
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

К ВОПРОСУ О ФАКТОРАХ РИСКА В ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ У ЖЕНЩИН ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

О.В. Гладкова¹, Л.Ф. Писарева², В.В. Дворниченко¹, А.П. Бояркина²

*Иркутский областной онкологический диспансер¹
ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»²*

Изучен 491 случай трофобластической болезни у беременных женщин Иркутской области за 1993–2004 гг. Проведенные эпидемиологические исследования позволили не только выявить ряд факторов, увеличивающих или снижающих риск злокачественной трансформации трофобласта у больных трофобластической болезнью, но и оценить степень относительного риска каждого из них.

TO THE PROBLEM OF RISK FACTORS IN MALIGNANT TRANSFORMATION OF TROPHOBLASTIC TUMOR IN
WOMEN OF THE IRKUTSK REGION

O.V. Gladkova¹, L.F. Pisareva², V.V. Dvornichenko¹, A.P. Boyarkina²
*Regional oncologic clinic, Irkutsk¹
Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center of the SB RAMS²*

During the 1993–2004 period, 491 cases of trophoblastic disease in pregnant women of the Irkutsk region were studied. Epidemiologic researches have allowed us not only to reveal a number of factors increasing or reducing risk of malignant transformation of trophoblast in patients with trophoblastic disease but also to estimate a degree of the relative risk of each of them.

Трофобластическая болезнь (ТБ) занимает особое место в структуре гинекологических и онкологических заболеваний. Под этим термином по классификации FIGO 2000 г. объединены различные формы патологического состояния трофобласта: пузырьный занос (ПЗ), инвазивный пузырьный занос (ИПЗ), хориокарцинома (ХК), опухоль плацентарного ложа (ТОПЛ) и эпителиоидная трофобластическая опухоль (ЭТО). Современная концепция трофобластических неоплазий позволяет рассматривать их как два различных биологических процесса: персистенция в организме матери трофобластических клеток после завершения беременности (наблюдается после частичного или полного пузырьного заноса) и трофобластическая малигнизация (инвазивный пузырьный занос, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная опухоль). Злокачественная

трансформация элементов трофобласта может встречаться как во время беременности, так и после ее завершения [8].

Хотя ТБ считается относительно редкой патологией, проблемы, связанные с ней, стоят в центре внимания ученых и клиницистов всего мира, так как данная патология связана с беременностью и возникает у женщин преимущественно молодого репродуктивного возраста [9]. По данным ВОЗ, в среднем на 1000 родов приходится один пузырьный занос, и приблизительно у 2 из 100 000 женщин вслед за родами и в той же пропорции после абортов возникает хориокарцинома [11]. Актуальность проблемы определяется и агрессивностью течения злокачественных форм заболевания [14], а также неблагоприятностью прогноза для больных, имеющих метастазы в легкие (смертность достигает 50 % и более) и головной мозг (90 %) [7, 10].

Благодаря внедрению новых технологий появилась возможность создания базы данных, обмена информацией, выявления общих и региональных особенностей, причин возникновения и профилактики ТБ. Имеется целый ряд исследований, говорящих о значительной мозаичности территориальных уровней заболеваемости ЗНО плаценты [16, 17]. Несмотря на многочисленные исследования различных аспектов данного заболевания, его эпидемиология, этиология и патогенез изучены недостаточно и нуждаются не только в расширении имеющихся научных исследований, но и в разработке новых подходов в вопросах профилактики и лечения ТБ с сохранением репродуктивной функции женщин, которые тесно связаны с медико-социальными проблемами охраны материнства, внутрисемейных отношений и медицинской реабилитации. Это, несомненно, относится и к Иркутской области, на территории которой проведено многолетнее исследование ТБ и которая имеет свои ярко выраженные региональные особенности и достаточно представительную научную и лечебную базу в лице Иркутского областного онкологического диспансера [5].

