

# ΤΡΟΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

# 31

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ

(συνεργασία: Παναγιώτης Εσκιτζής)

### ΓΕΝΙΚΑ

Την 3η-4η εβδομάδα της φυσιολογικής κύησης, οι λάχνες που έχουν διεισδύσει στον βασικό φθαρτό, αναπτύσσουν αγγειακό δίκτυο (τροφοφόρα αγγεία) για να αρχίσει προοδευτικά ο σχηματισμός του πλακούντα. Στην τροφοβλαστική νόσο (TN) αντίθετα, την 3η εβδομάδα της κύησης, διακόπτεται η ανάπτυξη του αγγείου της λάχνης (άρα η αφετηρία της νόσου γίνεται από τη φυσιολογική τροφοβλάστη) με συνέπεια τη μη διατροφή του κυήματος και τη νέκρωσή του. Επομένως στην TN, οι λάχνες δεν διαθέτουν αγγείωση (Goldstein & Berkowitz 2000) ενώ, γενικά, τα τροφοβλαστικά νεοπλάσματα της κύησης αποτελούνται από συγκυτιοτροφοβλαστικά και κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα (Markusen & O'Quinn 2003). Η διακοπή της αγγειακής ανάπτυξης συνεπάγεται την υπερπλασία του συγκυτίου (που βρίσκεται εξωτερικά) και των κυττάρων του Langhans (που βρίσκονται εσωτερικά) και έτσι η λάχνη αποκτά την εμφάνιση κυστιδίου και ονομάζεται υδατιδώδης μύλη κύησης. Η τελευταία είναι η συχνότερη μορφή TN της κύησης, αποτελώντας το  $\geq 80\%$  των περιπτώσεων (Baergen 2017). Από τα προηγούμενα, προκύπτει ότι μπορεί να χρησιμοποιείται και ο όρος «τροφοβλαστικές νόσοι της κύησης», περιλαμβάνοντας τις διάφορες μορφές της (Aghajanian & Rimel 2019). Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της μύλης κύησης είναι η υδρωπική διόγκωση των χοριακών λαχνών και η τροφοβλαστική υπερπλασία (Goldstein & Berkowitz 2000). Η μακροσκοπική εμφάνιση των εκφυλισμένων λαχνών θυμίζει τσαμπί σταφυλιού (βότρυς) και γι' αυτό ονομάστηκε και βοτρυοειδής μύλη κύησης στην κλασική ελληνική ορολογία.

### 1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Παρά τις διάφορες ερμηνείες που έχουν προταθεί, η νόσος ουσιαστικά είναι άγνωστης αιτιολογίας.

Η νόσος παρουσιάζει εντυπωσιακή σχέση, με το χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο και έχει αυξημένη συχνότητα στις αναπτυσσόμενες χώρες της Λατινικής Αμερικής και της Άπω Ανατολής. Μεγάλη συχνότητα αναφέρεται σε ασιατικούς πληθυσμούς αλλά και πληθυσμούς ασιατικής καταγωγής που μένουν στην Ευρώπη

(Tham et al 2003). Στις ΗΠΑ αναφέρεται συχνότητα 1/2.000, στην Αγγλία 1/>800, στη Γαλλία 1/500, στην Ελλάδα 1/300, στο Μεξικό 1/200, στη Φορμόζα 1/>100 κ.λπ.

Παράγοντες κινδύνου για πλήρη μύλη κύηση είναι η προχωρημένη ηλικία της μητέρας και το ιστορικό αποβολών (Goldstein & Berkowitz 2000). Ειδικότερα, ο κίνδυνος **πλήρους μύλης κύησης** (ΠΜΚ) είναι υψηλότερος τόσο **σε γυναίκες >35 ετών** όσο και σε εκείνες που είναι  $\leq 15$  ετών. Ειδικότερα, σε γυναίκες >35 ετών, ο κίνδυνος φάνηκε διπλασιάζεται ενώ σε εκείνες >40 ετών ο κίνδυνος να υπερεπταπλασιάζεται. Από στοιχεία του Charing Cross Hospital (Λονδίνο), στο οποίο ο συγγραφέας είχε την τιμή να εργαστεί, ο κίνδυνος για μύλη κύηση ήταν μεγαλύτερος στις γυναίκες  $\geq 45$  (ή  $\leq 15$  ετών) σε ένα σύνολο >7900 περιπτώσεων μύλης κύησης (Sebire et al 2002). Συνεπώς, φαίνεται ότι τα ωάρια των μεγαλύτερης ηλικίας γυναικών είναι πιο επιρρεπή σε ανώμαλη γονιμοποίηση, με αποτέλεσμα τη μύλη κύηση. Ο κίνδυνος, επίσης, για ΠΜΚ και μερική (Μ)ΜΚ είναι μεγαλύτερος σε γυναίκες με ιστορικό αυτόματων εκτρώσεων (ΑΕ) και υπογονιμότητας. Έτσι, συγκριτικά με γυναίκες χωρίς προηγούμενο ιστορικό ΑΕ, σε ιστορικό  $\geq 2$  ΑΕ, ο κίνδυνος ΜΜΚ είναι σχεδόν διπλάσιος και ο κίνδυνος ΠΜΚ είναι υπερτριπλάσιος. Τα προβλήματα υπογονιμότητας σχετίστηκαν, επίσης, με υπερτριπλάσιο κίνδυνο ΜΜΚ (Berkowitz et al 2020).

Η νόσος έχει συσχετισθεί με μειωμένη πρόσληψη ή απορρόφηση της βιταμίνης Α και φάνηκε ότι ο κίνδυνος ΠΜΚ αυξάνεται αντιστρόφως ανάλογα με την ελάττωση των επιπέδων της διατροφικής λήψης καροτίνης (προδρόμου της βιταμίνης Α) και του ζωικού λίπους. Γενικότερα, φάνηκε ότι κάποιοι διατροφικοί παράγοντες παίζουν ρόλο και αυτοί μπορεί να εξηγούν μέρος των τοπικών διαφορών στη συχνότητα της ΠΚΚ. Ωστόσο, δεν φάνηκε να υπάρχουν διατροφικές συσχετίσεις με τη ΜΜΚ (Berkowitz et al 2020).

Μη μεταστατική τροφοβλαστική νόσος της κύησης έχει περιγραφεί μετά από φαρμακευτική έκτρωση με μifeπριστόνη και μισοπροστόλη (Lichtenberg 2003).

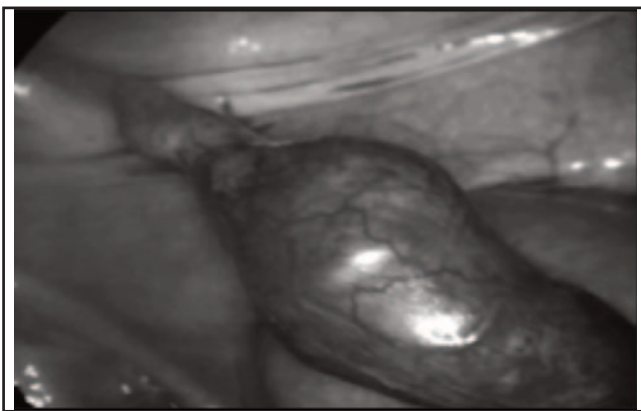
Γυναίκες με ομάδα αίματος Α, που έμειναν έγκυες από άνδρες με ομάδα αίματος Ο, έχουν σχεδόν 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν χοριοκαρ-

κίνωμα σε σύγκριση με γυναίκες της ομάδας A, που έμειναν έγκυες από άνδρες με ομάδα αίματος A (Markusen & O'Quinn 2003).

## 2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η τροφοβλαστική νόσος της κύησης (TNK) με βάση κυρίως παθολογοανατομικά αλλά και κλινικά κριτήρια μπορεί να ταξινομηθεί σε κατηγορίες. Σε αδρές γραμμές, η TNK μπορεί να ταξινομηθεί σε **υδατιδώδη μύλη και τροφοβλαστική νεοπλασία της κύησης** (National Cancer Institute: <https://www.cancer.gov/types/gestational-trophoblastic/hp/gtd-treatment-pdq> [πρόσβαση 2020]). Ειδικότερα, η TNK περιλαμβάνει την (απλή/καλοήθη) **υδατιδώδη μύλη** ( $\geq 80\%$ ), που διακρίνεται σε μερική και ολική (πλήρη, αληθή), τον όζο της θέσης εμφύτευσης του πλακούντα και την έντονη ανάπτυξη της κοίτης του πλακούντα. Επίσης, η **τροφοβλαστική νεοπλασία της κύησης** περιλαμβάνει τη διεισδυτική μύλη κύησης (έως 15% των ασθενών, με υδατιδώδη μύλη), το χοριοκαρκίνωμα (έως 5% όλων των περιπτώσεων τροφοβλαστικής νεοπλασίας της κύησης), τον τροφοβλαστικό όγκο (TO) της θέσης εμφύτευσης του πλακούντα και τον επιθηλιοειδή TO (που είναι σπάνιοι) (Baergen 2020).

