

Особенности клиники, диагностики и лечения эпителиоидной трофобластической опухоли

Д.А. Лисаев, Б.О. Толокнов, Е.Е. Махова, И.В. Маркина
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; кафедра онкологии ФПДО МГМСУ

Контакты: Дмитрий Андреевич Лисаев lisaev84@mail.ru

Эпителиоидная трофобластическая опухоль — чрезвычайно редкая форма трофобластической болезни, которая характеризуется высокой злокачественностью и рядом диагностических особенностей: длительный период времени от последней беременности и родов до начала заболевания, визуальная картина при гинекологическом обследовании, относительно низкий уровень β -хорионического гонадотропина и определение при иммуногистохимическом исследовании диффузной экспрессии клетками опухоли цитокератинов-7 (+++) и -18 (+++), p63 (ядерная ++), E-cadherin (+++), EGFR (+), CD-117(++), фокальной экспрессии этими клетками ХГ (++) и PLAP (+).

Ключевые слова: эпителиоидная трофобластическая опухоль, плоскоклеточный рак шейки матки, промежуточный трофобласт

Epithelioid trophoblastic tumor: Clinical presentation, diagnosis, and treatment

D.A. Lisayev, B.O. Toloknov, E.E. Makhova, 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

Epithelioid trophoblastic tumor (ETT) is a rare form of trophoblastic disease, which is characterized by high malignancy and a number of diagnostic features: a long interval between the last pregnancy and labor and the onset of the disease; a visual pattern at gynecological examination, relatively low β -chorionic gonadotropin (CG) levels, as well as the diffuse expression of cytokeratins-7 (+++) and -18 (+++), p63 (nuclear ++), E-cadherin (+++), EGFR (+), and CD-117(++) by tumor cells, as determined by immunohistochemical assay, and focal expression of CG (++) and PLAP (+) by these cells.

Key words: epithelioid trophoblastic tumor, squamous cell carcinoma of the cervix uteri, intermediate trophoblast

К редким трофобластическим опухолям относят трофобластическую опухоль плацентарного ложа (ОПЛ) и эпителиоидную трофобластическую опухоль (ЭТО), которые характеризуются высокой степенью злокачественности и имеют свои особенности диагностики и лечения.

По данным О. Fadare и соавт. [1], до сегодняшнего дня в мировой литературе описано всего около 90 наблюдений этой опухоли, что подтверждает ее чрезвычайную редкость.

Впервые ЭТО была описана в 1994 г. М.Т. Mazur и R.J. Kurman [2], когда при вскрытии трупа пациентки, получавшей длительную противоопухолевую терапию по поводу хориокарциномы и погибшей от прогрессирования заболевания, в ее легких были обнаружены метастазы необычного строения. Только через 4 года, в 1998 г. I.M. Shih и R.J. Kurman [3] после изучения клинико-патологических и иммуногистохимических особенностей этой опухоли дали более подробную ее характеристику.

По данным С. Ло и соавт. [4], ЭТО чаще встречается у женщин в репродуктивном периоде (средний возраст 15–48 лет) с нормально протекавшей беременностью и родами в анамнезе, хотя описаны также наблюдения о возникновении этого заболевания у пациенток, находящихся в периодах перименопаузы. Приблизительно в 14% случаев опухоль развивается после спонтанного аборта, в 18% — после пузырного заноса и в большинстве наблюдений — 68% — после нормально протекавшей беременности и родов. Средний временной интервал между предшествовавшей беременностью и началом заболевания достаточно длительный и составляет 6,2 года (от 1 года до 18 лет).

В 2005 г. в Йельском медицинском университете (США), госпитале Святого Рафаэля (США) и Миланском национальном институте опухолей (Италия) был проведен анализ данных 5 больных с ЭТО. Пациентки находились в активном репродуктивном периоде (средний возраст 38,4 года) и у всех,

кроме одной, были жалобы на кровянистые выделения из половых путей, которые появлялись в период от 3 до 18 лет после предшествовавшей беременности. Одна больная наблюдалась по поводу аменореи. Повышение уровня β -хорионического гонадотропина (β -ХГ) в сыворотке крови отмечено только в 4 наблюдениях. В 3 случаях опухоль локализовалась в эндоцервиксе и в 2 — в теле матки. Необходимо отметить, что иммуногистохимически во всех 5 наблюдениях клетки опухоли были фокально позитивны для человеческого плацентарного лактогена и β -ХГ. Также имело место окрашивание ядер опухолевых клеток на р63. Все пациентки подверглись экстирпации матки с последующим назначением различных режимов химиотерапии (ХТ). Трое из них прожили после лечения 3, 7 и 16 лет без рецидивов и метастазов. У 1 больной через 1 мес после лечения были обнаружены метастазы в легких, еще 1 пациентка, несмотря на проводимую терапию, погибла от прогрессирования заболевания через 8 мес после установки диагноза. Следует отметить, что необычная визуальная картина ЭТО схожа с картиной плоскоклеточного рака (см. рисунок, а), что часто ставит клиницистов в тупик, особенно когда опухоль локализуется в шейке матки (табл. 1) [1].

