



ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Огрызкова В.Л. и др. Современные возможности сонографии в первичной и уточняющей диагностике рака эндометрия. *Вопр онкол* 1999;45(1):87—92.
2. Баринов В.В. Рак тела матки (диагностика, лечение, факторы прогноза). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1999.
3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. с. 275—340.
4. Опухоли женской репродуктивной системы. Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летьгина, В.В. Кузнецова. М., 2007. с. 228—54.
5. Топчиева О.И., Прянишников В.А., Жемкова З.П. Биопсия эндометрия. М.: Медицина, 1978. 232 с.
6. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. СПб.: СОТИС, 2000.
7. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. СПб.: СОТИС, 1994.
8. Чекалова М.А. Ультразвуковая диагностика злокачественных опухолей тела матки. Автореф. дис. ... Докт. мед. наук. М., 1998.
9. Abeler V.M., Vergote I.B., Kjorstad K.E. et al. Clear cell carcinoma of the endometrium/ Prognosis and metastatic pattern. *Cancer* 1996;78:1740—7.
10. Bokhman J.V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15(1):10—7.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ ПЛАЦЕНТАРНОГО ЛОЖА

Д.А. Лисаев, Б.О. Толокнов, Е.Е. Махова, Т.И. Захарова, И.В. Маркина

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва; кафедра онкологии ФПДО МГМСУ

SPECIFIC FEATURES OF THE CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND TREATMENT OF TROPHOBLASTIC TUMOR OF THE PLACENTAL BED

D.A. Liseaev, B.O. Toloknov, E.E. Makhova, T.I. Zakharova, I.V. Markina

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;

Department of Oncology, Moscow State University of Medicine and Dentistry

Trophoblastic tumor of the placental bed is a highly malignant form of trophoblastic disease that occurs extremely rarely: 0.4–2% of all the trophoblastic tumors. In the world literature, there are reports on about 200 cases of this disease. The tumor occurs at a reproductive age (median age 30 years), occasionally even long after pregnancy, which makes the problem of diagnosis and treatment of the pathology particularly pressing. In 30% of cases, there are metastases more frequently to the lung and vagina. The diagnostic features of a placental bed tumor include the low serum levels of chorionic gonadotropin β -subunits and the higher level of human placental lactogen. Due to low tumor susceptibility to chemotherapy, the patients should undergo surgical intervention as uterine extirpation at the first treatment stage, which is followed by chemotherapy.

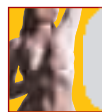
Key words: trophoblastic tumor of the placental bed, human placental lactogen.

В понятие трофобластической болезни входят: доброкачественные опухоли — пузырный занос (полный, частичный, инвазивный) и сугубо злокачественные — хориокарцинома матки, опухоль плацентарного ложа (ОПЛ), эпителиоидная трофобластическая опухоль. ОПЛ — редкая и уникальная форма трофобластической болезни, всего в литературе описано около 200 наблюдений данного заболевания. По данным Т.В. Ajithkumar и соавт. [1], ОПЛ составляет 0,4—2% от всех трофобластических опухолей. ОПЛ чаще диагностируется у женщин, находящихся в репродуктивном периоде и наиболее социально активном возрасте — от 31 до 33 лет, что делает проблему диагностики и лечения этой патологии особенно актуальной [2].

В 1976 г. R.J. Kurman и соавт. [3] одними из первых описали ОПЛ, наблюдая за пациентками

с различными формами трофобластической болезни, при этом данная опухоль была расценена ими как «преувеличенная» форма взаимодействия нормального трофобласта с плацентарным ложем. В 1981 г. L.B. Twiggs и соавт. [4] наблюдали пациентку с диагнозом «трофобластическая псевдоопухоль», погибшую от прогрессирования заболевания, несмотря на применение массивной химиотерапии (ХТ), которая оказалась неэффективной. R.H. Young и соавт. [5] в 1981 г. на основании данных литературы и собственных наблюдений впервые дали современное название этой патологии — placental site trophoblastic tumor (PSTT) — ОПЛ.

По данным A.V. Hoekstra и соавт. [6], наблюдавших 7 случаев заболевания, диагностированных в трофобластическом центре Brewer в период с 1982 по 2003 г., удалось установить, что предше-



ствовавшая заболеванию беременность завершилась у 5 пациенток нормальными родами и у 2 — абортами (средний временной интервал между предшествовавшей беременностью и началом заболевания составлял 3,2 года, в диапазоне от 4 мес до 8 лет).

