

НЕГЕСТАЦИОННАЯ ХОРИОКАРЦИНОМА МАТКИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

**В.А. Пушкарев¹, С.В. Хохлова², А.А. Хатмуллин¹, И.А. Шарифгалиев¹,
А.В. Султанбаев¹, А.В. Пушкарев¹**

¹ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер
Министерства здравоохранения Республики Башкортостан», Уфа

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России, Москва

Хориокарцинома (ХК) является редкой злокачественной опухолью. Она подразделяется на гестационную ХК (ГХК), развивающуюся из зародышевых клеток, и негестационную ХК (НГХК), не связанную с беременностью. НГХК встречается крайне редко, поэтому этиология и клинические признаки ее изучены недостаточно. В данной статье представлено клиническое наблюдение НГХК у женщины в постменопаузе и наш опыт лечения этого заболевания.

Ключевые слова: негестационная хориокарцинома, диагностика, лечение.

NON-GESTATIONAL CHORIOCARCINOMA (A CASE REPORT)

**V.A. Pushkarev¹, S.V. Khokhlova², A.A. Khatmullin¹, I.A. Sharifgaliev¹,
A.V. Sultanbaev¹, A.V. Pushkarev¹**

¹ State Autonomous Healthcare Institution «Republican Clinical Oncologic Dispensary
of the Ministry of Healthcare of the Republic of Bashkortostan», Ufa

² Federal State Budgetary Institution «Academician Koulakov National Medical Research Center
of Obstetrics, Gynecology and Perinatology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Choriocarcinoma (CC) is a rare malignant tumor. It is subdivided into gestational choriocarcinoma (GCC) which develops from germ cells and non-gestational choriocarcinoma (NGCC) which is not associated with pregnancy. Non-gestational choriocarcinoma (NGCC) occurs very rarely and its clinical features are not sufficiently studied. The present article introduces a clinical observation of non-gestational choriocarcinoma (NGCC) in a woman in post-menopause and our experience of the treatment of this disease.

Keywords: non-gestational choriocarcinoma, diagnosis, treatment.

Актуальность

Хориокарцинома (ХК) — редкая и агрессивная злокачественная опухоль, состоящая из двухфазных клеточных компонентов с мононуклеарными цитотрофобластами и многоядерными синцитиотрофобластами. Синцитиотрофобласты представлены крупными клетками с одним или несколькими плеоморфными гиперхромными ядрами, переменными отчетливыми ядрышками, с обильной, плотной эозинофильной или амфилофильной цитоплазмой. Цитотрофобласты представлены более моноформными, полигональными клетками, чаще с четкими мембранами, округлыми ядрами, заметными ядрышками и светлой или эозинофильной цитоплазмой. Типичным для ХК

являются расширенные сосудистые синусоиды, частичное или полное отсутствие стенок сосудов с обширными полями геморрагий и некрозов. Иммуногистохимически опухолевые клетки экспрессируют маркеры общих цитокератинов и не экспрессируют Oct-3/4, PLAP, EMA, CD30 и vimentin. Клетки синцитиотрофобласта характеризуются экспрессией хорионического гонадотропина человека, глипикан 3 и ингибин альфа [1, 2, 3].

Существуют два вида ХК: гестационная ХК (ГХК), которая относится к типу опухоли из зародышевых клеток, и негестационная ХК (НГХК). Они имеют относительно различную этиологию, биологическую активность и прогноз [3, 4]. ГХК может возникнуть после

любого типа беременности, включая роды, вне-маточную беременность, аборт. Обычно ХК располагается в теле матки, где может иметь субмукозную (83%), интрамуральную (5,6%) или субсерозную (7%) локализацию. Ввиду недостаточности данных о распространенности ХК частота встречаемости данной болезни оценивается примерно как один случай на 20 000–40 000 беременностей. Выявлена зависимость между болезнью и хромосомными мутациями [5, 6].