Наиболее распространенным симптомом эпителиоидной опухоли, так же как и при любой другой разновидности трофобластической болезни, является кровотечение из половых путей. При этом отмечается незначительное повышение уров-

ня β -ХГ в сыворотке крови. По данным К.Т. Куо и соавт. [5], важной особенностью этой опухоли является ее локализация, отличная от всех других трофобластических опухолей: наиболее часто опухолевый узел располагается в нижнем сегменте матки, в связи с чем врачи нередко принимают эту опухоль за плоскоклеточный рак шейки матки (РШМ). Описаны случаи появления опухолевых узлов, часто являвшихся метастазами, в широкой связке матки, фаллопиевых трубах, тонкой кишке и легких. При этом частота метастазирования достигала 25% [6].

Трофобластическая ОПЛ и ЭТО возникают преимущественно из промежуточного трофобласта, находящегося на стадии развития между примитивным цитотрофобластом и высокодифференцированным синцитиотрофобластом, который в зависимости от локализации в матке подразделяют на 3 типа: трофобласт плацентарного ложа, ворсинчатый и хорионический виды. Последний тип трофобласта встречается как в нормальном плацентарном ложе, так и в ОПЛ, а также в хориокарциноме матки и ЭТО. Необходимо отметить, что ЭТО имеет схожую микроскопическую картину с трофобластической ОПЛ, но существует ряд особенностей, делающих данную опухоль отличной от других форм трофобластической болезни. ЭТО, так же как и ОПЛ, присущ узловый характер роста. В процессе прогрессирования заболевания опухолевые клетки образуют скопления в виде шнуров или тяжей, но, несмотря на то, что основная мас-

Таблица 1. Клинико-патологические параметры ЭТО

Клинико-патологические параметры ЭТО	1	2	Пациентка, №		
	1	2	3	4	5
Возраст, годы	44	42	29	35	42
Симптомы при поступлении	Кровянистые выделения из половых путей	Менометроррагия	Не было	Менометроррагия	Аменорея
Послеоперационный диагноз	Плоскоклеточный рак	Высокодифференцированная трофобластическая опухоль	Трофобластическая ОПЛ	Трофобластическая ОПЛ	Мезотелиома
Год установки диагноза	1987	1997	1991	2000	2004
Размер опухоли в матке, см	4	2,5	2,4	4	3
Анатомическая локализация	Эндоцервикс	Эндоцервикс и нижний сегмент тела матки	Тело матки	Тело матки	Эндоцервикс и шейка матки
Ki-67, %	10	30	86	50	Не выявлен
Выживаемость	Безрецидивное течение — 16 лет	Безрецидивное течение — 7 лет	Умерла через 7 мес после лечения	Безрецидивное течение — 3,25 года	Обнаружены метастазы в легких через 1 мес после лечения

са опухоли представлена эпителиоидными клетками, часто встречаются клетки промежуточного трофобласта хорионического типа, при этом кровеносные сосуды, в отличие от таковых при ОПЛ, не поражаются. Цитоплазма опухолевых клеток преимущественно эозинофильная или прозрачная. Одной из основных морфологических особенностей ЭТО является наличие в структуре опухоли очагов некроза и гиалиноподобного матрикса, напоминающего кератин, который определяется обычно при плоскоклеточном РШМ (см. рисунок, б, в). Существование этих особенностей осложняет постановку правильного диагноза и требует высокой квалификации патоморфолога [7].

Алгоритм диагностики этой редкой формы ТО включает биохимический анализ крови, анализ на определение в сыворотке крови уровня β -ХГ, выполнение ультразвукового и гистологического исследований, компьютерной томографии. При этом особенно важным является иммуногистохимическое исследование, поскольку иммуногистохимическая картина ЭТО отличается от картины хориокарциномы матки, но похожа на таковую при ОПЛ. Имеется в виду позитивное окрашивание клеток эпителиоидной опухоли для ингибина- α и цитокератина-18. Кроме того, ЭТО экспрессирует Е-кадгерин, человеческий плацентарный лактоген, ХГ, PLAP и Mel-CAM [3].

