

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 618.1-006.882.04:005

Д.А. Быстрицкая, М.Н. Тихоновская, Л.А. Мещерякова, В.В. Кузнецов, И.Ю. Давыдова

ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ: К ВОПРОСУ О КЛАССИФИКАЦИИ (часть I)

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 115478, г. Москва

В России крупных научных исследований по современному изучению факторов прогноза при злокачественных трофобластических опухолях (ЗТО) не проводилось. Не изучалось также прогностическое значение новых факторов прогноза, таких как уровень β -ХГ в ликворе у больных с диссеминированными опухолями, уровень плацентарного лактогена у больных ЗТО. До сих пор нет ранних критериев резистентности опухоли к стандартной химиотерапии (динамические показатели β -ХГ, размеры опухоли и т. д.). В результате клиницисты нередко планируют лечение больных ЗТО в соответствии с клинической стадией, применяют нестандартные режимы химиотерапии, что способствует развитию резистентности опухоли и значительно ухудшает прогноз заболевания. Таким образом, своевременная диагностика и правильное стадирование ЗТО крайне важны для оптимизации планирования лечения. Правильное лечение на раннем этапе позволяет излечить абсолютное большинство больных, применяя высокоэффективные и малотоксичные стандартные режимы химиотерапии первой линии без вреда для репродуктивного здоровья женщины, не снижающие качество их жизни. Всестороннее изучение факторов прогноза ЗТО позволит улучшить планирование лечения больных, выявить ранние факторы резистентности опухоли к стандартной химиотерапии и разработать научно обоснованные рекомендации по оптимизации лечения больных ЗТО.

Ключевые слова: злокачественная трофобластическая опухоль; хориокарцинома; стандартная химиотерапия; факторы прогноза; планирование лечения, классификация.

GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE: CLASSIFICATION AND PROGNOSTIC FACTORS (part I)

D.A.Bistritskaya, M.N.Tikhonovskaya, L.A.Mescheryakova, V.V.Kuznetsov, I.Y.Davidova

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation

Major research studies on the current predictors of gestational trophoblastic disease (GTD) were not conducted in Russia. The prognostic value of new prognostic factors such as the level of beta - hCG in spinal fluid in patients with disseminated tumor; the level of placental lactogen (PL) in patients with GTD have not been studied. Until now, there is no earlier criterion of tumor resistance to conventional chemotherapy (parameters beta - HCG, tumor size, etc.). As a result, clinicians often plan GTD treatment of patients according to clinical stage, apply non-standard chemotherapy regimens, which contributes to the development of tumor resistance and significantly worsens the prognosis of the disease. Thus, timely diagnosis and proper staging of GTD, it is important to optimize treatment planning. Proper treatment at an early stage can cure the vast majority of patients, using high-efficiency and low-toxicity standard first line chemotherapy regimens without harm to the reproductive health of women and reduce their quality of life. Comprehensive study of predictors of GTD will allow better planning of treatment, identify early factors tumor resistance to conventional chemotherapy and to develop evidence-based recommendations for optimizing the treatment of patients with GTD.

Key words: gestational trophoblastic disease; choriocarcinoma, standard; classification; prognostic factors; plan of treatment.

Термин «трофобластические опухоли» («трофобластические неоплазии», классификация FIGO, 2000) объединяет 2 различных биологических процесса: персистенцию в организме матери трофобластических клеток после завершения беременности (феномен наиболее часто встречается после частичного или полного пузырного заноса — ПЗ) и трофобластическую малигнизацию (инвазивный ПЗ, хориокарцинома — ХК, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная опухоль). Злокачественная трансформация элементов трофобласта может встречаться как во время беременности, так и после ее завершения.

Для корреспонденции: Быстрицкая Дарья Александровна — аспирант отд-ния онкогинекологии; 115478, г. Москва, Каширское ш., 23, e-mail: d.cherkashina@gmail.com

Трофобластическая опухоль (ТО) — достаточно редкое заболевание. Среди всех злокачественных новообразований женских половых органов ТО встречаются в 1—1,5% случаев. Некоторые расхождения в данных о заболеваемости трофобластической болезнью (ТБ) связаны с различием между популяционными и госпитальными исследованиями. Немногочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительно более высокой заболеваемости ТБ в странах Азии, Африки и Центральной Америки в сравнении со странами Запада. Так, в Индонезии частота ТБ составляет 11,5 на 1000 родов, в то время как в Америке эта частота составляет 1 на 1000 родов [1]. По данным регистра префектуры Канагава, в Японии заболеваемость ТБ составляет 3,22 случая на 1000 родов, полного пузырного заноса (ППЗ) — 1,67, частичного пузырного заноса (ЧПЗ) — 1,20, инвазивного ПЗ — 0,07, хориокарциномы — 0,06

