

Н.П. Цип

Пузырный занос и трофобластические опухоли. Стандарты и инновации диагностики и лечения

Национальный институт рака, г. Киев, Украина

Злокачественные трофобластические опухоли — это гормонопродуцирующие и гормональнозависимые аллотрансплантаты, инициированные, в большинстве случаев, пузырным заносом. Отсутствие методических принципов мониторинга женщин после эвакуации пузырного заноса зачастую приводит к позднему выявлению заболевания, неадекватной химиотерапии, проводимой в клиниках, не имеющих опыта лечения, с последующим развитием резистентных опухолей и ухудшением прогноза.

Для улучшения качества оказания медицинской помощи этой категории больных в 2011 г. Европейское общество лечения трофобластической болезни (ЕОТТД) выступило с инициативой создания единого европейского «Протокола диагностики и лечения трофобластической болезни беременности (пузырного заноса и злокачественных трофобластических опухолей)».

В работе проанализировано состояние проблемы в настоящее время.

Ключевые слова: пузырный занос, злокачественные трофобластические опухоли

Трофобластическая болезнь беременности (ТББ) — это сборное понятие, включающее группу доброкачественных и злокачественных новообразований трофобласта. Заболевание относится к редким (1–2,5% среди злокачественных новообразований женских половых органов) и развивается преимущественно в детородном возрасте [11].

Наиболее часто встречаемые в клинической практике трофобластические опухоли — полный и частичный пузырный занос (ПЗ) [6,8,17,18]. В современных классификациях эти патологические процессы отнесены к доброкачественным [6].

Вместе с тем, Европейское общество лечения трофобластической болезни (ЕОТТД) и Международное общество по изучению трофобластической болезни (ISSTD) предложили относить полный и частичный ПЗ к предраковым состояниям и регистрировать как стадию 0 злокачественных трофобластических опухолей [9,10,20]. В последнем руководстве ESMO 2013 года [17] по диагностике, лечению и наблюдению

больных с ТББ полный и частичный ПЗ уже отнесены к предраковым состояниям.

Причина повышенного внимания онкологов к ПЗ обусловлена тем, что последний может инициировать все известные в настоящее время злокачественные трофобластические опухоли (ЗТО): хориокарциному (ХК), связанную с беременностью, опухоль плацентарного площадки и эпителиоидную трофобластическую опухоль [1,2,5-7].

Эпидемиология

ПЗ носит спорадический характер, однако описаны случаи рецидивирующего семейного полного ПЗ, ассоциированные с ранее неизвестным видом миссенс-мутаций генов *NLRP7*, реге *KHDC3L* [17].

Заболеваемость частичным ПЗ составляет 3 на 1000 беременностей, полным ПЗ — 1-3 случая на 1000 беременностей [16].

К доказанным этиологическим факторам развития ПЗ относят:

- возраст матери (риск развития заболевания более высок у женщин младше 16 лет и старше 45 лет) [16];

- пузырный занос в анамнезе (после одного полного или частичного ПЗ риск повторной пузырной беременности составляет 1%; после двух ПЗ — 15–20% и не снижается при смене партнера) [17].

Риск развития ПЗ также выше у женщин с более поздним наступлением менархе (после 12 лет) и использованием контрацептивов в анамнезе [17].

Патогенез

Известны три патогенетических пути развития полного ПЗ: андрогенный (моноспермический, биспермический); биродительский (у матери не происходит нормализации статуса метилирования импринтированных генов); мозаичный (сочетание андрогенной и биродительской клеточной линий) [2,17].

Частичный ПЗ — результат полиспермии (оплодотворения нормальной яйцеклетки двумя сперматозоидами).

Диагностика

Ультразвуковое исследование (УЗИ) вытеснило другие лучевые методы диагностики ПЗ. Рутинное, плановое сонографическое обследование беременных в ранние сроки, проводимое акушерами-гинекологами, позволяет диагностировать ПЗ в 40,0–60,0 % случаев и своевременно спланировать лечение и дальнейшее наблюдение больных [16].

Однако, не следует и переоценивать значимость УЗИ в диагностике данной патологии, так как у части женщин после медицинских или самопроизвольных абортот ЗТО, инициированные **нераспознанным ПЗ**, диагностируются слишком поздно.

