2, 3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)

- Не рекомендуются любые модификации стандартных режимов химиотерапии в связи с отсутствием препаратов или невозможностью проведения лечения точно в срок [1, 2, 3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)

Комментарий: *Модификации режимов – несоблюдение доз цитостатиков и сроков лечения – являются самыми неблагоприятными факторами, влияющими на исход заболевания, приводя к развитию резистентности ЗТО [1, 2, 3, 4].*

- Рекомендуется при отсутствии опыта лечения ЗТО или необходимой организации медицинской помощи, не начиная лечения, направить пациентку в другое лечебное учреждение, обладающее вышеперечисленными возможностями [1, 2, 3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)

- Рекомендуется обязательное проведение консультации со специализированным отделением, в том числе используя возможности телемедицины, при невозможности направления пациенток в специализированное отделение в связи с тяжестью состояния [1, 2, 4].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)

- Рекомендуется избегать любых хирургических вмешательств до начала лекарственного лечения ЗТО [1, 2, 4, 5].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)

Комментарий: *Хирургические вмешательства до начала химиотерапии, в том числе с диагностической целью, ухудшают результаты лечения ЗТО [1, 2, 4, 5].*

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	уб р
1	Выполнено еженедельное исследование сыворотки крови на ХГЧ после удаления ПЗ	Ia	
2	Выполнено морфологическое исследование соскоба из полости матки после удаления пузырного заноса	Ia	
3	Выполнено ультразвуковое исследование брюшной полости и малого таза после удаления ПЗ	Ia	
4	Выполнено рентгенологическое исследование легких после удаления пузырного заноса	Ia	
5	Произведена оценка группы риска резистентности по шкале ФИГО при установлении диагноза ЗТО для выбора химиотерапии первой линии	Ia	

6	Проведена химиотерапия первой линии в соответствии с группой риска	Ia	
7	Выполнено мониторингирование эффективности лечения по уровню ХГЧ	Ia	

Список литературы

1. Мещерякова Л.А. Злокачественные трофобластические опухоли: современная диагностика, лечение и прогноз. // Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук – М., 2005.
2. Клиническая онкогинекология: руководство для врачей. 2-е издание, переработанное и дополненное. Под редакцией Козаченко В.П. Москва: Бином; 2016.
3. Seckl M.J., Sebire N.J., Fisher R.A. et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO clinical practice guidelines. // Ann. Oncol. – 2013. – V. 24 (Suppl 6). – P. vi39-vi50.
4. Мещерякова Л.А., Козаченко В.П., Чекалова М.А., Карселадзе А.И., Ветрова Н.А., Шелепова В.М. Трофобластическая болезнь: ошибки в диагностике и прогноз. // Акушерство и гинекология. – 2004. – Т. 4. – С. 50-55.
5. Мещерякова Л.А. Стандартное лечение трофобластической болезни. // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, №3. – С. 160-170.
6. Мещерякова Л.А., Козаченко В.П. Трофобластические опухоли: возможности хирургического лечения. // Вестник РОНЦ. – 2003. – Т. 4. – С. 36-42.
7. Мещерякова Л.А. Алгоритм диагностики злокачественных трофобластических опухолей. // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, №3. – С. 186.
8. Мещерякова Л.А. Алгоритм лечения больных злокачественными трофобластическими опухолями. // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, №3. – С. 187.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Карселадзе А.И.**, профессор, д.м.н., заведующий отделом патологической анатомии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;
2. **Козаченко В.П.**, профессор, д.м.н., ведущий научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;
3. **Кузнецов В.В.**, профессор, д.м.н., заведующий гинекологическим отделением ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;
4. **Мещеряков А.А.**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

5. **Мещерякова Л.А.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

6. **Чекалова М.А.**, профессор, д.м.н., руководитель группы ультразвуковой диагностики отделения амбулаторных методов диагностики и лечения ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва.

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи – акушеры-гинекологи;
2. Врачи – онкогинекологи;
3. Врачи – онкологи;
4. Врачи – хирурги;
5. Врачи-радиотерапевты;
6. Врачи-генетики;
7. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме РБ в РФ и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Таблица III – Уровни достоверности доказательств в соответствии с классификацией Агентства по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСРР, 1992)

Уровни достоверности доказательств	Описание
Ia	Доказательность, основанная на мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований
Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
IIa	Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании
IIb	Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном
III	Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном, типа сравнительных исследований, корреляционных исследований и исследований случай-контроль
IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов

Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций в соответствии с классификацией Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (AHRQ, 1994)

Уровень убедительности рекомендации	Уровни достоверности доказательств	Описание
А	Ia, Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
В	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях
С	IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать, прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны онкогинекологов и акушеров-гинекологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка: Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем один раз в пять лет с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов с ЗТО. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Приложение А3. Связанные документы

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Ошибка! Не указано имя файла.

Приложение В. Информация для пациентов

Всем пациенткам после удаления пузырного заноса следует:

- Контролировать сывороточный уровень ХГЧ еженедельно до нормализации показателей (норма – 5 мМЕ/ мл) (желательно в одной лаборатории);
- По достижении нормального уровня ХГЧ продолжать мониторинг последнего один раз в месяц – до года.
- Обязательна контрацепция в течение 1 года от момента нормализации ХГЧ;
- Гормональная контрацепция предпочтительна; но, необходимо помнить, что гормональные контрацептивы можно начать принимать только после нормализации уровня ХГЧ и восстановления собственного менструального цикла;
- Обязательным является ведение менограммы не менее 3-х лет после пузырного заноса;
- При возникновении плато (отсутствие снижения уровня) или прогрессивном увеличении уровня ХГЧ пациентка должна обратиться к онкогинекологу в срочном порядке.

Пациенткам репродуктивного возраста следует помнить:

При любых нарушениях менструального цикла более 2-х месяцев (аменорея, гиперполименорея, ациклические кровотечения) и наличии беременности в анамнезе (маточной, эктопической, роды, медицинские и самопроизвольные аборты) всегда необходимо определить уровень ХГЧ в крови.

Повышенный уровень ХГЧ может быть только при беременности, либо при развитии трофобластической болезни.

Если беременность не подтверждается данными УЗКТ, необходимо срочно обратиться к онкогинекологу.

Приложение Г.