В госпитале Charing Cross (Лондон) в течение 26 лет (1975—2001) наблюдались 1685 пациенток с той или иной формами трофобластической болезни, и только 30 (2%) из них имели диагноз ОПЛ. По данным этого исследования, у 18 (53%) пациенток заболеванию ОПЛ предшествовала нормальная беременность, которая закончилась родами, у 7 (21%) — пузырный занос и у 5 (15%) — аборт (средний временной интервал между предшествовавшей беременностью и началом заболевания составлял 3,4 года) [7].

Прежде чем описать своеобразную клинику и особенности диагностики ОПЛ, следует сообщить о некоторых фактах происхождения данного заболевания. По мнению многих авторов [1, 3], ОПЛ в основном состоит из цитотрофобласта, одного из важнейших компонентов раннего эмбриогенеза человека.

Спустя 24—30 ч после оплодотворения во время движения зародыша по маточной трубе начинается процесс дробления с превращением зиготы в морулу, а затем в бластулу. Непосредственно перед попаданием в полость матки в течение 1—2 дней после него зародыш превращается в зрелую бластоцисту. Впоследствии бластомеры дифференцируются на 2 типа: темные и светлые. Скопление светлых бластомеров (эмбриобласт) оттесняется к эмбриональному полюсу бластоцисты. Таким образом из эмбриобласта формируются тело зародыша и большинство внезародышевых органов и тканей. Темные бластомеры окружают эмбриобласт и замыкают полость бластоцисты. Они формируют первичный трофобласт, который является источником развития эпителия хориона, а затем и эпителия плацентарных ворсин. В течение 1—2 дней, когда зародыш находится в полости матки в состоянии свободной бластоцисты, в трофобласте происходят изменения, необходимые для внедрения зародыша в эндометрий — имплантации. Помимо внутреннего клеточного слоя — цитотрофобласта, из которого в дальнейшем и развивается ОПЛ, снаружи за счет слияния и деления клеток цитотрофобласта образуется многоядерный слой — синцитиотрофобласт. На этой стадии клетки трофобласта начинают активно продуцировать гормон беременности — хориогонический гонадотропин (ХГ). Следующим этапом процесса эмбриогенеза является имплантация (надация) зародыша в стенку матки, происходящая на 6—7-е сутки после оплодотворения.

В стадии адгезии бластоциста расплывается эмбриональным полюсом на поверхности эндометрия, что увеличивает площадь соприкосновения синцитиотрофобласта со слизистой оболочкой матки.

Особенностью раннего эмбриогенеза человека является быстрое погружение всей бластоцисты в толщу эндометрия — так называемая интерстициальная имплантация. Так, за 24 ч бластоциста погружается более чем наполовину, а через 40 ч — полностью. Дефект в месте имплантации заполняется имплантационным коагулятом (кровь, фибрин, фрагменты тканей), который к 12-му дню полностью эпителизируется. За счет пролиферации трофобласта формируются клеточные тяжи, называемые первичными ворсинами. Эти выросты увеличивают глубину проникновения зародыша. Из первичного трофобласта формируется ворсинчатая оболочка — хорион. К 14—15-му дню формируются вторичные (мезенхимальные) ворсины. На сроке 17—19 дней происходит проникновение трофобласта до уровня спиральных сегментов эндометриальных артерий с их разрушением и вскрытием. Таким образом, в этот период устанавливается маточно-плацентарное кровообращение.

С 3-й недели внутриутробного развития условно исчисляется период плацентации. В среднем на 32-й день ворсины превращаются в третичные, и устанавливается кровообращение между плодом и плацентой — фетоплацентарное кровообращение. Таким образом, после 3-й недели беременности большинство ворсин должны содержать кровеносные сосуды.

Дальнейшие изменения в структуре плаценты, происходящие после периода плацентации, характеризуются как период фетализации плаценты и период зрелой плаценты. Этот период длится в течение всего II триместра (4—6-й месяцы) беременности до 35-й недели III триместра и характеризуется дальнейшим ростом и усложнением ворсинчатого дерева [8].

Материнская часть плаценты образована базальной пластинкой эндометрия, от которой в межворсинчатое пространство отходят соединительнотканые перегородки (септы). Интенсивность обмена крови в межворсинчатом пространстве значительно возрастает к концу беременности. После рождения плаценты эндометрий в области имплантации оказывается разорванным на 2 части. Та часть, которая остается в полости матки, называется ПЛ и состоит из тканей децидуальной оболочки, содержащей эндометриальные сосуды, пучков миоцитов миометрия, фрагментов ворсин, вневорсинчатого (интерстициальный и внутрисосудистый)

цитотрофобласта, многоядерных гигантских клеток [9].