Причина таких ошибок в том, что информативность традиционного морфологического исследования ПЗ в сроки до 8 нед. беременности существенно ниже. В некоторых случаях для дифференциальной диагностики клинически более благоприятного частичного ПЗ необходимо использование дополнительных методов исследования, таких как определение P57kip2 (продукта CDKN1C), *in situ* гибридизации или проточной цитометрии [16].

В последние годы некоторые исследователи пытаются повысить качество диагностики и прогнозирование течения опухолевого процесса путем использования современных достижений немедицинских дисциплин, в частности, возможностей фрактальной геометрии. Полученные в Национальном институте рака результаты исследования максимальной фрактальной размерности эпителиальных клеток ворсин хориона при ХК свидетельствуют о целесообразности использования этого метода в ранней диагностике и прогнозировании агрессивности течения ПЗ [5]. Особенный интерес представляет использование возможностей данного метода при метастатическом ПЗ, в частности у больных с очаговым поражением легких.

Сложности морфологической диагностики ПЗ в ранние сроки, отсутствие морфологического исследования материала, полученного при выскабливании замерших беременностей, диктуют необходимость тщательного контроля уровня хорионического гонадотропина (ХГ) после завершения любой беременности [17].

Лечение пузырного заноса — хирургическое и предусматривает удаление опухолевых масс из полости матки путем вакуум-аспирации [доказательный уровень IV, A] с последующим кюретажем стенок матки под контролем УЗИ. Спонтанное выделение (экспульсия) ПЗ возможно до 16 нед. и иногда наблюдается после 28 нед. беременности. Стандарт лечения полного ПЗ — вакуум-аспирация. После эвакуации полость матки

осторожно (во избежание перфорации стенок) освобождают от остаточной ткани путем острого кюретажа. Ткань, полученную при аспирации и кюретаже, отправляют на гистологическое исследование отдельно. Если размер матки не превышает 10 нед. беременности, кюретаж может быть основным методом хирургического лечения ПЗ.

При стабильной гемодинамике допустима **однократная** инфузия окситоцина, причем, **только после полной эвакуации опухолевой ткани**. Ограничения в использовании окситоцина обусловлены повышением внутриматочного давления в результате действия препарата с последующей депортацией трофобластической ткани в другие органы (эмболия ветвей легочной артерии через 4 часа после эвакуации ПЗ наблюдается в 2,0–3,0 % случаев). Депортация ворсин хориона не только повышает риск развития ЗТО, но и может приводить к летальным исходам [2].

Хирургическая эвакуация частичного ПЗ рекомендована, если это технически возможно (малые сроки беременности). Наличие плода, как правило, требует использования медикаментозного метода (введение в полость матки простагландина E2 через экстраамниально расположенный катетер Фолея).

Пациенткам с резус-отрицательным фактором после эвакуации частичного ПЗ показано введение антирезус-иммуноглобулина, так как резус-D фактор экспрессируется на трофобласте — доказательный уровень IV, A [17].

Стандартные протоколы, определяющие показания к повторному выскабливанию стенок матки, сегодня еще не приняты [14,21]. Так как второе выскабливание обычно не предотвращает необходимость последующей химиотерапии, ESMO [17] рекомендует согласовывать его целесообразность с трофобластическим центром [доказательный уровень IV, A].

При ПЗ у 15-60% женщин диагностируются кисты яичника [2,6,7,11,16]. Кисты, как правило, регрессируют в течение 8-16 нед. после эвакуации опухолевой ткани и чаще наблюдаются у больных с полным ПЗ. Согласно рекомендациям ESMO [17] хирургическое лечение пациенток с ПЗ и кистами яичников показано **лишь в urgentных случаях** — перекрут ножки, разрыв стенки кисты и т.д.

До настоящего времени не достигнут консенсус европейских экспертов по вопросу о типе гистерэктомии (с/без придатков) как альтернативы вакуум-аспирации ПЗ у женщин старше 45 лет, не желающих сохранять репродуктивную функцию. Рекомендации ESMO [17] такой вариант хирургического лечения ПЗ не рассматривают.

