

## **Curs 20: Boala trofoblastică gestațională**

### **Definiție**

Boala trofoblastică gestațională, (BTG) este expresia leziunilor proliferative benigne și maligne de la nivelul trofoblastului vilozității coriale.

Conceptul de BTG are în vedere faptul că mola hidatiformă benignă, mola invazivă, tumora trofoblastică a situsului placentar și coriocarcinomul sunt faze evolutive succesive ale unui proces dinamic localizat la nivelul trofoblastului vilozitar.

### **Incidența**

Statistic s-a constatat ca incidența moli hidatiforme este de 1 / 2000-3000 nașteri iar a corioepiteliomului de 1/15 000 nașteri. Există variații zonale geografice fiind cunoscut faptul că femeile orientale sunt mai frecvent predispuse.

### **Clasificare histopatologică și clinică**

#### ***Clasificare histopatologică***

Clasificarea histopatologică a BTG în conformitate cu nomenclatura OMS recomandată în raportul tehnic nr. 692, 1983:

Mola hidatiformă, forma completă și forma parțială;

Mola invazivă

Coriocarcinom gestational

Tumora trofoblastică a situsului placentar

#### ***Clasificare clinică***

Clasificarea clinică recunoaște trei entități:

Boală trofoblastică gestațională

Tumoră trofoblastică gestatională

Tumoră trofoblastică metastatică

Boala trofoblastică gestațională cuprinde atât leziuni benigne cât și maligne incluzând stadii lezionale proliferative limitate la uter: mola hidatiformă, mola invazivă, coriocarcinom, tumora trofoblastică a situsului placentar.

Tumora trofoblastică gestațională este entitatea clinică care se atribuie în caz de molă invazivă sau coriocarcinom gestațional și se caracterizează prin leziuni proliferative avansate dar limitate la uter.

Tumora trofoblastică metastatică reprezintă terminologia ce desemnează existența leziunilor specifice stadiului precedent asociate cu leziuni extinse și în afara uterului.

### ***Descrierea leziunilor histopatologice***

#### ***1.Mola hidatiformă***

Mola hidatiformă poate fi reprezentată prin două aspecte distincte: mola completă și mola parțială. Ambele forme se caracterizează prin degenerare hidropică a vilozităților coriale, degenerarea stromei vilozitaților coriale, hiperplazia trofoblastului.

### ***i. Mola hidatiformă completă***

Mola hidatiformă completă se caracterizează prin absența embrionului, degenerare hidropică a vilozității coriale, hiperplazia citotrofoblastului și sincițiotrofoblastului. Axul vilozității coriale se hialinizează și este avascular.

Degenerarea hidropică la nivelul vilozității coriale determină apariția chistelor vilozitare.

### ***ii. Mola hidatiformă parțială***

Mola hidatiformă parțială se caracterizează prin prezența unui embrion anormal care arareori se poate dezvolta. Există tendința de oprire în evoluție a dezvoltării embrionare. Placenta prezintă zone cu hiperplazie trofoblastică evidentă în sincițiotrofoblast și degenerare hidropică a vilozităților coriale cât și zone cu aspect și funcționalitate normală.

### ***2. Mola invazivă***

Mola invazivă se caracterizează prin invazia vilozităților coriale în miometru și constatarea hiperplaziei trofoblastice în structura miometrială afectată. Originea acestei entități HP se regăsește în stadiile precedente de mola hidatiformă completă sau parțială.

Prognosticul moli invazive constă în regresie spontană sau evoluție spre coriocarcinom localizat la uter sau în afara uterului. Aceste variante evolutive ale moli invazive sunt extrem de rar întâlnite.

### ***3. Coriocarcinomul gestațional***

Coriocarcinomul gestațional se caracterizează prin afectarea în totalitate a structurii trofoblastului, ( sincițiotrofoblast și citotrofoblast), vilozitatea corială este avasculară iar stroma este hialinizată.

