

Эпителиоидная трофобластическая опухоль матки: возможности современной диагностики, определяющей эффективную стратегию лечения (клиническое наблюдение)

С.Н. Мамедли, М.А. Чекалова, Л.А. Мещерякова, А.Ф. Масленников,
Н.А. Мещерякова, А.И. Карселадзе, В.В. Кузнецов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Сюзан Нариман кызы Мамедли msyusan@mail.ru

Понятие «трофобластическая болезнь» обобщает несколько связанных между собой патологических состояний трофобласта и включает доброкачественные и злокачественные формы. Эпителиоидная трофобластическая опухоль является одной из редких форм злокачественных трофобластических опухолей. Новообразование развивается из клеток промежуточного трофобласта, характеризуется отсутствием ворсин, скоплением атипичных моноклеарных трофобластических клеток и элементов синцитиотрофобласта, внешним видом схожих с эпителиальными клетками. К особенностям эпителиоидной трофобластической опухоли можно отнести обнаружение экстрагенитальных опухолевых очагов при отсутствии какой-либо патологии в матке. Обязательным этапом обследования является ультразвуковая диагностика органов малого таза. Ультразвуковое исследование и доплерография отличаются информативностью, надежностью, простотой использования, отсутствием инвазивности и широкими возможностями неоднократного применения для динамического наблюдения за течением заболевания в процессе противоопухолевой терапии и при дальнейшем наблюдении за больной. Однако комплексная диагностика позволяет своевременно заподозрить редкий морфологический вариант злокачественной трофобластической опухоли и принять правильное решение о тактике лечения, что является залогом благоприятного исхода болезни с сохранением у пациентки репродуктивной функции.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, трофобластическая болезнь, эпителиоидная трофобластическая опухоль

Для цитирования: Мамедли С.Н., Чекалова М.А., Мещерякова Л.А. и др. Эпителиоидная трофобластическая опухоль матки: возможности современной диагностики, определяющей эффективную стратегию лечения (клиническое наблюдение). Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(3):64–8.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-3-64-68

Epithelioid trophoblastic tumor of the uterus: currently available diagnostic methods, determining an effective treatment strategy (case report)

S.N. Mamedli, M.A. Chekalova, L.A. Meshcheryakova, A.F. Maslennikov, N.A. Meshcheryakova, A.I. Karseladze, V.V. Kuznetsov
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Gestational trophoblastic disease is a group of pathological conditions of the trophoblast, which includes both benign and malignant forms. Epithelioid trophoblastic tumor is one of the rare malignant trophoblastic tumors. The tumor develops from intermediate trophoblastic cells and is characterized by the absence of villi and presence of clusters of atypical mononuclear trophoblastic cells and elements of syncytiotrophoblast, similar to epithelial cells in their appearance. Patients with epithelioid trophoblastic tumors usually have extra-genital tumor foci with no pathology detected in the uterus. Pelvic ultrasound is an essential stage of such patients' examination. Conventional ultrasound and Doppler ultrasonography are informative, reliable, easy to use, and non-invasive diagnostic procedures that provide wide opportunities of dynamic evaluation of the disease during the course of anticancer therapy and subsequent follow up. Comprehensive diagnostics enables timely detection of a rare morphological variant of a malignant trophoblastic tumor and ensures right decision on the treatment strategy, which is the key to a favorable outcome with preserved reproductive function.

Key words: ultrasound diagnosis, trophoblastic disease, epithelioid trophoblastic tumor

For citation: Mamedli S.N., Chekalova M.A., Meshcheryakova L.A. et al. Epithelioid trophoblastic tumor of the uterus: currently available diagnostic methods, determining an effective treatment strategy (case report). Opuhohi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(3):64–8.

Эпителиоидная трофобластическая опухоль (ЭТО) относится к очень редким трофобластическим опухолям (ТО). Впервые в литературе ЭТО была описана врачами I.M. Shih и R.J. Kurman в 1998 г. и признана характерным и редким подтипом трофобластической болезни.

В большинстве наблюдений ЭТО диагностируется у женщин репродуктивного возраста, но может встречаться и в постменопаузе. Средний латентный период между предшествующей беременностью и первоначальной диагностикой ЭТО составляет 6,2 года (от 1 до 18 лет).

Эпителиоидная трофобластическая опухоль развивается из клеток промежуточного трофобласта, характеризуется отсутствием ворсин, скоплением атипичных моноклеарных трофобластических клеток и элементов синцитиотрофобласта, внешним видом схожих с эпителиальными клетками. «Острова» трофобластических клеток окружены обширными полями некроза и связаны между собой структурами, подобными гиалину, что создает «географическую» картину.

Мономорфная структура роста напоминает опухоль плацентарного ложа, но с меньшим размером клеток и меньшим ядерным плеоморфизмом. Для ЭТО характерна узловатая форма роста. Средний митотический индекс — 2 митоза на 10 полей зрения. Индекс Ki-67 составляет 10–25 % [1].