Симптомами проявления ХК чаще бывают аномальные маточные кровотечения, боли в нижних отделах живота [7]. При метастазах могут быть дополнительные симптомы: кровохарканье, одышка, боли в груди, мелена [8, 9]. Метастазы чаще обнаруживаются в легких, влагалище, а также в печени, почках, желудочно-кишечном тракте, центральной нервной системе [10, 11, 12, 13, 14]. Ввиду быстрого распространения метастазов, а также часто возникающих кровотечений при этой патологии могут сложиться ситуации, требующие оказания неотложной медицинской помощи [9].

При подозрении на ХК первичное обследование необходимо начинать с определения сывороточного уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), который обычно значительно повышен [15]. Методом визуализации является УЗИ, которое может показать гетерогенную массу, увеличенную матку с участками некроза и кровоизлияния. С целью выявления метастатического поражения легких необходима рентгенография органов грудной клетки [15]. При подозрении на наличие опухоли ХК в матке к вопросу гистологической верификации следует относиться крайне осторожно ввиду высокого риска кровотечения [16]. ГХК чувствительна к химиотерапии, общая выживаемость составляет более 90% [9].

Реже встречаются тератогенные ХК, не связанные с беременностью НГХК. Они чаще диагностируются у жительниц азиатского региона, крайне редко встречаются у мужчин. НГХК в постменопаузальном периоде встречается очень редко, в литературе описаны единичные случаи. НГХК может развиваться либо из половых клеток в гонадах, либо из экстрагонадных локализаций, иногда встречается

в паренхиматозных органах, эндометрии, из-за изменений дифференцировки соматической карциномы в ХК [4, 17, 18, 19]. Ввиду того что НГХК встречается исключительно редко, этиология изучена недостаточно, клинические характеристики остаются неясными, симптомы часто неспецифичны. НГХК встречается в яичниках, средостении, забрюшинном пространстве, матке, шейке матки, желудке, поджелудочной железе, прямой кишке [10, 11, 12, 13, 20, 21, 22]. Некоторые авторы пришли к выводу, что НГХК менее чувствительна к химиотерапии и имеет относительно плохой прогноз по сравнению с ГХК [19]. Согласно данным Yuming Shao и соавт. (2020), показатели полной ремиссии и 5-летней общей выживаемости НГХК составили 76,2 и 79,4% соответственно [23].

Целью данного сообщения явилось изучение клинических особенностей пациентки с НГХК в постменопаузе и наш опыт лечения этого редкого заболевания.

Материал и методы

Подробно был собран семейный анамнез, клинические данные, которые включали симптомы заболевания, сопутствующие экстрагенитальные и гинекологические заболевания, гинекологический анамнез, клинико-лабораторные обследования пациентки и проведенные методы лечения (хирургический и химиотерапевтический).

Клинический случай

Женщина Р., 67 лет, обратилась в гинекологическое отделение РКОД (Уфа) 25.12.2020 с жалобами на кровянистые выделения из половых путей, боли внизу живота, слабость.

Анамнез заболевания: считает себя больной с октября 2020 г., когда впервые появились кровянистые выделения из половых путей. 10.12.2020 по месту жительства произведено раздельное диагностическое выскабливание стенок матки и цервикального канала. Гистологическое заключение — низкодифференцированная аденокарцинома эндометрия. Пациентка была направлена в РКОД на оперативное лечение.

Данные инструментальных и лабораторных методов исследования:

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС-73 в мин, ЭОС отклонена влево, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Диффузные нарушения процессов реполяризации.

ЭХО-кардиография: уплотнение стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов. Незначительная гипертрофия ЛЖ. Диастолическая дисфункция ЛЖ, 1 тип. Фракция выброса левого желудочка составила 65%.

КТ легких: убедительных КТ-признаков вирусного поражения легких не выявлено. Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника.

УЗИ ОБП: диффузные изменения печени и поджелудочной железы. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит.

УЗИ мочевыделительной системы: кистозные образования обеих почек. Нефроптоз с обеих сторон.