Материал и методы

По клиническому течению, низкой вероятности злокачественной трансформации ПЗ относится к доброкачественным формам ТБ, ИПЗ – к опухолям пограничной злокачественности, ХК – к злокачественным новообразованиям плаценты. В данной работе, как предлагается многими авторами, в связи со схожестью клинического течения, потенции к метастазированию ИПЗ и ХК объединены в одну группу, составившую злокачественные трофобластические опухоли (ЗТО) [6, 8, 15]. Информационной основой настоящей работы послужили данные Иркутского онкологического диспансера за период 1993–2004 гг. о 491 случае ТБ, из них ПЗ – 426, ИПЗ – 28, ХК – 37 случаев.

Для оценки значимости того или иного фактора использовался показатель относительного риска (ОР) заболеть ЗТО, характерный для той или иной группы женского населения относительно среднего значения, который рассчитывается по формулам [2]:

$$ОР = X/I; \quad I = N \cdot Y \cdot T / 100000,$$

где X – заболеваемость за исследуемый период времени; I – ожидаемое число заболеваний; N – численность населения; Y – средний показатель заболеваемости; T – период времени. Значение ОР, близкое 1, говорит об отсутствии риска, менее 1 – о снижении риска, более 1 – о повышении риска. Для определения статистической значимости ОР был взят критерий «хи-квадрат» (χ^2) [12]. ОР считается статистически значимым, по крайней мере, с $p \leq 0,05$, если значение χ^2 было не менее величины 3,84.

Результаты и обсуждение

В среднем, за исследуемые 12 лет заболеваемость ЗТО в Иркутской области составила $0,34 \pm 0,09$ тыс. случаев на 100 тыс. населения, $6,7 \pm 1,0$ на 100 тыс. беременностей и $18,5 \pm 2,6$ на 100 тыс. родов. Средний возраст больных ЗТО ($35,7 \pm 2,4$ года) на 5,3–5,7 года старше по сравнению с больными ТБ. Самая высокая заболеваемость отмечается в возрастных группах 20–34 и 40–44 года.

Вопрос о факторах риска, предрасполагающих к злокачественной трансформации трофобластической опухоли (ТО) у больных ТБ, является одним из ключевых в этиологии этого заболевания. В ходе настоящих исследований выявлен ряд статистически значимых факторов, играющих определенную роль в возникновении ТБ.

Возраст. Среди эндогенных факторов риска возникновения и прогноза ТБ, несомненно, важная роль отводится возрасту. Вероятность малигнизации среди больных ТБ с возрастом растет, и женщины старше 40 лет попадают в группу повышенного риска ($ОР=4,2$; $p < 0,001$) (табл. 1). В возрастной группе до 30 лет риск возникновения ЗТО понижен. Пузырный же занос встречается преимущественно в молодом возрасте. Если в возрастной группе 15–19 и 20–29 лет ПЗ встречается чаще ЗТО (12,5 и 49,3 % против 3,0 и 31,3 % соответственно), то в более старшем возрасте имеет место обратная зависимость.

Паритет. С увеличением количества беременностей повышается риск развития ЗТО, что, вероятно, связано иммунодефицитными состояниями, возникающими при высокой фертильности, и короткими интервалами между

Таблица 1

Эндогенные факторы риска возникновения ЗТО на фоне ПЗ (%) у больных трофобластической болезнью