При иммуногистохимическом исследовании ЭТО положительна к α -ингибину, цитокератину, эпидермальному фактору роста и лишь центральная часть опухоли положительна к плацентарному лактогену и хорионическому гонадотропину (ХГЧ) [2].

Уровень β -ХГЧ при ЭТО в сыворотке крови обычно повышен в нижнем диапазоне (<2500 мМЕ/мл) в отличие от наиболее часто встречающегося морфологического варианта ТО — хориокарциномы [3].

Часто опухоль локализуется в дне матки, истмусе или слизистой цервикального канала.

Как утверждают Y. Zhu и соавт. (2014), примерно 50 % ЭТО развиваются после предыдущей беременности в шейке матки или нижнем сегменте тела матки [4].

К особенностям ЭТО можно отнести обнаружение экстрагенитальных опухолевых очагов при отсутствии какой-либо патологии в матке (возможны метастазы в головном мозге, легких, клетчатке малого таза).

По клиническому течению ЭТО схожа с опухолью плацентарного ложа; характеризуется быстрым метастазированием и умеренной чувствительностью к химиотерапии.

С 2003 г. ЭТО включена в классификацию ТО Всемирной организации здравоохранения.

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) накоплен опыт диагностики и лечения ЭТО. За период с 1996 по 2018 г. диагноз ЭТО установлен у 18 (3,5 %)

из 512 пациенток с различными формами злокачественной ТО, подвергшихся лечению в нашей клинике. Морфологическое подтверждение у всех больных получено в результате различных инвазивных вмешательств: гистеротомии, гистерэктомии, выскабливания стенок полости матки, удаления экстрагенитальных опухолей.

Каждое из 18 клинических наблюдений имело свои особенности, и их изучение важно для обобщения сведений об ЭТО.

Клиническое наблюдение

Пациентка С., 1979 г.р., находилась на стационарном лечении в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в отделении гинекологии с диагнозом «ТО матки ППВ стадии, состояние после химиотерапии в 2010–2014 гг.; рецидив опухоли матки».

Из anamnesis morbi: в 2009 г. на сроке 8 нед выполнено раздельное диагностическое выскабливание полости матки по поводу неразвивающейся беременности. Данная беременность первая. При морфологическом исследовании установлен диагноз пузырного заноса. При дальнейшем динамическом контроле отмечалось плато ХГЧ >2000 мМЕ/мл, что расценено как персистирующая ТО. При этом по данным рентгенологического обследования легких, ультразвукового исследования (УЗИ) по месту жительства признаков развития трофобластической болезни не выявляли. В клинике по месту жительства проведено 3 курса химиотерапии в режиме метотрексат/лейковорин (Mtx/FA) с необоснованным увеличением интервалов между курсами, в результате вновь установлено плато уровня ХГЧ. Пациентка направлена в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для дальнейшего обследования и определения тактики лечения.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по результатам УЗИ обнаружено, что тело матки не увеличено, в миометрии по передней стенке определяются солидные узловатые образования неоднородной изо-гипоэхогенной структуры, преимущественно аваскулярные, по периферии при цветовом доплеровском картировании (ЦДК) определяются единичные участки кровотока размерами 1,5 × 1,3 × 1,9 см. Уровень ХГЧ — 1242 мМЕ/мл. В легких — без очаговых изменений.

Рекомендовано продолжить химиотерапию Mtx/FA со строгим соблюдением режима. В результате проведенных дополнительно 8 курсов химиотерапии достигнута полная ремиссия.

В 2012 г. — срочные роды здоровым ребенком.

Спустя 2 года (2014 г.) в связи с нарушением менструального цикла определен уровень ХГЧ, который составил 350 000 мМЕ/мл.

По данным УЗИ тело матки увеличено до размера 7 нед беременности. В миометрии по передней стенке справа ближе к дну определяется образование повышенной эхогенности размером 3,7 × 3,4 × 3,6 см неоднородной структуры за счет мелких гипоэхогенных включений.

По периферии образования определяется зона пониженной экзогенности, в которой в режиме ЦДК регистрируется интенсивный кровоток.

По результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости в С4 правого легкого субплеврально обнаружена группа милиарных очагов, с С9 — очаговая милиарная тень 7 мм в диаметре. Магнитно-резонансная томография головного мозга — без патологических изменений.

Установлен диагноз ТО матки ПИВ стадии с множественными метастазами в легких. Рекомендована и проведена комбинированная химиотерапия в режиме ЕМАСО, 11 курсов. Достигнута полная ремиссия. Лечение окончено в 2016 г. В дальнейшем осуществлялся динамический контроль сывороточного уровня ХГЧ.