По данным R.H.J. Begent и соавт. [10], особенностью злокачественной ОПЛ является достаточно медленный рост, при этом опухоль обычно имеет форму узла, который локализуется в эндометрии и инфильтрирует миометрий. Основным клеточным компонентом опухоли служит пролиферирующий цитотрофобласт. Клетки его находятся на промежуточной стадии развития, как бы между цитотрофобластом и синцитиотрофобластом. Клетки цитотрофобласта имеют тенденцию образовывать скопления в виде групп клеток, похожих на слои или гнезда, и проникать между мышечными волокнами миометрия. Кроме того, этим клеткам опухоли свойственно прорастать в кровеносные сосуды, что делает развитие опухоли похожим на развитие нормальной беременности, а именно — на стадию имплантации. Большинство клеток опухоли имеет округлую форму, некоторые из них могут быть вытянутыми или веретенообразными. Основное число клеток опухоли — одноядерные, но в процессе прогрессирования заболевания происходит объединение клеток в гигантские многоядерные клетки (см. рисунок). Цитоплазма прозрачная, амфотильная или эозинофильная. При этом следует отметить, что гистологическая верификация заболевания представляет большие трудности и требует от патоморфолога высокой квалификации. Необходимо учитывать, что клиническая картина ОПЛ не имеет каких-либо резких отличий от клинической картины хориокарциномы матки. Так, наиболее распространенный симптом в том и другом случае — кровотечение из половых путей — 79% наблюдений [6]. Не менее важным симптомом является увеличение матки, не соответствующее сроку беременности [11].

По данным A.J. Papadopoulos и соавт. [7], в 44% наблюдений опухоль локализовалась в полости матки, у 24% пациенток наблюдалось поражение параметрия или стенки влагалища, у 29% — обнаружены метастазы в легких.

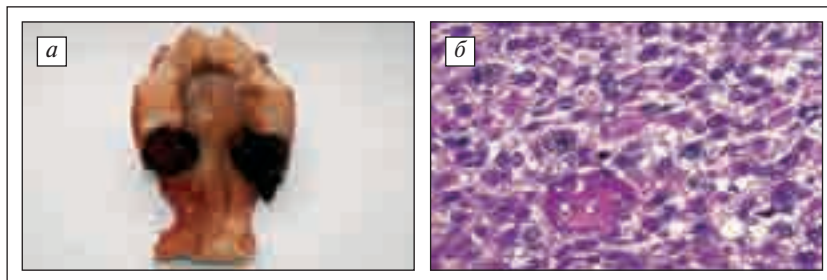
Как показали исследования J. Metindir и соавт. [12], ОПЛ метастазирует в 30% случаев. При этом наиболее часто встречающаяся локализация метастазов — легкие и влагалище. Кроме того, по данным E.S. Guvendag и соавт. [13], имеются наблюдения, в которых были описаны метастазы опухоли в кожу головы, мозг, желудок, печень, селезенку, кишечник, поджелудочную железу и почки [14].

Необходимо отметить, что самые ранние симптомы заболевания могут появляться как через 3—4 мес после последней беременности или аборта, так и в более длительные сроки, и даже через 15 лет после перенесенной беременности [15]. По данным R.H. Young и соавт. [5], у 10% пациенток заболевание может протекать в сочетании с нефротическим синдромом, связанным с оседанием на клубочковой мембране иммуноглобулинов и отложением на ней фибрина. Иногда заболевание может сопровождаться такими симптомами, как эритроцитоз, пневмоторакс, сепсис, анорексия — 1—1,5% случаев [16].

Несмотря на то что наиболее важным биохимическим лабораторным методом диагностики любой трофобластической опухоли является определение β -субъединиц ХГ (β -ХГ) в сыворотке крови (уровень β -ХГ при хориокарциноме матки повышается до десятков тысяч МЕ), при ОПЛ β -ХГ повышается незначительно, всего до 500 МЕ/мл в 58% и до 1000 МЕ/мл — в 79% наблюдений [7]. Это является одной из важнейших отличительных особенностей данной опухоли и в какой-то степени дает возможность дифференцировать ее от других форм трофобластической болезни.

Еще один важный момент в дифференциальной диагностике ОПЛ — определение человеческого плацентарного лактогена (ЧПЛ). По данным R.J. Kurman и соавт. [3], клетки цитотрофобласта, из которых в основном и состоит ОПЛ, характеризуются повышенными показателями ЧПЛ, в то время как для хориокарциномы, состоящей из смеси клеток цитотрофобласта и синцитиотрофобласта, более характерным показателем служит β -ХГ. По данным тех же авторов, ЧПЛ определяется в 50—100% наблюдений, а ХГ — только в 10%. Результаты этого исследования, получающего все большее распространение, используют для дифференциальной диагностики ОПЛ.

