

Η σύγχρονη αντίληψη στην αντιμετώπιση της τροφοβλαστικής νόσου της κύησης

Ζαχαράκης Δημήτριος, Θωμάκος Νικόλαος, Ροδολάκης Αλέξανδρος, Αντσακλής Αρις

Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, «Νοσοκομείο Αλεξάνδρα», Αθήνα

Αλληλογραφία: Ζαχαράκης Δημήτριος, E-mail: dimzac@hotmail.com

Περίληψη

Με τον όρο τροφοβλαστική νόσο της κύησης ονομάζουμε ένα σύνολο κλινικών παθήσεων που ταξινομούνται στην τροφοβλαστική νόσο της κύησης (GTD), με καλοήγη συμπεριφορά και στην τροφοβλαστική νεοπλασία της κύησης (GTN) με κακόηθες δυναμικό. Η GTD εκδηλώνεται συνήθως με έντονη κολπική αιμόρροια και υπερέμεση, ενώ η εκκενωτική απόξεση της μήτρας με αναρροφητικό ξέστρο θεωρείται ως η επέμβαση εκλογής. Η τιμή της β-hCG αποτελεί τον πιο ευαίσθητο δείκτη στη διάγνωση εμμένουσας τροφοβλαστικής νόσου. Το 1992 η FIGO ανέπτυξε ένα ανατομικό σύστημα σταδιοποίησης για την GTN, σύμφωνα με το οποίο η νόσος ταξινομείται σε 4 στάδια, ενώ το 2000 το σύστημα αυτό συνδυάστηκε με ένα τροποποιημένο προγνωστικό σύστημα βαθμολόγησης της WHO με στόχο την καλύτερη αντιμετώπιση των ασθενών. Σε ασθενείς με νόσο χαμηλού κινδύνου, η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει μονοθεραπεία με φάρμακο εκλογής τη μεθοτρεξάτη, ενώ σε ασθενείς με νόσο υψηλού κινδύνου η χρήση σχήματος χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων συμβάλλει στην πλήρη ύφεση της νόσου σε ποσοστό από 71-77%, με ταυτόχρονη διατήρηση της αναπαραγωγικής ικανότητας.

Λέξεις κλειδιά: τροφοβλαστική νόσος της κύησης, τροφοβλαστική νεοπλασία της κύησης, μύλη κύησης, χημειοθεραπεία, phantom- hCG

Εισαγωγή

Με τον όρο τροφοβλαστική νόσο της κύησης (TN) ονομάζουμε ένα σύνολο κλινικών παθήσεων με καλοήγη, αλλά και κακοήγη συμπεριφορά που προέρχονται από εξαλλαγή πλακουντιακού ιστού. Αποτελούν μάλιστα, τμήμα της μικρής εκείνης ομάδας των ανθρωπίνων κακοηθειών, που έχουν άριστη πρόγνωση, ακόμα και όταν υπάρχουν διάσπαρτες μεταστατικές εστίες.¹

Η TN ταξινομείται σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) στην τροφοβλαστική νόσο της κύησης (Gestational Trophoblastic Disease - GTD), που περιλαμβάνει την πλήρη (CHM) και τη μερική (PHM) μύλη κύηση με καλοήγη συμπεριφορά και την τροφοβλαστική νεοπλασία της κύησης (Gestational Trophoblastic Neoplasia - GTN) που περιλαμβάνει τη διεισδυτική

μύλη (IM), το χοριοκαρκίνωμα (CCA), τον πλακουντιακό τροφοβλαστικό όγκο (PSTT) και τον επιθηλιοειδή τροφοβλαστικό όγκο (ETT) με ακόητες δυναμικά.¹

ΤΡΟΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ (GTD) Α. Προεγχειρητικός έλεγχος