Η **υδατιδώδης μύλη (κύηση)** ταξινομείται σε μερική και ολική (πλήρη) μύλη με βάση μορφολογικά-παθολογοανατομικά κριτήρια και τη γενετική προέλευση (καρυότυπο) (Fisher & Hodges 2003, Goldstein & Berkowitz 2000). Η μερική μύλη κύησης (MMK) προέρχεται μετά από τη γονιμοποίηση ενός φαινομενικά φυσιολογικού ωαρίου (23X) από δύο σπερματοζώαρια (23X ή 23Y) με συνέπεια την εμφάνιση τριπλοειδισμού στον ζυγώτη, δηλαδή 69XXY (70%) ή 69XXX (27%) ή 69XY (3%) (Goldstein & Berkowitz 2000, Obersztyń et al 2003, Aghajanian 2019). Η MMK χαρακτηρίζεται από τοπικό τροφοβλαστικό πολλαπλασιασμό και εκφύλιση του πλακούντα και συνδυάζεται με χρωμοσωμικά ανώμαλα έμβρυα (Phurong et al 2005). Τα έμβρυα σε MMK παρουσιάζουν τα χαρακτηριστικά του τριπλοειδισμού,



**Εικόνα 31.1.** Η τροφοβλαστική νόσος μπορεί να προέλθει και μετά από έκτοπη κύηση.

περιλαμβάνοντας την καθυστέρηση της ανάπτυξης και πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες, όπως συνδακτυλία, μικροφθαλμία, ομφαλοκήλη, υδροκεφαλία και λυκόστομα (Goldstein & Berkowitz 2000). Η πλήρης (υδατιδώδης) μύλη κύησης (ΠΜΚ) προέρχεται μετά από γονιμοποίηση κενού ωαρίου (χωρίς χρωμοσώματα) από σπερματοζώαριο με 23X χρωμοσώματα, τα οποία μετά τον διπλασιασμό τους καταλήγουν στον σχηματισμό 46XX μη βιώσιμου εμβρύου. Προτάθηκε ο προσδιορισμός της γονιδιακής δομής του DNA τόσο για την επιβεβαίωση όσο και για την ταξινόμηση της μύλης κύησης (Lipata et al 2010). Η ΠΜΚ δεν περιλαμβάνει τον σχηματισμό εμβρύου και παρατηρείται χαρακτηριστική απουσία των εμβρυϊκών μεμβρανών. Ωστόσο, μπορεί να υπάρχει πολύδυμη κύηση με τη συνύπαρξη ενός βιώσιμου εμβρύου και μιας πλήρους ή μερικής μύλης κύησης. Αυτό συμβαίνει σπάνια ( $\leq 100.000$  κύησεις) αλλά είναι πιθανό να αυξηθεί η συχνότητα λόγω της πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας σε μεγαλύτερης ηλικίας γυναίκες και του αυξημένου ποσοστού των πολύδυμων κύησεων. Αυτές οι κύησεις μπορεί να επιπλακούν με θυρεοτοξίκωση και άλλες σοβαρές επιπλοκές συνήθως κατά το δεύτερο τρίμηνο. Συγκριτικά με τις ΠΜΚ, η συνύπαρξη ΠΜΚ και φυσιολογικών πλακούντα και εμβρύου συνεπάγονται μεγαλύτερες τιμές hCG.

Η **διεισδυτική μύλη κύησης** παρουσιάζει περίπου τους παθολογοανατομικούς χαρακτήρες της υδατιδώδους μύλης κύησης, όπως ήδη περιγράφηκαν. Όμως η «επέκταση» της μύλης κύησης στο ενδομήτριο και στο μυομήτριο συνεπάγεται τη μακροσκοπική εμφάνιση αιμορραγικού επάρματος στη θέση διείδυσης των λαχνών. Αν και θεωρείται καλόηθες νεόπλασμα, η διεισδυτική μύλη εμφανίζει τοπική διήθηση και μπορεί να παρουσιάσει μακρινές μεταστάσεις (Markusen & O'Quinn 2003). Η διείδυση μπορεί να προχωρά σε μεγάλο βάθος και έκταση προσβάλλοντας το περιτόναιο, το παραμήτριο κ.λπ. Η διεισδυτική ικανότητα των λαχνών είναι ισχυρή και ταχεία και μετά από προσβολή του αγγειακού δικτύου της μήτρας, η νόσος προσβάλλει γειτονικά όργανα και δίνει μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα, όπως οι πνεύμονες (Ιατράκης 2004).

Το **χοριοκαρκίνωμα** προέρχεται από τα αγγειακά στοιχεία και το στρώμα της τροφοβλάστης και την συγγυτιοτροφοβλάστη και εμφανίζει, επίσης, διεισδυτική ικανότητα. Είναι σπάνιο και αντιστοιχεί στο 2-5% όλων των περιπτώσεων της τροφοβλαστικής νεοπλασίας της κύησης (Markusen & O'Quinn 2003). Είναι όγκος με πλούσια αγγείωση, αιμορραγικός (πορφυρός και εύθρυπτος) και νεκρωτικός. Η επέκταση του όγκου μπορεί να είναι τοπική (τράχηλος της μήτρας, κόλπος κ.λπ.) ενώ η διείδυσή του σε γειτονικά όργανα και αγγεία μπορεί να συνεπάγεται μεγάλη αιμορραγία και θάνατο της ασθενούς. Μεταστάσεις του χοριοκαρκινώματος ανιχνεύονται χαρακτηριστικά στους πνεύμονες αλλά μπορεί να αφορούν σχεδόν οποιοδήποτε όργανο, όπως εξαρτήματα της μήτρας, εγκέφαλο, ήπαρ, έντερο κ.ά.

Χαρακτηριστικό του χοριοκαρκινώματος είναι ότι σε μία στις δύο περιπτώσεις αναπτύσσεται σε έδαφος μύλης κύησης, ενώ στις υπόλοιπες από οποιαδήποτε μορφή κύησης. Έτσι, μπορεί να προέλθει μετά από έκτρωση, μετά από έκτοπη κύηση (Εικόνα 31.1) (Ji YI & Jung 2010) αλλά και μετά από φυσιολογικό τοκετό στο 1/4 των περιπτώσεων (Markusen & O'Quinn 2003).

Η εμφάνιση **όγκου στη θέση εμφύτευσης του πλακούντα** (placenta site trophoblastic tumor) είναι μια σπάνια μορφή τροφοβλαστικής νόσου. Ο όγκος αποτελείται από μονομορφικούς πληθυσμούς κυτταροτροφοβλαστικών κυττάρων που παρουσιάζουν τοπική διήθηση στη θέση εμφύτευσης του πλακούντα, με (ελάχιστη παρουσία ή) απουσία συγκυτιοτροφοβλαστικού ιστού (Markusen & O'Quinn 2003).

### 3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Αρχικά, η γυναίκα αναφέρει διακοπή της εμμηνορρυσίας και συμπτωματολογία αρχόμενης κύησης, στην οποία μπορεί να περιλαμβάνονται έντονη ναυτία και έμετοι (Chan & Winkle 2000). Στη συνέχεια, αναφέρονται συχνά αιμορραγίες, με ποικίλη διάρκεια και σοβαρότητα, που συνήθως δεν συνοδεύονται από πόνο. Η ανώμαλη αιμορραγία από τη μήτρα, συχνά στη διάρκεια του πρώτου ή στις αρχές του δεύτερου τριμήνου, είναι το συχνότερο σύμπτωμα και παρατηρείται σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 90% των ασθενών με τροφοβλαστική νόσο (Markusen & O'Quinn 2003). Από το πρώτο τρίμηνο ή στις αρχές του δεύτερου τριμήνου μπορεί να εμφανιστούν εκδηλώσεις προεκλαμψίας.