и персистирующей ТБ — 0,02 случая на 1000 родов [2]. Имеются различия в заболеваемости ТБ и среди этнических групп. Так, в госпитальном исследовании, проведенном в США, обнаружена достоверно более высокая частота ПЗ и ХК среди женщин испанского происхождения по сравнению с афроамериканками и белыми [3]. ТБ имеет два возрастных пика, при этом ПЗ чаще заболевают женщины в возрасте 25—29 лет и около 40 лет, а ХК чаще болен в возрасте 30—34 и 45—49 лет.

Наиболее часто встречаемой формой ТБ является ППЗ, ЧПЗ развивается в 10 раз реже ППЗ. По данным межрегионального центра, в Шеффилде (Соединенное Королевство), где зарегистрировано около 6000 наблюдений с 1973 г., соотношение между различными формами ТО составило: ППЗ 72,2%, ЧПЗ 5%, ХК 17,5%, другие формы 5,3% [3].

В основе патологической трансформации трофобласта лежит нарушение процессов оплодотворения и дифференцировки тканей. При цитогенетическом исследовании ЧПЗ в большинстве случаев имеет кариотип 69XX или 69XXУ, унаследованный от гаплоидной яйцеклетки с редупликацией отцовского гаплоидного набора хромосом одного сперматозоида либо, что реже встречается, двух сперматозоидов. ЧПЗ может также наследоваться от материнского гаплоидного набора хромосом. ППЗ обычно имеет хромосомный набор, полностью наследованный от отцовского генома, с кариотипом 46XX. Исключительно отцовское происхождение ППЗ объясняется тем, что за формирование трофобласта при развитии зародыша отвечают отцовские гены, в то время как материнские отвечают за развитие эмбриональной ткани. В ППЗ эмбрион отсутствует. В противоположность ПЗ доброкачественные тератомы яичника как исключительно эмбриональные опухоли содержат только материнский генотип.

Длительное время в мировой литературе существовало несколько классификаций ТБ.

Первая попытка унифицировать лечение ТБ с помощью классификации была предпринята в 1961 г. в Национальном институте здоровья (Roy Hertz и соавт.), которые предлагали лечить только больных ХК. Они обнаружили, что некоторые больные не поддаются лечению при помощи химиотерапии в монорежиме, а отвечают только на полихимиотерапию. В 1973 г. С. Hammond и соавт. [4] разделили больных ТБ на две группы: с хорошим и плохим прогнозом. Он же предложил применять для достижения ремиссии у пациенток с плохим прогнозом не моно-, а полихимиотерапию. Эта классификация до сих пор пользуется популярностью у онкогинекологов США как наиболее простая и клиническая [5]. В 1965 г. в Лондоне был организован центр ТБ, в котором начали исследовать факторы риска и прогноза ТБ. Первые результаты были опубликованы в 1976 г. [6], а в 1982 г. эти результаты были модифицированы и адаптированы научной группой ВОЗ и стали известны как классификация ВОЗ по системе факторов риска [7]. Число, получающееся при суммировании факторов риска, обозначает степень риска: < 5 — низкий риск, 5—7 — средний риск, > 7 — высокий риск. Пациенткам с высоким прогностическим риском > 7 предлагалось проводить интенсивную комбинированную химиотерапию, которая часто дополнялась лучевым и хирургическим лечением. В 1981 г. Н. Song и соавт. опубликовали анатомическую классификацию по стадиям заболевания [8]. Эта классификация была адаптирована FIGO и модифицирована в 1992 г. на конгрессе FIGO в Сингапуре, при этом к анатомической классификации были добавлены