Пожалуй, наиболее сложная, не внесенная ни в рекомендации ESMO [11], ни в EOTT «Про-

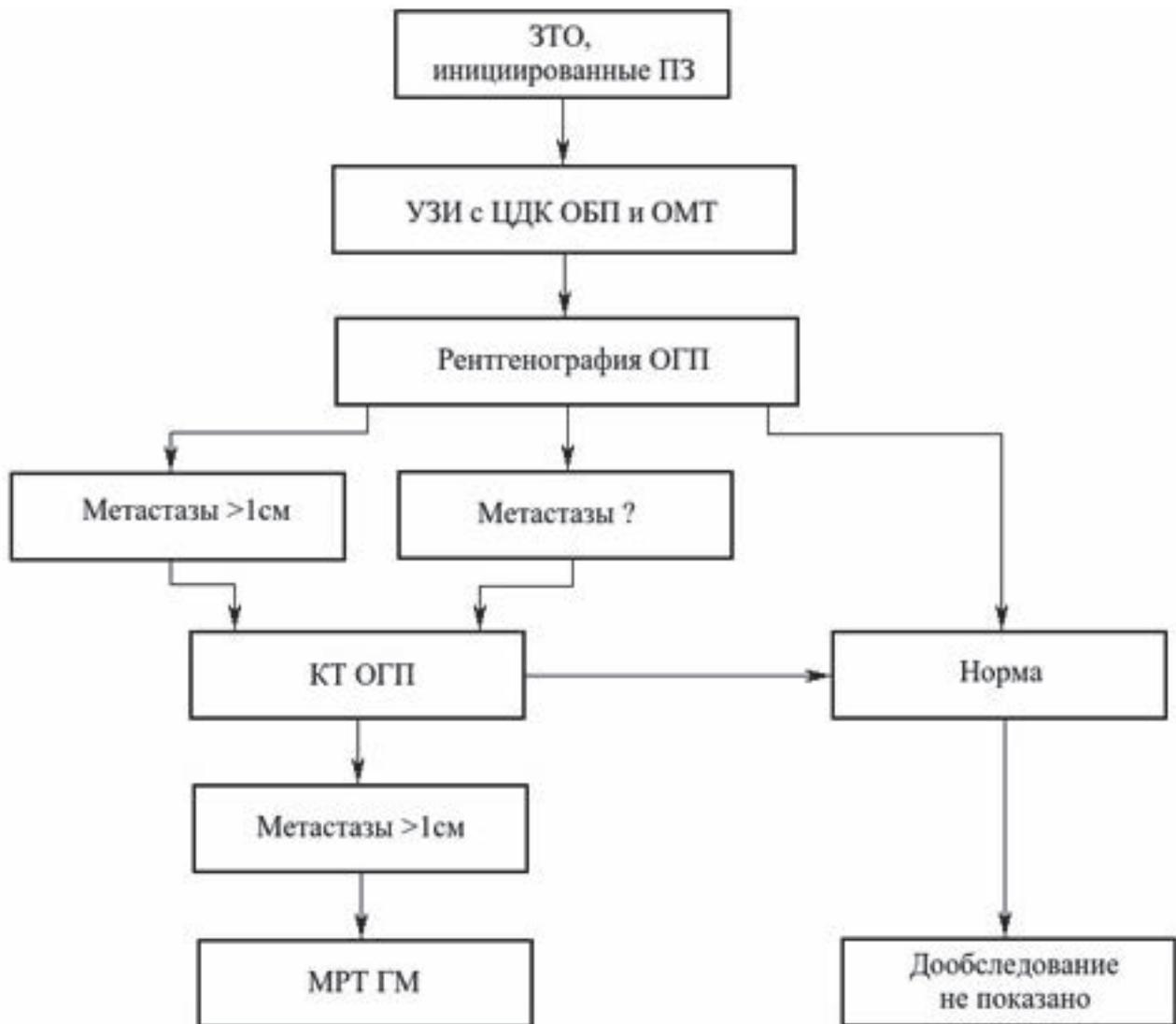


Рис.1. Алгоритм обследования больных злокачественными трофобластическими опухолями, инициированными пузырным заносом (ОГП — органы грудной полости; ОБП — органы брюшной полости; ОМТ — органы малого таза)

ект протокола по диагностике и лечению трофобластической болезни беременности» (2012) проблема — это алгоритм лечения и наблюдения женщин с беременностями, осложненными ПЗ.