| Фактор риска | ЗТО, % | ПЗ, % | ОР | χ^2 | p | |
|------------------------------------|-----------------|----------|----------|----------|-------|-------|
| Возраст (лет) | 15-19 | 3,0±2,1 | 12,5±1,6 | 0,21 | 4,39 | 0,05 |
| | 20-29 | 31,3±5,7 | 49,3±2,3 | 0,47 | 6,78 | 0,01 |
| | 30-39 | 25,3±5,3 | 24,4±2,1 | 1,05 | 0,01 | |
| | 40 и старше | 40,3±6,0 | 13,7±1,7 | 4,24 | 26,6 | 0,001 |
| Паритет (количество беременностей) | Первобеременные | 4,8±2,7 | 22,5±2,0 | 0,17 | 9,61 | 0,001 |
| | 1-2 | 19,0±5,0 | 27,3±2,2 | 0,62 | 1,51 | |
| | 3-4 | 19,0±5,0 | 17,0±1,8 | 1,15 | 0,05 | |
| | 5-9 | 34,9±6,0 | 25,3±2,1 | 1,58 | 2,10 | |
| | 10 и более | 22,2±5,3 | 7,9±1,3 | 3,33 | 11,2 | 0,001 |
| Количество родов | Не было | 15,9±4,6 | 38,5±2,4 | 0,30 | 11,3 | 0,001 |
| | 1 | 25,4±5,5 | 32,5±2,3 | 0,71 | 0,98 | |
| | 2-3 | 46,0±6,3 | 26,3±2,1 | 2,88 | 14,52 | 0,001 |
| | 4 и более | 12,7±4,2 | 2,6±0,8 | 5,38 | 12,09 | 0,001 |
| Количество абортотв | Не было | 19,0±5,0 | 39,0±2,4 | 0,37 | 8,57 | 0,01 |
| | 1-3 | 39,7±6,2 | 36,8±2,4 | 1,13 | 0,09 | |
| | 4-7 | 23,8±5,4 | 18,2±1,9 | 1,41 | 0,79 | |
| | 8 и более | 19,0±5,0 | 6,0±1,2 | 3,32 | 8,83 | 0,01 |
| Начало половой жизни (лет) | До 21 | 84,1±4,6 | 93,3±1,2 | 0,38 | 5,07 | 0,05 |
| | 21-22 | 9,5±3,7 | 5,3±1,1 | 1,88 | 1,10 | |
| | 23 и старше | 6,3±3,1 | 1,4±0,6 | 4,63 | 4,27 | 0,05 |

беременностями [1]. Как видно из табл. 1, самый низкий ОР отмечается у первобеременных (0,17), а наибольшей величины он достиг при 10 и более беременностях (ОР=3,33). Пузырный же занос, наоборот, чаще сопутствует первой беременности, среди больных ПЗ 22,5 % составляют первобеременные женщины, в то время как у женщин с ЗТО их всего 4,8 %.

Количество родов. Риск развития ТБ, а также ее злокачественных форм резко возрастает у многорожавших женщин (табл. 1). У нерожавших женщин злокачественные трофобластические опухоли встречались в 2,0 раза реже, чем пузырный занос (ОР =0,3; $p<0,001$). С увеличением количества родов риск развития злокачественной трансформации растет, и самый высокий ОР отмечается при числе предшествовавших родов 4 и более (ОР=5,38, $p<0,001$). Среди больных ЗТО доля женщин, рожавших 4 раза и более, составила 12,7 %, против 2,6 % среди женщин с пузырным заносом. В группе нерожавших женщин высокий относительный риск возникновения пузырного заноса. Доля нерожавших женщин среди больных пузырным заносом составила 38,5 % случаев против 15,9 % среди женщин с ЗТО.

Аборты. В патогенезе ЗТО важное значение имеет исход беременности. Наличие в анамнезе абортов, ведущих к нарушению физиологической последовательности эндокринной цикличности, является несомненным фактором риска. У женщин с увеличением количества абортов растет риск возникновения ЗТО. Так, у женщин, имевших 8 и более абортов, ЗТО встречается в 2,2 раза чаще, чем у женщин с 1–3 абортами в анамнезе, и в 4,4 раза чаще, чем у женщин, не имевших абортов (табл. 1). Среди больных ЗТО женщины, прерывавшие беременность 8 и более раз, составили 19,0 %, против 6,0 % среди больных пузырным заносом (ОР=3,32, $p<0,01$).