два наиболее важных прогностических фактора: уровень β -ХГ более 100 000 мМЕ/мл и длительность предшествующей беременности более 6 мес. С учетом прогностических факторов каждая анатомическая стадия стала подразделяться на А (низкий риск), В (средний риск) и С (высокий риск). Добавление этих двух прогностических факторов к анатомической классификации по стадиям позволило более точно прогнозировать течение заболевания у больных с метастатической формой ТБ. Однако подсчет прогностического риска по системе ВОЗ осложняется тем, что многие признаки остаются невыясненными при сборе анамнеза [9]. Так, например, при сборе не всегда удается выяснить характер предшествовавшей беременности в случае искусственного аборта без последующего гистологического исследования. При этом, если не известно, был ли ПЗ, то будет выбран признак «аборт», т. е. признак 1 вместо 0. Корректная оценка признака «предшествующая беременность» скажется на окончательном результате подсчета фактора риска. То же касается и остальных прогностических факторов, корректная оценка которых должна способствовать адекватному планированию лечения. В 2000 г. обе классификации: ФИГО и ВОЗ были объединены в одну с некоторыми модификациями. В 2001 г. Комитет по стадированию рака при FIGO рекомендовал принять эту классификацию [8]. Стадию заболевания принято указывать римскими цифрами, а подсчитанный прогностический риск — арабскими, например, стадия II:4 или стадия IV:9 [10]. В разных странах используют различные классификации ТБ. Так, в Японии основной классификацией является гистологическая, которую сочетают с прогностическими факторами, и только при отсутствии данных гистологического исследования используют классификацию по стадиям [11]. В Китае используется анатомическая классификация FIGO 1982 г. с подсчетом размеров легочных метастазов. В Нидерландах применяют клиническую классификацию с определением хорошего и плохого прогноза и подсчетом некоторых прогностических факторов по классификации ВОЗ [8]. В Англии используют старую модифицированную систему, предложенную еще К. Bagshawe [12] в 1976 г. Исследования общества онкогинекологов США методом опроса врачей выяснили, что большинство онкогинекологов до сих пор пользуются классификацией С. Hammond [4]. Их протест против последней классификации FIGO основан на том, что она не дает возможности различать пациенток с метастатическим поражением, которые в первой линии получают полихимиотерапию, и пациенток с регрессом заболевания на фоне менее токсичной химиотерапии в монорежиме. Усилиями многих международных обществ, в том числе Международного общества по изучению трофобластической болезни, Международного общества гинекологического рака, FIGO и др., была адаптирована в 2000 г. и опубликована в 2002 г. последняя классификация FIGO. Применение единой классификации позволяет унифицировать показания для различных режимов химиотерапии, что в дальнейшем будет способствовать проведению сопоставимых рандомизированных исследований [13].

Гистологическая классификация ВОЗ, принятая в 1983 г. и пересмотренная в 2000 г. (с учетом новых данных, полученных благодаря широкому внедрению иммуногистохимических исследований, изучению экспрессии различных молекулярно-биологических маркеров), отражает патоморфологическую структуру трофобластической опухоли.

Гистологическая классификация ТБ [14].

1. ПЗ

а) ППЗ

б) ЧПЗ

2. Инвазивный ПЗ

3. Диссеминированный ПЗ

4. Хориокарцинома

5. ТО плацентарного ложа

6. Эпителиоидная ТО

Классификация FIGO 1992 г. включает не только морфологические, но и клинические данные о степени распространения опухолевого процесса. Также продолжают использоваться классификация Hammond (NCI, США) для пациенток с отдаленными метастазами ТО, TNM-классификация. Все это не позволяло правильно обобщать результаты лечения больных разными клиниками. Длительное время клиницистами различных тробластических центров мира велась продолжительная дискуссия о приоритетности той или иной классификации [15—21].

Проведенный моно- и многофакторный анализ факторов прогноза позволил в 2000 г. совместно ВОЗ и FIGO составить и утвердить единую классификацию, включающую стадирование ТО и факторы риска возникновения резистентности и прогноза ТО, которая официально опубликована в 2002 г. В 2000 г. ФИГО рекомендовала заменить термин «тробластическая опухоль» (GTT) на термин «тробластическая неоплазия» (GTN) [22].

