

ФГУ «НИИ онкологии
им. Н.Н.Петрова
Росмедтехнологий»,
Санкт-Петербург

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Д.Е. Мацко, А.О. Черемных

Трофобластическая болезнь - гетерогенная группа опухолей, обусловленных беременностью, развивающихся из трофобласта. В соответствии с последней гистологической классификацией опухолей тела матки ВОЗ от 2003 года к гестационной трофобластической болезни относятся следующие новообразования: пузырный занос и трофобластические опухоли

В соответствии с последней гистологической классификацией опухолей тела матки ВОЗ от 2003 года [5] к гестационной (обусловленной беременностью) трофобластической болезни (ТБ) относятся следующие новообразования:

Трофобластические опухоли

Хориокарцинома	9100/3
Трофобластическая опухоль плацентарной площадки	9104/1
Эпителиоидная трофобластическая опухоль	9105/3
Молярная беременность	
Пузырный занос	9100/0
Полный	9100/0
Частичный	9103/0
Инвазивный	9100/1
Метастатический	9100/1
Неопухолевые трофобластические поражения	
Узлы и бляшки плацентарной площадки	
Аномально увеличенная плацентарная площадка	

Морфологический код указан в соответствии с МКБ-О, биологическое поведение опухоли закодировано следующим образом: 0 – доброкачественные опухоли, 3 – злокачественные опухоли, и, 1 – пограничные.

Определение. ТБ - гетерогенная группа опухолей, обусловленных беременностью, развивающихся из трофобласта и включающих в себя пузырный занос и трофобластические опухоли.

Генетика. При агрессивном течении ТБ может определяться сверхэкспрессия белка P53, в связи с чем она чаще выявляется при полном пузырном заносе и хориокарциноме, однако мутации P53 редки. При этих состояниях может иметь место сверхэкспрессия гена p21, но корреляции между p21 и P53 выявить не удалось. Кроме этого указанные два состояния могут давать сверхэкспрессию некоторых факторов роста, включающих c-Myc, EGFR, c-erb-2, Rb, mdm2 b bcl-2 по сравнению с таковой в нормальной плаценте или частичном заносе.

Трофобластические опухоли - опухоли, возникающие из трофобласта, включают в себя хориокарциному, трофобластическую опухоль на месте плаценты и эпителиоидную трофобластическую опухоль.

Хориокарцинома беременных - это злокачественная опухоль, построенная из крупных пластов бифазного трофобласта с выраженной атипией без ворсин хориона (рис. 1-2).

Эта опухоль может осложнить течение пузырного заноса (50 % случаев), аборта (25 %), нормальной беременности (22,5 %) или эктопической беременности (2,5 %). В редких случаях внутриплацентарная хориокарцинома диагностируется немедленно после беременности при патологоанатомическом исследовании плаценты.

Под микроскопом хориокарцинома состоит из смеси синцитиотрофобласта и цитотрофобласта в виде скоплений или единичных клеток, расположенных среди полей некроза и кровоизлияний (рис. 3-5). Хориокарцинома не имеет стромы или сосудов; соответственно диагностически значимые структуры располагаются по периферии участков кровоизлияний [1-3]. Клетки трофобласта весьма иммуно-

реактивны к цитокератинам, а синцитиотрофобласт хорошо окрашивается с хорионическим гонадотропином, но слабо реактивен с плацентарным лактогеном.

Трофобластическая опухоль плацентарной площадки является монофазной и построена из цитотрофобласта без значимого присутствия синцитиотрофобласта. Опухолевые клетки средних и крупных размеров содержат одно или несколько ядер с выраженной атипией, отчетливыми ядрышками, эозинофильной или светлой цитоплазмой, редкими митозами и иногда - внутриядерными включениями. В отличие от хориокарциномы между группами опухолевых клеток может определяться волокнистая фиброзная ткань. Опухолевые клетки инвазируют миометрий (рис. 6). Дифференциальный диагноз включает в себя плацентарные узлы и бляшки, эпителиоидную лейомиосаркому, эпителиоидную трофобластическую опухоль и низкодифференцированный рак [4]. Диагностике помогает выраженная экспрессия цитоке-