В ноябре 2016 г. обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в связи с повышением уровня ХГЧ до 100 мМЕ/мл.

Пациентка обследована онкогинекологом: наружные половые органы сформированы правильно. Слизистая оболочка влагалища чистая. Шейка матки цилиндрической формы, эрозирована. Тело матки не увеличено. Придатки матки не пальпируются. Своды глубокие. Параметрии свободные. В малом тазу без дополнительных объемных образований. Выделения светлые, слизистые.

При УЗИ от 2016 г. признаков ТО не выявлено, сосудистый рисунок матки не деформирован.

При КТ органов грудной полости очаговых изменений не выявлено.

Следующим этапом обследования пациентке выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ. По результатам исследования в проекции передней стенки матки обнаружен участок повышенного накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы до $\text{SUV } 3,77$ в гиподенсном узловом образовании серозной оболочки передней стенки верхней трети тела матки диаметром до 0,5 см (рис. 1, 2).

При повторном УЗИ через 1 нед после позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, в области дна матки по передней стенке слева определялся участок патологической васкуляризации, не дифференцируемый при серошкальном исследовании, диаметром 0,9 см. Заключение: ультразвуковая (УЗ) картина соответствует ТО (рис. 3).

Результаты дополнительного обследования: ХГЧ 187,3 мМЕ/мл. Общий анализ крови: эритроциты $4,12 \times 10^6/\text{мм}^3$, гемоглобин 12,5 г/дл, лейкоциты $4,7 \times 10^3/\text{мм}^3$, тромбоциты $176 \times 10^3/\text{л}$, нейтрофилы $3,31 \times 10^3/\text{мм}^3$. Биохимический анализ крови: глюкоза 2,9 ммоль/л, альбумин 42,1 г/л, креатинин 60 мкмоль/л, общий белок 70,1 г/л, аланинаминотрансфераза 11,1 ед/л.

Цитологическое заключение:

- эктоцервикс: в полученном материале эпителий слизистой оболочки плоский в пределах нормы, выраженная лейкоцитарная инфильтрация;



Рис. 1. Изображение, полученное при позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в аксиальной проекции. Стрелкой указан участок повышенного накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы

Fig. 1. Axial positron emission tomography-computed tomography scan. The area of increased ^{18}F -fluorodeoxyglucose accumulation is shown by arrow



Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография, изображение, построенное по методу проекций максимальной интенсивности, фронтальная проекция

Fig. 2. Positron emission tomography, maximum intensity projection, frontal view

- эндоцервикс: в полученном материале эпителий слизистой оболочки плоский в пределах нормы, умеренная пролиферация цилиндрического эпителия, лейкоцитарная инфильтрация.

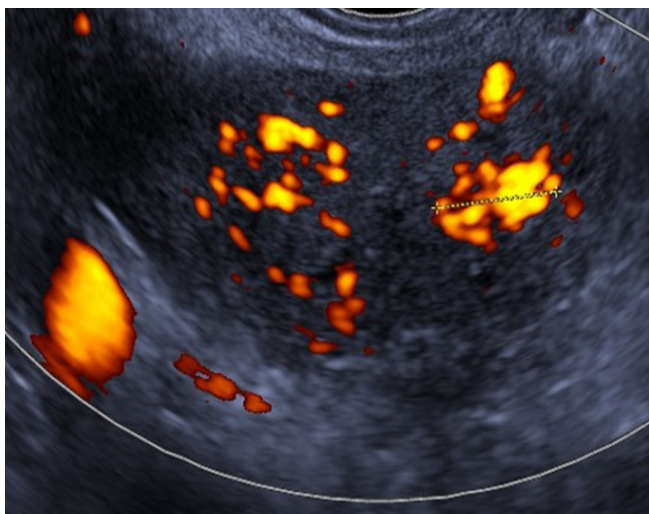


Рис. 3. Эхограмма матки, выполненная в поперечной плоскости. В-режим + энергетическая доплерография. Участок патологической васкуляризации

Fig. 3. Ultrasound image of the uterus, transverse plane. B-mode and power Doppler ultrasonography. Area of pathologic vascularization

Учитывая анамнестические данные, особенности клинического течения, наличие единственной локализации рецидивной опухоли, желание пациентки сохранить детородную функцию, принято решение о хирургическом лечении в объеме гистеротомии с удалением резистентной опухоли. В декабре 2016 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина больной выполнена органосохраняющая операция, иссечена резистентная опухоль матки диаметром до 1,5 см в пределах здоровых тканей.

В послеоперационном периоде спустя 2 нед уровень ХГЧ нормализовался.

Гистологическое заключение: кусочки миометрия, по краю которых определяются комплексы гиперхромных опухолевых клеток с очагами некроза. Морфологическое строение не противоречит строению ЭТО. С учетом данных иммуногистохимического исследования больше оснований расценивать новообразование как ЭТО.