Кроме того, исследования, проведенные в области патологии трофобласта, показали, что основной ассоциированный с беременностью протеин (pMBP) также является специфическим



Макро- (а) и микро- (б) строение ОПЛ

иммуногистохимическим маркером промежуточного трофобласта, который может способствовать осуществлению дифференциальной диагностики ОПЛ и других форм трофобластической болезни, поскольку бывает позитивным в 78% случаев [17].

По мнению многих авторов [3, 18], ОПЛ малочувствительна и практически резистентна к лекарственной противоопухолевой терапии. В связи с этим, по мнению специалистов, занимающихся лечением трофобластических опухолей, эти пациентки должны подвергаться оперативному вмешательству в объеме экстирпации матки уже на I этапе лечения.

Однако, если еще некоторое время назад установленный диагноз ОПЛ однозначно был связан с экстирпацией матки, выполнявшейся на I этапе лечения (при этом придатки могли быть сохранены, если макроскопически они выглядели нормально), в последнее время наблюдается тенденция к проведению органосохраняющих операций у этого контингента больных [19], при которых происходит только удаление опухолевого узла в матке. При этом для определения более точной локализации опухоли и ее размеров используют интраоперационную компьютерную томографию и гистероскопы высокого разрешения [20].

Т. Monclair и соавт. [21] считают, что наиболее эффективными схемами химиотерапии являются комбинации ЕМА/СО (этопозид, метотрексат, дактиномицин/циклофосфамид, онковин) и ЕМ/ЕР (этопозид, метотрексат/этопозид, цисплатин), но, к сожалению, полный лечебный эффект при использовании режима ЕМА/СО получен лишь в 28% случаев [22].

Режим ЕМА/СО должен использоваться в качестве 1-й линии ХТ, а режим ЕМА/ЕР необходимо применять только в случае резистентности опухоли к первому режиму, при ее резистентности к препаратам—производным платины следует вводить в комбинацию ХТ таксаны [23].

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за последние 10 лет наблюдалось 165 пациенток с различными формами трофобластической болезни, и только у одной из них имелась трофобластическая ОПЛ.

Больная М., 29 лет. После срочных родов в июле 2007 г. возникло нарушение менструального цикла по типу метроррагии, по поводу чего пациентка обратилась к гинекологу, где при ультразвуковом исследовании (УЗИ) малого таза выявлен полип эндометрия. Проведено раздельное диагностическое выскабливание (20.12.2009 г.). При гистологическом исследовании соскоба высказано предположение о наличии трофобластической опухоли. Направлена

в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. При поступлении — жалобы на кровянистые выделения из половых путей. Гинекологическое обследование: слизистая влагалища цианотичного цвета, матка немного увеличена.

Содержание β -субъединиц ХГ в сыворотке крови 15 мЕд/мл. При УЗИ малого таза данных о наличии трофобластической опухоли не выявлено, диагностирован хронический сальпингоофорит. Для уточнения диагноза выполнено иммуногистохимическое исследование соскоба с использованием панели антител к виментину, цитокератину АЕ/АЕ3, эпителиальному мембранному антигену, плацентарной щелочной фосфатазе, плацентарному лактогену, Ki-67%, ХГ. Обнаружена экспрессия опухолевыми клетками виментина, кадхерина, плацентарного лактогена, цитокератина АЕ/АЕ3, эпителиального мембранного антигена, Ki-67 — 60%, что с учетом выявленного морфоиммунофенотипа соответствует трофобластической ОПЛ. Экспрессия ЧПЛ в сыворотке крови от 10.02.2009 г. — 0,08 мг/л. При рентгенологическом исследовании грудной клетки метастатических изменений в легких не обнаружено. 27.02.2009 г. выполнена позитронно-эмиссионная томография — данных о наличии активной специфической ткани в организме не получено.

Клинически у больной наблюдалась типичная картина трофобластической ОПЛ. С учетом резистентности этой опухоли к ХТ проведена экстирпация матки без придатков. При гистологическом исследовании послеоперационного материала в толще миометрия выявлены скопления клеток промежуточного трофобласта, что подтверждает правильность установки клинического диагноза и выбора тактики лечения. В послеоперационном периоде ХТ не проводилась. При дальнейшем наблюдении больной, осуществлявшемся в течение 6 мес, данных, подтверждающих наличие рецидива и метастазирование заболевания, не зафиксировано.

