

Boala trofoblastică gestațională (BTG)

Definiție: BTG cuprinde un spectru larg de afecțiuni ale trofoblastului care variază de la mola hidatiformă, completă sau parțială, cu evoluție până la **neoplaziile trofoblastice gestaționale (NTG)**, care includ mola invazivă, tumora de situs placentar și coriocarcinomul.

Incidența: mola hidatiformă apare cu o frecvență de 1/2000-3000 nașteri iar corioepiteliomul cu o frecvență de 1/15 000 nașteri

Clasificare anatomo-patologică:

- Mola hidatiformă parțială și completă
- Mola invazivă
- Coriocarcinom gestațional
- Tumora trofoblastică a situsului placentar
- Tumora trofoblastică epitelioidă

Clasificare clinică:

- **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.

Mola completă: reprezintă forma anatomo-patologică cea mai frecventă și apare prin fertilizarea unui ovul gol, căruia îi lipsește materialul genetic matern. Spermatozoidul care a fecundat ovulul gol se divide ulterior, restabilind garnitura diploidă de cromozomi, care vor fi exclusiv de origine paternă. Mai rar poate fi urmare a dispermiei. Placenta prezintă o degenerare veziculară totală, nu există amnios sau embrion. De obicei are caracter benign dar netratată poate metastaza.

Mola parțială: ovulul fecundat își păstrează garnitura cromozomială (maternă) la care se adaugă însă două garnituri cromozomiale de origine paternă, rezultând o garnitură triploidă de cromozomi. Placenta prezintă o degenerare veziculară parțială, țesutul amniotic este prezent, putând exista chiar și un embrion, de obicei cu malformații grave, asociate triploidiei. De obicei are caracter benign dar netratată poate metastaza.

Mola invazivă: rezultă din invazia locală a miometrului și a structurilor adiacente, secundară unei mole hidatiforme. Mola invazivă prezintă un potențial malign de tip borderline între mola hidatiformă și coriocarcinom.

Coriocarcinomul: reprezintă o tumoră malignă (cu potențial de metastazare la distanță) atât din punct de vedere clinic, cât și din punct de vedere histopatologic. Afectarea cuprinde întreaga structură a trofoblastului, (sincițiotrofoblast și citotrofoblast), vilozitatea corială este avasculară iar stroma este hialinizată. Apare secundar unei sarcini molare, unei sarcini fiziologice, după avort și mai rar, fără legătură cu sarcina.

Tumora trofoblastică de situs placentar (TTSP): reprezintă o formă histopatologică rară și malignă de BTG, derivă din trofoblastul intermediar (citotrofoblastului vilozitar în patul de inserție al placentei), având o garnitură diploidă de cromozomi de origine paternă. Debutază la distanță de luni sau ani după o naștere la termen (cel mai frecvent), avort sau sarcină molară și se caracterizează, comparativ cu coriocarcinomul, prin evoluția către metastazare locală sau la distanță mult mai lentă, niveluri serice mult mai mici ale β hCG și rezistență mare la chimioterapie. Metastazează în aproximativ 30% din cazuri.

Tumora trofoblastică epitelioidă (TTE): este o NTG rară dar distinctă din punct de vedere histologic, care se dezvoltă din trofoblastul extravilozitar intermediar de tip corionic, care apare după orice tip de sarcină. TTE se prezintă ca leziuni chistice hemoragice cu localizare la nivelul fundului uterin, endocervixului sau la nivelul segmentului uterin inferior. Tabloul clinic este similar cu TTSP, iar diagnosticul este tardiv, la momentul diagnosticului, aproximativ 50% din cazuri, prezintă metastaze.

Factori de risc:

- Deficiențe nutriționale: grăsimi animale și beta caroten
- Vârste extreme, mai ales premenopauza
- Antecedente obstetricale: avort spontan, infertilitate, sarcini molare sau gemelare
- Utilizarea contraceptivelor orale combinate
- Factori sugestivi pentru malignitate: β hCG > 100000 mUI/ml, preeclampsia, hipertiroidismul și chisturi luteinice bilaterale.