Στη γυναικολογική εξέταση, που «επιβάλλεται» τουλάχιστον αν δεν υπάρχει άμεση δυνατότητα υπερηχογραφικού ελέγχου, μπορεί να διαπιστωθεί σώμα μήτρας μαλακής σύστασης και δυσανάλογα μεγαλύτερο σε σχέση με την υπολογιζόμενη ηλικία κύησης. Τα εξαρτήματα μπορεί να είναι διογκωμένα από ωοθηρική υπερδιέγερση (λόγω της υπερέκκρισης της β-hCG) και υπερηχογραφικά μπορεί να διαπιστωθούν ευμεγέθεις ωχρινικές κύστες. Σε ασθενείς με μερική μύλη κύηση, προεκλαμψία παρατηρείται μόνο στο 2%, μεγάλη διόγκωση της μήτρας στο 10% και η εμφάνιση ωχρινικών κύστεων είναι επίσης σπάνια (Goldstein & Berkowitz 2000). Συμπτωματολογία υπερθυρεοειδισμού παρατηρείται μέχρι και στο 10% των ασθενών με υδατιδώδη μύλη και αυτή αποδόθηκε στην παραγωγή θυρεοτροπίνης από τον τροφοβλαστικό ιστό (Markusen & O'Quinn 2003). Ωστόσο, η προηγούμενη ουσία δεν έχει απομονωθεί ακόμα. Επίσης, η ανάπτυξη υπερθυρεοειδισμού απαιτεί την άνοδο της hCG σε >100,000 mIU/mL για μερικές εβδομάδες. Έτσι, αν και υπάρχουν αντίθετα ερευνητικά στοιχεία, υποστηρίχθηκε ότι η hCG είναι εκείνη που διεγείρει τον θυρεοειδή αδένα λόγω της ομοιότητας της hCG και της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης. Επίσης, βρέθηκαν θετικές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων της hCG στον ορό και των συγκεντρώσεων των ολικών T4

ή T3. Αυτές οι ασθενείς μπορεί να έχουν και την αντίστοιχη κλινική εικόνα με ζεστό δέρμα, ταχυκαρδία και τρόμο. Ωστόσο, και στις ασυμπτωματικές ασθενείς, ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να ανιχνευτεί εργαστηριακά. Οι υπερθυρεοειδικές ασθενείς μπορεί να υποστούν θυρεοειδική κρίση/ΘΚ (thyroid storm) όταν υποβληθούν σε αναισθησία (Berkowitz et al 2020). Η ΘΚ οφείλεται στην απελευθέρωση κατεχολαμινών από τα επινεφρίδια. Πολύ σπάνια, η τροφοβλαστική νόσος θεωρήθηκε προδιαθεσικός παράγοντας αυτόματης ρήξης του ήπατος με την ανάλογη κλινική εικόνα (Vanatta et al 2010).

### 4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση γίνεται κυρίως με το υπερηχογράφημα και τη μέτρηση των τιμών της hCG. Η hCG είναι ένας σημαντικός δείκτης διαπίστωσης της κύησης και των ανωμαλιών που σχετίζονται με την κύηση ενώ περιλαμβάνεται σε προγεννητικά screening τεστ για το σύνδρομο Down. Παράλληλα, η hCG είναι ένας χρήσιμος ογκολογικός δείκτης (tumor marker), κατά την αντιμετώπιση της τροφοβλαστικής νόσου και των νεοπλασιών από γεννητικά κύτταρα. Η hCG παράγεται από την τροφοβλάστη και κυρίως από την κυτταροτροφοβλάστη και τη συγκυτιοτροφοβλάστη του φυσιολογικού ώριμου πλακούντα αλλά (σε μεγάλες ποσότητες) και από τα τροφοβλαστικά νεοπλάσματα της κύησης. Η hCG ανήκει στην ομάδα των γλυκοπρωτεϊνικών ορμονών μαζί με την LH, την FSH και την TSH. Αυτές οι ορμόνες έχουν την ίδια άλφα-υποομάδα. Ωστόσο, και η βήτα-υποομάδα (β-Y) της hCG μοιάζει πολύ με εκείνη της LH, έχοντας μέχρι και κατά 85% την ίδια αλληλουχία αμινοξέων. Υποστηρίζεται ότι τα 4 γονίδια που κωδικοποιούν την β-Y της hCG προήλθαν από ένα μοναδικό αρχέγονο γονίδιο της β-Y της LH μετά από διπλασιασμούς και μεταλλάξεις. Η ελεύθερη β-Y της hCG αποτελεί το <10% της συνολικής hCG στο μητρικό αίμα σε πολύ αρχόμενη κύηση. Αυτή ελαττώνεται περαιτέρω σε ≤2% μετά την 2η εβδομάδα. Τόσο η LH όσο και η hCG μπορούν να ενωθούν και να ενεργοποιήσουν τον υποδοχέα της LH (γι' αυτό χρησιμοποιείται η ορολογία «υποδοχέας της hCG/LH»). Για τον λόγο αυτό, μπορεί να χορηγηθεί εξωγενώς hCG ως υποκατάστατο της LH ώστε προκληθεί ωοθυλακιορρηξία στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Το 80% περίπου της hCG μεταβολίζεται από το ήπαρ και το 20% από τον νεφρό (Harvey 2020). Το σημαντικότερο χαρακτηριστικό των τροφοβλαστικών νεοπλασμάτων της κύησης είναι η ικανότητά τους να παράγουν μεγάλες ποσότητες β-hCG (Markusen & O'Quinn 2003) και επομένως (και) το τεστ κύησης είναι θετικό. Σε γενικές γραμμές, η συγκέντρωση της hCG στον ορό των γυναικών με MK είναι συνήθως υψηλότερη από εκείνη που παρατηρείται στις ενδομήτριες ή τις έκτοπες κυήσεις της ίδιας ηλικίας κύησης. Σε κάποιες περιπτώσεις, οι διαδοχικοί προσδιορισμοί των επιπέδων της β-hCG θα επιβεβαιώσουν τη διάγνωση (που μπορεί ήδη να έχει γίνει με το υπερηχογράφημα) και θα βοηθήσουν στην παρακολούθηση

της νόσου. Όμως, σε πολλές περιπτώσεις, οι τιμές της β-hCG είναι τόσο υψηλές που και μια μέτρηση είναι αρκετή για τη διάγνωση (είναι ευνόητο ότι οι υψηλότερες τιμές της hCG είναι συχνότερες σε ασθενείς με ΠΜΚ συγκριτικά με εκείνες με ΜΜΚ). Έτσι, σήμερα συστήνεται διακολπικός υπερηχογραφικός έλεγχος αν η αρχική τιμή της hCG είναι υψηλή (>100.000 mIU/mL). Ο έλεγχος αυτός κατά πάσα πιθανότητα θα διαγνώσει τη ΜΚ αν υπάρχει. Ωστόσο, αν η τιμή της hCG είναι υψηλή και το υπερηχογράφημα (ΥΓ) δείχνει μια φαινομενικά μονήρη φυσιολογική κύηση, τόσο η hCG όσο και το ΥΓ θα πρέπει να επαναληφθούν σε μια εβδομάδα για να ελεγχθεί το ενδεχόμενο παρουσίας δίδυμης κύησης με ένα φυσιολογικό έμβρυο και συνυπάρχουσα ΜΚ. Πριν τις 14 εβδομάδες της «κύησης», τιμές β-hCG πάνω από 300.000 IU/L είναι, χωρίς αμφιβολία, διαγνωστικές τροφοβλαστικής νόσου (ΠΚΚ). Ενώ σε φυσιολογική κύηση αναμένεται πτώση των τιμών της β-hCG μετά τον πλήρη σχηματισμό του πλακούντα, οι τροφοβλαστικοί όγκοι συνεχίζουν να παράγουν μεγάλες ποσότητες β-hCG. Μετά τις 14 εβδομάδες της κύησης, οι τιμές της β-hCG στην τροφοβλαστική νόσο μπορεί να ξεπεράσουν τις 1.000.000 IU/L και μπορεί να φτάσουν μέχρι και τις 10.000.000 IU/L, τιμές δηλαδή που είναι εκατοντάδες ή χιλιάδες των αντίστοιχων τιμών της φυσιολογικής κύησης! Η ποσότητα της β-hCG στον ορό ή στα ούρα σχετίζεται στενά με τον αριθμό των ζωντανών νεοπλασματικών κυττάρων (Markusen & O'Quinn 2003). Σε γενικές γραμμές, κατά τη διάγνωση, όσο υψηλότερες είναι οι τιμές της hCG και όσο μεγαλύτερη είναι η μήτρα, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος κακοήθους τροφοβλαστικής νεοπλασίας (Aghajanian & Rimel 2019). Την πιθανότητα αυτή ενισχύει εξαιρετικά η συνύπαρξη ωχρινικών κύστεων.