Η διάγνωση της GTD βασίζεται σε ιστολογικά κριτήρια. Η παθολογοανατομική εξέταση των ξεσμάτων ενδομητρίου, μετά από εκκενωτική απόξεση για ατελή αποβολή Α' τριμήνου ή για ανεμβρυονική κύηση θέτει συχνά τον Μαιευτήρα-Γυναικολόγο απέναντι σε μία νόσο που έως εκείνη τη στιγμή δεν είχε δώσει σημεία ύπαρξης. Βέβαια, στις περιπτώσεις εκείνες, όπου η υπερηχογραφική εικόνα της κύησης παραπέμπει σε πιθανή διάγνωση GTD, η ασθενής οφείλει να υποβληθεί στον κάτωθι προεγχειρητικό έλεγχο:

1. Ποσοτικό προσδιορισμό των επιπέδων της β-χοριακής (β-hCG)
2. Γενική αίματος
3. Έλεγχο πήκτικότητας (PT, APTT)
4. Βιοχημικό έλεγχο που να περιλαμβάνει τους δείκτες νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας
5. Έλεγχο θυρεοειδικής λειτουργίας (TSH, FT3, FT4)
6. Ταυτοποίηση ομάδας αίματος και Rhesus
7. Rx Θώρακος για αποκλεισμό πνευμονικών μεταστάσεων
8. CT Θώρακος επί αρνητικής Rx Θώρακος
9. CT ή MRI εγκεφάλου και κοιλίας επί ευρέσεως πνευμονικών μεταστάσεων.¹

Β. Προεγχειρητικές παρεμβάσεις

Η GTD εκδηλώνεται συνήθως με έντονη κολπική αιμόρροια και υπερέμεση. Οι κλινικές αυτές εκδηλώσεις της νόσου μπορεί να προκαλέσουν τόσο σιδεροπενική αναιμία, όσο και ηλεκτρολυτικές διαταραχές που πρέπει να διορθωθούν προεγχειρητικά.² Επίσης, λόγω της δομικής ομοιότητας των μορίων της β-hCG και της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) (έχουν την ίδια "α" υποομάδα και παρόμοια "β"), τα μόρια της β-hCG μπορούν να δρουν απευθείας στους υποδοχείς της TSH προκαλώντας αύξηση των επιπέδων της ελεύθερης τριωδοθυρονίνης (FT3) και τετραϊωδοθυρονίνης (FT4) και μείωση των επιπέδων της TSH. Οι μεταβολικές αυτές διαταραχές μπορούν να οδηγήσουν την ασθενή σε θυρεοτοξική κρίση, που αν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα μπορεί να αποβεί θανατηφόρος.³ Τέλος, η προετοιμασία του τραχήλου με προσταγλανδίνες,

σύμφωνα με μια σουηδική μελέτη των Flam F et al. φαίνεται να είναι κλινικά ασφαλής χωρίς αύξηση του κινδύνου για μετεγχειρητική χημειοθεραπεία.⁴ Πρέπει επίσης να τονιστεί, πως η ασθενής χρειάζεται να μεταφερθεί σε χειρουργική αίθουσα με όλο το προσωπικό σε ετοιμότητα για επικείμενο χειρουργείο. Η τοποθέτηση δύο περιφερικών γραμμών (18G ή 16G), όπως και η διασταύρωση τουλάχιστον δύο μονάδων συμπτυκνωμένων ερυθρών, αλλά και παραγόντων αίματος για άμεση μετάγγιση θεωρείται επιβεβλημένη.¹

