

Гестаційна трофобластична хвороба: основні етапи діагностики та ведення

Доповідач: доцент закладу вищої освіти
кафедри акушерства, гінекології та перинатології
Буковинського державного медичного університету

Ясніковська Світлана Михайлівна

В презентації використані основні положення:

- Настанови Королівського коледжу акушерів та гінекологів «Діагностика та лікування гестаційної трофобластичної хвороби» (вересень 2020р.) // Жіночий лікар.- 2021.- №5 (97).- С. 36-49.
- Настанови МОЗ України 00988. Гестаційна трофобластична хвороба (09.08.2018р.).
<http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00988&format=pdf>



Актуальність

- ▶ Є значні розбіжності у рівнях захворюваності на **гестаційну трофобластичну хворобу (ГТХ)** у різних частинах світу. Захворюваність є нижчою у західних промислово розвинених країнах, ніж в Африці або в Південно-Східній Азії.
- ▶ **Ризик підвищується** у жінок молодше **20 років** або старше **40 років**.
- ▶ **Ризик** виникнення пухирцевого заносу (ПЗ) **при подальшій вагітності є низьким (приблизно 1 %)** і пов'язаний більше з його **повною формою**, ніж частковою.
- ▶ Жінки, які завагітніли після ПЗ, не мають підвищеного ризику материнських ускладнень. Однак у таких жінок ризик передчасних пологів підвищений майже на 25 %, тоді як жінки, які мали принаймні ще одні пологи після вагітності з ПЗ, мають підвищений ризик гіпертрофії плода та мертвонародження.



Визначення

Під гестаційною трофобластичною хворобою (ГТХ) розуміють групу захворювань, що охоплює патологію від *передракових станів*:

- ▶ повний та частковий пухирцевий занос (також відомі під назвою хоріонаденоми)

до *злоякісних станів*:

- ▶ інвазивний пухирцевий занос,
- ▶ хоріокарцинома,
- ▶ дуже рідкісна **трофобластична пухлина плацентарного ложа (ТППЛ)**
- ▶ та **епітеліоїдна трофобластична пухлина (ЕТП).**
- ▶ Злоякісний потенціал стану **атипових утворень плацентарного ложа (УПЛ)** залишається незрозумілим.
- ▶ За наявності даних про персистування ГТХ після первинного лікування, що найчастіше проявляється *стійким підвищенням рівня ХГЛ*, стан називають **гестаційною трофобластичною неоплазією (ГТН).**

- Пухирцевий занос **поділяють на повний і частковий** на основі їх генетичних та гістопатологічних особливостей.
- **Повний ПЗ** є диплоїдним і має андрогенне походження без ознак присутності тканин плода. Зазвичай (у 75-80 %) виникає як наслідок дуплікації одного сперматозоїда після запліднення «порожньої» яйцеклітини.
- **Частковий ПЗ** зазвичай (90 %) має триплоїдне походження, з двома наборами батьківських гаплоїдних хромосом та одним набором гаплоїдних хромосом матері. Майже в усіх випадках виникає після диспермічного запліднення яйцеклітини. Зазвичай існують ознаки плода або фетальних еритроцитів.

	Повний пухирцевий занос	Неповний пухирцевий занос
Каріотип	Диплоїдний	Триплоїдний
Плід	Немає	Можливо наявний
Метастазування	4%	Дуже рідко
Персистуюча хвороба	20 %	5 %
Ризик розвитку хоріокарциноми	2–4 %	Дуже малий ризик

Клініка ПЗ:

Найпоширенішими ознаками

захворювання є **нерегулярні вагінальні кровотечі** за позитивного тесту на вагітність і підтвердження захворювання даними УЗД.

Менш поширені ознаки ПЗ включають:

- ▶ невинне блювання,
- ▶ надмірне збільшення матки,
- ▶ гіпертиреоз,
- ▶ прееклампсію на ранніх термінах і
- ▶ збільшення розмірів живота за присутності текалютеїнової кісти яєчника.
- ▶ дуже рідко жінки можуть страждати від кровохаркання або судом унаслідок впливу метастатичної хвороби, що вражає легені або мозок.