#### 4.1. Αντιστοιχία τιμών της hCG με τους ιστολογικούς τύπους της TNK

- Το χοριοκαρκίνωμα και η διθητική μύλη εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες hCG που, ανάλογα με την έκταση της νόσου, μπορεί να ξεπεράσουν τις 100.000 mIU/mL. Χαρακτηριστικά, τα επίπεδα της hCG είναι ιδιαίτερα υψηλά σε ασθενείς με προηγούμενη μη μύλη κύηση. Αυτό συμβαίνει λόγω καθυστέρησης στη διάγνωση. Αντίθετα, αν έχει προηγηθεί TKN, οι τιμές της hCG πριν τις θεραπευτικές αποφάσεις είναι μικρότερες λόγω της παρακολούθησης της ασθενούς που είχε προηγηθεί μετά την εκκένωση της μύλης (EM). Με τα προηγούμενα δεδομένα, για αυτούς τους ιστολογικούς τύπους, η hCG χρησιμεύει ως ογκολογικός δείκτης για τη διάγνωση, ακόμα και σε απουσία ιστολογικής επιβεβαίωσης. Φυσικά, η hCG χρησιμεύει και την εκτίμηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης και την παρακολούθηση μετά τη θεραπεία.

- Οι τροφοβλαστικοί όγκοι (TO) της θέσης εμφύτευσης του πλακούντα και οι επιθηλιοειδείς TO παράγουν μικρές ποσότητες hCG, που συνήθως είναι <1000 mIU/mL.

Συνεπώς, σε αυτούς του όγκους, η χρήση της hCG ως ογκολογικός δείκτης είναι λιγότερο αξιόπιστη.

- Σε σπάνιες περιπτώσεις, μετά την EM, το επίπεδο της hCG παραμένει αυξημένο σε χαμηλά επίπεδα (<200 mIU/mL). Αυτό μπορεί να οφείλεται στην παραμονή υψηλής διαφοροποίησης μη διθητικών συγκυτιοτροφοβλαστικών κυττάρων (Berkowitz et al 2020).

#### 4.2. Ερμηνεία των τιμών της hCG για τη διάγνωση ΤΚ

Σημειώνεται ότι η ερμηνεία των επιπέδων της hCG βασίζεται στο αν η ασθενής είχε προηγουμένως μύλη κύηση (MK). Έτσι, με αφετηρία την εκκένωση μιας πλήρους ή μερικής MK, συνήθως, γίνονται μετρήσεις της hCG σε εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα, μέχρι η hCG να μην είναι πια ανιχνεύσιμη. Ωστόσο, αν τα επίπεδα της hCG ανεβαίνουν ή παραμένουν υψηλά για μερικές εβδομάδες, η διάγνωση TNK (μετά από MK) βασίζεται στα ακόλουθα κριτήρια της FIGO:

- Τα εβδομαδιαία επίπεδα της hCG παραμένουν σε επίπεδα  $\pm 10\%$  από το προηγούμενο αποτέλεσμα για μια περίοδο 3 εβδομάδων.

- Το επίπεδο της hCG αυξάνεται >10% σε 3 διαδοχικές τιμές που καταγράφηκαν σε μια περίοδο 2 εβδομάδων.

- Επιμονή ανιχνεύσιμης hCG για περισσότερους από 6 μήνες (Berkowitz et al 2020).

**Συμπερασματικά**, αν δεν υπάρχει πληροφόρηση από το υπερηχογράφημα, κλινική διάγνωση ΠΜΚ μπορεί να γίνει με βάση μια μέτρηση της hCG αν είναι >100.000 mIU/mL. Πρόσθετα στοιχεία που συνηγορούν στη διάγνωση ΠΜΚ είναι οι ωχρινικές κύστες και ο υπερθυρεοειδισμός αν αυτός δεν έχει άλλη πιθανή αιτιολογία. Ωστόσο, η ΜΜΚ είναι δύσκολο να διαγνωστεί υπερηχογραφικά. Στη ΜΜΚ μπορεί να υπάρχει έμβρυο με υπολειπόμενη ανάπτυξη ή ολιγάμνιο και η hCG μπορεί να είναι αυξημένη πάνω από το αναμενόμενο επίπεδο. Ωστόσο, τιμές της hCG που είναι <100.000 δεν βοηθούν στη διάγνωση (Berkowitz et al 2020). Αυτό συμβαίνει διότι τα επίπεδα της hCG ποικίλλουν στη φυσιολογική κύηση και δεν υπάρχουν σταθερές φυσιολογικές τιμές αναφοράς σε κάθε ηλικία κύησης. Έτσι, σε πολύ μικρές ηλικίες κύησης, η ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται με εβδομαδιαίες μετρήσεις της hCG και διαδοχικά υπερηχογραφήματα μέχρι να αποκλειστεί μια φυσιολογική κύηση. Στην πράξη, αν δεν υπάρχει εμβρυϊκή καρδιακή λειτουργία σε υψηλότερες τιμές της hCG και σε ηλικία κύησης κατά την οποία αυτή θα αναμενόταν να είναι υπερηχογραφικά ορατή, γίνεται ενδομητρική απόξεση (μια «δύσκολη» απόφαση σε επιθυμητή κύηση).

Το κλασικό υπερηχογραφικό εύρημα της μύλης κύησης είναι η πλήρωση της κοιλότητας της μήτρας από «υλικό» που δίνει την εντύπωση νιφάδων χιονιού. Το εύρημα αυτό αναφέρεται ακόμα και σε παλαιά κλασικά βιβλία μαιευτικής-γυναικολογίας, όταν η διαγνωστική ακρίβεια των υπερήχων ήταν πολύ μικρότερη από τη σημερινή. Η εικόνα αυτή αντιστοιχεί στην παρουσία

των κυστικά διογκωμένων και εκφυλισμένων λαχνών. Σπάνια, σε ΠΜΚ, η υπερηχογραφική διάγνωση μπορεί να είναι λανθασμένη αν υπάρχει μεγάλη ποσότητα αίματος μέσα στη μήτρα και οι θρόμβοι αίματος μπορεί να ερμηνευθούν ως εμβρυϊκοί σάκοι (Goldstein & Berkowitz 2000). Υπερηχογραφική εξέταση πρέπει να γίνεται σε κάθε ασθενή που παρουσιάζει αιμορραγία στο πρώτο μισό της κύησης και έχει μέγεθος μήτρας μεγαλύτερο από εκείνο που αντιστοιχεί στις 12 εβδομάδες (Markusen & O'Quinn 2003). Η υπερηχογραφική διάγνωση μερικής μύλης μπορεί να είναι εφικτή αν βρεθούν κυστικές εστίες μέσα στον πλακουντιακό ιστό και αύξηση της εγκάρσιας διαμέτρου του σάκου κύησης (Goldstein & Berkowitz 2000). Στο υπερηχογράφημα μπορεί επίσης να φανούν μεγάλες ωχρινικές κύστες των ωθηκών (ως αποτέλεσμα των υψηλών επιπέδων της β-hCG) που μπορεί να χρειαστούν μέχρι και 4 μήνες για να υποχωρήσουν μετά τη θεραπεία (Symonds 2004). Οι ωχρινικές

κύστες των ωθηκών (ΩΚΩ) είναι μια μορφή ωθηκικής υπερδιέγερσης και έχουν πολύχρωμη εμφάνιση. Συχνά, οι ΩΚΩ είναι αμφοτερόπλευρες ενώ θα μπορούσαν να γίνουν αισθητές και κατά τη γυναικολογική εξέταση. Ωστόσο, αν η μήτρα έχει αποκτήσει μεγάλες διαστάσεις, οι ΩΚΩ είναι δύσκολο να ψηλαφηθούν.

Σε άλλες περιπτώσεις, ΩΚΩ μπορεί να αναπτυχθούν σε υπογόνιμες ασθενείς που αντιμετωπίζονται με πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, σε γυναίκες με πολύδυμη κύηση ή σε γυναίκες με φυσιολογική μονήρη κύηση αλλά ευαισθησία στην hCG.

Η παθολογοανατομική «πρόβλεψη» της τροφοβλαστικής νόσου θα μπορούσε (όχι εύκολα) να επιχειρηθεί με τη χρήση του έγχρωμου Doppler.

## 5. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Διαφορική διάγνωση θα γίνει κυρίως από οποιαδήποτε

**Πίνακας 31.1. Σταδιοποίηση (& «βαθμολόγηση») τροφοβλαστικής νόσου (TN).**

	Παράγοντες κινδύνου			
	0	1	2	4
β-hCG (IU/L)*	<1.000	1.000-10.000	>10.000-100.000	>100.000
Διάρκεια νόσου από τέλος προηγούμενης κύησης (μήνες)	<4	4-6	7-12	>12
Προηγούμενη κύηση	Μύλη	Έκτρωση	Τελειόμηνη	
Θέση μετάστασης	Κόλπος, Πνεύμονας	Σπλήνας, Νεφρό	Γαστρεντερικό σύστημα	Εγκέφαλος, Ήπαρ
Αριθμός μεταστάσεων	0	1-4	5-8	>8
Μεγαλύτερο μέγεθος όγκου (cm)	<3	3-4	≥5	
Προηγούμενη αποτυχημένη χημειοθεραπεία	Καμιά	Ένα φάρμακο	≥2 φάρμακα	
Ηλικία	<40 έτη	≥40 έτη		

-----

*Στάδιο I: Η TN είναι εντοπισμένη στη μήτρα*  
*Στάδιο II: Η TN επεκτείνεται στα εξαρτήματα ή τον κόλπο αλλά παραμένει στο γεννητικό σύστημα*  
*Στάδιο III: Η TN επεκτείνεται στους πνεύμονες (σύμφωνα με την ακτινογραφία θώρακα) με ή χωρίς προβολή της μήτρας, της πύελου ή του κόλπου*  
*Στάδιο IV: Μεταστατική νόσος έξω από τους πνεύμονες και την πύελο και/ή τον κόλπο*

Τα σκορ 0, 1, 2, 4 αφορούν βαθμολόγηση κατά WHO. Σκορ 0-6: Χαμηλού κινδύνου, Σκορ ≥7: Υψηλού κινδύνου  
 Τα στάδια αφορούν σταδιοποίηση κατά FIGO.