Γ. Χειρουργική Θεραπεία

Η εκκενωτική απόξεση της μήτρας με αναρροφητικό ξέστρο θεωρείται ως η επέμβαση εκλογής, όσον αφορά την CHM και την PHM. Η επέμβαση εκτελείται υπό γενική ή περιοχική αναισθησία. Η διαστολή του τραχηλικού στομίου θα πρέπει να γίνεται έως την εισαγωγή κηρίου Hegar No 10 ή No 12. Το άκρο του αναρροφητικού ξέστρου θα πρέπει να εισάγεται μόλις πέραν του ισθμού, ενώ θα πρέπει να χρησιμοποιείται το μεγαλύτερο δυνατό ρύγχος. Η εκκένωση της μήτρας θα πρέπει να γίνεται με τη βοήθεια ήπιων περιστροφικών κινήσεων και χωρίς προώθηση του αναρροφητήρα. Συστήνεται ο τελικός έλεγχος της κοιλότητας της μήτρας να γίνεται με αμβλύ ξέστρο για την αφαίρεση τυχόν υπολειμμάτων τροφοβλαστικού ιστού. Μετά το πέρας της επέμβασης, η χορήγηση διαλύματος OXT 20 % θα πρέπει να συνεχίζεται για αρκετές ώρες. Σε περίπτωση διάτρησης της μήτρας, η επέμβαση θα πρέπει να ολοκληρώνεται μόνο μετά από διαγνωστική λαπαροσκόπηση και υπό συνεχή λαπαροσκοπικό έλεγχο.¹

Βέβαια, υπάρχουν ορισμένες ιδιαίτερες περιπτώσεις GTD, στις οποίες η θεραπευτική προσέγγιση είναι εντελώς διαφορετική. Έτσι, σε περιπτώσεις PHM με αναπτυγμένα εμβρυϊκά στοιχεία, όπως και σε δίδυμο κύηση με συνύπαρξη φυσιολογικής και μύλης κύησης συστήνεται η χρήση φαρμακευτικών ουσιών για την εκκένωση της μήτρας (μισοπροστόλη, μιφεπριστόνη, ωκυτοκίνη).⁵

Στο σημείο αυτό, είναι σημαντικό ν' αναφερθεί ότι η υστερεκτομή άνευ των εξαρτημάτων μπορεί να αποτελέσει προτεινόμενη θεραπευτική επιλογή για όλες τις ασθενείς άνω των 40 ετών (αυξημένου κινδύνου για μετάπτωση σε GTN), αλλά και για όσες δεν επιθυμούν διατήρηση της αναπαραγωγικής τους ικανότητας. Η υστερεκτομή εξαλείφει την πιθανότητα τοπικής υποτροπής, χωρίς όμως να μεταβάλλει την πιθανότητα μεταστατικής νόσου.¹

Σε μη ευαισθητοποιημένες Rh αρνητικές ασθενείς

Πίνακας 1: Ανατομικό σύστημα σταδιοποίησης της FIGO για την GTN

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ GTN ΚΑΤΑ FIGO	
ΣΤΑΔΙΟ I	Η νόσος περιορίζεται στο σώμα της μήτρας
ΣΤΑΔΙΟ II	Η νόσος παρουσιάζει επέκταση εκτός της μήτρας αλλά περιορίζεται στα εξαρτήματα, στον κόλπο ή/και στα παραμήτρια.
ΣΤΑΔΙΟ III	Η νόσος επεκτείνεται στους πνεύμονες με ή χωρίς συμμετοχή των γεννητικών οργάνων
ΣΤΑΔΙΟ IV	Η νόσος επεκτείνεται σε άλλη μεταστατική εστία

με μερική μύλη κύηση θα πρέπει να χορηγείται anti-D γ-σφαιρίνη μετά το τέλος της επέμβασης. Η χορήγηση δεν είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις πλήρους μύλης κύησης, καθώς η αγγείωση των χοριοκαρκινώματων λαχνών συνήθως απουσιάζει, ενώ όταν είναι παρούσα, δεν ανιχνεύονται εμβρυϊκά ερυθροκύτταρα.⁶

