

ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Памфамиров Ю. К., Демченко Д. В., Коробова П. Г.

Министерство образования и науки России, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Кафедра акушерства и гинекологии №1, 295051, г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Для корреспонденции: Коробова П.Г., обучающаяся Медицинской Академии им. С.И. Георгиевского, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, Бульвар Ленина 5/7. E-mail: polina20may@ya.ru.

For correspondence: Korobova P.G., student of Medical Academy named after S.I. Georgievsky, 295051, Crimean Republic, Simferopol, Lenin Blvd, 5/7. E-mail: polina20may@ya.ru.

Information about authors:

Pamfamirov Yu. K.: orcid.org/0000-0002-5917-2363;

Demchenko D. V.: orcid.org/0000-0001-6771-7581.

Korobova P. G.: orcid.org/0000-0001-6771-7581.

РЕЗЮМЕ

К трофобластической болезни относят спектр заболеваний, связанных с патологией трофобласта. Патогенез большинства заболеваний, принадлежащих к данной нозологии, связан с персистенцией трофобластических клеток в организме матери во время и после беременности. Ряд этих состояний, для которых характерна высокая злокачественность, объединены в категорию гестационной трофобластической неоплазии. Представлены общепризнанные на сегодняшний день классификация трофобластических неоплазий по ВОЗ и FIGO от 2003 года, диагностические критерии трофобластической болезни по FIGO от 2000 года. Описана роль сывороточного уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина как маркера трофобластической болезни в диагностике трофобластической болезни и в динамическом наблюдении за пациентками с данной патологией, его значение для контроля качества терапии. Цель настоящей работы проведение анализа четырех клинических случаев рассматриваемой патологии. Представленные случаи позволяют продемонстрировать высокую злокачественность характера течения изучаемой патологии, молниеносность ее прогрессирования, высокую склонность хориокарциномы к отдаленному метастазированию. На основании анализа представленных случаев сделан вывод о необходимости тщательного мониторинга состояния женщин после искусственного прерывания беременности, во время беременности, родов и в послеродовом периоде с должной настороженностью по поводу трофобластической болезни.

Ключевые слова: трофобластическая болезнь; хориокарцинома; трофобластическая опухоль плацентарного ложа.

TROPHOBLASTIC DISEASE

Pamfamirov Yu. K., Demchenko D. V., Korobova P. G.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Trophoblastic disease includes a range of diseases associated with the pathology of trophoblast. The pathogenesis of most diseases belonging to this nosology is associated with the persistence of trophoblastic cells in the mother's body during and after pregnancy. Some of these conditions, characterized with high malignancy, were united into the category of gestational trophoblastic neoplasia. Modern WHO and FIGO classification of trophoblastic neoplasia (2003) and diagnostic criteria for trophoblastic disease according to FIGO (2000) are presented. The role of serum level of beta-subunit of chorionic gonadotropin as a marker of trophoblastic disease in the diagnosis of trophoblastic disease and in the dynamic monitoring of patients with this pathology, its importance for the quality control of therapy is described. The purpose of this work was to analyze four clinical cases of the pathology. The presented cases allow to demonstrate high malignancy of the pathology, its transience and high tendency of choriocarcinoma to distant metastasis. Based on the analysis of the presented cases, it is concluded that it is necessary to carefully monitor the condition of women after artificial termination of pregnancy, during pregnancy, childbirth and in the postpartum period with the due caution about trophoblastic disease.

Key words: trophoblastic disease; choriocarcinoma; trophoblastic tumor of placental bed.

Трофобластическая болезнь (ТБ) обусловлена нарушением развития и роста внешнего слоя оболочки зародыша трофобласта на фоне или после любой беременности. Среди онкологических заболеваний ТБ варьирует от 0,01% до 3,6% [1]. В соответствии с международной гистологической классификацией в понятие ТБ входят: пузырьный занос

(ПЗ) (полный, частичный, инвазивный), хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль. Инвазивный ПЗ считается злокачественным за счет его выраженной пенетрации в миометрий, а также его способности к метастазированию [2]. Существует такая категория как гестационная

трофобластическая неоплазия (ГТН), в которую включена группа заболеваний, относящихся к ТБ и характеризующихся злокачественным течением: хориокарцинома, инвазивный пузырный занос, трофобластическая опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль. Возникновение злокачественных трофобластических опухолей возможно как во время беременности, так и после ее завершения. Также известны случаи ее возникновения у нерожавших женщин, мужчин и детей.