### ***4. Tumora trofoblastică a situsului placentar***

Tumora trofoblastică a situsului placentar se caracterizează prin interesarea numai a citotrofoblastului vilozitar în patul de inserție al placentei.

### **Terminologie-comentarii**

Nomenclatura OMS nu recunoaște următorii termeni:

mola destruens

chorioadenoma destruens

mola malignă

corioepiteliom.

Literatura recentă de specialitate precizează semnificația semantică a următoarelor noțiuni:

- termenul de endometrită sincițială folosit pentru a caracteriza starea fiziologică corespunzătoare prezenței elementelor trofoblastice în patul de inserție placentar este considerat impropriu;

- degenerarea hidropică nu include noțiunea de hiperplazie trofoblastică și constă numai în dilatarea și edematizarea vilozităților coriale.

Stabilirea formei histopatologice de molă necesită explorarea HP a întregii mase placentare, a deciduei și materialului obținut prin curetarea patului de inserție placentară ceea ce impune examinarea a cel puțin 20 lame, ( Sommers, 1978).

### **Factori favorizanți**

- femei aflate la extremitățile perioadei fertile, predominant către perioada de premenopauză;
- antecedente obstetricale: sarcini molare sau gemelare;
- translocății cromozomiale; mola completă: cromozomii sunt exclusiv de origine paternă, cariotip 46XX, rar 46XY; mola parțială: cromozomii derivă din duplicarea setului patern și a unui ovul haploid determinând triploidie, tetraploidie;
- antigenicitatea HLA, (femeile purtătoare de AC-HLA au risc crescut de a avea o sarcină molară).

### **Diagnostic**

#### ***Diagnostic clinic***

Gravida prezintă accentuări ale semnelor subiective de sarcină manifestate prin greață și vărsături repetate asociate uneori cu pierderi neregulate de sânge cu mici vezicule, acestea constituind un semn patognomonic dar inconstant prezent. Examenul local vaginal evidențiază colul modificat specific stării gestaționale prin care se elimină vezicule molare, uterul este mai mare decât vârsta gestațională, moale, greu delimitabil, ovarele palpabile mărite în volum prin prezența chistelor luteinice. La examinări repetate se constată faptul că volumul uterului suportă modificări succesive de creștere și descreștere, “uter în acordeon”.

#### ***Diagnostic paraclinic***

- dozare beta-HCG cu valori mai mari de 100 000 mUI / ml;
- markeri tumorali: sistem antigenic comun trofoblast - leucocite, (TLX); subseturi limfocitare, ( celule B, T, HK-natural killer) complex antigenic major de histocompatibilitate, (MHC), antigene de suprafață, (LK 26 specificitate pentru coriocarcinom), proteine placentare, (SP<sub>1</sub>, SP<sub>2</sub>, PP<sub>10</sub>);
- ecografie: imagini echogene și anechogene ce ocupă cavitatea uterină, parțial sau total, ( ecouri mixte), imagine patognomonică de “fulgi de zapada”; chiste ovariene de dimensiuni crescute prin prezența chistelor luteinice.
- tomografia computerizată evidențiază penetrarea trofoblastului în miometru;
- rezonanță magnetică.

#### ***Evoluția și complicațiile sarcinii molare***

Sarcina molară completă evoluează cel mult până la 16 săptămâni gestaționale.

Sarcina molară parțială caracterizată prin prezenta embrionului are următoarele posibilități evolutive:

- sarcina se oprește în evoluție în primele 8-9 săptămâni gestaționale;
- poate evolua spre 28 săptămâni gestaționale cu declanșarea nașterii premature;
- poate naște la termen, nou-născutul prezintă RCIU și malformații expresie a translocățiilor cromozomiale.