УЗИ ОМТ: матка расположена по центру таза, в *anteflexio*. Тело матки размерами 66×50×60 мм, контуры четкие, волнистые. Структура миометрия гомогенная, мелкоячеистая на отдельных участках, экзогенность смешанная, с понижением в прилежащих к эндометрию участках. Сосудистый рисунок диффузно усилен. М-эхо 30 мм, эндометрий с нечеткими контурами, линейной формы, мелкоячеистой текстуры, смешанной экзогенности, с кистозными включениями до 2 мм, мелкоочечными гиперэхогенными включениями, активным периферическим кровотоком. Шейка матки 30×24 мм, с ровными контурами, в полости лоцируется прослойка жидкости. Яичники отчетливо не визуализируются. Усиление сосудистого рисунка в проекции придатков. Паховые, подвздошные, тазовые лимфоузлы не визуализируются. Заключение: опухоль эндометрия, вероятнее, с инвазией в миометрий. Варикоз сосудов малого таза.

КТ ОБП: признаки диффузных изменений в печени, поджелудочной железе. Кальцинат в печени. ЖКБ, конкремент в желчном пузыре. Синусные кисты в почках.

ФГС: эрозивный гастрит.

Гинекологический анамнез: менархе с 16 лет, по 3–4 дня, через 28 дней. Менопауза с 47 лет. Беременностей 5, родов 5 (срочные). Первые роды в возрасте 19 лет, последние — в возрасте 35 лет. Первый ребенок (мальчик) умер в возрасте 1 года 3 месяцев, четвертый (девочка) умер в возрасте 1 года 6 месяцев. При обследовании в генетической лаборатории был выставлен диагноз — спинальная амиотрофия (болезнь Верднига-Гоффмана).

Из перенесенных гинекологических заболеваний отмечает эрозию шейки матки в возрасте 20 лет (произведена диатермокоагуляция шейки матки).

Вредные привычки отрицает, наследственность не отягощена. Телосложение гиперстеническое, рост 170 см, вес 85 кг, ИМТ = 29,4. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Тоны сердца ритмичные, пульс 73 удара в минуту, артериальное давление — 130/90 мм рт.ст., частота дыхания — 19 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание не нарушено, стул регулярный.

О.А.К.: гемоглобин — 137 г/л, эритроциты — 4,57–10/12 /л, Ht — 39,4%, лейкоциты — 6,7–10/9/л, тромбоциты — 273–10/9/л, СОЭ — 13 мм/ч.

Б/х анализ крови: общий белок — 72 г/л, альбумины — 31 г/л, общий билирубин — 10,0 мкмоль/л, АСТ — 18 Е/л, АЛТ — 9 Е/л, глюкоза — 5,8 ммоль/л, мочевины — 6,7 ммоль/л, креатинин — 52 мкмоль/л, тимоловая проба — 3 ед, амилаза — 18 Е/л.

Коагулограмма: протромбиновое время по Квику — 94%; МНО — 1,04; АТПВ — 30; РФМК — 6,5%; фибриноген — 4,4 г/л; этаноловая проба — отриц.

О.А.М. — в пределах нормы.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II ст., степ. II, риск 4. Сахарный диабет 2 типа, компенсация. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит. Кистозные образо-

вания обеих почек. Нефроптоз с обеих сторон. Гипотиреоз.

25.12.2020 после предоперационной подготовки под эндотрахеальным наркозом произведена операция — экстирпация матки с придатками (макропрепарат — рис. 1).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Проводилась антибактериальная, инфузионная терапия, профилактика тромботических осложнений. Заживление послеоперационной раны первичным натяжением.

Гистологическое исследование: опухоль с солидным типом роста, представленная полиморфными клетками с гиперхромными ядрами, очагами кровоизлияний, некрозов (рис. 2).

Иммуногистохимическое исследование: в клетках опухоли выявлена экспрессия CK AE/AE3, Xg, очаговая экспрессия PLAP, GLP3, OCT 4 и не выявлена экспрессия Vimentin, EMA, p63, Er, PAX 8 (рис. 3).

Микропрепараты консультированы в патологоанатомическом отделении МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Пациентка выписана на 8 сутки после операции в удовлетворительном состоянии.



Рис. 1. Хориокарцинома матки

Диагноз основной: хориокарцинома матки (негестационная) T1N0M0.

Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь II ст., степ. II, риск 4. Сахарный диабет 2 типа, компенсация. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит. Кистозные образования обеих почек. Нефроптоз с обеих сторон. Гипотиреоз.

В послеоперационном периоде произведено обследование:

Анализ крови на онкомаркеры от 26.02.2020.

ХГЧ — < 1,2 МЕ/мл; АФП — 1,68 МЕ/мл; HE — 4–80,24 pmol/L; CA-125 — 6,84 МЕ/мл; РЭА — 0,89 нг/мл.

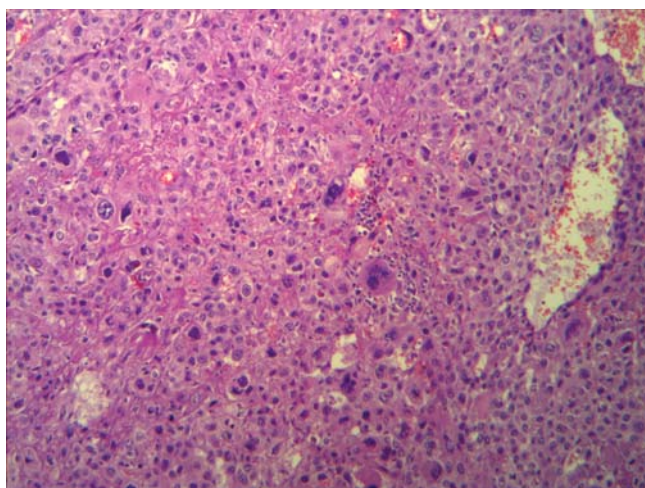


Рис. 2. Хориокарцинома. Опухоль бифазная. Синцитиотрофобласт — крупные клетки с несколькими плеоморфными гиперхромными ядрами. Цитотрофобласт представлен более мономорфными, полигональными клетками, зачастую с четкими мембранами, округлыми ядрами. Окраска гематоксилином и эозином, x100

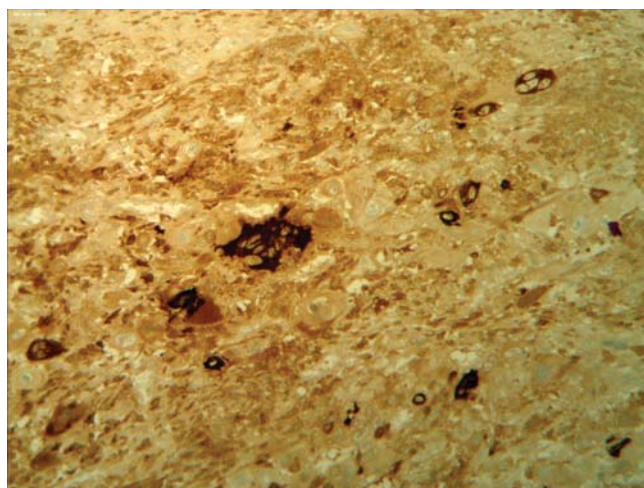


Рис. 3. Хориокарцинома. Интенсивная диффузная (цитоплазматическая и мембранная) экспрессия хорионического гонадотропина человека в клетках синцитиотрофобласта. Иммуногистохимическое исследование с антителом к hCG, x10

МРТ головного мозга от 01.03.2020: в веществе головного мозга метастазы не обнаружены. Множественные очаги глиоза как проявления ЦВЗ.

КТ ОГК и ОБП от 02.03.2020: в легких очагово-инфильтративных изменений не выявлено. В печени при нативном исследовании очагов патологического накопления не выявлено. Поджелудочная железа однородной структуры, с волнистым контуром. Вирсунгов проток не расширен. Селезенка не увеличена, структура однородная. Надпочечники с обеих сторон не увеличены, однородной структуры. Почки обычных размеров, обычной плотности. Паранефральная клетчатка не изменена. Конкрементов не выявлено. Лимфатические узлы забрюшинного пространства и брюшной полости не увеличены. Немногочисленные мезентериальные лимфоузлы до 5–6 мм. Свободной жидкости в брюшной полости не выявлено.