Δ.Μετεγχειρητική παρακολούθηση

Η τιμή της β-hCG αποτελεί τον πιο ευαίσθητο δείκτη στη διάγνωση εμμένουσας τροφοβλαστικής νόσου. Τα επίπεδα της β-hCG αναμένεται να αρνητικοποιηθούν μετά από διάστημα 6-8 εβδομάδων. Οι τιμές της β-hCG θα πρέπει να προσδιορίζονται 48 ώρες μετά την απόξεση, κάθε 1 εβδομάδα όσο παραμένουν αυξημένες και κάθε 1 μήνα μετά από τρεις συνεχόμενες αρνητικές τιμές. Εάν η τιμή της β-hCG μηδενιστεί μέσα σε διάστημα 56 ημερών (8 εβδομάδων), τότε η παρακολούθηση συνεχίζεται για 6 μήνες από την ημέρα της απόξεσης. Εάν όμως, η τιμή της β-hCG δεν μηδενιστεί στο χρονικό διάστημα των 8 εβδομάδων, η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται για 6 μήνες από την ημέρα της αρνητικοποίησης της τιμής της.⁶

Συγκεκριμένα, η πτωτική καμπύλη της β-hCG χαρακτηρίζεται ως μη φυσιολογική όταν:

- Παρατηρείται σταθεροποίηση των τιμών της ($\pm 10\%$) σε 4 διαδοχικές μετρήσεις εντός 3 εβδομάδων (1η, 7η, 14η, 21η ημέρα)
- Παρατηρείται αύξηση $>10\%$ των επιπέδων της β-hCG σε 3 διαδοχικές μετρήσεις εντός 2 εβδομάδων (1η, 7η, 14η ημέρα)
- Τα επίπεδα της β-hCG παραμένουν αυξημένα για 6 μήνες ή και περισσότερο

Η FIGO το 2000 καθόρισε τα κριτήρια μετάπτωσης της GTD σε GTN.⁷ Η διάγνωση της GTN μπορεί να βασιστεί σε μία από τις ακόλουθες 3 καταστάσεις:

- Σε ανώμαλη πτωτική καμπύλη της β-hCG
 - Σε ιστολογική διάγνωση χοριοκαρκινώματος
 - Σε εμφάνιση μεταστατικής νόσου
- Σε περίπτωση που διαγνωσθεί GTN, η ασθενής θα

πρέπει να παραπέμπεται σε ειδικό κέντρο αναφοράς για περαιτέρω αντιμετώπιση με χημειοθεραπεία.⁷

Ε. Σύνδρομο «PHANTOM hCG»

Το σύνδρομο αυτό, που αποκαλείται και ως «phantom» χοριοκαρκινώμα, εμφανίζεται συχνά στη βιβλιογραφία των τελευταίων ετών ως μια τροχοπέδη στην παρακολούθηση των ασθενών με τροφοβλαστική νόσο. Στην πραγματικότητα, αποτελεί το φαινόμενο των ψευδώς-θετικών αποτελεσμάτων των ανοσολογικών μεθόδων μέτρησης της β-hCG. Η συχνότητα του φαινομένου κυμαίνεται από 1/10.000 έως 1/100.000 ανάλογα με το test και μπορεί να μειωθεί στο 1/1.000.000 χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικά test.⁸ Συγκεκριμένα, οφείλεται σε ετερόλογα αντισώματα που υπάρχουν στον ορό κάποιων ασθενών, τα οποία «αντιδρούν» με συγκεκριμένα αντιγόνα που βρίσκονται στους «ανοσο-ανιχνευτές» της β-hCG. Συνήθως παρατηρούνται μέτρια αυξημένες τιμές β-hCG, οι οποίες δεν υποχωρούν, ενώ στον απεικονιστικό έλεγχο δεν υπάρχει εμφανής παρουσία τροφοβλαστικού ιστού. Έτσι, κάτω από την υποψία της GTN αρκετοί ασθενείς έχουν υποβληθεί σε υπερθεραπεία με χημειοθεραπευτικά σκευάσματα.