Двойня, состоящая из полного ПЗ и жизнеспособного плода — редкая беременность, наблюдаемая в 1 случае на 20 000–100 000 беременностей [17]. В последние годы утвердилось мнение, что увеличение частоты случаев многоплодных беременностей, состоящих из нормально развивающихся плода/плодов и ПЗ, может быть связана с индукцией овуляции. Некоторые исследователи полагают, что такие беременности должны прерываться в связи с низкой вероятностью успешного исхода и повышенным риском развития злокачественной трофобластической опухоли [19]. Вместе с тем, опыт Национального института рака и анализ данных литературы [2,7,15] свидетельствуют о возможности вынашивания таких беременностей при желании женщины и отсутствии аномалий плода.

У 37% женщин, выносивших беременность, осложненную ПЗ, родились дети. Аномалий развития плода, по данным литературы, при этом не зарегистрировано. Злокачественные трофобластические опухоли развились в 29% случаев [2]. Таким образом, можно заключить, что возможно вынашивание многоплодных беременностей, осложненных ПЗ. Послед подлежит обязательному гистологическому исследованию.

Наблюдение женщин после родоразрешения или прерывания беременностей, осложненных ПЗ, проводится в соответствии с алгоритмом мониторинга больных после эвакуации ПЗ.

Этот алгоритм предусматривает, прежде всего, тщательный контроль уровня ХГ в сыворотке крови. При полном ПЗ нормализация уровня ХГ у больных со спонтанной ремиссией наступает примерно на 78 день, при частичном — на 63 день [2].

Хирургического удаления опухоли достаточно для излечения подавляющего большинства

женщин с ПЗ. Однако в 15-20% случаев после полного ПЗ и в 1,0-7,5% случаев после частичного ПЗ развиваются ЗТО, требующие специального лечения [2,6,7,11,16].

Критерии диагностирования злокачественной трофобластической опухоли после эвакуации ПЗ, единогласно принятые европейскими экспертами, согласуются с критериями FIGO-ВОЗ (2000) [13]: плато уровня ХГ при четырехкратном еженедельном исследовании в течение 3-х нед. после эвакуации ПЗ; повышение уровня ХГ на 10% и более при трехкратном еженедельном исследовании в течение 2-х нед. после эвакуации ПЗ; выявление ХГ через 6 мес. после эвакуации ПЗ; гистологически верифицированная хориокарцинома, инициированная ПЗ.

Следует подчеркнуть, что метастатический ПЗ подлежит специальному лечению лишь **после подтверждения злокачественного течения** заболевания на основании вышеперечисленных критериев. Такой лечебный подход обусловлен тем, что метастазы в легких и влагалище до 2 см в диаметре могут спонтанно регрессировать [16]. Обоснованность выжидательной тактики у больных с метастатическим ПЗ старше 40 лет дискутабельна [4].

Согласно рекомендациям ESMO [17] при диагностировании ЗТО, инициированных ПЗ, показан следующий **алгоритм обследования больных**:

Стадирование процесса в случае ЗТО, инициированной ПЗ, проводится согласно анатомической клинической классификации ТББ (FIGO-ВОЗ, 2000) [13]:

I стадия — поражение ограничено маткой

II стадия — поражение распространяется за пределы матки, но ограничено половыми органами

III стадия — метастазирование в легкие

IV стадия — другие отдаленные метастазы с/без поражения легких.

TNM классификация трофобластических опухолей отсутствует.

Выбор лечебной тактики определяется, прежде всего, риском развития резистентности опухоли к метотрексату. Для определения таких рисков используется прогностическая балльная шкала FIGO-ВОЗ (2000).

Индивидуальное количество баллов определяет тактику лечения больных и указывается после стадии заболевания арабской цифрой (напр. стадия I:2).

В настоящее время описаны следующие морфологические варианты ЗТО, инициированных ПЗ [15]: инвазивный ПЗ (ХГ, клинические, радиологические, морфологические данные) — развивается в 50-70% случаев; хориокарцинома (морфологически верифицированная) — в 30-50% случаев; опухоль плацентарной площадки — в 12% случаев; эпителиоидная трофобластическая опухоль.