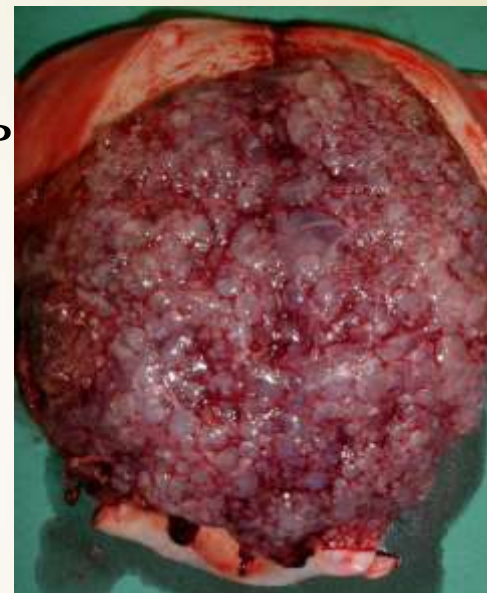


Фото. Двобічні текалютеїнові кісти.

Діагностика пухирцевого заносу

- Клінічні дані
- Результати УЗД (у випадку повного ПЗ - типова картина “снігової бурі” і відсутність тканин плоду; при неповному ПЗ - такі ж ознаки, як і при викидні або замерлій вагітності).



Повний ПЗ	Неповний ПЗ
поліпоїдна маса між 5 і 7 тижнями гестації та потовщений кістозний вигляд тканини ворсин хоріона після 8 тижнів гестації без жодних ідентифікаційних ознак плідного яйця	Збільшення плаценти або кістозні зміни в межах реакції децидуальної оболонки, пов'язані або з порожнім плідним яйцем, або із затримкою самовільного аборту. Співвідношення поперечного та передньо-заднього розмірів плідного яйця більше, ніж 1:1,5.

- **Концентрація сироваткового ХГЛ** (при **повному** ПЗ - може бути **значно підвищеною** у порівнянні із нормальною вагітністю; при **неповному** - часто знаходиться **в межах норми**, як у разі звичайної одноплідній вагітності (< 200 000 ОД/л).
- **Підтвердженням остаточного діагнозу ПЗ є гістологічне дослідження:**

Повний ПЗ	Неповний ПЗ
- відсутність тканин плода; - значні набрякові зміни ворсин хоріона; - надлишкова проліферація трофобласта.	- наявність тканин плода; - вогнищеві набрякові зміни ворсин хоріона; - певна надлишкова проліферація трофобласта.

- **Визначення статусу плоідності й імуногістохімічне фарбування на p57**, батьківський імпринтинговий ген можуть допомогти розрізнити частковий і повний пухирцевий занос.

Видалення ПЗ

- ▶ Вакуумна екскохлеація — метод вибору для видалення **повного** пухирцевого заносу.
- ▶ **Медикаментозного його видалення слід уникати** незалежно від використовуваних лікарських засобів!!!
- ▶ Ризик розвитку ГТН і необхідність хіміотерапії був у 16 разів вищим, коли застосовувались медикаментозні методи видалення порівняно з інструментальними.
- ▶ Крім того, існує підтверджене клінічним досвідом занепокоєння стосовно рутинного **використання сильнодіючих препаратів окситоцину** через їх потенційний зв'язок з утворенням емболів і розповсюдженням тканини трофобласта через венозну систему, що **призводить до розвитку респіраторного дистрес-синдрому** у дорослих пацієнток, подібного до проявів емболії навколоплідними водами.

- ▶ Використання **медикаментозних методів** характеризується **вищими показниками неповного видалення**. Ризик потреби в лікуванні ГТН унаслідок цього збільшення становить 13-16 % для повного пухирцевого заносу й 0,5-1,0 % для часткового.
- ▶ Під час видалення та кюретажу може бути корисним **застосування ультразвукового контролю** з метою мінімізації ймовірності перфорації та забезпечення видалення якнайбільш повного об'єму патологічної тканини.
- ▶ **Вакуумна екскохлеація** — є також метод вибору для видалення **часткового** пухирцевого заносу, за винятком випадків, коли розмір частин плода не дозволяє використовувати вакуумний кюретаж, в такому разі може застосовуватися **медикаментозний метод**.

Чи можна застосовувати інфузію окситоцину під час інструментального втручання?