\*πριν από την έναρξη της θεραπείας

κατάσταση σχετίζεται με κύηση και μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία (παλίνδρομη κύηση, επαπειλούμενη έκτρωση, έκτοπη κύηση [Εικόνα 31.2]) ή να αυξήσει τον όγκο της μήτρας πέρα από τον αναμενόμενο (πολύδυμη κύηση, λάθος ημερομηνία της τελευταίας εμμηνορρυσίας, συνύπαρξη κύησης με ινομύωμα).

Στη διαφορική διάγνωση θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν και οποιεσδήποτε γυναικολογικές καταστάσεις δίνουν συμπτώματα κολπικής αιμόρροιας. Φυσικά, το υπερηχογράφημα και ο προσδιορισμός των τιμών της β-hCG θα βοηθήσουν εξαιρετικά στη διαφορική διάγνωση.

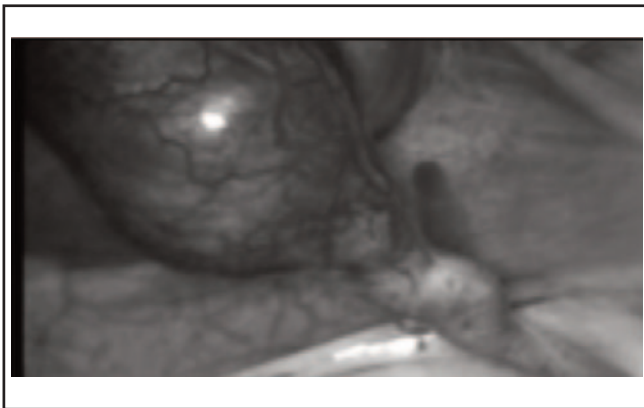
## 6. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΤΡΟΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η μεταστατική TN μπορεί να εντοπιστεί σχεδόν σε οποιοδήποτε γειτονικό με τη μήτρα ή μακρινό όργανο. Από τα γειτονικά όργανα, σπάνια θέση μετάστασης είναι η ουροδόχος κύστη, που μπορεί να εκδηλωθεί με αιματοουρία (Malhotra & Misra 2003). Στις θέσεις μεταστάσεις περιλαμβάνεται και το έντερο (Ji YI & Jung 2010).

Από τα μακρινά όργανα, οι πνευμονικές και εγκεφαλικές μεταστάσεις είναι αρκετά συχνές. Μεταστατική TN στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) εμφανίζεται σε 1 στις 10 περιπτώσεις μεταστατικής TN, έχει μεγάλη θνησιμότητα (σε >7 στις 10 ασθενείς, που πεθαίνουν από TN, η αιτία θανάτου είναι η μετάσταση στο ΚΝΣ) και φυσικά η έγκαιρη διάγνωση έχει μεγάλη σημασία για την πρόγνωση της νόσου.

Η μετάσταση της νόσου στον εγκέφαλο οδηγεί σε εγκεφαλική αιμορραγία, που είναι συχνά υπεύθυνη για τα πρώτα κλινικά συμπτώματα (Baertschi et al 2003).

Ο εγκεφαλονωτιαίος φραγμός δεν επιτρέπει τη διόδο της β-hCG και φαρμακευτικών σκευασμάτων. Με αυτά τα δεδομένα, η ανίχνευση β-hCG στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) σημαίνει μεταστατική νόσο και η θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των μεταστατικών εστιών είναι πολύ δύσκολη και γίνεται με τοπική φαρμακευτική έγ-



**Εικόνα 31.1.** Η τροφοβλαστική νόσος θα μπορούσε να διαφοροδιαγνωστεί από έκτοπη κύηση.

χυση.

Αν ο λόγος της β-hCG του ENY προς τη β-hCG του ορού του αίματος είναι πάνω από 1/50, γίνεται διάγνωση μεταστατικής TN στο ΚΝΣ. Με τον τρόπο αυτό, γίνεται έγκαιρη ανίχνευση της μεταστατικής νόσου, όταν δηλαδή ο κυτταρικός πληθυσμός της μεταστατικής εστίας είναι <math>10^5</math>. Έτσι, γίνεται διάγνωση της νόσου πριν αυτή γίνει ορατή στην αξονική τομογραφία, όπου απαιτείται κυτταρικός πληθυσμός της μεταστατικής εστίας >math>5 \times 10^5</math> που αντιστοιχεί σε μάζα όγκου >math>0,5 \text{ cm}^3</math>.

## 7. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Γενικά, η σταδιοποίηση σχετίζεται με την πρόγνωση και τη δυνατότητα εφαρμογής απλούστερων θεραπευτικών μεθόδων στα αρχόμενα στάδια. Στην TN, που σε γενικές γραμμές έχει υψηλό ποσοστό ίασης, η σταδιοποίηση (Berkowitz et al 2018) θα διακρίνει τις ασθενείς χαμηλού κινδύνου, που κατά πάσα πιθανότητα θα ιαθούν με απλά χημειοθεραπευτικά σχήματα (μονοθεραπεία), από τις ασθενείς υψηλού κινδύνου, που κατά πάσα πιθανότητα δεν θα ανταποκριθούν σε απλά χημειοθεραπευτικά σχήματα και θα χρειασθούν συνδυασμένη φαρμακευτική θεραπεία (Πίνακας 31.1). Ως χαμηλού κινδύνου μπορεί να θεωρηθούν οι ασθενείς που έχουν οτιδήποτε από τα παρακάτω:

- Στάδιο I. Αυτό χαρακτηρίζεται από όγκο εντοπισμένο στη μήτρα και/ή επίμονα αυξημένες τιμές της hCG I
- Στάδιο II ή III GTN με WHO σκορ έως 6 (Πίνακας 31.1).

Η σταδιοποίηση της TN είναι ένα σχετικά πολύπλοκο πεδίο και κατά καιρούς προτάθηκαν και εφαρμόστηκαν διάφοροι τρόποι σταδιοποίησης από διαφορετικά κέντρα. Η FIGO ασχολήθηκε επανειλημμένα και για πολλά χρόνια με τη σταδιοποίηση της TN. Γενικά, η σταδιοποίηση της TN πρέπει να παίρνει υπόψη της την κλινική εξέταση (ισχύει και σε άλλους γυναικολογικούς καρκίνους), τον εργαστηριακό έλεγχο, αφού τονίστηκε η μεγάλη σημασία των τιμών της β-hCG στην πορεία της νόσου, αλλά και το ιστορικό της ασθενούς αφού, για παράδειγμα, παραμελημένες περιπτώσεις έχουν χειρότερη πρόγνωση. Κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, καθορίζουν τις ασθενείς υψηλού κινδύνου (τιμές β-hCG >math>100.000</math> παρά την εκκενωτική απόξεση, μεταστατική TN στο ήπαρ ή στο ΚΝΣ, μη ανταπόκριση σε μονοθεραπεία κ.λπ.). Ένα αρκετά «μνημοτεχνικό» σταδιοποιητικό σύστημα, που παίρνει υπόψη του τις τιμές της β-hCG και τη διάρκεια της τροφοβλαστικής νόσου φαίνεται στον Πίνακα 31.1. Ωστόσο, κανένα σύστημα δεν χρησιμοποιήθηκε αποκλειστικά διεθνώς και, επομένως, είναι δύσκολες οι συγκρίσεις της θεραπευτικής επιτυχίας των διάφορων μεθόδων αντιμετώπισης της τροφοβλαστικής νόσου (Markusen & O'Quinn 2003).

## 8. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Σε αντίθεση με άλλους γυναικολογικούς καρκίνους, η έναρξη της θεραπευτικής αντιμετώπισης της TN μπορεί να γίνει χωρίς ιστολογική επιβεβαίωση (Berkowitz et al 2020), αφού οι τροφοβλαστικοί όγκοι παράγουν ένα πολύ ευαίσθητο και ειδικό δείκτη για τη διάγνωση και την εξέλιξή τους, τη β-hCG.