С увеличением возраста на каждые 4 года вероятность развития инвазивного ПЗ (ИПЗ) и хориокарциномы (ХК) повышается на 58,9 % и 49,6 %, соответственно [4], рис. 2.

Химиотерапия (ХТ) — основной метод специального лечения ЗТО, инициированных ПЗ. Выбор режима ХТ определяется не морфологическим вариантом опухоли, а группой риска развития резистентности. Большинство больных ЗТО, инициированными ПЗ, относятся к группе низкого риска. Согласно рекомендациям ESMO [17] пациенткам с индивидуальным количеством баллов 0-6 показана монокимиотерапия с использованием метотрексата (с/без фолиевой кислоты) или актиномицина D [доказательный уровень IV, A].

Эффективность режимов монокимиотерапии (1-ой линии) [14]:

– ремиссия 89,6%-94%;

– токсичность, требующая смены режима — 2,3%-15%;

Прогностическая балльная шкала FIGO-ВОЗ (2000) для определения риска развития резистентности опухоли к метотрексату [13]:

Прогностические факторы	Количество баллов			
	0	1	2	4
Возраст	<40	≥40		
Предшествующая беременность	ПЗ	Аборт	Доношенная беременность	-
Интервал (в мес.) от предшествующей беременности	<4	4-6	7-12	>12
Уровень ХГ до лечения (мМЕ/мл)	<10 ³	10 ³ -<10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	>10 ⁵
Наибольший размер опухоли, включая матку	<3 см	3-5 см	≥ 5	
Локализация метастазов («М»)	Легкие	Селезенка, почки	ЖКТ	Мозг, печень
К-во идентифицированных «М»	0	1-4	5 — 8	>8
Предшествующая неэффективная ХТ			МоноХТ	ПХТ

≤6 баллов — низкий риск развития резистентности опухоли;
 ≥7 баллов — высокий риск развития резистентности опухоли.