В послеоперационном периоде проведены три курса химиотерапии по схеме: метотрексат

— 50 мг в/в в 1, 3, 5, 7 дни; фолиат кальция (лейковорин) — 6 мг в/м через 24 ч после введения метотрексата (2, 4, 6, 8 дни). Повторили курсы с 15-го дня химиотерапии.

Результаты и обсуждение

НГХК является чрезвычайно редким заболеванием. Ввиду этого клинические симптомы болезни являлись неспецифичными. Успешно проведено хирургическое и химиотерапевтическое лечение пациентки, страдающей НГХК в постменопаузальном возрасте.

Анализ представленного клинического случая показал необходимость акцентирования внимания патоморфологов на выявлении редко встречающихся гистологических форм патологии эндометрия после диагностических выскабливаний стенок матки по поводу маточных кровотечений, в том числе в постменопаузе, тщательного сбора анамнеза заболевания, привлечения к лечению химиотерапевтов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Robert J. Kurman, Maria Luisa Carcanglu, C. Simon Herrington, Robert H. Young. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4 th Edition. Lion, 2014. 309 с.
2. William D. Travis, Elisabeth Brambilla, Allen P. Burce et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.// Internaciona Agency for Reserarch on cancer. 4 th Edition. Lion, 2015.-348с.
3. Петров С.В., Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека, 4-е издание. Казань. 2012. 624 с.
4. Cheung A.N., Zhang H.J., Xue W.C., Siu M.K. Choriocarcinoma pathogenesis: clinical, genetic and stem cell perspectives. Future oncologist. 2009;5(2):217–31.
5. Wreczycka-Cegielnay Pa., Cegielnay T., Oplawski M., Sawicki W., Kojs Z. Modern treatment options for advanced choriocarcinoma based on their own case and literature review. Gynecol. Gender. 2018;89:711–715. [PubMed] [Google Scholar]
6. Lazare C., Zhi W., Dai W., Cao C., Sookha R.R., Wang L., Meng Y., Gao P., Wu P., Wei J., Hu J., Wu P. An experimental study comparing the genetic molecular biology of gestational and non-gestational choriocarcinoma. Am. J. Transl. Res. 2019;11:7049–7062. (PMCID:PMC6895522) [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
7. Jiao L.Z., Xiang Y., Feng F.Z., Wan X.R., Zhao J., Cui Q.C., Yang X.Y. Clinical analysis of 21 cases of non-gestational ovarian choriocarcinoma. Int J Gynecological Cancer. 2010;20(2):299–302. [Google Scholar]
8. Tidy J., Rustin G.J., Newlands E.S., Foskett M., Fuller S., Short D., Rowden P. Presentation and treatment of choriocarcinoma after non-molar pregnancy. BR.J. Obstetrician. Gynecologist, 1995;(9):715–719. [PubMed] [Google Scholar]
9. Ru H., Ogawa M., Macui H., Usui H., Cedzy M. Clinical characteristic and early identification of a postnatal choriocarcinoma. Int.J.Gynecol.Canser. 2015;25^926–930. [PubMed] [Google Scholar]
10. Gurzu S., Copotoiu C., Tugui A., Kwizera C., Szodorai R., Jung I. Primary choriocarcinoma of the stomach is a rare and aggressive tumor with multilinear differentiation: a clinical case. World J., Clin Cases. 2019;7(14):1837–43.
11. Longo R., Battaglia F., Gattuso D., Sarmiento R., Amici S., Gasparini G. Primary non-gestational choriocarcinoma of the cervix. J.Clin.Oncol.2011; 29(11): C. 301–302.
12. Telli T.A., Demircan N.C., Alan O., Tuylu T.B., Arican R., Ercelep O., et al. Rare case of primary rectal choriocarcinoma and literature review. J. Clin. Oncol. Pharm Pract. 2019;26:989–94.