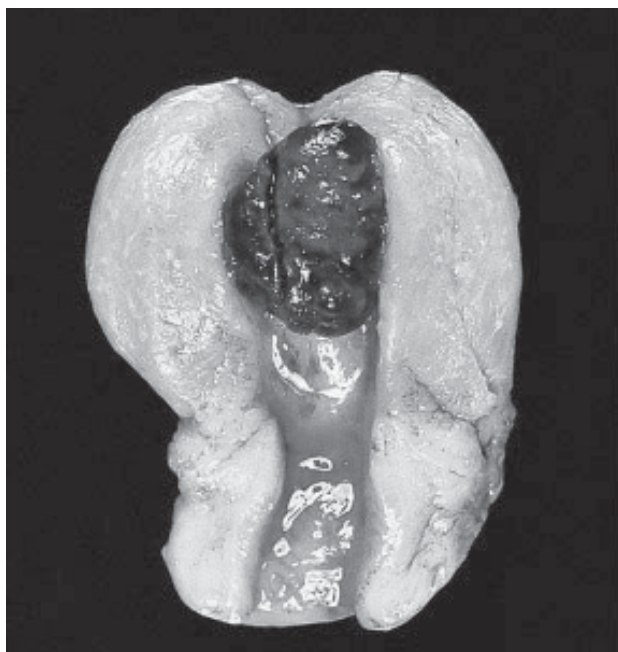


Рис. 1. Хориокарцинома. Общий вид. (из J. Rosai, 2004)

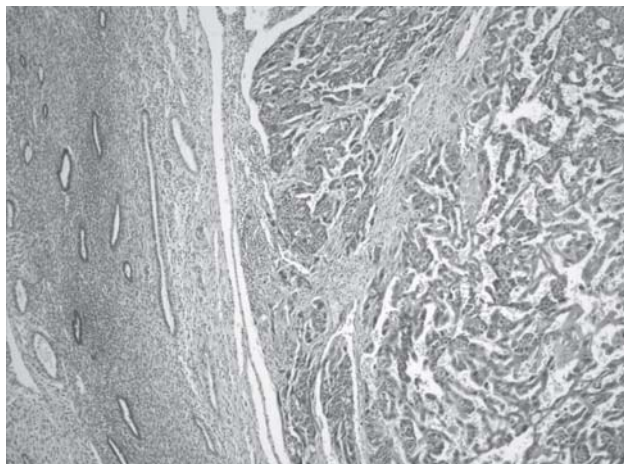


Рис. 2. Хориокарцинома. Тесная связь опухоли (справа) с эндометрием (слева). Лупа.

ратинов, хорионического гонадотропина и человеческого лактогена. Трофобластические опухоли на месте плаценты редки, и их биологическое поведение изучено недостаточно. Главный неблагоприятный прогностический фактор – длительный период после предыдущей бе-

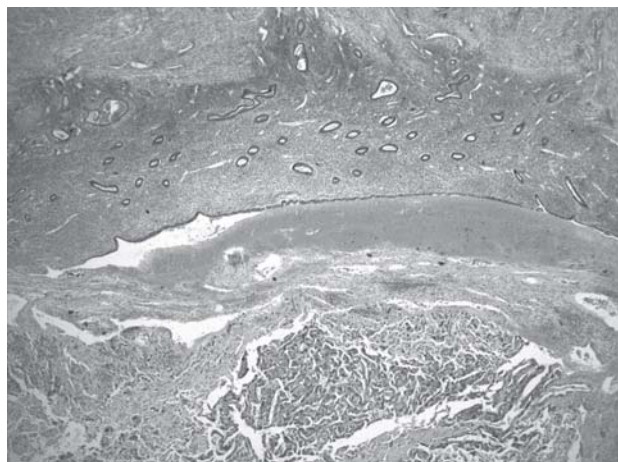


Рис. 3. Хориокарцинома. Опухолевые структуры (внизу) “плавают” в крови и фибриноидных массах. Сверху эндо- и миометрий. Лупа.