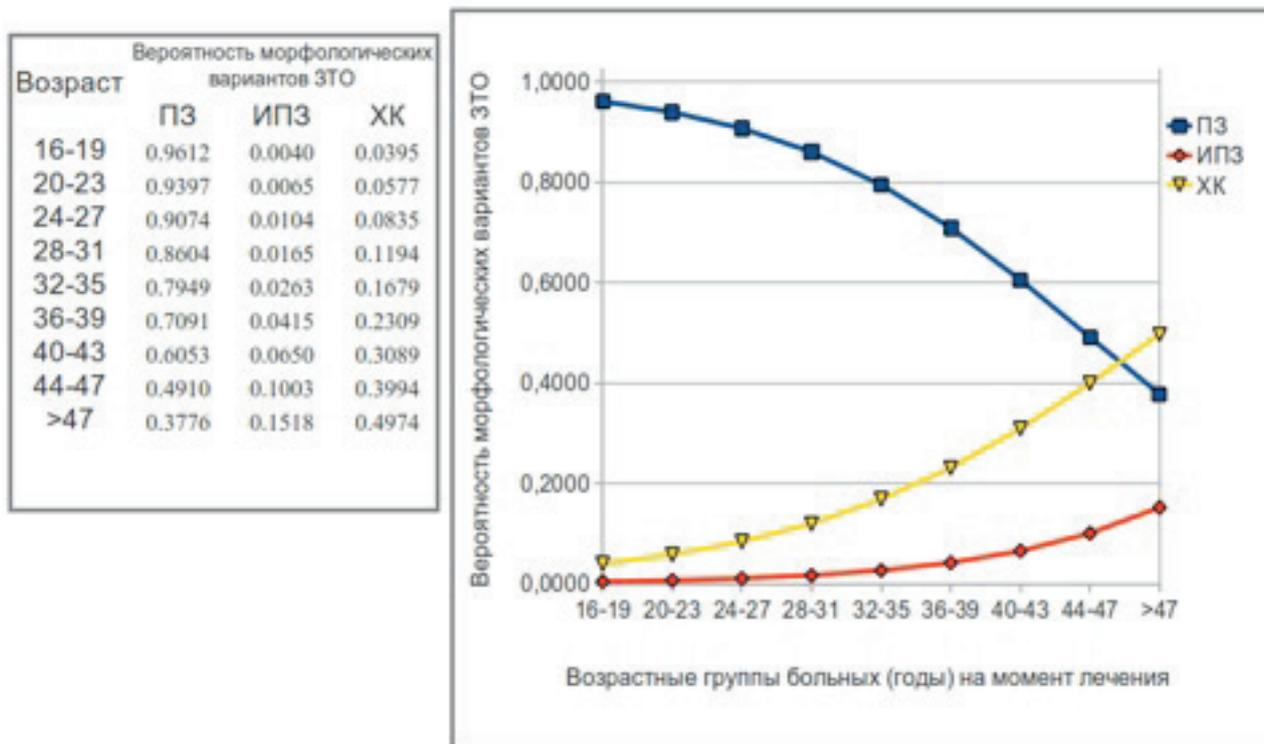


Рис.2 Вероятность морфологического варианта ЗТО, инициированной ПЗ, в зависимости от возраста

– резистентность опухоли к лечению 10%.

В настоящее время оцениваются результаты большого международного рандомизированного исследования, сравнивающего эффективность монохимиотерапии с использованием метотрексата (в/м каждые 48 час. -4 дозы) и актиномицина D [17].

Соблюдение алгоритма наблюдения женщин после эвакуации ПЗ позволяет диагностировать не визуализируемые злокачественные опухоли (только по уровню ХГ). Это, как правило, пациентки с индивидуальным количеством баллов 0-2, излечиваемые при помощи 1-й линии монохимиотерапии.

Однако, большинство подростков не соблюдают алгоритм определения уровня ХГ после эвакуации ПЗ [12] и, в результате, начинают лечение на стадии визуализируемой болезни (индивидуальное количество баллов ≥ 5). Даже при I стадии заболевания в подростковой группе чаще диагностируются опухолевые узлы в миометрии более 5 см в диаметре с активным кровоснабжением и регистрируются наиболее высокие ($p < 0,05$) исходные уровни ХГ в сыворотке крови [4].

У этой категории больных эффективность 1-й линии монохимиотерапии низкая: 39% у больных с индивидуальным количеством баллов 5; 40% у больных с индивидуальным количеством баллов 6 [5]. Активные дискуссии последних 5 лет увенчались успехом: руководство ESMO [17] рекомендует больным с индивидуальным количе-

ством баллов 5-6 проведение полихимиотерапии на первом этапе лечения, однако, оптимальный протокол лечения не указан.

Полихимиотерапия в качестве 2-й линии лечения трофобластических опухолей группы низкого риска используется при нематастатических формах ЗТО в 5% случаев; при метастатических – в 10-15% случаев [2]. Большинство центров [17] в настоящее время используют стандартный режим ЕМА/СО [IV, А].

Главный критерий эффективности проводимой терапии – динамика уровня ХГ в сыворотке крови. После нормализации уровня ХГ лечение продолжается в течение 6 нед. [IV, А]. Сокращение (хотя бы на один) количества курсов консолидирующей химиотерапии повышает риск развития рецидивов в два раза [12].

Соблюдение всех лечебных алгоритмов обеспечивает высокую эффективность противоопухолевой медикаментозной терапии (даже при необходимости использования 2-й, а иногда и 3-й линии ХТ). Общая 5-летняя выживаемость больных группы низкого риска достигает 100% [17].

Вместе с тем отсутствие методических принципов мониторинга женщин после эвакуации пузырного заноса зачастую приводит к позднему выявлению злокачественного заболевания, неадекватной химиотерапии, проводимой в клиниках, не имеющих опыта лечения, с последующим развитием резистентных опухолей и ухудшением прогноза. Доказанный [IV, А] путь

