


DOI 10.36074/grail-of-science.19.01.2024.092

ГЕСТАЦІЙНА ТРОФОБЛАСТИЧНА ХВОРОБА: ДІАГНОСТИКА ТА ТАКТИКА ВЕДЕННЯ

Лоскутова Тетяна Олександрівна 

професорка кафедри акушерства та гінекології

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Анотація. В роботі представлені сучасні дані щодо діагностики та тактики ведення при гестаційній трофобластичній хворобі. Використано дані наукової медичної літератури вітчизняних та зарубіжних авторів та гайдлайнів які стосуються даної проблематики. Захворювання трофобласта належать до рідкісних патологій і розвиваються переважно в жінок фертильного віку, особливо ховаючись під маскою вагітності, унаслідок чого важко діагностуються. Трофобластичні захворювання потребують комплексного, всебічного підходу на всіх етапах: діагностики, лікування та послідуочого спостереження.

Ключові слова: трофобластичні захворювання, молярна вагітність, хоріонкарцинома, патогенез, діагностика, тактика ведення.

Гестаційні трофобластичні захворювання (ГТЗ) - це гетерогенна група споріднених уражень внаслідок аномальної проліферації трофобласта [1], обумовлених генетичними та іншими порушеннями, які виникли у жінки під час вагітності або після будь-якого варіанту її закінчення. Згідно з існуючою сьогодні концепцією, трофобластична хвороба є наслідком послідовних морфологічних змін від простого пухирного занеску до хоріонкарциноми, що супроводжується відповідними біологічними та клінічними проявами [2]. Відомо, що загальна трофобластична стовбутова клітина розвивається за двома лініями трофобластичного диференціювання: ворсинчастому та поза ворсинчастому. Молярна вагітність (МВ) та хоріонкарцинома (ХК) походять з ворсинчастого трофобласта. Трофобластична пухлина плацентарного ложа, епітеліоїдна трофобластична пухлина походять з клітин позаворсинчастого трофобласта.

Епідеміологія трофобластичної хвороби. Трофобластична хвороба серед злоякісних новоутворень жіночих статевих органів становить 1–2,5%. В окремих районах Азії і Південної Америки захворюваність складає 1 випадок на 120 вагітностей; у США – 0,6–1,1 на 1000 вагітностей, у Великобританії 1 на 700 вагітностей. Структура ГТХ представлена у 80% - молярною вагітністю, у 15% - інвазійною МВ та у 5% - ХК. Захворюваність на ХК після живонародження складає 1 випадок на 50 000 пологів [1].

Середній вік хворих при МВ – 20–25 років, при ХК – 30–35 років (3% хворих від 50 років).

Фактори ризику трофобластичної хвороби такі: вік ≤ 15 або > 35 років, жінки із великою кількістю вагітностей і коротким інтервалом між ними; дефіцит тваринних жирів і жиророзчинних вітамінів (особливо вітамін А); куріння; дія іонізуючого випромінювання; дія гербіцидів, молярна вагітність в анамнезі (ризик виникнення ХК приблизно в 1000 разів вище ніж після нормальної вагітності)

Всі захворювання трофобласта поділяються на [2]:

- Гестаційну трофобластичну хворобу (ГТХ) – ураження, що характеризуються аномальною проліферацією трофобласта. Ця категорія складається з доброякісних утворень: молярна вагітність (малярна вагітність), вузлики плацентарного ложа, розширена плацентарна ділянка. Молярна вагітність, хоча і доброякісна, вважається передраковою оскільки має потенціал для розвитку злоякісної пухлини.

- Гестаційну трофобластичну неоплазію - злоякісні форми захворювання: хоріонкарцинома, епітеліоїдна трофобластична пухлина, трофобластична пухлина плацентарного ложа.

