



14. ΤΡΟΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ

- Υδατιδώδης μύλη κύηση
 - ▶ ολική
 - ▶ μερική
- Διεισδυτική μύλη κύηση
- Χorioκαρκίνωμα
- PSTT (placental site trophoblastic tumors)

Η ολική και μερική υδατιδώδης μύλη κύηση αποτελούν το 90% των περιπτώσεων και είναι συνήθως καλοήθεις μορφές της νόσου.

Η μερική υδατιδώδης μύλη της κύησης είναι η μοναδική μορφή της νόσου που συνδυάζεται με την παρουσία εμβρύου και την πιθανή διαπίστωση καρδιακής λειτουργίας. Ο κίνδυνος εξέλιξης στους κακοήθεις τύπους της νόσου είναι μικρότερος, συγκριτικά με την ολική.

Η διεισδυτική μύλη κύηση, το χorioκαρκίνωμα και ο PSTT είναι κακοήθεις. Αν και όλοι μπορούν να εμφανιστούν μετά από υδατιδώδη μύλη κύηση, το χorioκαρκίνωμα και ο PSTT παρουσιάζονται και μετά αυτόματη εκβολή ή τεχνητή έκτρωση, έκτοπη κύηση και πρόωφο ή τελειόμηνο τοκετό.

Οι κυριότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες για τροφoβλαστική νόσο της κύησης είναι οι ακραίες ηλικίες της μητέρας (> 35 ετών ή < 20 ετών) και η εμφάνιση της νόσου σε προηγούμενη κύηση.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ

- Κοιλιακή αιμόρροια
- Δυσανάλογο αυξημένο μέγεθος μήτρας για την ηλικία κύησης
- Πυελικό άλγος
- Ωχρικές κύστες
- Υπερέμεση κύησης
- Υπερθυρεοειδισμός
- Προεκλάμψια σε < 20 εβδομάδες κύησης

Η τροφoβλαστική νόσος χαρακτηρίζεται από **αυξημένα επίπεδα β-hCG με βάση την ηλικία κύησης**. Σημαντικός είναι ο ρόλος της υπερηχογραφίας στη διάγνωση της νόσου. Η οριστική διάγνωση της ολικής ή μερικής υδατιδώδους μύλης κύησης τίθεται με την ιστολογική εξέταση. Η διάκριση της διεισδυτικής μύλης κύησης με το χorioκαρκίνωμα ιστολογικά δεν έχει ιδιαίτερη αξία, αφού η θεραπεία είναι κοινή.



ΚΥΡΙΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΑΚΟΗΘΗ ΤΡΟΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΜΕΤΑ ΟΛΙΚΗ ΥΔΑΤΙΔΩΔΗ ΜΥΛΗ ΚΥΗΣΗ:

- Ωχρινικές κύστες ≥ 6 cm
- Αρχική β -hCG > 100000 mIU/mL
- Υπερβολικά αυξημένο μέγεθος μήτρας για την ηλικία κύησης

Οι ωχρινικές κύστες είναι συχνά αμφοτερόπλευρες και υποχωρούν εβδομάδες ή και μήνες μετά τη θεραπεία της νόσου. Στις επιπλοκές τους περιλαμβάνονται η λοίμωξη, η αιμορραγία και η ρήξη.

Το χοριοκαρκίνωμα δίνει μεταστάσεις σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα. Μετά τον τοκετό συνήθως εκδηλώνεται με **κοιλιακή αιμόρροια** που εμμένει $> 6 - 8$ εβδομάδες ή αιμορραγία της λοχείας. Η κοιλιακή αιμόρροια μπορεί να εμφανιστεί ακόμα και ένα χρόνο ή περισσότερο από την προηγούμενη κύηση. Επί μεταστάσεων μπορεί να υπάρχουν συμπτώματα από το αναπνευστικό, το ουροποιητικό ή γαστρεντερικό σύστημα, το ήπαρ και τον εγκέφαλο. Οι κοιλιακές μεταστάσεις είναι δυνατό να επιμοιληθούν ή να αιμορραγήσουν.

Ο PSTT εμφανίζεται μήνες ή και χρόνια μετά τον τοκετό. Κύριο γνώρισμα είναι τα σχετικά χαμηλά επίπεδα β -hCG ως προς το μέγεθος του όγκου.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΔΑΤΙΔΩΔΟΥΣ ΜΥΛΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Η αντιμετώπιση της υδατιδώδους μύλης κύησης στηρίζεται στην **άμεση κένωση της μήτρας**. Η αναρρόφηση είναι η μέθοδος επιλογής.