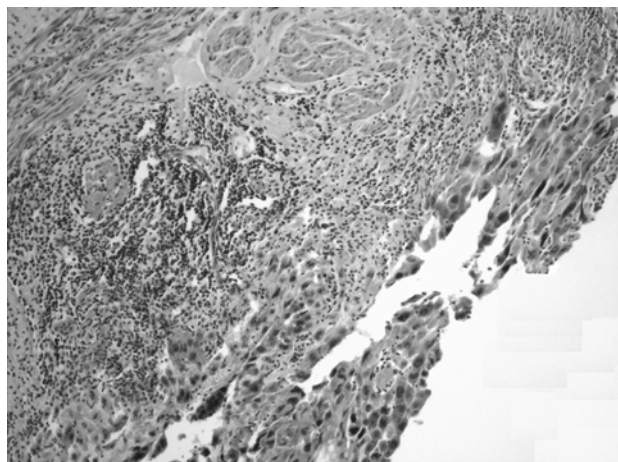


Рис. 4. Хориокарцинома. Инвазия опухолевых клеток в миометрий. x 100.

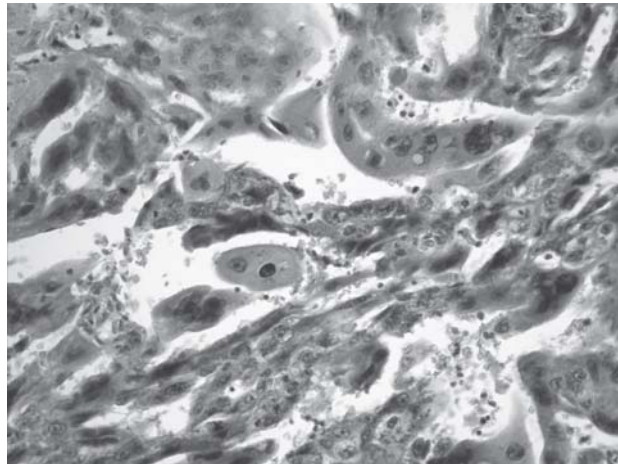


Рис. 5. Хориокарцинома. Гистологическое строение. x 200.

ременности. Большинство смертей возникает, если время после последней беременности превышает 4 года. Кроме этого высокий митотический индекс также является неблагоприятным фактором.

Эпителиоидная трофобластическая опухоль, построенная из мономорфной популяции трофобластических клеток, отличается от трофобластической опухоли плацентарной площадки тем, что при ней опухолевые клетки меньше, менее полиморфны и имеют очаговый, а

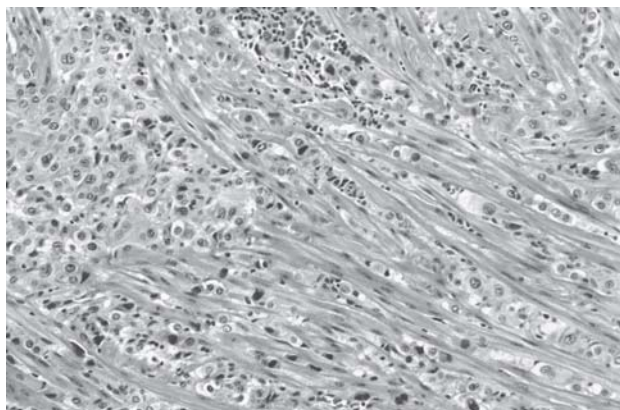


Рис. 6. Трофобластическая опухоль плацентарной площадки. Инвазия миометрия. x 100.