Γενικά, η τροφοβλαστική νόσος είναι πολύ ευαίσθητη στη χημειοθεραπεία και η μεθοτρεξάτη έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στην αντιμετώπιση της TN εδώ και αρκετές δεκαετίες. Όμως, τα θεραπευτικά σχήματα θα πρέπει να εξατομικεύονται ανάλογα με το αν η ασθενής ανήκει σε κατηγορία υψηλού ή χαμηλού κινδύνου.

Η οριστική θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου, στις περισσότερες περιπτώσεις, γίνεται με την αφαίρεση του περιεχομένου της μήτρας με εκκενωτική απόξεση. Σε κάποιες περιπτώσεις θα χρειαστεί και φαρμακευτική αγωγή (χημειοθεραπεία).

Πριν τη θεραπεία, πρέπει να γίνει λήψη αίματος για καθορισμό της ομάδας και του Rh και έλεγχος αντισωμάτων σε περίπτωση που θα κριθεί απαραίτητη η μετάγγιση. Πρέπει επίσης να γίνει ακτινογραφία θώρακα (Goldstein & Berkowitz 2000).

### 8.1. Χειρουργική θεραπεία

Αμέσως μετά την εργαστηριακή και κλινική διάγνωση της TN, πρέπει να γίνει εκκενωτική απόξεση με αναρρόφηση (Markusen & O'Quinn 2003). Η μέθοδος αυτή προτιμάται, άσχετα από το μέγεθος της μήτρας, σε γυναίκες, που επιθυμούν να διατηρήσουν τη γονιμότητά τους (Goldstein & Berkowitz 2000). Έτσι, η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί ακόμα και αν το μέγεθος της μήτρας αντιστοιχεί σε κύηση 28 εβδομάδων (Aghajanian & Rimel 2019). Η επέμβαση γίνεται συνήθως υπό γενική αναισθησία. Ωστόσο, η επέμβαση θα μπορούσε να γίνει και υπό περιοχική αναισθησία στην ασθενή που είναι αιμοδυναμικά σταθερή, συνεργάσιμη και με μικρό μέγεθος μήτρας. Σε παλαιότερη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η ενδοφλέβια χορήγηση ωκυτοκίνης ξεκινά μετά την αφαίρεση αρκετής ποσότητας ιστού και συνεχίζεται στη διάρκεια της επέμβασης, για να υποστηριχτεί η σύσπαση της μήτρας και να ελαττωθεί η απώλεια του αίματος. Σε μεταγενέστερη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η ενδοφλέβια χορήγηση ωκυτοκίνης πρέπει να ξεκινά μετά τη διαστολή του τραχήλου και πριν την έναρξη της εκκενωτικής διαδικασίας (Aghajanian & Rimel 2019). Ωστόσο, σε νεότερη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η χορήγηση της ωκυτοκίνης (10 μονάδες σε διάλυμα ενός λίτρου Lactated Ringer με ρυθμό 50 σταγόνες το λεπτό) αρχίζει κατά την εισαγωγή στην αναισθησία (Berkowitz et al 2020). Η χορήγηση της ωκυτοκίνης μπορεί να συνεχιστεί για 24 ώρες μετά την επέμβαση αν κριθεί απαραίτητο (Markusen & O'Quinn 2003, Aghajanian & Rimel

2019).

Η μήτρα έχει χαρακτηριστική μαλακή σύσταση και πρέπει οι χειρισμοί μας να είναι πολύ ήπιοι και προσεκτικοί για να αποφευχθεί η διάτρηση της μήτρας. Για την αναρρόφηση πρέπει να εφαρμόζεται πλαστικό ατρωματικό ρύγχος. Στη συνέχεια μπορεί να γίνει ήπια απόξεση για τη λήψη μικρής ποσότητας μυομητρίου ιστού για χωριστή παθολογοανατομική εκτίμηση. Αυτό γίνεται για να βεβαιωθούμε για την ύπαρξη ή όχι διήθησης του μυομητρίου. Επομένως, πέρα από το θεραπευτικό στόχο της απόξεσης, η εξέταση του υλικού της θα ταξινομήσει παθολογοανατομικά τη νόσο.

Οι συχνότερες άμεσες επιπλοκές της αφαίρεσης της μύλης είναι η αιμορραγία και η μόλυνση. Επανάληψη της απόξεσης θα γίνει αν υπάρχει αιμορραγία ή άλλα ενδεικτικά σημεία ότι έχει κατακρατηθεί υλικό (Goldstein & Berkowitz 2000).

Τις επόμενες ημέρες, η γυναίκα υποβάλλεται σε συστηματικό εργαστηριακό έλεγχο, τα αποτελέσματα του οποίου θα κατατάξουν την ασθενή σε ομάδα χαμηλού ή υψηλού κινδύνου. Η κατάταξη της ασθενούς θα καθορίσει τις αποφάσεις για παρακολούθηση χωρίς φαρμακευτική θεραπεία ή την έναρξη χημειοθεραπείας και αν αυτή θα γίνει με ένα ή περισσότερα σκευάσματα (μονοθεραπεία ή πολυθεραπεία).

Δύο εβδομάδες μετά την πρώτη απόξεση, ακολουθεί δεύτερη, η οποία δεν έχει τους κινδύνους της πρώτης απόξεσης, αφού η μήτρα έχει αποκτήσει την κανονική σύστασή της. Αν στη δεύτερη απόξεση δεν βρεθεί τροφοβλαστικός ιστός, αυτό συνηγορεί για την αποτελεσματικότητα της πρώτης επέμβασης και είναι καθιστικό εύρημα για την ασθενή.

Πριν τη χρήση της αναρροφητικής απόξεσης, στη χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου περιλαμβανόταν η ολική υστερεκτομία που εφαρμοζόταν σε ασθενείς με μέγεθος μήτρας μεγαλύτερο από 12-14 εβδομάδες (Markusen & O'Quinn 2003). Κατά το παρελθόν διατυπώθηκε ότι η ολική υστερεκτομία έχει περάσει στο περιθώριο διότι υπάρχει κίνδυνος διασποράς της νόσου κατά την επέμβαση, τα θεραπευτικά αποτελέσματα της ολικής υστερεκτομίας υστερούν εκείνων της χημειοθεραπείας και οι ασθενείς βρίσκονται στην αναπαραγωγική ηλικία. Ολική υστερεκτομία εφαρμόζεται και σήμερα σε ακατάσχετη αιμορραγία και σε νόσο εντοπισμένη στη μήτρα που δεν ανταποκρίνεται στη χημειοθεραπεία αλλά και εκλεκτικά. Ολική υστερεκτομία ενδείκνυται σε ασθενείς ηλικίας >40 ετών, που δεν επιθυμούν τεκνοποίηση και αφού προηγηθεί ένα χημειοθεραπευτικό σχήμα. Χειρουργική επέμβαση θα γίνει, επίσης, σε συστροφική ή ρήξη ωχρινικής κύστης.

Σε μετάσταση της νόσου με έντονη σημειολογία (αιμορραγία, απόστημα κ.λπ.) γίνεται χειρουργική αντιμετώπιση της κατάστασης (απολίνωση του αγγείου που αιμορραγεί, πνευμονική λοβεκτομή, εντερεκτομή κ.λπ.).

## 8.2. Φαρμακευτική θεραπεία - Ακτινοβολία

Υπάρχει αντιμαχία σχετικά με τη χρήση προφυλακτικής χημειοθεραπείας (ΧΘ) με μεθοτρεξάτη ή δακτινομυκίνη μετά από πλήρη μύλη κύηση (Aghajanian & Rimel 2019).

Έναρξη ΧΘ γίνεται σε άνοδο ή επιπέδωση των τιμών της β-hCG, σε χοριοκαρκίνωμα και σε μεταστατική TN.

Όταν μηδενιστούν οι τιμές της β-hCG, γίνεται ένα ακόμα σχήμα και η ΧΘ σταματά. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε επιμονή (ακόμα και για έτη) χαμηλών τιμών β-hCG, παρά τη θεραπεία, διότι αυτές μπορεί να υποσημαίνουν προδιηθητική τροφοβλαστική νόσο (Khanlian et al 2003).

Γενικά, η τροφοβλαστική νόσος είναι ευαίσθητη σε πολλά χημειοθεραπευτικά σκευάσματα. Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις ανθεκτικές στη χημειοθεραπεία με συχνές ανόδους της β-HCG (Shen et al 2003).