Факторы риска, установленные группой экспертов ВОЗ, предрасполагающие к злокачественной трансформации, являются одним из ключевых моментов в этиологии заболевания, что позволяет клиницистам получить дополнительные возможности в борьбе с данной высоколетальной патологией [5]. Учет факторов риска при составлении плана лечения и системность курсов химиотерапии являются обязательными условиями успешного лечения.

Важными прогностическими факторами являются: возраст пациентки, исход предыдущей беременности, исходный уровень β -хорионического гонадотропина (β -ХГЧ), размеры первичных лимфоузлов, локализация, размеры и количество метастазов (Таблица 1).

В связи с тем, что ткани данных опухолей часто не доступны для гистологического исследования, ТБ обычно диагностируется исключительно при повышенных значениях β -ХГЧ [7]. Сывороточный уровень данного гормона, продуцируемого тканью трофобласта, коррелирует с активностью трофобласта и является универсальным опухолевым маркером, чувствительность и специфичность которого приближается к 100%. У большинства пациенток в течение 8 недель после эвакуации ПЗ наблюдается динамическое снижение β -ХГЧ до нормальных значений. Однако в ряде случаев уровень данного маркера не достигает нормальных цифр, что свидетельствует о пролиферации ткани трофобласта и развитии персистирующей трофобластической опухоли (ПТО). В случаях, когда уровень β -ХГЧ нормализуется позднее 2 месяцев после эвакуации ПЗ, показано динамическое наблюдение на протяжении 1 года с ежемесячным контролем β -ХГЧ сыворотки [8].

Критерии диагноза трофобластических новообразований после удаления ПЗ, принятые FIGO и ВОЗ, 2000г:

- Плато уровня β -ХГЧ в сыворотке крови ($>10\%$) для четырех измерений в течение 3 недель или дольше – дни 1, 7, 14, 21.
- Повышение уровня β -ХГЧ в сыворотке крови $>10\%$ в течение 3 еженедельных измерений подряд или дольше, в течение 2 недель и более – дни 1, 7, 14.

- Установленный уровень β -ХГЧ в сыворотке крови остается таковым в течение 6 месяцев и более.
- Гистологическая верификация хориокарциномы.

D.P.Goldstein et al. (New England Trophoblastic Disease Center) опубликовали перечень факторов риска малигнизации после эвакуации ПЗ: уровень β -ХГЧ перед эвакуацией ПЗ более 100000 мМЕ/мл, размер матки больше соответствующего сроку беременности, текалютеиновые кисты более 6 см в диаметре, возраст матери более 40 лет [9]. Таким образом, наиболее ранний признак злокачественной трофобластической опухоли (ЗТО) - повышение уровня β -ХГЧ в сыворотке крови при осуществлении динамического контроля за пациентками с беременностью в анамнезе. Данный показатель следует определять всем женщинам с нарушениями менструального цикла и беременностью в анамнезе. Мониторинг титра β -ХГЧ в сыворотке крови имеет решающее значение в диагностике резистентных форм заболевания, а также при оценке эффективности проводимой химиотерапии.

Клиническая картина данной группы опухолей характеризуется их агрессивной инвазией в миометрий и склонностью к метастазированию. Наиболее частый симптом при ГТН – нерегулярные кровотечения, связанные с субинволюцией матки. Кровотечение может быть непрерывным или периодически прекращаться, с внезапными и иногда массивными кровоизлияниями. Перфорация миометрия вследствие роста трофобластического новообразования может вызывать внутрибрюшное кровотечение. У некоторых женщин наблюдается отчетливая клиника метастазов в нижние отделы половых путей, в то время как у других есть только отдаленные бессимптомные метастазы [10].

Цель работы заключается в том, чтобы привлечь внимание не только гинекологов и онкологов, но и широких кругов врачей к этому относительно редкому новообразованию и ознакомить их с современными методами его диагностики и лечения. Однако низкий уровень знаний о данной патологии, несвоевременность диагностики ТБ, попытки лечения в неспециализированных учреждениях приводит к развитию устойчивости к большинству современных цитостатиков.