не диффузный инфильтративный рост. Поскольку они нередко диагностируются в шейке, они могут быть перепутаны с измененными клетками плоскоклеточного рака. Клетки этой опухоли фокально иммунореактивны к плацентарной щелочной фосфатазе и плацентарному лактогену, однако отчетливо и диффузно реактивны к Е-кадгерину и рецептору эпидермального фактора роста. Прогноз при эпителиоидной трофобластической опухоли сходен с таковым при трофобластической опухоли пла-

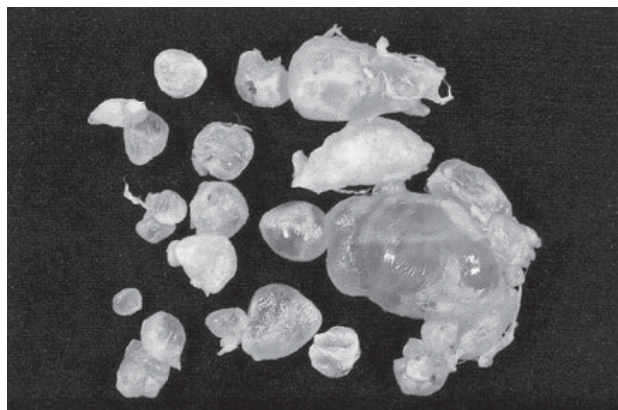


Рис. 7. Пузырный занос (из J. Rosai, 2004).