Η μεθοτρεξάτη έχει εφαρμοστεί με επιτυχία στην αντιμετώπιση της TN εδώ και αρκετές δεκαετίες ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (πολυθεραπεία). Η μη μεταστατική επίμονη τροφοβλαστική νόσος θεραπεύεται πλήρως με μονοθεραπεία.

Στις ασθενείς χαμηλού κινδύνου, μπορεί να γίνει μονοθεραπεία με ενδομυϊκή χορήγηση μεθοτρεξάτης (25 mg ημερησίως επί 5 συνεχείς ημέρες). Μετά από διάλειμμα 10 ημερών περίπου, γίνεται επανάληψη της χορήγησης της μεθοτρεξάτης. Όπως και σε άλλα χημειοθεραπευτικά σχήματα, γίνεται εργαστηριακή παρακολούθηση της αιματολογικής εικόνας και, τουλάχιστον, αδρός έλεγχος της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας.

Στις ασθενείς υψηλού κινδύνου χορηγείται σχήμα με μεθοτρεξάτη, ακτινομυκίνη-D και κυκλοφωσφαμίδη επί 5 συνεχείς ημέρες και ακολουθεί μεσοδιάστημα 10 ημερών περίπου, πριν το επόμενο σχήμα. Υπάρχουν πολλές μορφές πολυθεραπείας με αρκετά θεραπευτικά σκευάσματα (βινκριστίνη, δοξορουβικίνη, μεφλαλάνη, υδροξυουρία κ.λπ.) μαζί με αυτά, που αναφέρθηκαν ήδη.

Όπως συμβαίνει, γενικά, με τη χημειοθεραπεία, οι επιπλοκές είναι «αναμενόμενες», όπως γαστρεντερικές διαταραχές, λευκοπενία, αναιμία και θρομβοκυτταροπενία (Kaye 2002).

Το σχήμα ετοποσίδη, μεθοτρεξάτη, ακτινομυκίνη-D, κυκλοφωσφαμίδη και βινκριστίνη χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία και δεν αναφέρθηκαν ιδιαίτερα προβλήματα όσον αφορά τη δυνατότητα μελλοντικής τεκνοποίησης ούτε προβλήματα σε επόμενη κύηση, για τα οποία να ενοχοποιείται αυτή η φαρμακευτική αγωγή (Lok et al 2003).

Σε μετάσταση της νόσου στο ΚΝΣ, με δεδομένο ότι ο εγκεφαλονωτιαίος φραγμός δεν επιτρέπει τη διόδο φαρμακευτικών σκευασμάτων, γίνεται έγχυση των χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Ακολουθεί τοπική ακτινοβολία.

Η ακτινοβολία έχει δευτερεύουσα θέση στους θερα-

πευτικούς χειρισμούς και εφαρμόζεται σε μετάσταση στο ΚΝΣ και στο ήπαρ.

Οι εγκεφαλικές μεταστάσεις μπορούν να αντιμετωπιστούν με ακτινοβολία σε διάστημα 2 εβδομάδων σε καθημερινή δόση 300 rads, 5 φορές την εβδομάδα, και συνολική δόση 3000 rads (Markusen & O'Quinn 2003).

Σε ηπατική μετάσταση, η συνολική δόση της ακτινοβολίας είναι 2.000 rads (Markusen & O'Quinn 2003).

### 8.2.1. Φαρμακευτική θεραπεία υπερθυροειδισμού

Αν και ο (συμπτωματικός) υπερθυροειδισμός (υπερθ) που οφείλεται στην TN υποχωρεί με την αντιμετώπιση της και την επόμενη πτώση των τιμών της hCG, και πριν από τη χειρουργική επέμβαση (ΧΕ) χρειάζεται η χορήγηση ενός βήτα αναστολέα (β-A). Προτιμώνται οι β-A με μακρά δράση, όπως είναι η ατενολόλη. Έτσι, η από του στόματος (per os) χορήγηση β-A μια ώρα πριν από την ΧΕ, συνήθως, θα έχει επαρκή δράση μέχρι η ασθενής να μπορεί να (ξανα)πάρει per os φαρμακευτική αγωγή (ΦΑ). Ενδεικτικά, μπορεί να γίνεται καθημερινή χορήγηση 50 mg ατενολόλης (Tenormin). Ο στόχος είναι η διατήρηση του καρδιακού ρυθμού σε <80 παλμούς/min. Συνεπώς, μπορεί να χρειαστεί αύξηση της δόσης (μέχρι 200 mg την ημέρα) για την καταστολή της ταχυκαρδίας (TK). Η ΦΑ με β-A πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να ελεγχθεί ο υπερθ της ασθενούς. Κατά τη διάρκεια της ΧΕ, μπορεί να χρειαστεί η ενδοφλέβια χορήγηση 1 mg προπανολόλης (Inderal) σε διάστημα 10 min για την καταστολή της TK, της υπέρτασης και του πυρετού. Αυτή, στη συνέχεια, θα μπορούσε να χορηγείται σε δόση 1 mg (σε διάστημα 10 min) κάθε μερικές ώρες (Berkowitz et al 2020).

## 9. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η πρόγνωση στην υδατιδώδη μύλη μετά από αφαίρεση του περιεχομένου της μήτρας είναι εξαιρετική. Ωστόσο, οι ασθενείς αυτές χρειάζονται παρακολούθηση. Η πρόγνωση επίσης σε κακοήγη μη μεταστατική νόσο με κατάλληλη θεραπεία είναι πολύ καλή, αφού σχεδόν όλες οι ασθενείς θεραπεύονται (Markusen & O'Quinn 2003). Αντίθετα, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, η ίαση δύσκολα ξεπερνά το 80% ενώ σε μεταστάσεις, η πρόγνωση εξαρτάται από τα όργανα προσβολής και τον αριθμό των μεταστάσεων. Σε μεταστάσεις στο ήπαρ και στο ΚΝΣ, η πρόγνωση δεν είναι καλή.

## 10. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Με δεδομένο ότι η πιθανότητα κακοήθους εξέλιξης είναι  $\geq 20\%$ , άσχετα από τη μέθοδο τερματισμού της κύησης (εκκενωτική απόξεση με αναρρόφηση ή υστερεκτομή) ή την παρουσία υψηλού κινδύνου χαρακτηριστικών, ουσιαστική είναι η συστηματική παρακολούθηση των τιμών της hCG για ΚΑΘΕ ΑΣΘΕΝΗ. Όπως αναφέρθηκε ήδη, κατά τη διάγνωση, όσο υψηλότερες



είναι οι τιμές της hCG και όσο μεγαλύτερη είναι η μήτρα, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος κακοήθους τροφοβλαστικής νεοπλασίας και την πιθανότητα αυτή ενισχύει εξαιρετικά η συνύπαρξη ωχρινικών κύστεων. Η παθολογοανατομική ύπαρξη πυρηνικής ατυπίας, μαζί με νέκρωση και αιμορραγία, αυξάνουν τον κίνδυνο επίμονης νόσου (Aghajanian & Rimel 2019).

Η νόσος απαιτεί συστηματική παρακολούθηση (ιστορικό, γυναικολογική εξέταση, μέτρηση β-hCG και, ενδεχομένως, ακτινογραφίες θώρακα [ΑΘ]) ενός έτους ή περισσότερο, άσχετα από τη θεραπευτική αντιμετώπιση που εφαρμόστηκε. Έτσι, 48 ώρες μετά την εκκένωση της μύλης κύησης (EMK) και στη συνέχεια σε εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα, πρέπει να γίνεται παρακολούθηση των τιμών της hCG μέχρι αυτές να «μηδενιστούν», δηλ. να φτάσουν σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα (<5 mIU/mL) σε 3 διαδοχικές μετρήσεις (Aghajanian & Rimel 2019). Μια εβδομάδα μετά την EMK, πρέπει να γίνει γυναικολογική εξέταση (ΓΕ) για να εκτιμηθεί το μέγεθος της μήτρας, η παρουσία εξαρτηματικών διογκώσεων (από τις ενδεχόμενες ωχρινικές κύστεις) και η παρουσία («μεταστατικών») τραχηλικών, κολπικών ή αιδοικών βλαβών. Η ΓΕ μπορεί να επαναλαμβάνεται κάθε μήνα στη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (ΔΠΠ). Εννοείται ότι αν παρατηρηθεί ύποπτη ή επείγουσα συμπτωματολογία, η εξέταση της ασθενούς πρέπει να γίνει νωρίτερα ή άμεσα. Αν πριν την EMK, η ΑΘ αποκάλυψε πνευμονικές μεταστάσεις, οι ΑΘ πρέπει να επαναλαμβάνονται σε μηνιαία μεσοδιαστήματα μέχρι να διαπιστωθεί αυτόματη υποχώρηση. Στη συνέχεια, οι ΑΘ γίνονται σε τριμηνιαία μεσοδιαστήματα στη ΔΠΠ.