Diagnostic clinic:

- Pacientele cu molă parțială se prezintă de obicei cu o sarcină oprită în evoluție iar diagnosticul se stabilește după evacuarea sarcinii, la examenul anatomo-patologic
- Sângerarea vaginală este simptomul cel mai frecvent în mola completă, 50-90% din cazuri
- Volumul uterin mai mare comparativ cu vârsta de gestație la 40%-50% dintre pacientele cu molă completă
- ovarele palpabile mărite în volum prin prezența chistelor luteinice în 50% din cazuri din cauza hiperstimulării cauzate de excesul de hCG
- accentuări ale semnelor subiective de sarcină manifestate prin greață și vărsături repetate – hiperemesis, cauzat de niveluri mari de β hCG.
- Hipertiroidism – prin stimularea tiroidei de către β hCG și tiotropină produse de trofoblast
- La examinări repetate se constată faptul că volumul uterului suportă modificări succesive de creștere și descreștere, “uter în acordeon”.
- Examenul local vaginal evidențiază colul modificat specific stării gestaționale prin care se elimină vezicule molare – semn patognomonic
- Înainte de utilizarea largă a ecografiei care permite un diagnostic precoce, preeclampsia precoce de la 15 săptămâni era prezentă la 10%-30% dintre pacientele cu sarcină molară

Diagnostic paraclinic și de laborator:

- Dozarea β -hCG relevă valori mari, peste 100000 mUI/ml
- **Ecografia:** permite diagnosticul precoce, de obicei până la 12 săpt. și poate stabili extensia bolii, prezintă imagini variate. Mola completă: sac gestațional gol, fără embrion cu zonă adiacentă hiperecogenă conținând numeroase zone mici chistice sau

întreaga cavitate uterină destinsă de o masă hiperecogenă cu multiple zone chistice, cu dimensiuni variabile (fulgi de zăpadă sau fagure de miere). Mola parțială poate fi diferențiată ecografic de cea completă doar prin demonstrarea existenței tesutului embrionar. La nivelul ovarelor se pot observa chisturi luteinice > 5cm

- **Radiografia pulmonară:** permite diagnosticul metastazelor pulmonare
- **CT și RMN** se utilizează în cazul existenței unei neoplazii trofoblastice gestaționale în vederea evaluării extensiei bolii și detectarea metastazelor.

Diagnostic diferențial:

- Sarcina oprită în evoluție sau ou clar, aspectul ecografic fiind de sac gestațional gol fără alte elemente sugestive pentru molă, β -hCG normal – examenul histopatologic tranșează diagnosticul
- Avort incomplet – β -hCG normal, examenul histopatologic tranșează diagnosticul
- Disgravidia emetizantă - β -hCG normal, ecografie normală
- Hipertiroidism și tireotoxicoză - β -hCG normal, ecografie normală
- Hipertensiune arterială preexistentă - β -hCG normal, ecografie normală
- Chisturile luteinice - cu chisturile ovariene de alta etiologie

Evoluție și prognostic:

- Datorită diagnosticului precoce și tratamentului adecvat rata mortalității sarcinii molare este zero.
- 20% din sarcinile molare vor dezvolta o neoplazie trofoblastică gestațională care este curabilă în aproape 100% din cazuri
- β -hCG scade treptat după evacuare, necesitând urmărire până la negativare
- Chisturile luteinice dispar de obicei în 8-12 săptămâni după evacuarea molei. Persistența acestora după normalizarea nivelului de β -hCG impune investigații suplimentare pentru elucidarea etiologiei acestora. Rar poate apărea ruptura lor, hemoragie sau torsiune ovariană
- Metastaze pulmonare apar în 5% din cazurile de molă completă și rar în cazul molei parțiale
- Coexistența unei sarcini gemelare cu embrion normal și molă completă crește riscul de metastazare și boală persistentă, întreruperea sarcinii poate fi o opțiune, dar aceasta poate continua dacă pacienta este stabilă, fără hemoragie, tireotoxicoză, sau preeclampsie severă, fiind necesară puncția de vilozități coriale sau amniocenteza pentru evaluarea genetică a fătului.