Возраст начала половой жизни. У женщин, поздно начавших половую жизнь, риск развития ТБ увеличивается (табл. 1). Так, у женщин, начавших половую жизнь после 23 лет, ЗТО встречается в 3,3 раза чаще, чем у тех, кто начал ее в 15–20 лет. Начало половой жизни в 21–22 года повышает риск развития ЗТО, а в 23 года и более относительный риск достигает 4,63 ($p<0,05$). Пузырный же занос встречается чаще (93,3 % случаев) по сравнению с ЗТО (84,1 %) у женщин, которые начали половую жизнь до 21 года.

Эндокринно-обменные нарушения, по мнению ряда авторов, играют определенную роль в возникновении и развитии ТБ [4, 6, 15]. По нашим данным, этот фактор может быть значим и при возникновении ЗТО плаценты. Так, у больных с ЗТО в 29,4 % случаев встречаются гормональные нарушения, что почти в 3 раза чаще, чем у больных ПЗ (11,1 %), при относительном риске, равном 3,33 ($p=0,001$).

Нарушения менструального цикла. Этот фактор также может играть определенную негативную роль в развитии ЗТО у больных ТБ [1]. Об этом же свидетельствуют и наши результаты. У женщин с ЗТО нерегулярные месячные встречаются в 2,5 раза чаще, чем у больных ТБ без нарушений менструального цикла ($24,9 \pm 5,4\%$ и $9,6 \pm 1,4\%$ соответственно, $OR=3,66$, $\chi^2=14,7$, $p=0,001$).

Генитальные инфекции. По данным литературы, вирусные и бактериальные инфекции играют большую роль в генезе невынашивания беременности и развития ЗТО [10]. В нашем исследовании эти данные не подтвердились. Разница среди лиц, имеющих инфекционное заболевание, у больных ПЗ и ЗТО была статистически не значима ($36,2 \pm 2,3\%$, против $48,5 \pm 6,1\%$, $\chi^2=3,30$).

Техногенный фактор. Техногенное загрязнение окружающей среды, урбанизация и ухудшение экологической ситуации, играющие определенную роль в развитии стрессовых и иммунодефицитных состояний, могут являться неблагоприятным фоном и способствовать развитию ЗТО у больных ТБ [13]. Действительно, в городах с неблагоприятными экологическими условиями (Ангарск, Братск, Зима, Иркутск, Усолье-Сибирское, Черемхово и Шелехов) [3] ЗТО ($0,45 \pm 0,07\%000$) встречаются в 3 раза чаще ($0,15 \pm 0,09\%000$), чем в остальных городах Иркутской области, при $OR=2,9$ ($\chi^2=2,8$). Наряду с приведенными выше факторами риска экзогенного и эндогенного характера, существенную роль в злокачественной трансформации опухолей трофобласта могут играть и клинические условия, в которых протекает ТБ.

Латентный период. Длительность латентного периода, по литературным данным, колеблется от месяца и более [8–11]. По нашим данным, при ПЗ она преимущественно не превышала

месяца. Как видно из табл. 2, в этом случае ПЗ составил 44,5 %, а ЗТО всего 6,3 %, что в 7,1 раза меньше, и ОР возникновения ЗТО в этом случае также низкий ($OR=0,08$). Для больных с ЗТО срок латентного периода, как правило, выше. Так, у 23,8 % больных длительность латентного периода составила 3–4 мес, против 11,5 % при ПЗ ($OR=2,4$; $p<0,05$). Особенно ярко это проявилось для латентного периода 5 и более мес (больные ЗТО составили 38,1 %, ПЗ – 0,7 %), относительный риск составил 84,7 ($p<0,001$).

Длительность заболевания. Очень важным фактором в процессе развития ЗТО у больных ТБ играет время, прошедшее от предполагаемого начала заболевания до назначения специального лечения. По тем или иным причинам в условиях Иркутского ООД этот период колебался от 1 до 12 и более мес. Среди больных ТБ, у которых специальное лечение начато спустя 7 и более мес после обнаружения ТБ, злокачественные опухоли встречались в 33 раза чаще по сравнению с теми, у кого этот период не превышал 4 мес. У больных ТБ, начавших специальное лечение не позднее, чем через 4 мес с момента начала заболевания, значительно снижен риск возникновения ЗТО (больные ЗТО – 29,7%, больные ПЗ – 75,5 %), ($OR=0,01$; $p<0,001$) (табл. 2). Через 4–6 мес риск уже составил 2,77, но самый высокий риск развития ЗТО отмечен у больных, которые начали специфическое лечение после 7 и более мес от возникновения ТБ ($OR=13,7$; $p<0,001$).