Наукова група ВООЗ [3] рекомендує використовувати такі гістопатологічні визначення:

1. Малярна вагітність (МВ): цей термін загальний, включає два різновиди, а саме – повна і часткова МВ. Загальними морфологічними ознаками для обох форм є набряк окремих або всіх ворсин і гіперплазія трофобласта. Повна МВ: характеризується відсутністю плода, вираженим набряком або збільшенням плацентарних ворсин із виразною гіперплазією обох шарів трофобласта. Набрякові ворсини призводять до формування центральної цистерни з одночасним здавлюванням материнської сполучної тканини, яка через це втрачає васкуляризацію. Часткова МВ: відрізняється наявністю плода, який, має тенденцію до ранньої загибелі. Ворсини плаценти частково набрякають, що веде до утворенню цистерни та часткової гіперплазії трофобласта. Неущоджені ворсини виглядають нормально, а васкуляризація ворсин зникає із загибеллю плода.

2. Інвазійна МВ – характеризується наявністю збільшених гідропічних ворсинок, що проникають у міометрій, судинні простори або поза матку. Виникає зазвичай у результаті повної МВ, але буває і на тлі неповної МВ. У хоріонкарциному (ХК) прогресує не часто; може метастазувати, але не виявляє прогресії істинного раку, може навіть спонтанно регресувати.

3. Вузли плацентарного ложа — це рідкісне доброякісне ураження клітин трофобласта проміжного типу. Складаються з одиничних чи множинних малих (зазвичай < 5 мм), добре обмежених вузликів агрегатів. Ці ураження часто діагностуються як випадкова знахідка після кюретажа ендометрію або гістеректомії.

4. Розширена плацентарна ділянка – доброякісне ураження трофобласта, що характеризується надмірним розповсюдженням в ендометрій та міометрій клітин (незмінених) трофобласта проміжного типу та синцитіотрофобласта.

5. Хоріокарцинома (ХК). Це карцинома, що виникає з обох шарів трофобласта: цитотрофобласта та синцитіотрофобласта. Плід може народитися живим чи мертвим, можливо, був зроблений аборт на різних термінах, або вагітність була ектопічною, або попередником ХК була МВ.

6. Трофобластична пухлина плацентарного ложа. Пухлина виникає з трофобласта плацентарного ложа і складається з клітин цитотрофобласта. Вона буває низького та високого ступеня злоякісності.

7. Епітеліоїдна трофобластична пухлина - розвивається з клітин проміжного трофобласта, характеризується відсутністю ворсин, накопиченням атипівих мононуклеарних трофобластичних клітин та елементів синцитіотрофобласта, зовнішнім виглядом схожих з епітеліальними клітинами. До особливостей епітеліоїдної трофобластичної пухлини можна віднести виявлення екстрагенітальних пухлинних вогнищ за відсутності будь-якої патології в матці.

Патогенез ГТЗ унікальний [2], оскільки материнські ураження виникають із тканини плода, а не матері. Повна МВ є диплоїдною і андрогенною за походженням, без ознак фетальної тканини. Повна МВ розвивається після моноспермного або діспермного запліднення яйцеклітини. Материнські хромосоми втрачаються до або відразу після зачаття, що призводить до диплоїдного каріотипу з повністю батьківською ядерною ДНК. Навпаки, ЧМВ є результатом діспермного запліднення нормальної яйцеклітини, що зазвичай призводить до триплоїдного каріотипу. При ЧМВ можуть бути присутніми частини плода або еритроцити плода.

Найпоширенішим проявом МВ є нерегулярна вагінальна кровотеча, позитивний тест на вагітність і підтвердуючі ультразвукові дані. Типовими ультразвуковими ознаками повної МВ є наявність ехогенного вмісту в порожнині матки із численними дрібними неправильними кістозними просторами, має вигляд «виноградного грона» або «снігової бурі», фетальна тканина відсутня. Часткова МВ характеризується множинними кістозними ділянками в ендометрії/плаценті, деформованим плодовим міхуром, часто вагітність є нежиттєздатною [4-6].