оптимизации оказания лечебной помощи пациентам злокачественными трофобластическими опухолями – **централизация** лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мещерякова Л.А. Стандартное лечение трофобластической болезни // *Практ. онкол.* — 2008. — Т. 9. — № 3. — С. 160–170.
2. Цип Н.П. Трофобластическая болезнь беременности. Практическая онкогинекология / Под ред. проф. Л.И. Воробьевой — К., 2012. — Гл. 6. — С. 139–174.
3. Цип Н.П., Воробьева Л.И. Мониторинг больных после удаления пузырного заноса // *Клин. онкол.* — 2012. — № 8(4). — С. 81–84.
4. Цип Н.П., Воробьева Л.И. Клинические особенности злокачественных трофобластических опухолей, инициированных пузырным заносом, у женщин разных возрастных групп // *Клин. онкол.* — 2013. — № 1(9). — С. 53–55.
5. Цип Н.П., Орел В.Э., Романов А.В., Дзятковская Н.Н. Теория динамического хаоса и злокачественные процессы (Злокачественные опухоли трофобласта) // *Радиочастотная гипертермия злокачественных новообразований, нанотехнологии и динамический хаос* / В.Э. Орел, И.Б. Щепотин, И.И. Смоланка и др. — Тернополь : ТГМУ, 2012. — Гл. 3. — С. 138–157.
6. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Clinical practice. Molar pregnancy // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 1639–1645.
7. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Current management of gestational trophoblastic diseases // *Gynecol. Oncol.* — 2009. — Vol. 112. — P. 654–662.
8. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease // *Gynecol. Oncol.* — 2013. — Vol. 128. — P. 3–5.
9. Kohorn E.I. Dynamic staging and risk factor scoring for gestational trophoblastic disease // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2007.— Vol. 17. — P. 1124–1130.
10. Kohorn E. Problems with the nomenclature, staging and risk factor scoring of gestational trophoblastic disease // *CME J. Gynecol. Oncol.* — 2011. — 91 p.
11. Lurain J.R. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 203. — P. 531–539.
12. Lybol C., Sweep P.C., Harvey R. et al. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia // *Gynecol. Oncol.* — 2012. — Vol. 125. — P. 576–579.
13. Ngan H.Y. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia// *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2004. — Vol. 14. — №2. — P. 202-205.
14. Pezeshki M., Hancock B.W., Silcocks P. et al. The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 95. — P. 423–429.
15. Sebire N.J., Foskett M., Paradinas F.J. et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359. — P. 2165–2166.
16. Seckl M.J., Sebire N.J., Berkowitz R.S. Gestational trophoblastic disease // *Lancet.* — 2010. — Vol. 376. — P. 717–729.
17. Seckl M.J., Sebire N.J., Fisher R.A. et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* — 2013. — Vol. 24 (Suppl. 6). — P. 39–50.
18. Soares P.D., Maest I., Costa O.L. et al. Geographical distribution and demographic characteristics of gestational trophoblastic disease // *J. Reprod. Med.* — 2010. — Vol. 55. — P. 305–310.
19. Soper J. Гестационная трофобластическая болезнь. Клиническая онкогинекология / Под ред. Ф. Дж. Дिसаи, У.Т. Крисмана / Пер. с англ. под ред. Е.Г. Новиковой. — М. : *Практ. мед.* — 2012. — Т. 2. — С. 180–221.
20. Van Trommel N.E., Goldfrier F., Lybol C. et al. Introduction of a Pan European initiative to improve clinical management of GTD in Europe: European Organisation for Treatment of Trophoblastic Disease // *CME J.* — 2011. — 62 p.
21. Van Trommel N.E., Massuger L.F., Verheijen R.H. et al. The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey // *Gynecol. Oncol.* — 2005. — Vol. 99. — P. 6–13.

Поступила в редакцию 15.04.2014 г.

N.P. Tsyp

Hydatidiform mole and malignant trophoblastic tumors initiated by hydatidiform mole. Standards and innovation of diagnosis and treatment

National Cancer Institute, Kiev, Ukraine

Malignant trophoblastic tumors are hormone and hormone-dependent allografts initiated by, in the most cases, hydatidiform mole. The absence of methodological principles for monitoring of women after evacuation of hydatidiform mole often leads to late detection of the disease, inadequate chemotherapy conducted in clinics with no experience of treatment, followed by the development of drug-resistant tumors and worse prognosis. This paper analyzes the problem at the moment.

Key words: hydatidiform mole, malignant trophoblastic tumors.