Нами были проанализированы 4 клинических случая злокачественных форм трофобластической болезни у пациенток репродуктивного возраста (от 19 до 29 лет). Изучены истории болезни пациенток, данные лабораторных и инструментальных исследований, протоколы хирургического лечения, протоколы патологоанатомического исследования удаленного материала. Выжившие пациентки были найдены по адресу места проживания для выясне-

Классификация ТН (объединенная классификация FIGO и ВОЗ, 2000)

Стадия	Локализация новообразования			
I	Опухоль ограничена маткой			
II	Опухоль выходит за пределы матки, но ограничена гениталиями (придатки, широкая связка матки, влагалище)			
III	Метастазы в лёгких с поражением половых органов или без вовлечения гениталий			
IV	Другие отдаленные метастазы			
Количество баллов				
Прогностические факторы	0	1	2	4
Возраст, годы	До 40 лет	>40 лет	–	–
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	Аборт	Доношенная беременность	–
Интервал*, месс	<4	4–7	7–12	>12
Уровень ХГЧ, МЕ/л	<1000	1000 -10000	10000 -100000	>100000
Наибольшая опухоль, включая опухоль матки, см	<3	3–5	>5	–
Локализация метастазов	Лёгкие	Селезёнка, почки	ЖКТ	Печень, головной мозг
Количество метастазов	–	1–4	5–8	>8
Предыдущая химиотерапия	–	–	1 препарат	Два или более препаратов

Примечание. * - интервал между окончанием предыдущей беременности и началом химиотерапии. Категория риска: - общий прогностический балл ≤ 7 = низкий риск развития резистентности опухоли; - общий прогностический балл ≥ 8 = высокий риск.

ния состояния их здоровья и результатов проведенной химиотерапии.

Пациентка М., 29 лет, была направлена в терапевтическое отделение с жалобами на общую слабость, ноющие боли в нижних отделах живота, с признаками анемии (уровень гемоглобина 90 г/л). Предварительный диагноз: «Беременность 16 недель. Анемия средней степени». Попытки криминального прерывания беременности отрицает. В анамнезе 2 беременности, завершившиеся самопроизвольными выкидышами. Тест на беременность положительный. Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ). Заключение: Матка увеличена до 14 недель беременности. Контуры матки нечеткие, неровные. Миометрий неоднородной структуры за счет наличия множества очаговых изменений размером от 5 до 12 мм, сниженной эхогенности. Сосуды миометрия расширены (максимальный

диаметр до 13 мм). Стенки матки ассиметричны. Задняя стенка представлена солидным образованием преимущественно сниженной эхогенности неоднородной структуры за счет эхонегативных участков и включений повышенной эхогенности, расположенных диффузно по всему объему образования. В режиме ЦДК определяется выраженная хаотичная васкуляризация с высокорезистентным, высокоскоростным кровотоком. Границы полости матки с миометрием нечеткие. Серозная оболочка матки прослеживается не на всем протяжении: в средней трети задней стенки визуализируется дефект (перфорационное отверстие). Плацента визуализируется фрагментарно: преимущественно занимает заднюю стенку. Утолщена, структура неоднородна за счет эхонегативных включений (при ЦДК выраженная васкуляризация). Левый яичник без особенностей. Правый содержит гипозоноген-

ное образование с неоднородной мелкосетчатой структурой. При ЦДК умеренный периферический кровоток - текалютеиновая киста.

В процессе динамического наблюдения отмечено прогрессирование анемии (уровень гемоглобина 78 г/л), появление клиники острого живота. Беременная переведена в гинекологическое отделение, по результатам осмотра консилиумом специалистов и учитывая данные УЗИ принято решение о необходимости оперативного лечения. Выполнена нижнесрединная лапаротомия. Во время операции в брюшной полости обнаружено до 500 мл крови со сгустками, а также плод размерами соответственно сроку беременности. В области дна матки по задней стенке обнаружено перфорационное отверстие размерами 3х2,5 см. Выявленное перфорационное отверстие было расценено как результат распада опухолевидного образования (хориокарцинома под вопросом). Операция: экстирпация матки с маточными трубами. Кипячение мочи выявило положительную гормональную реакцию (термостабильная форма β -ХГЧ), что позволило диагностировать хориокарциному. Диагноз был подтвержден данными результата патологоанатомического исследования. Впоследствии пациентке был проведен курс химиотерапии. Больная выздоровела.

Беременная Л., 25 лет, в сроке 37 недель была направлена в противотуберкулезный диспансер. Больная предъявляла жалобы на боли в грудной клетке, кашель с кровавой мокротой, общую слабость в течение предшествующих 3 недель, одышку при физической нагрузке, температура тела в пределах 35,5-37,8 С. Диагноз «Беременность 37 недель. Туберкулез легких». На рентгенограмме органов грудной клетки по всем легочным полям определяются множественные крупнокалиберные округлой формы образования с четкими неровными контурами размерами от 3 до 22 мм. Заключение: признаки метастатического поражения легких. С началом родовой деятельности в сроке 38 недель машиной скорой помощи пациентка была доставлена в родильное отделение. Произошли вторые срочные роды живым доношенным ребенком. Третий период родов осложнился истинным приращением плаценты. Произведена операция экстирпация матки с маточными трубами. Во время операции: тело матки увеличено до 16 недель беременности, в области дна узел солидной структуры размерами 8х6 см. Результат гистологического исследования: трофобластическая опухоль плацентарной площадки. Хориокарцинома тела матки. Заключительный диагноз: Трофобластическая опухоль плацентарной площадки, III стадия. Метастазы в легкие, II клиническая группа. После хирургического лечения пациентке была проведена химиотерапия по стандартным схемам с исполь-