Σε γυναίκες που δεν επιθυμούν τη διατήρηση της γονιμότητας, η υστερεκτομία αποτελεί εναλλακτική επιλογή. Σε αυτή την περίπτωση, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος μεταστάσεων.

Στον απαραίτητο προεγχειρητικό έλεγχο περιλαμβάνονται η γενική αίματος, η μελέτη της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, η μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών και της β -hCG, ο καθορισμός της ομάδας αίματος και η ακτινογραφία θώρακα.

Πριν την εκκενωτική απόξεση, λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, πρέπει να εξασφαρίζεται επαρκής πρόσβαση σε φλεβικά στελέχη και να διασταυρώνονται δύο μονάδες συμπτυκωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Ένα σετ λαπαροτομίας πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμο, ιδιαίτερα σε μεγάλη αύξηση του μεγέθους της μήτρας.

Ο ταυτόχρονος υπερηχογραφικός έλεγχος διευκολύνει τη διαδικασία και μπορεί να επιβεβαιώσει την πλήρη κένωση της ενδομητρικής κοιλότητας. Στη διάρκεια της επέμβασης, πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια ωκυτοκίνη. Αν απαιτηθεί, η έγχυση ωκυτοκίνης μπορεί να συνεχιστεί για 24 ώρες.

Στις μείζονες, μη χειρουργικές επιπλοκές της επέμβασης ανήκουν η θυρεοτοξική κρίση, η αναπνευστική δυσχέρεια λόγω τροφοληστικών εμβόλων στους πνεύμονες και η καρδιακή κάμψη. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε υψηλές τιμές β -hCG ή/και μεγεθος μήτρας $> 14 - 16$ εβδομάδων κύησης.

Οι Rh (-) γυναίκες πρέπει να λαμβάνουν **anti-D σφαιρίνη** στο τέλος της διαδικασίας.



ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΚΟΗΘΟΥΣ ΤΡΟΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**Μέτρηση β-hCG**

- Ένταξη 48 ώρες μετά την επέμβαση
- Εβδομαδιαία επανάληψη μέχρι 3 διαδοχικές τιμές να είναι φυσιολογικές
- Στη συνέχεια, μηνιαία επανάληψη για 6-12 μήνες

Γυναικολογική εξέταση

- Αρχικά 1 εβδομάδα μετά την επέμβαση
- Μηνιαία επανάληψη για όλο το διάστημα παρακολούθησης

Αντισυλληπτικά δισκία για όλο το διάστημα παρακολούθησης

Η χορήγηση προφυλακτικής χημειοθεραπείας αμφισβητείται. Ίσως έχει θέση στις ασθενείς που έχουν κάποιον από τους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου για κακοήγη τροφοληστική νόσο της κύησης και αδυνατούν να συμμορφωθούν με το προτεινόμενο πρωτόκολλο παρακολούθησης.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΚΟΗΘΟΥΣ ΤΡΟΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ / ΕΝΑΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**Μέτρηση β-hCG**

- Πλάτω: μείωση < 10% σε τουλάχιστον 4 μετρήσεις εντός 3 εβδομάδων
- Αύξηση ≥ 10% σε τουλάχιστον 3 μετρήσεις εντός 2 συνεχόμενων εβδομάδων
- Αύξηση μετά την επίτευξη φυσιολογικών τιμών
- Εμμένουσα β-hCG ≥ 4-6 μήνες από την επέμβαση

Ιστολογική διάγνωση χοριοκαρκινώματος**Παρουσία μεταστάσεων**

Σε επόμενες κυήσεις, ο κίνδυνος τροφοληστικής νόσου είναι αυξημένος. Σε αυτόματη εκβολή ή τεχνητή έκτρωση απαιτείται η ιστολογική εξέταση των προϊόντων της σύλληψης. Από την άλλη πλευρά, πρέπει να μετράται η β-hCG **6 εβδομάδες μετά τον τοκετό**. Η ιστολογική εξέταση του πλάκουντα ίσως παρέχει χρήσιμες πληροφορίες.