Менш поширені прояви включають надмірну блювоту, надмірне збільшення матки, гіпертиреоз, ознаки прееклампсії та текалютеїнові кісти. Дуже рідко можуть спостерігатися кровохаркання або судоми внаслідок метастазів в легені або мозок. Остаточний діагноз молярної вагітності ставиться лише за допомогою гістологічного дослідження. Патологічні ознаки, що відповідають діагнозу ПМВ включають: відсутність тканини плода; обширні гідропічні зміни ворсинок; і надмірна проліферація трофобласта. До ознак часткової молярної вагітності відносяться: наявність тканин плода; вогнищева гідропічна зміна ворсинок; і деяка надмірна проліферація трофобласта. Задля диференціації видів МВ використовують імуногістохімічне визначення інгібітору циклінзалежної кінази p57. Даний маркер імпринтований на батьківській хромосомі та експресується при наявності материнської хромосоми. При ПМВ маркер p57 відсутній, при ЧМВ присутнє позитивне фарбування.

Менеджмент МВ передбачає вакуум аспірацію з наступним гострим кюретажем незалежно від розміру матки. Шийка матки повинна бути розширена, щоб вмістити канюлю відповідного розміру, а аспіраційний катетер діаметром до 12 мм є задовільним для швидкої евакуації вмісту порожнини матки [4,5]. Медикаментозні методи евакуації матки краще не застосовувати,

оскільки це збільшує ризик ТХ та потреби в хіміотерапії. Гістеректомія показана у ситуації коли жінка не має репродуктивних планів, має місце повна молярна вагітність, є ознаки проліферації трофобласта, текалютеїнові кісти та вік більший ніж >40 років.

Використання контрактильних речовин піз час хірургічної евакуації вмісту порожнини матки є спірним, оскільки за даними [4,5] це може сприяти розповсюдженню трофобластної тканини через венозну систему, поширення трофобластичної тканини та до погіршення стану пацієнта з розвитком емболії та метастазів у легені. В той же час в керівництві UpToDate (2023) наголошено та тому, що інфузія 10 ОД окситоцину в 1 літрі розчину Рінгера з початком анестезії зменшує крововтрату при кюретажі порожнини матки.

Анти-Rh-профілактика. Погана васкуляризація ворсин хоріона та відсутність D-антигену на клітинах трофобласта теоретично означає, що анти-D-профілактика не потрібна для ПМВ. Однак вона необхідна для ЧМВ. Але у випадку коли діагноз ПМВ неможливо встановити протягом 72 годин, з практичних міркувань потрібно призначити анти-D-профілактику [4].

Застосування профілактичної хіміотерапії оцінюється як метод зниження ризику розвитку гестаційної трофобластичної неоплазії [5], але підтверджуючі дані слабкі, крім того профілактична хіміотерапія може підвищити стійкість до ліків і пов'язана з токсичністю. Тому застосування профілактичної хіміотерапії може застосовуватись в наступних випадках: у пацієнок, що мають повну молярну вагітність та все наступні ознаки: є ознаки трофобластичної проліферації, розміри матки більше гестаційного віку, рівень хоріонічного гонадотропіну людини у сироватці крові >100 000 мОд/мл, а текалютеїнові кісти яєчників >6 см у діаметрі, вік >40 років.

Рекомендується проводити гістологічну оцінку матеріалу, отриманого під час медикаментозного або хірургічного лікування всіх викиднів, щоб виключити трофобластичну неоплазію. Якщо після медикаментозного переривання вагітності гістологічне дослідження не проводилося, рекомендується тест на ХГЛ через три тижні.

Загальні правила визначення та моніторингу ХГЛ передбачають наступне [5]:

- Визначення проводиться у день встановлення діагнозу, після цього щотижня до досягнення нормального рівня, а також ще додатково через тиждень.
- Для повної молярної вагітності, якщо ХГЛ повернувся до норми протягом 56 днів після вагітності, спостереження триватиме 6 місяців.
- Якщо ХГЛ не нормалізувався протягом 56 днів після вагітності, спостереження триватиме протягом 6 місяців після нормалізації рівня ХГЛ.
- Спостереження з приводу неповної молярної вагітності завершується, коли рівень ХГЛ повертається до норми у двох зразках з інтервалом принаймні 4 тижні.
- Жінкам, які не отримували хіміотерапію, більше не потрібно вимірювати рівень ХГЛ після будь-якої наступної вагітності.