Достигнутый консенсус показал необходимость применения данной классификации всеми центрами по лечению ТБ. Классификация FIGO 2000 г. позволяет не только оценивать распространение опухолевого процесса, но и адекватно планировать лечение. Применение этой системы всеми тробластическими центрами позволит правильно интерпретировать результаты и проводить дальнейшие совместные исследования [23—30]. Выбор режима лечения должен осуществляться на основании определения степени риска развития резистентности опухоли к химиотерапии по шкале факторов прогноза.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Redline R.W., Abdul-Karim F. Pathology of gestational trophoblastic disease. *J. Semin. Oncol.* 1995; 22(2): 95—106.
2. Bracken M.B. Incidence and aetiology of hydatidiform mole: an epidemiologic review. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1987; 94: 1123—35.
3. Newlands E.S. Clinical management of trophoblastic disease in tfcx^ United Kingdom. *Curr. Obstet. Gynecol.* 1995; 5(1): 19—24.
4. Hammond C.B., Borchert L.G., Tyrey L. et al. Treatment of metastatic trophoblastic disease: Good and poor prognosis. *J. Obstet. Gynaecol.* 1973; 115: 451—7.
5. Kohorn E.I. Single-agent chemotherapy for nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. Perspectives for the 21st century after three decades of use. *J. Reprod. Med.* 1991; 36: 49—55.
6. Bagshawe K.D. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer (Philad).* 1979; 38: 1373—85.
7. World Health Organization: Gestation trophoblastic disease. Geneva: WHO; 1983.
8. Song H.C., Wu P.C., Tong M.Y. et al. Trophoblastic tumors: diagnosis and treatment. Beijing, People's Health, 1981: 128—9.
9. Soper J.T., Evans A.C., Canaweway M.R. et al. 5-Day methotrexat for women with metastatic gestational-trophoblastic disease. *Gyn. One.* 1994; 54: 76—9.
10. Ngan H.Y.S. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia. *Int.J.Gynaecol.Cancer.* 2004; 14: 202—5.
11. Registration Committee for Trophoblastic Disease of the Japan Society of Obstetrics and Gynaecology. Report of the Registration Committee for Trophoblastic Disease. *Acta Obstet. Gynaecol. Jpn.* 1982.
12. Bagshawe K.D. Treatment of trophoblastic tumors. *Ann. Acad. Med.* 1976; 29: 813-20.
13. Newlands E.S., Bover M., Fisher R.A. Management of placental site trophoblastic tumor. *J. Reprod. Med. Obstet. Gynaecol.* 1998; 43(1): 53—9.
14. WHO. World health assembly. Session 53. Resolutions and conclusions. WHO. Geneva, 2000.
15. Horn L.C., Bilek K. Histologic classification and staging of gestational trophoblastic disease. *Gen. Diagn. Pathol.* 1997, 143(2—3): 87—101.
16. Goldstein D.P., Zanten-Przybyls I.V. Revised FIGO staging system for gestational trophoblastic tumors: recommendations regarding therapy. *J. Reprod. Med. Obstet. Gynaecol.* 1998; 43(1): 139.
17. Kohorn E.I. Decision making for chemotherapy administration in patients with low risk gestational trophoblastic neoplasia. *Int. J. Gynaecol. Cancer.* 1996; 6: 279—85.
18. Ngan H.Y. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia. *Int. J. Gynaecol. Cancer.* 2004; 14(2): 202—5.
19. Ng T.Y., Wong L.C. Diagnosis and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2003; 17(6): 893—903.
20. Szulman A.E., Surti U. The clinicopathologic profile of the partial hydatidiform mole. *Obstet. Gynaecol.* 1982; 59: 597—602.
21. Wolf N.J., Lage J.M. Genetic analysis of gestational trophoblastic disease: a review. *Semin. Oncol.* 1995; 22(2): 113—20.
22. Kim S.J. Placental site trophoblastic tumor. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2003; 17(6): 969—84.
23. Deng S., Yang X.Y. Diagnosis and therapeutics of placental site trophoblastic tumor. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2002; 24(4): 418—21.
24. Le-Ming S., Robert J. Kurman. Epithelioid trophoblastic tumor. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998; 23(II): 1393—403.
25. Shih I.M., Kurman R.J. The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. *Int. J. Gynaecol. Pathol.* 2001; 20(1): 31—47.
26. Ohira S., Yamazaki T., Hatano H., Harada O., Toki T., Konoshi I. Epithelioid trophoblastic tumor metastatic to vagina: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Int. J. Gynaecol. Pathol.* 2000; 19(4): 381—6.
27. Shih I.M., Kurman R.J. Ki-67 labeling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and chorocarcinoma: a double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and MelCAM antibodies. *Hum. Pathol.* 1998; 29(1): 27—47.
28. Coulson L.E., Kong C.S., Zaloudek C. Epithelioid trophoblastic tumor of the uterus in a postmenopausal woman: a case report and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24(11): 1558—62.
29. Shimizu T., Yaegashi N. Gestational trophoblastic tumors and recent clinical information [Article in Japanese]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2002; 29(8): 1363—70.
30. 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(3): 405—9.

Поступила 05.12.13