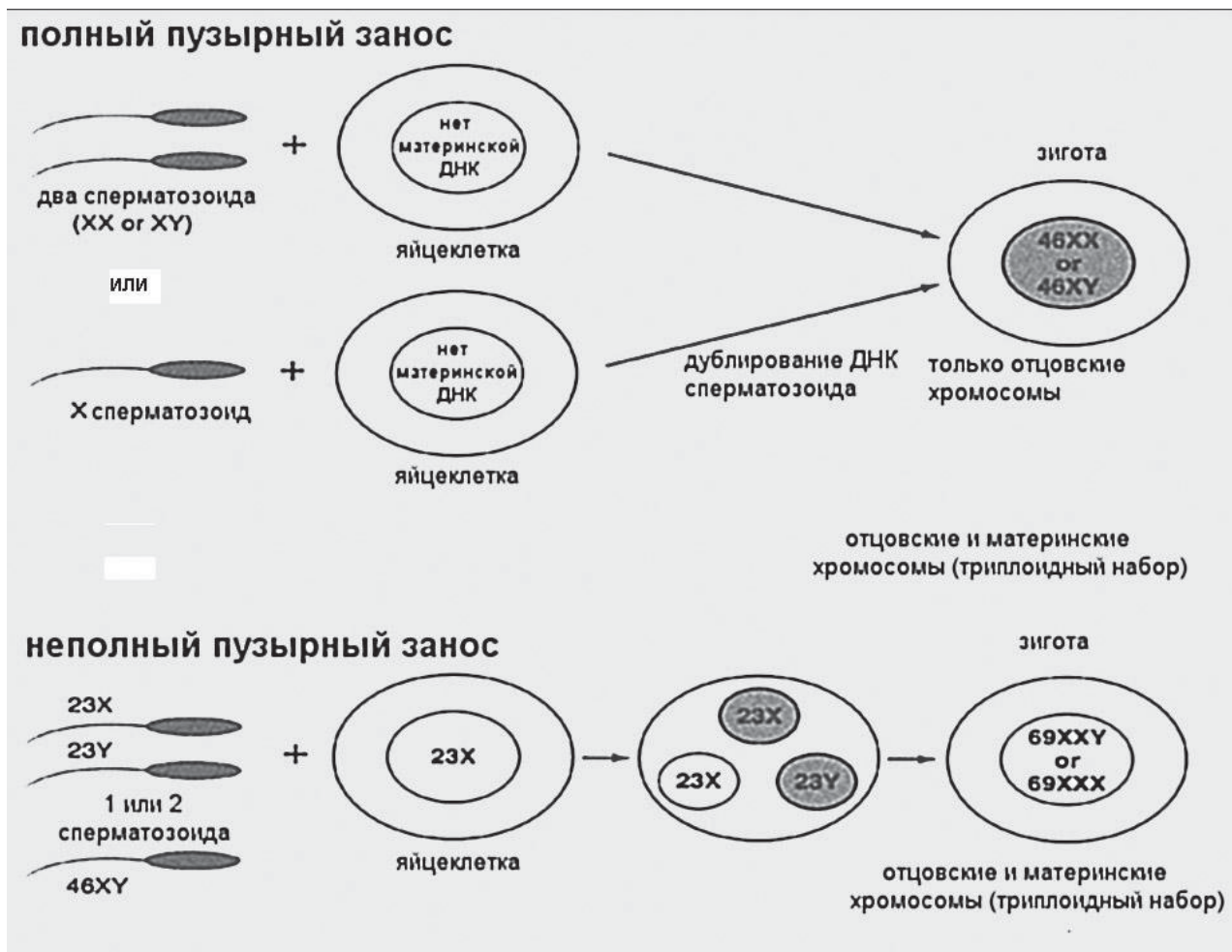


Рис. 8. Схема формирования неполного и полного пузырного заноса.

центарной площадки, при этом лишь 20 % случаев расцениваются как злокачественные.

Пузырный занос (рис. 7) представляет собой аномальную плаценту с пузырьковидно измененными ворсинами и разной степенью пролиферации трофобласта.

Полный пузырный занос поражает большинство вор-

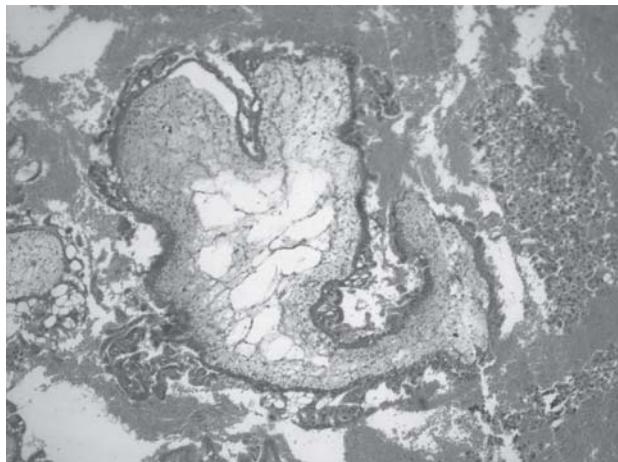


Рис. 9. Формирование полостей в ворсинах при полном пузырном заносе

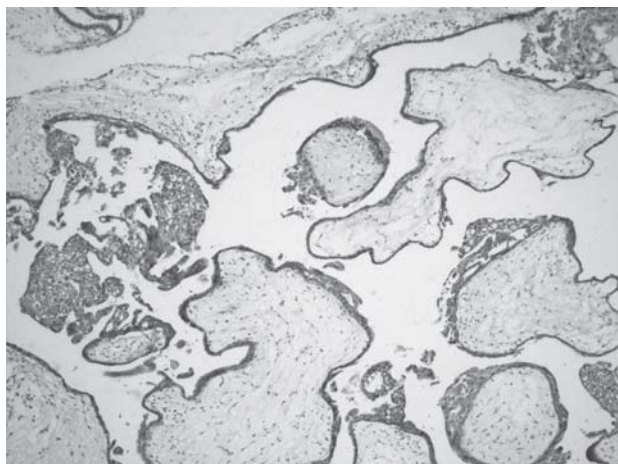


Рис. 10. Полный пузырный занос. Резко отечные ворсины. Проплиферация трофобласта. х 100.

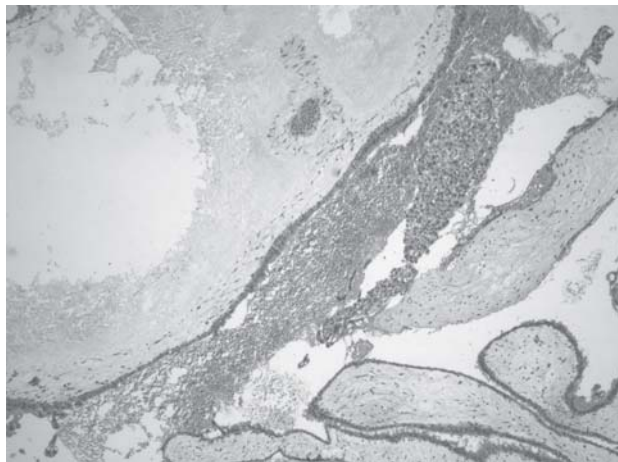


Рис. 11. Неполный пузырный занос. Два вида ворсин. х 100.