În evoluția sarcinii molare sunt descrise complicații ce agravează prognosticul matern precum: preeclampsia, eclampsia, CID, embolia pulmonară cu celule trofoblastice sau vilozități coriale degenerate, ( N. Crișan, Obstetrica, 1995)

### **Atitudinea obstetricală în boala trofoblastică gestațională**

#### **Atitudinea obstetricală în sarcina molară**

Atitudinea obstetricală în sarcina molară diferă în raport cu vârsta gestațională

#### **Trimestrul I de sarcină**

Evacuarea sarcinii molare în trimestrul I de sarcină se efectuează prin aspirație urmată de control instrumental cu cureta boantă insistându-se asupra raclării patului de inserție al placentei. Evacuarea sarcinii molare prezintă risc crescut de perforație uterină și hemoragie. Materialul obținut se trimite în totalitate la ex. HP.

#### **Trimestrul II de sarcină**

Evacuarea sarcinii molare în trimestrul II de sarcină se efectuează prin mica cezariană- histerotomie urmată de extragerea conținutului uterin ce se trimite la ex. HP. Controlul manual sau cel mai adesea instrumental al cavității uterine intraoperator trebuie efectuat insistent. Ovarile transformate chistic nu trebuie abordate chirurgical, regresează spontan și reprezintă un criteriu de supraveghere a evoluției cazului după evacuarea sarcinii molare.

Instalarea hemoragiei necorectate medicamentos impune practicarea histerectomiei de hemostază.

#### **Dispensarizarea femeii după evacuarea sarcinii molare**

Evoluția post curetaj uterin este favorabilă în condițiile în care uterul involuează în limite normale, dimensiunile ovarelor regresează și femeia nu pierde sânge pe cale vaginală.

Supravegherea paraclinică după evacuarea sarcinii molare cuprinde:

- dozarea în dinamică a valorii serice a beta-HCG;
- ecografie;
- examen ginecologic.

Dispensarizarea femeii constă în dozarea din ser a nivelului de beta-HCG din două în două săptămâni până când acesta numai este dozabil. Nivelul de beta-HCG devine absent la 8 săptămâni de la curetaj în 42 % din cazuri. În condițiile în care dozarea de beta HCG demonstrează absența acestuia se recomandă respectarea următoarei scheme de dispensarizare:

- în primul an de la avort dozarea beta-HCG se efectuează lunar;
- în al doilea an de la avort dozarea beta-HCG se efectuează din trei în trei luni.
- începând cu prima menstruație se indică utilizarea contraceptivelor orale

În condițiile în care după un interval de 30 zile de la curetajul uterin nivelul seric de beta-HCG depășește 20 000 ui / l este indicată chimioterapia profilactică.

Mola invazivă determină metastaze cerebrale, pulmonare. Metastazele pulmonare cu diametrul mai mare de 2 cm pot fi eradicat chirurgical.

#### **Atitudinea obstetricală în mola invazivă**

Atitudinea obstetricală în mola invazivă constă în evacuarea sarcinii prin curetaj

uterin pe cale vaginală sau prin intervenție chirurgicală cunoscută sub denumirea de mică cezariană. Evacuarea moli invazive este urmată adeseori de regresia metastazelor cerebrale și pulmonare. Persistența formațiunilor tumorale la distanță reclamă eradicare chirurgicală. Există risc crescut de perforație uterină și hemoragie la curetajul evacuator. Persistența nivelului crescut de HCG după 30 zile de la curetaj impune inițierea tratamentului cu citostatice. Tratamentul constă în monochimioterapie, iar în caz de rezistență la tratament se indică polichimioterapia, (etopozid, metotrexat, acid folic, ciclofosfamidă)

### **Atitudinea obstetricală în coriocarcinom**

Coriocarcinomul poate apare la 2 ani după un eveniment obstetrical precum naștere spontană cu făt viu, avort, sarcină ectopică, molă hidatiformă, ( risc crescut de 1000 ori mai mare față de incidența coriocarcinomului la nașterea normală).