- ▶ Інструментальне видалення ПЗ може бути пов'язане з розвитком надмірної вагінальної кровотечі, тому **рекомендується участь досвідченого клініциста.**
- ▶ Застосування інфузій **окситоцину до завершення евакуації вмісту порожнини матки не рекомендується.**
- ▶ Якщо має місце значна кровотеча до або під час видалення пухирцевого заносу, слід **пришвидшити проведення інструментального втручання та зважити потребу в інфузії окситоцину з ризиком тканинної емболізації.**
- ▶ **Інфузії окситоцину варто застосовувати у разі загрозливої життю або тривалої кровотечі!!!**

Оптимальна тривалість спостереження після лікування ГТХ

Вид ГТХ	Клінічна настанова МОЗ України	Настанова Королівського коледжу
Повний ПЗ:	- Концентрацію сироваткового ХГЛ визначають через 2 дні після вакуумної аспірації, з подальшим контролем кожні 1-2 тижні, доки вона не буде в межах норми у 3-х послідовних тестах. - Після цього концентрацію ХГЛ визначають щомісяця, впродовж 6 міс.	- Якщо рівень ХГЛ після лікування повного ПЗ повернувся до норми протягом 56 днів, спостереження має тривати 6 міс від дати евакуації вмісту матки. - Якщо рівень ХГЛ не повернувся до норми протягом 56 днів після лікування, спостереження має тривати протягом 6 міс від дати нормалізації рівня ХГЛ.
Неповний ПЗ:	- Концентрацію сироваткового ХГЛ після вакуумної аспірації визначають кожні 1-2 тижні, доки вона не буде в межах норми у 2-х послідовних тестах. - Під час періоду спостереження пацієнтці слід користуватись надійним методом контрацепції. Одразу після вакуумної аспірації можна почати прийом оральних контрацептивів. - На початку наступних вагітностей проводять УЗД матки (ризик рецидиву після одного міхурового занеску — 1,3%, а після двох — 15%). Після пологів проводять гістологічне дослідження плаценти, а також виконують визначення концентрації сироваткового ХГЛ матері через 6 тижнів.	- У випадку часткового ПЗ спостереження завершується після того, як нормалізується рівень ХГЛ, що буде підтверджено результатами 2-х досліджень з інтервалом не менше 4 тижнів. - Жінкам, які не отримували хіміотерапію, визначати рівень ХГЛ після подальших вагітностей не потрібно. - Після повернення ХГЛ до норми можливість розвитку ГТН є дуже низькою. - Частота ГТХ у наступних вагітностях є дуже низькою (1: 4011) в жінок, які не отримували хіміотерапії з приводу лікування пухирцевого заносу.
Хоріокарцинома:	Після лікування хоріокарциноми концентрацію сироваткового ХГЛ вимірюють кожні 2 тижні впродовж 3 місяців, а потім щомісяця, поки аналіз не буде в межах норми впродовж 1 року. Після цього ризик рецидиву є менше 1%. Пацієнтці не рекомендують вагітніти впродовж 1 року після завершення цитотоксичної хіміотерапії.	

Оптимальне лікування ГТН

- Для лікування жінок з ГТН може застосовуватися **моно- або поліхіміотерапія**.
- Лікування призначають в спеціалізованому центрі, воно **базується на кількості балів** в результаті оцінювання ГТН за системою FIGO-2000.

Таблиця. Система підрахунку балів FIGO

Оцінка FIGO	0	1	2	4
Вік (років)	< 40	≥ 40	—	—
Попередня вагітність	Пухирцевий занос	Переривання (включаючи невиношування)	Пологи	—
Інтервали у місяцях від закінчення вагітності до початку лікування	< 4	Від 4 до < 7	Від 7 до < 13	≥ 13
Рівень сироваткового ХГЛ перед лікуванням (МО/л)	< 103	103 до < 104	104 до < 105	≥ 105
Найбільший розмір пухлини, включаючи локалізацію в матці (см)	< 3	Від 3 до < 5	≥ 5	—
Органи локалізації метастазів	Легені	Селезінка, нирка	Шлунково-кишковий тракт	Печінка, мозок
Кількість метастазів	—	1–4	5–8	> 8
Попередня неефективна хіміотерапія	—	—	Монотерапія	Два або більше препаратів

Жінки з оцінками **6 і менше** мають **низький ризик**, вони отримують **монотерапію в/м** ін'єкціями метотрексату по черзі з фоліновою кислотою щодня протягом **1 тижня**, після чого настають 6 днів перерви.

- Жінки з оцінками **7 і більше** мають **високий ризик** і отримують **в/в поліхіміотерапію**, що включає комбінації метотрексату, дактиноміцину, етопозиду, циклофосфаміду та вінкристину.
- Лікування продовжують у всіх випадках доти, поки рівень ХГЛ не нормалізується, а потім ще 6 тижнів поспіль.
- Жінкам з підозрою на хоріокарциному потрібне ширше дослідження в спеціалізованому центрі, включаючи **КТ** грудної клітки та черевної порожнини, або **МРТ** голови й органів малого таза з використанням контрасту, додатково до вимірювання **ХГЛ** у сироватці крові та доплерівського **УЗД** органів малого таза.
- Будь-яка жінка, яка на момент діагностики отримала **13 і більше балів**, має **високий ризик ранньої смерті (протягом 4 тижнів!!!!)**, часто внаслідок внутрішньої кровотечі, або пізнішої смерті внаслідок розвитку мультирезистентного захворювання.