син и обычно имеет диплоидный кариотип (рис. 8). Отечные ворсины при полном заносе характеризуются образованием полостей (пустот) (рис. 9). По периметру ворсин видна пролиферация клеток трофобласта с выраженной атипией (рис. 10). Зародышевый мешок, амнион, пуповина и ткани плода отсутствуют. Выраженность атипии трофобласта и его гиперплазия не корре-

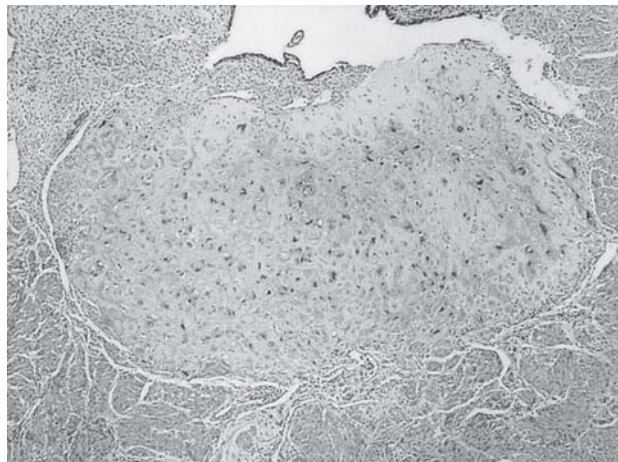


Рис. 12. Узел плацентарной площадки. Лупа. (препарат R. Vaergen).

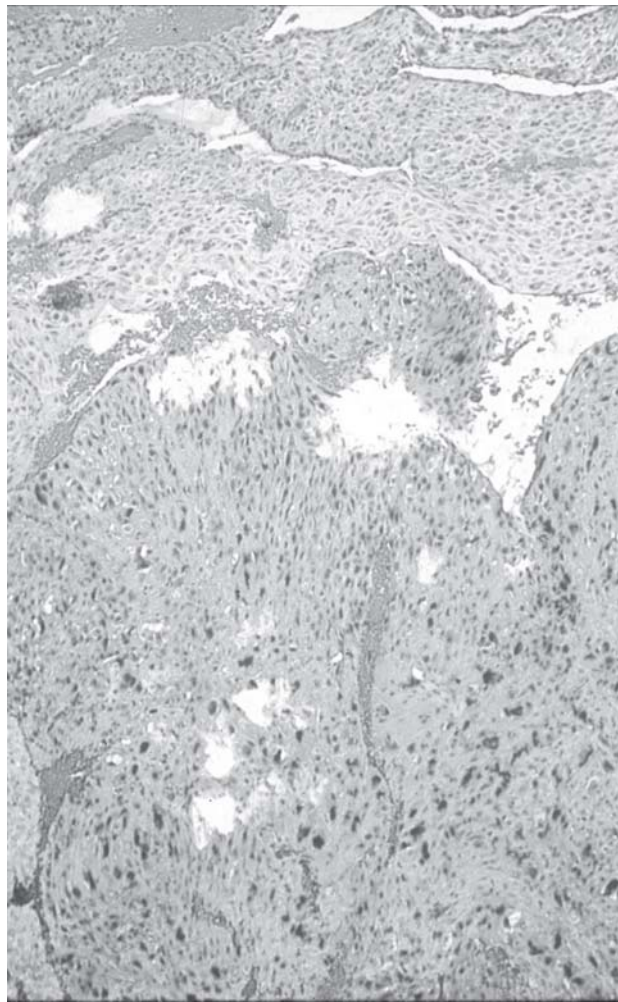


Рис. 13. Анормально увеличенная плацентарная площадка. Видны неизменные ворсины. Лупа.