Заключение УЗИ органов малого таза после гистеротомии, удаления трофобластической рецидивной опухоли тела матки: тело матки не увеличено, контуры ровные, по задней стенке матки определяемый ранее миоматозный узел — без динамики, эндометрий не дифференцируется. Шейка матки не гипертрофирована, эндоцервикс не утолщен, без дополнительных объемных образований. Яичники не визуализируются. Свободная жидкость и дополнительные объемные образования в области малого таза не определяются.

Таким образом, данное клиническое наблюдение демонстрирует особенности клинического течения

редкой ТО, возможности своевременной диагностики как первичного очага, так и рецидивной опухоли. Эффективность представленных методов диагностики доказана в результате хирургического лечения рецидивной опухоли матки.

В доступных источниках литературы сведения о возможности УЗ-томографии при ЭТО ограничены.

Ультразвуковая картина при ЭТО характеризуется преимущественно наличием солитарного узла округлой формы с четкими контурами, который локализуется в области дна матки, перешейке или цервикальном канале [5].

Y. Zhu и соавт. (2014) в своем обзоре описывают доплеровский сигнал вокруг опухоли, а не в структуре ЭТО, что авторы не встречали при хориокарциноме и инвазивном пузырном заносе [4].

S.D. Allen и соавт. (2006) описывают ЭТО при УЗИ как хорошо ограниченную опухоль, окруженную гипоехогенным ободком. Характеризуют опухоль экспансивный рост и инвазия в шейку матки или миометрий [2].

Сравнивая результаты УЗИ пациенток с ЭТО с результатами УЗИ пациенток с ТО плацентарного ложа, инвазивным пузырным заносом и трофобластической хориокарциномой, J. Qin и соавт. (2014) не нашли различий в максимальном диаметре или гемодинамике изменений в матке [6]. Однако они идентифицировали хорошо визуализируемую границу с гипоехогенным ободком во всех случаях ЭТО ($n = 12$), в то время как при ТО плацентарного ложа она была отмечена лишь в 1 случае из 21, а при инвазивном пузырном заносе и трофобластической хориокарциноме — в 1 случае из 16. Кроме того, они идентифицировали периферическую васкуляризацию при ЦДК у пациенток с ЭТО. Эта УЗ-картина, по их данным, обусловлена экспансивным ростом и сосудистой морфологией, которую можно наблюдать при ЭТО.

В представленном наблюдении при УЗИ в режиме ЦДК определяется участок патологической васкуляризации, не дифференцируемый при серошкальном исследовании.

Очевидно, что комплексная диагностика позволяет своевременно заподозрить редкий морфологический вариант злокачественной ТО и принять правильное решение о тактике лечения, что является залогом благоприятного исхода болезни с сохранением у пациентки репродуктивной функции. Дальнейшее обследование и лечение таких больных должно осуществляться в специализированной клинике, имеющей положительный опыт лечения больных злокачественными ТО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.
2. Allen S. D., Lim A. K., Seckl M. J. et al. Radiology of gestational trophoblastic neoplasia. *Clin Radiol* 2006;61:301–13.
3. Shih I. M., Kumaran R. J. The pathology of intermediate trophoblastic tumours and tumour like lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:31–47.
4. Zhu Y., Zhang G. N., Zhang R. B. Sonographic image of cervix epithelioid trophoblastic tumor coexisting with mucinous adenocarcinoma in a postmenopausal woman: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96 (38):e7731. DOI: 10.1097/MD.0000000000007731.
5. Чекалова М.А., Мещерякова Л.А. Эпителиоидная трофобластическая опухоль — редкая опухоль человека, ассоциированная с беременностью. *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 2006;(6):18–27. [Chekalova M. A., Meshcheryakova L. A. Epithelioid trophoblastic tumor: a rare human pregnancy-associated tumor. *Ultrasound and Functional Diagnostics* 2006;(6):18–27. (In Russ.)].
6. Qin J., Ying W., Cheng X. et al. A well-circumscribed border with peripheral Doppler signal in sonographic image distinguishes epithelioid trophoblastic tumor from other gestational trophoblastic neoplasms. *PLoS One* 2014;9 (11):e112618. DOI: 10.1371/journal.pone.0112618.

Вклад авторов

С. Н. Мамедли: разработка дизайна работы, написание текста рукописи;

М. А. Чекалова, Л. А. Мещерякова: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование рукописи;

Н. А. Мещерякова, А. Ф. Масленников, А. И. Карселадзе: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

В. В. Кузнецов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

S. N. Mamedli: developing the work design, article writing;

M. A. Chekalova, L. A. Meshcheryakova: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing;

N. A. Meshcheryakova, A. F. Maslennikov, A. I. Karseladze: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

V. V. Kuznetsov: reviewing of publications of the article's theme.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.