Наиболее распространенным симптомом эпителиоидной опухоли, так же как и при любой другой разновидности трофобластической болезни, является кровотечение из половых путей. При этом отмечается незначительное повышение уровня β -ХГ в сыворотке крови. По данным К.Т. Куо и соавт. [5], важной особенностью этой опухоли является ее локализация, отличная от всех других трофобластических опухолей: наиболее часто опухолевый узел располагается в нижнем сегменте матки, в связи с чем врачи нередко принимают эту опухоль за плоскоклеточный рак шейки матки (РШМ). Описаны случаи появления опухолевых узлов, часто являвшихся метастазами, в широкой связке матки, фаллопиевых трубах, тонкой кишке и легких. При этом частота метастазирования достигала 25% [6].

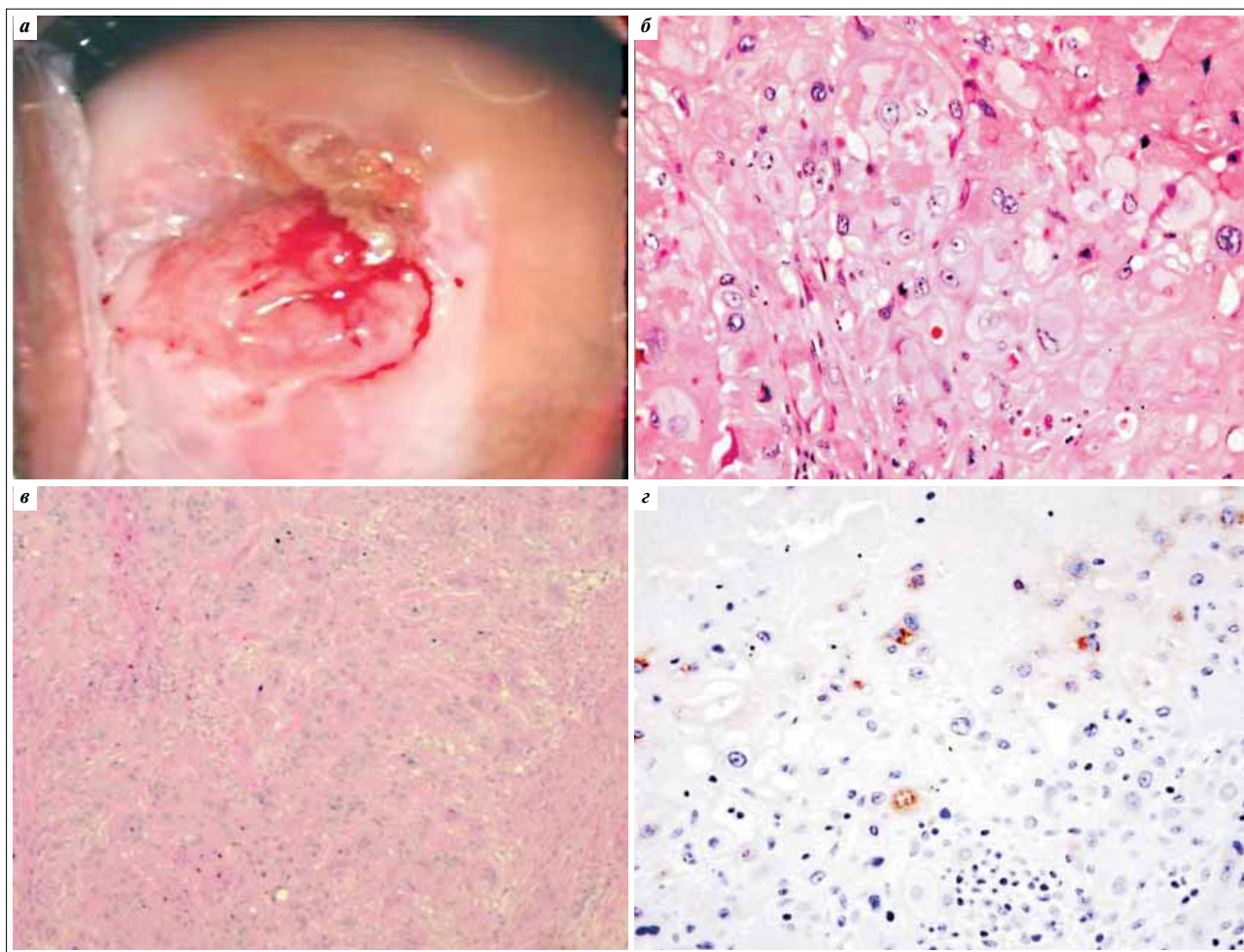
Трофобластическая ОПЛ и ЭТО возникают преимущественно из промежуточного трофобласта, находящегося на стадии развития между примитивным цитотрофобластом и высокодифференцированным синцитиотрофобластом, который в зависимости от локализации в матке подразделяют на 3 типа: трофобласт плацентарного ложа, ворсинчатый и хорионический виды. Последний тип трофобласта встречается как в нормальном плацентарном ложе, так и в ОПЛ, а также в хориокарциноме