Complicații:

- Hemoragia, mai ales în timpul evacuării, necesitând administrare de oxitocină pe parcursul manevrei
- Perforația uterină în cursul curetajului evacuator
- Coagularea intravasculară diseminată (CID) – rar - din cauza factorilor eliberați din șesutul tumoral care pot activa cascada coagulării
- Embolia trofoblastică – foarte rar, mai ales în cazurile diagnosticate la vârste gestaționale mai mari

Tratamentul BTG (mola completă și parțială):

- Evacuarea uterului prin preferabil prin aspirație

- Se poate lua în considerare chimioterapia profilactică la cazurile care aparțin grupei de risc cu evoluție spre NTG, reduce incidența tumorilor trofoblastice persistente de la 47% la 14%.

Urmărirea și monitorizarea BTG:

- După evacuarea unei sarcini molare, pacientele vor fi monitorizate prin dozări săptămânale ale β hCG-ului seric, până când valorile β hCG vor fi normale 3 săptămâni consecutive
- ulterior dozări lunare până când valorile β hCG vor fi normale 6 luni consecutive
- după aceea, o dată la 2 luni, pentru încă 6 luni.
- Se recomandă prescrierea contraceptivelor orale combinate(COC) după negativarea β hCG în vederea evitării unei sarcini pe perioada monitorizării
- Pacientele cu BTG pot obține o nouă sarcină, după 6-12 luni de la negativarea β hCG

Neoplazia trofoblastică gestațională

Diagnosticul de NTG se stabilește la pacientele la care, în timpul urmăririi postevacuare a sarcinii molare, se îndeplinește cel puțin unul dintre următoarele criterii:

- patru sau mai multe măsurători ale β HCG, care staționează în platou după evacuarea unei sarcini molare, determinate într-o perioadă de cel puțin 3 săptămâni
- o creștere a nivelurilor de β HCG de 10 % sau mai mult, determinată prin 3 sau mai multe măsurători, într-o perioadă de cel puțin 2 săptămâni
- persistența unor nivele măsurabile de β HCG la 6 luni după evacuarea unei sarcini molare
- prezența de metastaze
- diagnostic histopatologic de coriocarcinom

Stadializarea FIGO a tumorilor trofoblastice gestaționale:

Stadiul I – TTG strict limitată la corpul uterin

Stadiul II – TTG invadând anexa și/sau vaginul, dar invazie limitată la structurile genitale

Stadiul III – TTG metastazată în plămâni, cu sau fără afectarea organelor genitale

Stadiul IV – orice altă localizare metastatică

A fost descris și un scor prognostic combinat FIGO/OMS care evaluează mai multe criterii (vârstă, sarcina precedentă, intervalul de la sarcina inițială, nivelurile β -hCG inițiale, dimensiunea tumorii, localizarea metastazelor, numărul acestora și eșecul terapiei anterioare), cazurile încadrate la risc scăzut(scor < 7) pot fi tratate cu monochimioterapie, iar cazurile încadrate la risc înalt(scor \geq 7) necesită polichimioterapie.

Tratamentul tumorilor trofoblastice gestaționale intermediare (TTSP și TTE)

Tumora trofoblastică de situs placentar și tumora trofoblastică epitelioidă, forme rare ale NTG, trebuie tratate prin abordare duală și individualizată: histerectomie totală și limfadenectomie pelvină +/- chimioterapie combinată, deoarece nu răsund doar la chimioterapie

Urmărire și monitorizare NTG cu risc scăzut și înalt

Urmărirea **ÎN TIMPUL TRATAMENTULUI** se face prin dozarea β hCG la fiecare 2 săptămâni, înaintea fiecărei cure de chimioterapie.

După tratamentul NTG cu risc scăzut (**scor prognostic < 7**), **în cazul normalizării titrurilor de β hCG**, pacientele vor fi monitorizate prin:

- dozări săptămânale ale β hCG, până când valorile β hCG vor fi normale 3 săptămâni consecutiv,
- dozări lunare până când valorile β hCG vor fi normale 6 luni consecutiv,
- o dată la 2 luni, pentru încă 6 luni.

Tratamentul tumorilor trofoblastice gestaționale intermediare (TTSP și TTE)

Tumora trofoblastică de situs placentar și tumora trofoblastică epiteloidă, forme rare ale NTG, trebuie tratate prin abordare duală și individualizată: histerectomie totală și limfadenectomie pelvină +/- chimioterapie combinată, deoarece nu răsund doar la chimioterapie