Таким образом, ОПЛ — чрезвычайно редкое заболевание, характеризующееся высокой степенью злокачественности и агрессивностью, что требует на I этапе лечения проведения оперативного вмешательства с последующей противоопухолевой лекарственной терапией. Следует также отметить, что в отличие от других форм трофобластических опухолей ОПЛ может возникать через длительное время после предшествовавшей беременности, а в мониторинге диагностических мероприятий наблюдаются определенные особенности: прежде всего это невысокие показатели β -ХГ, положительные значения ЧПЛ и ассоциированного с беременностью протеина.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ajithkumar T.V., Abraham E.K., Rejnishkumar R., Minimole A.L. Placental site trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:484—8.
2. Deng S., Yang X.Y. Diagnosis and therapeutics of placental site trophoblastic tumor. *Zhongguo Yi Xue Yuan Xue Bao* 2002;24:418—21.
3. Kurman R.J., Scully R.E., Norris H.J. Trophoblastic pseudo tumor of the uterus. An exaggerated form of «Syncytial endometritis» simulating a malignant tumor. *Cancer* 1976;38:1214—26.
4. Twigg L.B., Okagaki T., Phillips G.L. et al. Trophoblastic pseudotumor, evidence of malignant disease potential. *Gynecol Oncol.* 1981;12:238—48.
5. Young R.H., Scully R.E., Mecluskay R.T. A distinctive glomerular lesion complication (PSTT), report or two cases. *Hum Pathol* 1985;16:35—42.
6. Hoekstra A.V., Keh P., Lurain J.R. Placental site trophoblastic tumor: a review of 7 cases and their implications for prognosis and treatment. *J Reprod Med* 2004;49:447—52.
7. Papadopoulos A.J., Foscett M., Seckl M.J. et al. Twenty five years clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002;47: 460—4.
8. Данилов Р.К., Боровая Т.Г. Общая и медицинская эмбриология. СПб.: СпецЛит, 2003.
9. Брусиловский А.И. Развитие, строение и функции плаценты человека. Лекция для студентов медицинских вузов и практических врачей. Симферополь: КМИ, 1986.
10. Begent R.H.J. Gestational trophoblastic tumors. In: *Oxford textbook of oncology*. Peckham M., Pinedo H., Veronesi U., eds. Vol 2. Oxford: University press, 1995. p. 1363—78.
11. Fukunaga M., Ushigome S. Malignant trophoblastic tumor. *Hum Pathol* 1993;24:1098—106.
12. Metindir J., Pak I., Ozdilekan C., Eren E. Chemoresistant placental site trophoblastic tumor with hilar lymph node metastasis : an unusual site of involvement. *Gynecol Oncol* 2005;96:552—5.
13. Guvendag E.S., Guven S., Esinler I. et al. Placental site trophoblastic tumor in a patient with brain and lung metastases. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:558.
14. Tanaka K., Kase H. Placental site trophoblastic tumor presenting as subaponeurotic metastasis. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(2):358—88.
15. Feltmate C.M., Genest D.R., Wise L., Bernstein M.R. Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol* 2001;82:415—9.
16. Brewer C.A., Adelson M.D., Elder R.C. Erythrocytosis associated with a PSTT. *Obstet Gynecol* 1992;79:846.
17. Rhoton-Vlasak A., Wagner J.M., Rutgers J.L. et al. Placental site trophoblastic tumor, HPL and pregnancy associated major basic protein as immunohistologic markers. *Hum Pathol* 1998;29:280—8.
18. Lathrop F.C., Lauchlan S., Ramakrishna N. et al. Clinical characteristics of placental site trophoblastic tumor (PSTT). *Gynecol Oncol* 1988;31:32—42.
19. Tsuji Y., Tsubamoto H., Hori M. et al. Case of placental site trophoblastic tumor treated with chemotherapy followed by open uterine tumor resection to preserve fertility. *Gynecol Oncol* 2002;87:303—7.
20. Bower M., Paradinas F.J., Fisher R.A. et al. Placental site trophoblastic tumor, molecular analysis and clinical experience. *Clin Cancer Res* 1996;2:897—902.
21. Monclair T., Abeler V.M., Kaern J. et al. STT in mother and child, first report of PSTT in infancy. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:187—91.
22. Swisher E., Drescher C.W. Metastatic placental site trophoblastic tumor, long term remission a patient treated with EMA/CO/chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1998;68:62—5.
23. Newslands E.S., Mulholland P.J., Holden L. et al. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients with metastatic PSTT. *J Clin Oncol* 2000;18:854—60.
24. Behtash N., Ghaemmaghami F., Hasanzadeh M. et al. Longterm remission of metastatic placental site trophoblastic tumor, case report and review of literature. *World J Surg Oncol In press*, 2004.