матки и ЭТО. Необходимо отметить, что ЭТО имеет схожую микроскопическую картину с трофобластической ОПЛ, но существует ряд особенностей, делающих данную опухоль отличной от других форм трофобластической болезни. ЭТО, так же как и ОПЛ, присущ узловой характер роста. В процессе прогрессирования заболевания опухолевые клетки образуют скопления в виде шнуров или тяжей, но, несмотря на то, что основная масса опухоли представлена эпителиоидными клетками, часто встречаются клетки промежуточного трофобласта хорионического типа, при этом кровеносные сосуды, в отличие от таковых при ОПЛ, не поражаются. Цитоплазма опухолевых клеток преимущественно эозинофильная или прозрачная. Одной из основных морфологических особенностей ЭТО является наличие в структуре опухоли очагов некроза и гиалиноподобного матрикса, напоминающего кератин, который определяется обычно при плоскоклеточном РШМ (см. рисунок, б, в). Существование этих особенностей осложняет постановку правильного диагноза и требует высокой квалификации патоморфолога [7].

Алгоритм диагностики этой редкой формы ТО включает биохимический анализ крови, анализ на определение в сыворотке крови уровня β -ХГ, выполнение ультразвукового и гистологического исследований, компьютерной томографии. При этом особенно важным является иммуногистохимическое исследование, поскольку иммуногистохимическая картина ЭТО отличается от картины хориокарциномы матки, но похожа на таковую при ОПЛ. Имеется в виду позитивное окрашивание клеток эпителиоидной опухоли для ингибина- α и цитокератина-18. Кроме того, ЭТО экспрессирует Е-кадгерин, человеческий плацентарный лактоген, ХГ, PLAP и Mel-CAM [3].

В связи с тем что ЭТО является чрезвычайно редкой разновидностью трофобластической болезни, довольно сложно точно описать ее биологическое поведение. Тем не менее на основании результатов исследования, проведенного I.M. Shih и R.J. Kurman [3], можно заключить, что метастатический потенциал этой опухоли приближается к таковому при трофобластической ОПЛ. При этом следует отметить, что ЭТО, так же как и ОПЛ, малочувствительна к воздействию ХТ, в связи с чем хирургический метод лечения занимает важное место в комплексе лечебных мероприятий данной патологии [7].

Таким образом, основными особенностями ЭТО являются относительно невысокие уровни β -ХГ, диффузная экспрессия клетками опухоли цитокератинов-7 и -18, p63, hPL, ингибина- α (см. рисунок, г), Mel-CAM, CD-117, фокальная экспрессия этими клетками ХГ и PLAP (табл. 2) [1].



Визуальная картина ЭТО: а — разрушенная опухолью шейка матки; б — островки клеток промежуточного трофобласта в опухоли окружены очагами фибриноидного некроза; в — окраска гематоксилин-эозином, х250. Микроскопически опухоль напоминает плоскоклеточный РШМ; г — ИГХ-исследование, экспрессия ингибина-а в клетках опухоли

Таблица 2. Дифференциальная диагностика трофобластических опухолей с помощью ИГХ-исследования

Показатель	ЭТО	Опухоль		
		Трофобластическая ОПЛ	Хориокарцинома	Плоскоклеточный РШМ
p63	+	—	+/-	+
Цитокератин-18	+	+	+	—
Ингибин-а	+	+	+/-	—
hPL	+/-	+	+/-	—
Mel-CAM	+/-	+	+	—
βhCG	+/-	+/-	+	—

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина за последние 10 лет наблюдались только 3 пациентки с диагнозом ЭТО, который был поставлен на основании гистологического и последующего иммуногистохимического исследований.

В качестве примера приводим одну из историй болезни.

Пациентка И., 31 год, обратилась в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в сентябре 2004 г. по поводу перенесенного пузырного заноса.