зованием метотрексата, что позволило излечение данной патологии. Пациентка выписана домой с благоприятным исходом под наблюдение в поликлинику областного онкологического диспансера. Данный случай демонстрирует особенности клинического течения и молниеносность метастазирования такой редкой патологии как трофобластическая опухоль плацентарной площадки.

Пациентка А., 19 лет. Поступила в хирургическое отделение в порядке скорой помощи с предположительным диагнозом: «острая кишечная непроходимость». При поступлении отмечается интенсивная многократная рвота, вздутие живота, язык сухой, обложенный белым налетом, температура тела 38,2 С, артериальное давление 95/60 мм рт. ст., пульс 90 ударов в минуту, положительные признаки раздражения брюшины, состояние пациентки средней тяжести. Из анамнеза известно, что 3 недели назад было произведено искусственное прерывание беременности в сроке 10 недель, послеоперационный период сопровождался длительными мажущими кровянистыми выделениями из половых путей и болевым синдромом, гипертермией. После предоперационной подготовки выполнена срединная лапаротомия. При ревизии в брюшной полости определяется обильное количество серозно-геморрагического экссудата, найдено объемное губчатое образование размерами 5х4х2 см, исходящее из переднебоковой стенки матки справа с прорастанием в петлю подвздошной кишки. В области участка прорастания и дистальнее него кишка цианотична, перистальтика не определяется. Выполнена резекция участка подвздошной кишки с наложением первичного межкишечного анастомоза, экстирпация матки с маточными трубами. Результаты патоморфологического исследования удаленной матки: хориокарцинома. Пациентке назначен курс химиотерапии. Наступило выздоровление.

Пациентке С., 26 лет, был произведен искусственный аборт в сроке 7-8 недель, осложнившийся перфорацией. Гистологическое исследование содержимого полости матки и фрагментов перфорационного отверстия не проводилось. Ввиду не прекращавшихся кровянистых выделений в течение 1,5 месяцев произведено повторное выскабливание полости матки. Патологоанатомическое заключение: Хориокарцинома. Проводился курс химиотерапии. Во время приема химиотерапии пациентка самовольно покинула отделение. Машиной скорой помощи ввиду обильного кровотечения была доставлена в гинекологический стационар с диагнозом «Маточное кровотечение. Клиника внутрибрюшного кровотечения. Геморрагический шок III степени». Произведено срочное оперативное лечение – экстирпация матки с придатками. Через 1,5 суток, несмотря на проведение реанимационных мероприятий, наступила смерть

на фоне полиорганной недостаточности. Патологоанатомический диагноз: «Хориокарцинома тела матки с прорастанием всех слоев. Внутривнутрибрюшное кровоотечение. Острая кровопотеря».

В данном случае недостаточно полный сбор анамнеза, отсутствие исследования соскоба из полости матки и стенок перфорационного отверстия привели к поздней диагностике заболевания, что стало причиной летального исхода.

Таким образом, до настоящего времени нет четкого представления об этиопатогенезе ТБ, что значительно осложняет ее диагностику, лечение и профилактику. Обсуждается влияние социально-экономических, токсических, диетических факторов, эндогенного уровня эстрогенов и других факторов развития данной патологии. Нет четкого понимания причин возникновения рецидивов заболевания, неизвестно в связи с чем у одной пациентки развивается ПТО, в то время как у другой наступает спонтанная ремиссия после эвакуации ПЗ [3]. Ряд авторов предполагают, что причиной возникновения ТБ является наличие децидуального эндометрита, что приводит к перерождению ворсин хориона [6]. Другие авторы считают, что в основе патогенеза ТБ – патология плодного яйца с изменениями в сосудистой системе ворсин).

Согласно литературным данным, общая выживаемость больных не превышает 80%, частота резистентности ТБ остается высокой и составляет в среднем 15%. Такая статистика вероятнее всего обусловлена отсутствием четких принципов первичного обследования и мониторинга больных в процессе лечения и в период ремиссии. В рассматриваемых нами случаях удалось добиться сохранения жизни 3 пациенток за счет своевременного выполнения диагностической лапаротомии и радикального хирургического подхода – экстирпации матки с маточными трубами.