Таблица 1

Сравнительная характеристика полного и частичного пузырного заноса

Характеристика	Полный пузырный занос	Частичный пузырный занос
Кариотип	46XX (46XU)	Триплоидный
Отек ворсин	Все ворсины	Некоторые ворсины
Пролиферация трофобласта	Диффузная выраженная	Фокальная небольшая
Атипия	Часто	Отсутствует
Сывороточный ХГЧ	Выраженное повышение	Умеренное повышение
ХГЧ в ткани	++++	+
Прогноз	2% хориокарцинома	Редко хориокарцинома

лируют с клиническим поведением заноса [2, 3]. Подобная картина характерна для второй половины триместра, примерно для 14 недель беременности. Занос более раннего времени (8-12 недель) гистологически несколько отличен; пустоты в ворсинах могут быть минимальными, однако хорошо выражены гиперцеллюлярность и миксоидная базофильная строма (способная симулировать миксоидную фиброаденому). Определяются ворсины необычной формы с зубчатыми контурами и выраженная атипия трофобласта.

Частичный пузырный занос представлен двумя разновидностями ворсин: одни нормальных размеров, другие отеочно изменены с очаговой пролиферацией клеток трофобласта (рис. 11). Поражение обычно имеет триплоидный кариотип.

Гистологически частичный занос характеризуется сочетанием четырех параметров:

1. Две популяции ворсин – одни отечные, другие – «нормальные»;
2. Минимальная гиперплазия трофобласта,
3. Пустоты в увеличенных ворсинах,
4. Ворсины с зубчатыми контурами, часто содержащие включения трофобласта.

Кровеносные сосуды стромы часто содержат ядерные эритроциты плода. Могут быть элементы зародышевого мешка, амниона, пуповины и эмбриональные/фетальные ткани.

Дифференциальный диагноз частичного заноса проводится с полным заносом (см. табл. 1), гидрорическим

абортом и некоторыми редкими спорадическими генетическими синдромами, такими как синдром Beckwith-Weidemann, плацентарными сосудистыми мальформациями, которые обозначают как «плацентарная мезенхиальная дисплазия».

В тех случаях, когда гистологическая диагностика затруднена, помочь может цитогенетический анализ или проточная цитометрия.

Инвазивный пузырный занос характеризуется наличием измененных ворсин в миометрии или просвете его сосудов. Большинство инвазивных заносов возникает при полном заносе и имеет характерные для него черты [4]. Однако описаны и редкие случаи инвазивного заноса при его частичном варианте. Диагноз может быть поставлен лишь при гистерэктомии.

Метастатический пузырный занос определяется как внематочное наличие ворсин в кровеносных сосудах или тканях, чаще всего во влагалище или легких [2-4].

Неопухолевые трофобластические поражения

Узлы и бляшки плацентарной площадки представляют собой хорошо очерченные образования с выраженной гиалинизированной стромой, инфильтрированной дегенеративно измененными клетками трофобласта с незначительной атипией и редкими митозами (рис. 12).

Аномально увеличенная плацентарная площадка характеризуется неопухолевым увеличением нормального процесса имплантации с наличием незрелых ворсин (рис. 13).

Литература

1. *Ожиганова И.Н.* Неопухолевая патология эндометрия. Часть 3. Эндометрий при беременности, воспалении и контрацепции // Библиотека патологоанатома. – 2007. – Вып. 83. – 51с.
2. *Топчиева О.И., Прянишников В.А., Жемкова З.П.* Биопсии эндометрия. – М., 1978. – 232с.
3. *Хмельницкий О.К.* Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. – СПб.: Сотисб 1994. – 480с.
4. *Elvin J.A., Crum Ch.P., Genest D.R.* Complication of early pregnancy, including trophoblastic neoplasma // Diagnostic Gynaecologic and Obstetric Pathology / Eds. Ch. P. Crum, R.L. Kennet. – Elsevier, 2006. – P. 995-1039.
5. *Genest D.R., Berkowitz R.S., Fisher R.A., Newlands E.S., Febr M.* Gestational trophoblastic disease // WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the the Breast and Femal Genital Organs / Eds. F.A.Tavassolli, P.Devilee. - IARC, Lyon. - 2003. – P. 250-254.