Ενδεχόμενη κύηση πριν την ολοκλήρωση του διαστήματος παρακολούθησης έχει συνήθως καλή πρόγνωση, αρκεί η β-hCG να έχει επανέλθει στις φυσιολογικές τιμές.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΚΟΗΘΟΥΣ ΤΡΟΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Παρουσιάζει πολύ καλή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία (με την εξαίρεση του PSTT), ακόμα και σε παρουσία εκτεταμένων μεταστάσεων.

Μεταστάσεις ανευρίσκονται συχνότερα στους πνεύμονες (80%), στον κόλπο (30%), στο ήπαρ και στον εγκέφαλο. Ιδιαίτερα στο χοριοκαρκίνωμα, απομακρυσμένες μεταστάσεις μπορεί να υπάρχουν ακόμα και επί απουσίας νόσου στη μήτρα ή στην πύελο.



ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Γενική αίματος, έλεγχος νεφρικής-ηπατικής λειτουργίας, β-hCG, χρόνοι πήξης
- Γυναikoλογική εξέταση
- U/S έσω γεννητικών οργάνων
- CT θώρακα (εναλλακτικά, ακτινογραφία θώρακα)
- CT ή MRI εγκεφάλου στη διεισδυτική μύλη κύηση με κοιλιακές ή πνευμονικές μεταστάσεις, στο χοριοκαρκίνωμα και σε σχετικά συμπτώματα
- U/S ή CT άνω κοιλίας

ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΤΑ FIGO

Στάδιο I Όγκος περιοριζόμενος στη μήτρα

Στάδιο II Επέκταση όγκου σε άλλες δομές του γεννητικού συστήματος (ωοθήκες, σάλπιγγες, κόλπος, πλατύς σύνδεσμος)

Στάδιο III Πνευμονικές μεταστάσεις

Στάδιο IV Άλλες απομακρυσμένες μεταστάσεις

ΠΡΟΓΝΩΣΗ (WHO)

Προγνωστικός παράγοντας	Score κινδύνου			
	0	1	2	4
Ηλικία	< 40	≥ 40		
Προηγηθείσα κύηση	Υδατιδώδης μύλη	Εκβολή	Τελειόμνη	
Μήνες μετά την κύηση	< 4	4-6	7-12	>12
Τιμή β-hCG (IU/mL) προ θεραπείας	< 1000	1000 έως < 10000	10000 έως < 100000	≥100000
Μέγεθος μεγαλύτερου όγκου, περιλαμβανομένης της μήτρας (cm)	< 3	3-5	> 5	
Θέση μεταστάσεων	Πνεύμονες	Σπλήνας, Νεφροί	Γαστρεντερικός σωλήνας	Εγκέφαλος, Ήπαρ
Αριθμός μεταστάσεων		1-4	5-8	> 8
Προηγηθείσα αποτυχημένη χημειοθεραπεία			Ένα φάρμακο	Δύο ή περισσότερα φάρμακα



Η χρησιμότητα της επανάληψης της εκκενωτικής απόξεσης αμφισβητείται. Ίσως έχει θέση σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς με νόσο σταδίου I.

Σε γυναίκες που επιθυμούν να διατηρήσουν τη γονιμότητα, η τοπική εκτομή του όγκου μετά από υστεροτομή πιθανώς να είναι αποτελεσματική.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΥΣΤΕΡΕΚΤΟΜΙΑΣ

- Γυναίκες με χοριοκαρκίνωμα που δεν ενδιαφέρονται να τεκνοποιήσουν στο μέλλον
- Γυναίκες με PSTT σταδίου I και II
- Πιθανώς σε γυναίκες μη ανταποκρινόμενες στη χημειοθεραπεία, ιδιαίτερα αν η ιστολογική διάγνωση είναι PSTT
- Πιθανώς σε αιμορραγία ή ροίμωξη νεκρωτικού όγκου

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΚΑΚΟΗΘΗ ΤΡΟΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

ΣΤΑΔΙΟ I

Σε κακοήθη τροφοβλαστική νόσο της κύησης σταδίου I χρησιμοποιείται ένα χημειοθεραπευτικό σκεύασμα. Η **μεθοτρεξάτη** φαίνεται να αποτελεί φάρμακο εκλογής, σε σχέση με την ακτινομυκίνη D. Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται, χορηγείται μονοθεραπεία με το εναλλακτικό φάρμακο από τα ανωτέρω. Αν και πάλι δεν υπάρξει ανταπόκριση ή σε PSTT υψηλού κινδύνου για υποτροπή, προτείνεται συνδυασμένη χημειοθεραπεία.