Coriocarcinomul determină metastaze pulmonare, cerebrale, la nivelul ficatului, rinichilor cât și la nivelul ovarelor și organelor genitale externe. Atitudinea obstetricală corectă constă în inițierea tratamentului chimioterapic iar în situația în care există rezistență la chimioterapie se impune efectuarea histerectomiei totale.

### **Chimioterapia în boala trofoblastică gestațională**

Chimioterapia este indicată în următoarele situații:

- nivel crescut de HCG la 30 zile de la curetajul uterin evacuator, (HCG > 20 000 ui/l);
- nivel constant de HCG la trei determinări succesive, (< 20 000 ui/l);
- uter subinvoluat cu pierdere de sânge pe cale vaginală;
- tumoră trofoblastică gestațională confirmată prin ex.HP

Tratamentul constă în monoterapie sau polichimioterapie. Se indică monoterapie cu metotrexat sau polichimioterapie fiind recomandată asocierea de metotrexat cu ciclofosfamidă, cisplatinum, actinomicina D.

### ***Scheme de protocol chemoterapic:***

- metotrexat administrat în doză de 0,4mg/Kg corp i.v sau i.m, zilnic timp de 5 zile;
- metotrexat 1-1,5mg/Kg corp, i.m. în patru doze administrate la două zile interval asociat la 24 ore de la fiecare administrare cu acid folic 0,1-0,15mg/kg.corp.
- aceste scheme se pot repeta cu pauză de 1-9 zile în funcție de gravitatea cazului și manifestările secundare chimioterapiei.
- actinomicina D este indicată în condițiile în care femeia nu suportă terapia cu metotrexat; se indică doze de 1,25mg/m<sup>2</sup> i.v la interval de două săptămâni până se obține scăderea nivelului de HCG sub 5mU/ml la trei determinări consecutive
- polichimioterapia constă în aplicarea tratamentului asociat EMA- CO, ( etopozid, metotrexat, acid folic, ciclofosfamidă); schema terapeutică se repetă la două săptămâni până la obținerea a trei rezultate negative ale valorii HCG.

### ***Dispensarizarea cazului după chemoterapie***

Dispensarizarea cazului după chemoterapie constă în determinarea cantitativă a beta HCG secvențial după cum urmează:

- în primele 6 luni lunar ( 6luni / 6determinări)

- următoarele 6 luni la interval de 2 luni ( 6luni / 3determinări)
- al doilea an la interval de 3 luni ( 12luni / 4determinări)
- următorii ani la interval de 6 luni ( 2x an)

### **Contracepția după sarcina molară**

Contracepția hormonală este indicată după evacuarea sarcinii molare.

### **Bibliografie**

1. Ancăr V, Bacalbașa Gh Obstetrica, Ed. Atos, Bucuresti 1997 Cap. Boala trofoblastică
2. Bagshawe KD: Risk and prognostic factors in trofoblastic neoplazia, Cancer, 1976, 38, pag. 1375-1385
3. Ballon SC and col. The unique aspects of gestational trophoblastic disease, Obstet Gynecol Survey, 1977, 32, pag. 407-412
4. Crișan N, Obstetrica, (manual pentru studenți-ediția a II-a), pag. 71-73, 99-100, Ed. Metropol , 1995
5. Lewis JL: Current status of treatment of gestational trophoblastic disease, Cancer, 1997, 38, pag 620-624
6. Gavrilescu T.H. Boala trofoblastică gestațională, pag. 983- 1001, Tratat de Obstetrică, Ed. Academiei Române, București, 2000
7. Stănculescu Ruxandra Boala trofoblastică gestațională pag 197-202 Russu M, Stănculescu R Obstetrica Note de curs și lucrări practice, Ed. Niculescu, 2004
8. Szulman AE, Surti U: The syndrome of hydatidiform mole. Cytogenetic and morphologic correlation, Am J Obstet Gynecol, 1978, 131, pag. 668-670