13. Wang Y., Yang Y., Teng F., Zhang H., Xue F. Pure non-gestational uterine choriocarcinoma in a postmenopausal Chinese woman. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2014; 211(1):C.1–3.
14. Wang L., Wan Y., Sun Y., Zhang X., Cheng X., Wu M., Liu G. Pure no gestational uterine choriocarcinoma in postmenopausal women: a case report with literature review. *Cancer biology.* 2019;20(9):1176–82. [Google Scholar]
15. Shaaban A.M., Rezvani M., Garoun R.R., Kennedy A.M., Elsayes K.M., Olfen J.D., Salama M.E., Foster B.R. Trophoblastic gestational disease: clinical and imaging features. *Radio Graphics.* 2017;37 [Google Scholar]
16. Sano R., Moriya T., Suzuki S., Saito V., Shimoyan M. Primary non-gestational uterine choriocarcinoma mimicking leiomyoma. *Patol. Int.* 2019;69:160–164. [PubMed] [Google Scholar]
17. Читтенден Б., Адамед Е., Махешвари А. и др. Хориокарцинома у женщин в постменопаузе. *Акуш. и гинек.* 2009; 114(2 Pt2):462–65. [PubMed] [Google Scholar].
18. Desai N.R., Gupta S., Said R. and other. Choriocarcinoma in a 73-year-old woman case report and literature review. *J Med Case Rep.* 2010;25:379. [PubMed] [Google Scholar]
19. Nogales F.F., Dulcey I., Preda O. Ovarian germ cell tumors: renewal. *Arch.Pathol.Lab.Med.*2014;138(3):351–62.
20. Mukherjee U., Thakur V., Katiyar D. Uterus choriocarcinoma at the woman in a postmenopausal. *Med.Oncol.* 2006;23(2):301–3. [PubMed] [Google Scholar]
21. Yousefi G., Said S., Davachi B. Postmenopausal choriocarcinoma: case report and literature review. *Int J Cancer Manag.* 2017;20:e4400. [Google Scholar]
22. Тришин В.М., Сергеева И.В., Горгиджянц Р.С., Кура К.Е. Негестационная форма хориокарциномы яичника: описание случая // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова 2012, Т. 7, № 3. С. 139–140.
23. Yuming Shao, Yang Xiang, Jun Zhao. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 15, Article number: 325 (2020).

АВТОРЫ

Пушкарев Василий Александрович, доктор медицинских наук, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Башкортостан», Уфа, проспект Октября, 73/1, e-mail: doctorpushkarev@mail.ru

Pushkarev V., M.D., Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, October Avenue, 73/1, e-mail: doctorpushkarev@mail.ru

Хохлова Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России, ул. Академика Опарина, д. 4, Москва, e-mail: svkhokhlova@mail.ru

Khokhlova S.V., M.D., Head of the Oncology Department of Drug Methods of Treatment of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, 4 Oparin str, 117997, Moscow, Russia, e-mail: svkhokhlova@mail.ru

Хатмуллин Айрат Альфридович, врач-патологоанатом ГАУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: г. Уфа, Пр. Октября 73/1, 450054, e-mail: info@onkorb.ru.

Khatmullin A.A., Pathologist, Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, October Avenue, 73/1, e-mail: info@onkorb.ru

Шарифгалиев Ильдар Асхадуллович, заведующий патологоанатомического отделения ГАУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: г. Уфа, Пр. Октября 73/1, 450054, e-mail: info@onkorb.ru

Sharifgaliev I.A., Head of the Pathology Department of the Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, October Avenue, 73/1, e-mail: info@onkorb.ru

Султанбаев Александр Валерьевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделом химиотерапии РКОД МЗ РБ. Адрес: г. Уфа, Пр. Октября 73/1, 450054, e-mail: info@onkorb.ru, sova@rambler.ru.

Sharifgaliev I.A., MD, Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, October Avenue, 73/1, e-mail: sova@rambler.ru.

Пушкарев Алексей Васильевич, врач онколог ГАУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: г. Уфа, Пр. Октября 73/1, 450054, info@onkorb.ru. e-mail: lesa-pushkaryov@mail.ru

Pushkarev A., Oncologist, Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, October Avenue, 73/1, e-mail: lesa-pushkaryov@mail.ru