Хориокарцинома относится к одним из наиболее злокачественных опухолей женских репродуктивных органов. Лечение трофобластических неоплазий должно быть стандартизировано и проводиться в соответствии с классификацией FIGO. Анализ приведенных клинических случаев указывает на необходимость более тщательного наблюдения за пациентками во время беременности, родов и послеродового периода. Также отсутствие принципов мониторинга за состоянием женщин после искусственного прерывания беременности, родов и послеродового периода может привести к позднему выявлению заболевания, неадекватной химиотерапии с последующим развитием резистентных опухолей и ухудшением прогноза.

Раннее выявление трофобластической неоплазии, учет факторов риска при составлении плана

лечения, адекватность и системность курсов химиотерапии являются обязательными для лечения данной патологии.

Конфликт интересов/ Conflict of interest. Авторы указывают на отсутствие конфликта интересов. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование/Funding. Финансирование данной работы отсутствует. This work is not financed.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

The authors have no conflict of interests to declare

ЛИТЕРАТУРА

1. Гасанбекова З.А. Алиев С.А., Мещерякова Л.А., Кузнецов В.В. Опыт республиканского онкологического диспансера в лечении злокачественных трофобластических опухолей: пути совершенствования. Опухоли женской репродуктивной системы. 2012;3:73-78.
2. Кузнецов В.В., Мещерякова Л.А., Хохлова С.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных новообразований плаценты (Трофобластическая болезнь) от 2014 г. Доступно по: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/52.pdf>. Ссылка активна на 10.10.2018.
3. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia. Int J Obstet Gynecol. 2002;77:285-287.
4. RCOG Green-top Guideline No. 38 February 2010: The Management of Gestational Trophoblastic Disease. Доступно по: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg38>. Ссылка активна на 10.10.2018.
5. Мещерякова Л.А. Трофобластическая болезнь. Опухоли женской репродуктивной системы. 2014;4:74-86.
6. Толокнов Б. О., Мартышина Я. А., Махова Е. Е., Маркина И. В. Трофобластическая болезнь и беременность. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2009;2(20):90.
7. Alifrangis C., Agarwal R., Short D., Fisher R.A., Sebire N.J., Harvey R., Savage P.M., Seckl M.J. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. J Clin Oncol. 2013;31(2):280-286.
8. Alazzam M., Tidy J., Osborne R., Coleman R., Hancock B.W., Lawrie T.A. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2016;1(13):88-91.
9. Goldstein D.C., Beckwith R.S. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. Hematol oncol clin North Am. 2012;26(1):30-35.
10. Shen X., Xiang Y., Guo L., Feng F., Wan X., Xiao Y., Zhao J., Ren T. Fertility-preserving treatment in

young patients with placental site trophoblastic tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(5):869–874.

REFERENCES

1. Gasanbekova Z.A., Aliev S.A., Meshcheryakova L.A., Kuznetsov V.V. The Republican Oncology Dispensary's Experience in treating malignant trophoblastic tumors: ways of improvement. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*. 2012;3:73-78. (In Russian)

2. Kuznetsov V.V., Meshcheryakova L.A., Khokhlova S.V. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zlokachestvennykh novoobrazovaniy platsenty (Trofoblasticheskaya bolezni) ot 2014 g. Accessed at: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/52.pdf>. Available at: 10.10.2018. (In Russian)

3. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Obstet Gynecol*. 2002;77:285-287.

4. RCOG Green-top Guideline No. 38 February 2010: The Management of Gestational Trophoblastic Disease. Accessed at: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg38>. Available at: 10.10.2018.

5. Meshcheryakova L.A. Trophoblastic disease. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*. 2014;4:74-86. (In Russian)

6. Toloknov B. O., Martyshina Ya. A., Makhova E. E., Markina I. V. Trophoblastic disease and pregnancy. *Vestnik RONTs im. N. N. Blokhina RAMN*. 2009;2(20):90. (In Russian)

7. Alifrangis C., Agarwal R., Short D., Fisher R.A., Sebire N.J., Harvey R., Savage P.M., Seckl M.J. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31(2):280-286.

8. Alazzam M., Tidy J., Osborne R., Coleman R., Hancock B.W., Lawrie T.A. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;1(13):88-91.

9. Goldstein D.C., Beckwith R.S. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol oncol clin North Am*. 2012;26(1):30-35.

10. Shen X., Xiang Y., Guo L., Feng F., Wan X., Xiao Y., Zhao J., Ren T. Fertility-preserving treatment in young patients with placental site trophoblastic tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(5):869–874.