Из анамнеза: пузырный занос — 12.09.2004 г. (гистологически верифицирован). Менструальный цикл восстановлен. 15.06.2006 г. пациентка родила здоровую девочку (беременность и роды протекали без пато-

логии). Менструальный цикл восстановился через 6 мес. В начале 2008 г. (через 2 года после родов) появились жалобы на одышку в покое, кровохарканье. При обследовании в РОНЦ им. Н.Н. Блохина патологии в органах малого таза не обнаружено, содержание β -ХГ — 477,3 мМЕ/мл. По данным рентгенологического исследования и компьютерной томографии грудной клетки, выявлено образование в нижней доле левого легкого размерами 1,2 × 2 см — единственное проявление заболевания. Проводилась дифференциальная диагностика между трофобластической болезнью и периферическим раком легкого. С диагностической и лечебной целью 23.04.2008 г. больной проведена торакоскопическая резекция нижней доли левого легкого. Гистологическое заключение: метастаз хориокарциномы в легкое. Последующее иммуногистохимическое исследование с использованием антител к цитокератинам-7, -18, -20, СКНМВ, р63, ХГ, PLAP, Е-кадгерину, рецептору эпидермального фактора роста (EGFR), CD-117 показало, что морфологическое строение новообразования соответствует ЭТО. Уровень β -ХГ через 2 нед после операции составил 3,21 мМЕ/л. Менструальный цикл восстановился.

Проведено 3 курса ХТ по схеме метотрексат + лейковорин. В настоящее время пациентка находится под наблюдением поликлиники РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Данных, подтверждающих наличие рецидива заболевания, нет.

Таким образом, ЭТО имеет ряд диагностических особенностей: длительный период времени, прошедшего от последней беременности и родов до начала заболевания; выявляемая при гинекологическом обследовании визуальная картина, схожая с таковой при плоскоклеточном РШМ; относительно низкий уровень β -ХГ и определение при иммуногистохимическом исследовании диффузной экспрессии клетками опухоли цитокератинов-7 (+++) и -18 (+++), р63 (ядерная ++), Е-кадгерина (+++), EGFR (+), CD-117(++), фокальной экспрессии этими клетками ХГ (++) и PLAP (+).

В лечении ЭТО характерной чертой является наличие широких показаний к оперативному вмешательству, что связано с малой чувствительностью опухоли к ХТ.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Fadare O., Parkash V., Carcangiu M.L., Hui P. Epithelioid trophoblastic tumor: clinicopathological features with an emphasis on uterine cervical involvement. *Mod Pathol* 2006;19:75–82.
2. Mazur M., Kurman R.J. Diagnosis of endometrial biopsies and curettings: a practical approach. 2nd ed. NY: Springer, 2004.
3. Shih I.M., Kurman R.J. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1393–403.
4. Lo C., Low I., Tan A.L., Baranyai J. Epithelioid trophoblastic tumor: a case report. *Int J Gynecol Can* 2006;16:1473–6.
5. Kuo K.T., Chen M.J., Lin M.C. Epithelioid trophoblastic tumor of the broad ligament: a case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2004;28:405–9.
6. Hamazaki S., Nakamoto S., Okino T. et al. Epithelioid trophoblastic tumor: morphological and immunohistochemical study of three lung lesions. *Hum Pathol* 1999;30:1321–7.
7. Allison K.H., Love J.E., Garcia R.L. Epithelioid trophoblastic tumor. Review of a rare neoplasm of the chorionic-type intermediate trophoblast. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1875–7.
8. Meydanli M.M., Kucukali T., Usbutun A. et al. Epithelioid trophoblastic tumor of the endocervix: a case report. *Gynecol Oncol* 2002;87:219–24.
9. Oldt R.J., Kurman R.J., Shih I.M. Molecular genetic analysis of placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors confirms their trophoblastic origin. *Am J Pathol* 2002;161:1033–7.
10. Narita F., Takeuchi K., Hamana S. et al. Epithelioid trophoblastic tumor (ETT) initially interpreted as cervical cancer. *Int J Gynecol Can* 2003;13:551–4.
11. Mao T., Seidman J.D., Kurman R.J., Shih I. Cyclin E and p16 immunoreactivity in epithelioid trophoblastic tumor — an aid in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1105–10.
12. Knox S., Brooks S.E., Wong-You-Cheong J. et al. Choriocarcinoma and epithelial trophoblastic tumor: successful treatment of relapse with a hysterectomy and high-dose chemotherapy with peripheral stem cell support: a case report. *Gynecol Oncol* 2002;85:204–8.