β субъединица хорионического гонадотропина человеческого (β -ХГ) в сыворотке крови является информативным маркером при диагностике трофобластических опухолей, прогнозе и мониторинге за больными ТБ в процессе лечения и после его завершения. Этот маркер является универсальным прогностическим фактором риска развития и ЗТО.

Проведенные исследования показали, что у больных ПЗ в 60,0 % случаев уровень β -ХГ был в норме, против 20,5 % у больных с ЗТО ($OR=0,17$; $p<0,001$) (табл. 2). Риск развития ЗТО повышается в группе больных с β -ХГ от 10 до 100 мМЕ/мл ($OR=1,23$), при 100–1000 он составляет 3,39, и наибольшей величины относительный риск достигает при 1000 мМЕ/мл и более ($OR=5,16$; $p<0,05$).

Таблица 2

Клинические факторы риска возникновения ЗТО на фоне ПЗ (%) у больных трофобластической болезнью

| Фактор риска | | ЗТО, % | ПЗ, % | ОР | χ^2 | p |
|--|-------------|----------|----------|------|----------|-------|
| Латентный период (месяц) | 1 и менее | 6,3±3,1 | 44,5±2,4 | 0,08 | 31,7 | 0,001 |
| | 1,5 | 7,9±3,4 | 18,5±1,9 | 0,38 | 3,60 | |
| | 2-2,5 | 23,8±5,4 | 25,7±2,1 | 0,90 | 0,03 | |
| | 3-4 | 23,8±5,4 | 11,5±1,6 | 2,40 | 6,18 | 0,05 |
| | 5 и более | 38,1±6,1 | 0,7±0,4 | 84,7 | 136,7 | 0,001 |
| Длительность заболевания до начала спец. лечения (месяц) | Менее 4 | 29,7±5,7 | 75,5±2,1 | 0,01 | 53,1 | 0,001 |
| | 4-6 | 43,7±6,2 | 21,9±2,0 | 2,77 | 13,1 | 0,001 |
| | 7 и более | 26,6±5,6 | 2,6±0,8 | 13,7 | 55,5 | 0,001 |
| Содержание β -ХГ в сыворотке крови (мМЕ/мл) | Норма | 20,5±6,5 | 60,0±3,9 | 0,17 | 19,5 | 0,001 |
| | 10-100 | 23,1±6,8 | 19,6±2,6 | 1,23 | 0,08 | |
| | 100-1000 | 41,0±8,0 | 17,0±2,4 | 3,39 | 10,4 | 0,001 |
| | Более 1000 | 15,4±5,8 | 3,4±1,2 | 5,16 | 7,6 | 0,01 |
| Соответствие размеров матки сроку беременности | Норма | 11,7±4,2 | 24,3±2,1 | 0,41 | 4,06 | 0,05 |
| | Менее нормы | 21,7±5,4 | 28,6±2,2 | 0,69 | 0,95 | |
| | Более нормы | 66,7±6,1 | 47,1±2,5 | 2,25 | 7,27 | 0,01 |

Несоответствие размеров матки предполагаемому сроку беременности. В процессе обследования больных ТБ особое внимание обращалось на размеры матки к моменту первичного осмотра. Наряду с размерами матки, соответствовавшими предполагаемому сроку, были выявлены случаи как значительно превышающих, так и не достигших размеров предполагаемого срока. Среди больных ТБ, у которых размеры матки соответствовали сроку беременности, ЗТО встречались всего в 6,5 % случаев, при меньших размерах – несколько чаще, а при увеличенных размерах матки – до 20,0 % случаев. Как видно из табл. 2, при размерах матки, соответствующих сроку беременности, ОР образования ЗТО понижен (11,7 % – больные ЗТО, против 24,3 % – больные ПЗ). Злокачественные трофобластические опухоли встречаются статистически значимо ($p < 0,01$) чаще, чем пузырьный занос, в случаях, когда размеры матки превышают срок беременности (больные ЗТО – 66,7 %, больные ПЗ – 47,1 %, при ОР = 2,25).