- **Трофобластичні пухлини плацентарного ложа (ТППЛ) або епітеліюідні трофобластичні пухлини (ЕТП)** нині визнані варіантами ГТН. Через меншу чутливість до хіміотерапії їх варто лікувати хірургічним шляхом з урахуванням стадії захворювання.
- Для жінок з **I стадією** захворювання основним методом лікування є **гістеректомія**, а інтенсивна поліхіміотерапія з препаратами на основі платини потрібна лише в тому випадку, якщо інтервал перевищує 48 місяців.
- **ТППЛ та ЕТП** — найрідкісніші форми ГТН, що становлять приблизно 0,2 % усіх ГТХ. При них зазвичай продукується менша кількість ХГЛ, частіше залучається лімфатична система, вони триваліший час обмежені порожниною матки й є більш хіміорезистентними, ніж інші форми ГТН. Тому **ведення пацієток з цими формами ГТН не відбувається відповідно до оцінки FIGO.**
- Доказові дані свідчать, що найважливішим **прогностичним фактором** несприятливого результату є **проміжок часу до появи ознак після останньої відомої вагітності**, що, як вважається, може спричинити це захворювання.
- Інтервал понад **48 місяців** раніше був пов'язаний зі **100 % смертністю** незалежно від стадії захворювання та попри початково сприятливу відповідь на лікування. На відміну від цього, **довготривала виживаність** спостерігалась майже у всіх жінок, у кого ознаки захворювання з'явилися протягом терміну 48 місяців.

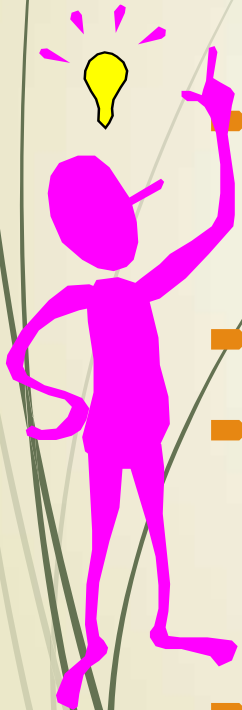
Довгострокові результати для жінок, які отримували лікування ГТН

Перспективи для жінок, які отримують лікування ГТН, зазвичай сприятливі, із загальним рівнем виживаності близько 100 %.

- ▶ Після монотерапії ГТН із метотрексатом або застосування поліхіміотерапії вагітність у подальшому настає приблизно у 80% жінок.
- ▶ Для жінок, які отримують комбіновану хіміотерапію, існує підвищений ризик передчасного настання менопаузи. Жінок, особливо тих, хто наближається до віку 40 років, слід попередити про потенційний негативний вплив хіміотерапії на фертильність, особливо при застосуванні високих доз (*може не відновитися функція яєчників!*).
- ▶ При дослідженні фертильності після хіміотерапії з приводу ГТН жінкам слід повідомити, що тест на визначення анти-мюллерівського гормону може надати оманливі низькі результати, що не відображають справжньої здатності завагітніти.

Висновки

- Гестаційну трофобластичну хворобу слід запідозрити, якщо у вагітної жінки виникають **вагінальні кровотечі нез'ясованої етіології** або **якщо кровотечі після викидня чи пологів (лохії) тривають патологічно довго.**
- **Діагноз підтверджують** на основі УЗД матки та дослідженні рівня сироваткового ХГЛ.
- Близько половини хоріокарцином виникають внаслідок **повного ПЗ**, а інші - внаслідок неповного ПЗ, доношеної вагітності, викидня чи ектопічної вагітності.
- Найкращий **спосіб видалення ПЗ – вакуумна аспірація.**
- В усіх випадках, коли в результаті медикаментозного або інструментального втручання здійсненого з метою надання допомоги при викидні **не виявлено частин плода**, рекомендується **гістологічне дослідження** отриманого матеріалу.
- **Якісне спостереження** із дотриманням алгоритму та термінів – запорука розвитку хоріокарциноми та загибелі жінки!!!



Дякую за увагу !