При наявності наступних критеріїв пацієнтка має бути негайно направлена до онко-гінеколога, а саме: гістологічне підтвердження інвазивної МВ, хоріонкарциноми, трофобластичної пухлини плацентарної ділянки. Якщо плато пухлинного ХГЛ триває протягом 4 вимірювань протягом трьох тижнів на 1,7,14,21 (плато зазвичай визначається як відхилення +/- 10%). Підвищення рівня ХГЛ пухлини при трьох послідовних щотижневих вимірюваннях протягом двох тижнів або довше на 1, 7, 14 дні (підвищення зазвичай визначається як збільшення рівня ХГЛ більше ніж на 10%)

Показом для направлення до онко-гінеколога є рівень ХГЛ у сироватці крові >20 000 якщо після евакуації пройшло більше 4 тижнів. При наявності ознаки метастазів у головному мозку, печінці чи шлунково-кишковому тракті або легенях.

Важливо, щоб жінкам, у яких була видалена молярна вагітність, не вагітніли, доки вони не закінчать контроль рівня ХГЛ. ВМС слід уникати до тих пір, поки менструальний цикл і пухлинний ХГЛ не нормалізуються, щоб зменшити ризик перфорація матки. У період до нормалізації ХГЛ можна приймати оральні контрацептиви. Це не збільшує ризик інвазивної МВ та хоріонкарциноми. Застосування естрогенів та інших препаратів для лікування безпліддя можливе після нормалізації рівня ХГЛ. Замісну гормональну терапію можна застосовувати, коли рівень ХГЛ нормалізується.

Шанси на зачаття після молярної вагітності не відрізняються від шансів у загальній популяції. Жінкам слід рекомендувати не вагітніти до завершення спостереження з приводу МВ. Під час наступної вагітності в 6-8 тижнів УЗ дослідження для виключення МВ, а після будь-якої вагітності необхідно провести аналіз крові на ХГЛ через 6-8 тижнів.

Ризик МВ за літературними даними при наступній вагітності становить 1:70. Наступні вагітності закінчуються пологами приблизно у 70% жінок, вроджені вади розвитку - у 0,4-2,5%, що істотно не відрізняється від популяції.

Висновок. Хоча, трофобластична хвороба розвивається відносно рідко, але, на жаль, дуже часто її можна пропустити, що спричиняє велику імовірність летальності. Тому дана патологія потребує уваги лікаря первинної ланки надання акушерсько-гінекологічної допомоги, а також міждисциплінарної роботи онколога гінеколога і акушер-гінеколога.

Список використаних джерел:

- [1] Lok, C., Frijstein, M., & van Trommel, N. (2021). Clinical presentation and diagnosis of Gestational Trophoblastic Disease. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 74, 42–52. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.12.001>
- [2] Ning, F., Hou, H., Morse, A. N., & Lash, G. E. (2019). Understanding and management of gestational trophoblastic disease. *F1000Research*, 8, F1000 Faculty Rev-428. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14953.1>
- [3] FIGO Oncology Committee (2002). FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 77(3), 285–287. [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(02\)00063-2](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(02)00063-2)

- [4] Management of Gestational Trophoblastic Disease: Green-top Guideline No. 38 - June 2020. (2021). *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 128(3), e1–e27. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16266>
- [5] *Gestational trophoblastic disease guidelines - ministry of health NZ*. (2018). Available at: <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/gtd-guidelines-2018.pdf> (Accessed: 12 January 2024).
- [6] Seckl, M. J., Sebire, N. J., Fisher, R. A., Golfier, F., Massuger, L., Sessa, C., & ESMO Guidelines Working Group (2013). Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 24 Suppl 6, vi39–vi50. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt345>