«Αφετηρία» της περαιτέρω παρακολούθησης είναι ο «μηδενισμός» των τιμών της β-hCG. Αυτή η τακτική είναι απαραίτητη διότι η νόσος επιμένει σε >10% των περιπτώσεων, αναπτύσσοντας συχνά κακοήθη μορφή (Oats & Abraham 2005). Η ασθενής θεωρείται ότι έχει θεραπευτεί όταν στο διάστημα της παρακολούθησης οι τιμές της β-hCG παρέμειναν μηδενικές και δεν παρατηρήθηκαν μεταστάσεις. Ένα σχήμα παρακολούθησης που προτάθηκε παλαιότερα είναι: Η ασθενής παρακολουθείται κάθε ένα μήνα για το πρώτο εξάμηνο, κάθε 2 μήνες για το δεύτερο εξάμηνο και κάθε 6 μήνες για το δεύτερο έτος.

Αν η υποχώρηση των τιμών της hCG συμβεί μέσα σε 14 εβδομάδες και χωρίς επιπέδωση των τιμών της, απλούστερος τρόπος παρακολούθησης είναι η μέτρηση των τιμών της β-hCG κάθε μήνα (μετά τον «μηδενισμό» τους) για ένα έτος και αυτή η σύσταση ισχύει και σήμερα (Markusen & O'Quinn 2003, Aghajanian & Rimel 2019).

Σε επίμονες περιπτώσεις, η δειγματοληψία ενδομητρίου υλικού (Endocell) θεωρήθηκε ασφαλής μέθοδος αν και έχει χαμηλή ευαισθησία (Lertkachonsuk & Teratanachat 2008). Με δεδομένο ότι οι τιμές της β-hCG πρέπει να παραμένουν σε μηδενικά επίπεδα, η αποτελεσματική αντισύλληψη (π.χ. αντισυλληπτικά δισκία, [μαζί

με] σχολαστική χρησιμοποίηση του προφυλακτικού, αποχή) τον χρόνο της παρακολούθησης είναι ευνόητη (Ιατράκης 2004).

## 11. ΕΠΟΜΕΝΗ ΚΥΗΣΗ

Οι ασθενείς που θεραπεύτηκαν για μύλη κύηση μπορούν να αναμένουν φυσιολογική αναπαραγωγική λειτουργία στο μέλλον χωρίς αύξηση της συχνότητας σοβαρών ή ελαφρών συγγενών ανωμαλιών, προωρότητας ή καισαρικών τομών σε επόμενες κυήσεις (Goldstein & Berkowitz 2000).

## 12. ΠΡΟΛΗΨΗ

Ο μόνος τρόπος για να προληφθούν οι τροφοβλαστικές νόσοι της κύησης είναι η αποχή από τη σεξουαλική επαφή (Aghajanian & Rimel 2019).

## Βιβλιογραφία

- Aghajanian P, Rimel BJ. Gestational Trophoblastic Diseases. In: CURRENT Diagnosis & Treatment. New York, LANGE medical books 2019.
- Baergen RN. Gestational trophoblastic disease: Pathology. UpToDate 2017, 2020.
- Baertschi E, Notter M, Mironov A, Wernli M, Bargetzi MJ. Cerebral metastasis in choriocarcinoma a case report. Schweiz Rundsch Med Prax 2003, 92:763-8.
- Berkowitz RS, Goldstein DP, Horowitz NS. Gestational trophoblastic neoplasia: Epidemiology, clinical features, diagnosis, staging, and risk stratification. UpToDate 2018.
- Berkowitz RS, Horowitz NS, Elias K. Hydatidiform mole: Epidemiology, clinical features, and diagnosis/Treatment and follow-up/Gestational trophoblastic neoplasia: Epidemiology, clinical features, diagnosis, staging, and risk stratification. UpToDate 2020.
- Chan PD, Winkle CR. Gynecology and Obstetrics. California, Current Clinical Strategies Publishing 200
- Fisher RA, Hodges MD. Genomic imprinting in gestational trophoblastic disease-a review. Placenta 2003, 24 Suppl A:S111-8.
- Goldstein DP, Berkowitz RS. Hydatidiform Mole. In: Current therapy in Obstetrics and Gynecology. Quilligan EJ and Zuspan FP. Philadelphia, WB Saunders Company 2000.
- Harvey RA. Human chorionic gonadotropin: Biochemistry and measurement in pregnancy and disease. UpToDate 2020.
- Ιατράκης Γ (εκδ.). Τροφοβλαστική νόσος. Βιβλίο Μαιευτικής. Αθήνα, Εκδόσεις "Δεσμός" 2004.
- Ji YI, Jung MH. Gastrointestinal bleeding caused by ileal metastasis of a tubal complete mole: a case report. J Womens Health (Larchmt). 2010, 19:1217-20.
- Kaye DK. Gestational trophoblastic disease following complete hydatidiform mole in Mulago Hospital, Kampala, Uganda. Afr Health Sci 2002, 2:47-51.

Khanlian SA, Smith HO, Cole LA. Persistent low levels of human chorionic gonadotropin: A premalignant gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 2003,188:1254-9.

Lertkhachonsuk R, Treratanachat S. Endometrial sampling in patients with trophoblastic disease after suction curettage. *J Reprod Med* 2008, 53:634-8.

Lichtenberg ES. Gestational trophoblastic tumor after medical abortion. *Obstet Gynecol* 2003, 101:1137-9.

Lipata F, Parkash V, Talmor M, Bell S, Chen S, Maric V, Hui P. Precise DNA genotyping diagnosis of hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 2010, 115:784-94.

Lok CA, van der Houwen C, ten Kate-Booij MJ, van Eijkeren MA, Ansink AC. Pregnancy after EMA/CO for gestational trophoblastic disease: a report from The Netherlands. *BJOG* 2003, 110:560-6.

Malhotra B, Misra R. Metastatic invasive mole in the urinary bladder. *Indian J Cancer* 2002, 39:116-8.

Markusen TE, O'Quinn AG. Gestational Trophoblastic Diseases. In: *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*. DeCherney AH, Nathan L. New York, Lange Medical Books 2003.

Oats J, Abraham S (eds). Diseases of the placenta and membranes. In: *Fundamentals of Obstetrics and Gynaecology*.

Edinburgh, Elsevier Mosby 2005.

Obersztyn E, Kutkowska-Kazmierczak A, Jakubow-Durska K. Clinical expression of triploidy. *Med Wieku Rozwoj* 2002, 6:329-36.

Phupong V, Triratanachat S, Promchainant C, Ultchaswadi P. First trimester diagnosis of partial mole. *Arch Gynecol Obstet* 2005, 272:235-7.

Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M, Newlands E. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *BJOG* 2002, 109:99-102.

Shen DH, Khoo US, Ngan HY, Ng TY, Chau MT, Xue WC, Cheung AN. Coexisting epithelioid trophoblastic tumor and choriocarcinoma of the uterus following a chemoresistant hydatidiform mole. *Arch Pathol Lab Med* 2003, 127:291-3.

Symonds I. Trophoblastic disease. In: *Oxford handbook of Obstetrics & Gynaecology*. Arulkumaran S, Symonds IM, Fowle A (eds). Oxford, Oxford University Press 2004.

Tham BW, Everard JE, Tidy JA, Drew D, Hancock BW. Gestational trophoblastic disease in the Asian population of Northern England and North Wales. *BJOG* 2003, 110:555-9.

Vanatta JM, Monge H, Bonham CA, Concepcion W. Spontaneous liver rupture associated with hydatidiform mole pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010, 115(2 Pt 2):437-9.

## 31

### ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΩΝ

#### ΤΡΟΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ



- Το σημαντικότερο χαρακτηριστικό των τροφοβλαστικών νεοπλασμάτων της κύησης είναι η ικανότητά τους να παράγουν μεγάλες ποσότητες β-hCG.
- Η μεταστατική τροφοβλαστική νόσος μπορεί να εντοπιστεί σχεδόν σε οποιοδήποτε γειτονικό με τη μήτρα ή μακρινό όργανο.
- Με δεδομένο ότι η υδατιδώδης μύλη επιμένει στο 5-10% των περιπτώσεων (συχνά με την ανάπτυξη κακοήθειας), η ασθενής θεωρείται ότι έχει πλήρως θεραπευτεί όταν στο χρονικό διάστημα που ακολουθεί τη θεραπευτική αντιμετώπιση, οι τιμές της β-hCG παραμείνουν μηδενικές και δεν παρατηρηθούν μεταστάσεις.
- Η πρόγνωση της υδατιδώδους μύλης μετά από αφαίρεση του περιεχομένου της μήτρας είναι εξαιρετική, αλλά οι ασθενείς χρειάζονται στενή παρακολούθηση.