Выводы

Проведенные эпидемиологические исследования позволили выявить ряд факторов, увеличивающих или снижающих риск злокачественной трансформации трофобласта у больных ТБ, и оценить степень относительного риска каждого из них. В группу повышенного риска развития ЗТО среди больных ТБ необходимо включать лиц 40 лет и старше, с 10 и более предшествующими беременностями, имеющих в анамнезе 2 и более родов или 8 и более аборт, нерегулярный менструальный цикл, эндокринно-обменные нарушения, с уровнем β -ХГ в сыворотке крови более 100 мМЕ/мл, размером матки, превышающим срок гестации, проживающих в экологически неблагоприятном районе. Риск увеличивается, если время, прошедшее от предполагаемого начала заболевания до назначения специального лечения, составляет 7 и более мес.

Соответственно понижен риск озлокачествления трофобластической опухоли у женщин в возрасте до 29 лет, первобеременных, с отсутствием предшествующих родов и абортов,

с короткой (менее 4 мес) продолжительностью заболевания до начала специального лечения, нормальным уровнем β -ХГ в сыворотке крови и соответствием размеров матки сроку беременности.

Литература

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002.
2. Вихерт А.М., Чаклин А.В. Основные методические принципы эпидемиологического исследования неинфекционных болезней // Эпидемиология неинфекционных заболеваний. М.: Медицина, 1990. С. 160–162.
3. Государственный доклад о состоянии окружающей природной среды Иркутской области в 1998 г. Иркутск, 1999. 303 с.
4. Давиденко А.А. Хорионэпителиома. Киев: Здоров'я, 1973.
5. Дворниченко В.В., Ушакова И.В. Пути улучшения оказания онкологической помощи населению Иркутской области // Актуальные вопросы онкологии. Иркутск, 2002. С. 3–8.
6. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. Л.: Медицина, 1983. 408 с.
7. Мещерякова Л.А. Тактика лечения резистентных форм трофобластической болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997.
8. Мещерякова Л.А., Козаченко В.В., Кузнецов В.В., Мещеряков А.А. Современные принципы диагностики и лечения трофобластических опухолей // Материалы IX Российского онкологического конгресса. М., 2005. С. 86–91.
9. Нечаева И.Д., Дильман В.М. Трофобластическая болезнь. Л.: Медицина, 1976.
10. Новикова Л.А., Григорова Т.М. Хорионэпителиома матки. Л.: Медицина, 1968.
11. Трофобластические болезни: Доклады научной группы ВОЗ. М.: Медицина, 1985.
12. Урбах В.Ю. Математическая статистика для биологов и медиков. М.: Изд-во АН СССР, 1963.
13. Цун Н.П. Пузырный занос: факторы риска // Онкология. 2002. Т. 4, № 1. С. 74–77.
14. Черенков В.Г. Клиническая онкология. М., 1999.
15. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Gestational trophoblastic disease // Cancer Medicine. London: B.C. Decker, 2000. P. 1721–1726.
16. Cancer Incidence in Five Continents / Ed. D.M. Parkin, S.L. Whelan, J. Ferlay et al. Lyon, France: IA for Research on Cancer, 2002. Vol. VIII. 704 p.
17. Sivanesaratnam V. Gestational trophoblastic disease in Malaysia and the Pacific Basin // Contemporary Reviews in Obstetrics and Gynaecology. 1995. Vol. 7. P. 179–184.

Поступила 16.08.06