Ως εκ τούτου, τα μικροβιολογικά εργαστήρια οφείλουν να ελέγχουν τη θετική ανοσολογική απάντηση και σε δείγμα ούρων της ασθενούς (όπου απουσιάζουν τα αντισώματα που προκαλούν αυτήν τη θετική απάντηση) πριν βγάλουν τη διάγνωση της GTN.⁸

ΣΤ. Ανάγκη αντισύλληψης κατά τη διάρκεια παρακολούθησης της GTD

Η εφαρμογή μέτρων αντισύλληψης σε ασθενείς που βρίσκονται υπό παρακολούθηση για GTD είναι μείζονος σημασίας, καθώς μια αύξηση των επιπέδων της β-hCG οφειλόμενη σε νέα κύηση καθιστά προβληματική την ορθή μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών αυτών.

Συγκεκριμένα, συστήνεται η χρήση αντισυλληπτι-

Πίνακας 2: Τροποποιημένο προγνωστικό σύστημα βαθμολόγησης της WHO

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΣΗΣ ΤΗΣ WHO				
SCORES	0	1	2	4
ΗΛΙΚΙΑ (έτη)	≤ 40	> 40	-	-
ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΚΥΗΣΗ	ΜΥΛΗ	ΑΠΟΒΟΛΗ	ΤΕΛ/ΝΟΣ ΚΥΗΣΗ	-
ΜΕΣΟΔΙΑΣΤΗΜΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (μήνες)	<4	4 - <7	7 - <13	≥13
ΑΡΧΙΚΗ β-hCG	<103	103 - <104	104 - <105	≥105
ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΟ ΜΕΓΕΘΟΣ ΟΓΚΟΥ (cm)	<3	3 - <5	≥5	-
ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΕΣ ΕΣΤΙΕΣ	ΠΝΕΥΜΟΝΑΣ	ΣΠΛΗΝΑΣ ΝΕΦΡΟΣ	ΓΑΣΤ/ΚΟΣ ΣΩΛΗΝΑΣ	ΗΠΑΡ ΕΓΚ/ΛΟΣ
ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ	-	1-4	5-8	>8
ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	-	-	ΜΟΝΟ-ΧΜΘ	ΠΟΛΥ-ΧΜΘ

κών μεθόδων φραγμού έως το μηδενισμό των επιπέδων της β-hCG, ενώ στη συνέχεια είναι επιτρεπτή και η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων (OCPs) για το υπόλοιπο διάστημα της επιτήρησης.⁶ Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί ότι, οι πιο πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν πως η εξαρχής χρήση των OCPs δεν αυξάνει τον κίνδυνο για μετάπτωση σε GTN9-11 και ότι δύναται ν' αποτελούν την «gold standard» επιλογή. Βέβαια, στον αντίποδα μια μεγάλη βρετανική μελέτη των Stone M. et al. παρουσιάζει σχετικό κίνδυνο 1,19 για μετάπτωση σε GTN, εάν η χρήση των OCPs ξεκινήσει πριν το μηδενισμό των επιπέδων της β-hCG.¹²

Όσον αφορά στην τοποθέτηση των ενδομήτριων σπειραμάτων, ο υψηλός κίνδυνος διάτρησης της μήτρας, κολπικής αιμόρροιας αλλά και ενδομήτριας λοίμωξης αποτελούν ανασταλτικούς παράγοντες για τη χρησιμοποίησή τους.¹

Z. Προφυλακτική χορήγηση χημειοθεραπείας στην GTD

Το 15-20% των ασθενών με CHM αναμένεται να μεταπέσει σε GTN. Τα 3/4 αυτών των ασθενών θα αναπτύξουν τοπικά εμμένουσα νόσο, ενώ το 1/4 θα παρουσιάσει μεταστατική νόσο.¹³ Σε αντίθεση με την CHM, μόνο το 2-4% των ασθενών με PHM θα μεταπέσει σε GTN, ενώ η συχνότητα ανάπτυξης χοριοκαρκινώματος ανέρχεται μόλις στο 0,1% των ασθενών αυτών.¹⁴