ΣΤΑΔΙΟ II - III

Σε κακοήθη τροφοβλαστική νόσο της κύησης σταδίου II και III με WHO score H 6 χορηγείται ένα χημειοθεραπευτικό σκεύασμα, με τη **μεθοτρεξάτη** ή την **ακτινομυκίνη D** να αποτελούν φάρμακα εκλογής. Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται, προτείνεται συνδυασμένη χημειοθεραπεία. Σε κακοήθη τροφοβλαστική νόσο της κύησης σταδίου II και III με WHO score I - 7 προτείνεται συνδυασμένη χημειοθεραπεία.

ΣΤΑΔΙΟ IV

Σε κακοήθη τροφοβλαστική νόσο της κύησης σταδίου IV προτείνεται συνδυασμένη χημειοθεραπεία.

ΣΥΝΗΘΗ ΣΧΗΜΑΤΑ ΜΕΘΟΤΡΕΞΙΑΤΗΣ / ΑΚΤΙΝΟΜΥΚΙΝΗΣ D

Μεθοτρεξάτη

30 - 50 mg / m² IM εβδομαδιαία

ή

1 mg / kg IM στις ημέρες 1, 3, 5, 7, με χορήγηση λευκοβορίνης 0.1 mg / kg στις ημέρες 2, 4, 6, 8, επανάληψη κάθε 15 - 18 ημέρες

ή

Έγχυση 100 mg/m² IV bolus σε 30 λεπτά, ακολουθούμενη από 200 mg/m² IV σε 12 ώρες, με ή χωρίς την προσθήκη λευκοβορίνης (ίσως μειωμένης αποτελεσματικότητας)

Ακτινομυκίνη D

12 μg / kg ημερησίως IV για 5 ημέρες, επανάληψη κάθε 2 εβδομάδες

ή

1.25 mg / m² IV κάθε 2 εβδομάδες



ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Εβδομαδιαία μέτρηση β-hCG μέχρι την υποχώρηση της νόσου. Στη συνέχεια, επανάληψη σε μηνιαία βάση για χρονικό διάστημα 1 έτους.
- **Υποχώρηση της νόσου:** 3 συνεχόμενες, φυσιολογικές τιμές β-hCG σε διάστημα 14-21 ημερών
- Σε μονοθεραπεία με χορήγηση του φαρμάκου κάθε 1 ή 2 εβδομάδες, η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι να ληφθεί το τρίτο αρνητικό αποτέλεσμα της β-hCG.
- Σε συνδυασμένη χημειοθεραπεία με EMA/CO (etoposide, methotrexate, dactinomycin / cyclophosphamide, vincristine), το σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε 2 εβδομάδες μέχρι την υποχώρηση της β-hCG και στη συνέχεια για άλλους 3 κύκλους.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

Η χειρουργική αφαίρεση των εγκεφαλικών μεταστάσεων ίσως έχει θέση σε επιπλοκές απειλητικές για τη ζωή (π.χ. αιμορραγία) και σε μη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, εφ' όσον δεν υπάρχουν άλλες απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Σε ηπατικές μεταστάσεις η βιοψία πρέπει να αποφεύγεται, λόγω του κινδύνου αιμορραγίας. Η χειρουργική τους αφαίρεση ή ο εμβολισμός των ηπατικών αρτηριών, ίσως έχει θέση σε μεγάλη αιμορραγία ή μη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία.

Η χειρουργική αφαίρεση των μεμονωμένων πνευμονικών μεταστάσεων που δεν ανταποκρίνονται στη χημειοθεραπεία, ίσως έχει θέση όταν δεν υπάρχουν άλλες απομακρυσμένες μεταστάσεις, η μήτρα είναι ειλεύθερη νόσου και μόνο ο ένας πνεύμονας είναι προσβεβλημένος.

Η αιμορραγία από κοιλιακές μεταστάσεις αντιμετωπίζεται με επιπωματισμό και ευρεία τοπική εκτομή ή εμβολισμός του κοιλιακού κλάδου της υπογάστριας αρτηρίας.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Η επόμενη κύηση μετά από κακοήγη τροφολαστική νόσο θα πρέπει να καθυστερεί **για τουλάχιστον 1 έτος.**