Επομένως, όπως γίνεται φανερό, μόνο ένα μικρό

ποσοστό των ασθενών με GTD θα χρειαστεί τελικά επικουρική χημειοθεραπεία. Ως εκ τούτου, η προφυλακτική χορήγηση χημειοθεραπείας στη GTD αποτελεί μια αμφιλεγόμενη πρακτική και δεν χρησιμοποιείται σε καμία χώρα της Ευρώπης, αλλά ούτε και στις ΗΠΑ. Ειδικότερα, δύναται να χορηγηθεί προφυλακτικά μόνο σε ασθενείς, στους οποίους δεν είναι εφικτή η μετεγχειρητική παρακολούθηση των τιμών της β-hCG.¹

Η. Δίδυμος κύηση με συνυπάρχον φυσιολογικό έμβρυο με CHM

Η συχνότητα μιας τέτοιας κύησης ανέρχεται από 1/20.000 έως 1/100.000 κυήσεις. Η διεθνής βιβλιογραφία, αν και περιορισμένη, αναφέρει ότι οι κυήσεις αυτές εμφανίζουν 45% πιθανότητα αυτόματης αποβολής, 5% πιθανότητα σοβαρής προεκλαμψίας, αλλά και περίπου 40% πιθανότητα γέννησης υγιούς βρέφους.¹⁵ Στις ασθενείς εκείνες που αποφασίζουν συνέχιση μιας τέτοιας κύησης, συστήνεται λήψη τροφοβλαστικής ή αμνιοπαρακέντηση για έλεγχο του καρυότυπου του βρέφους. Πάντως, η συνέχιση της κύησης φαίνεται ν' αυξάνει ελάχιστα την πιθανότητα μετάπτωσης της GTD σε GTN.¹⁶

Θ. Επίδραση της GTD στην ποιότητα ζωής της ασθενούς

Οι ασθενείς με GTD έρχονται συχνά αντιμέτωπες με δύο ταυτόχρονα προβλήματα. Από τη μία μια

δυνητικά κακοήθης νόσος και από την άλλη η απώλεια μιας επιθυμητής κύησης. Η κατάσταση αυτή επιφέρει συχνά προβλήματα άγχους, θυμού, σύγχυσης, σεξουαλικής λειτουργίας αλλά και ανησυχίας για μια επόμενη κύηση. Τα προβλήματα αυτά μπορεί να διαρκέσουν για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα επηρεάζοντας αρνητικά την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών.²⁶

ΤΡΟΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ (GTN)

Α. Σταδιοποίηση της FIGO για την GTN

Το 1992 η FIGO ανέπτυξε ένα ανατομικό σύστημα σταδιοποίησης για την GTN, σύμφωνα με το η νόσος ταξινομείται σε 4 στάδια (Πίνακας 1).⁷ Όσον αφορά στους όγκους σταδίου IV, οι συχνότερες μεταστατικές εστίες εντοπίζονται στον εγκέφαλο, στο ήπαρ, στους νεφρούς και στο γαστρεντερικό σύστημα. Οι όγκοι αυτοί έχουν συχνά το ιστολογικό προφίλ του χοριοκαρκινώματος και συνήθως υπάρχει μεγάλη καθυστέρηση στη διάγνωσή τους.¹

Το 2000 το σύστημα σταδιοποίησης της FIGO συνδυάστηκε με ένα τροποποιημένο προγνωστικό σύστημα βαθμολόγησης της WHO (Πίνακας 2) με στόχο την καλύτερη αντιμετώπιση των ασθενών. Κύρια επιδίωξη της τροποποίησης αυτής ήταν η ταυτοποίηση της ομάδας υψηλού ρίσκου για μη ανταπόκριση στην επικουρική χημειοθεραπεία. Έτσι, ασθενείς με «WHO score» από 0 έως 6 θεωρήθηκαν χαμηλού κινδύνου για αποτυχία της θεραπευτικής προσέγγισης, ενώ ασθενείς με «WHO score» ≥ 7 θεωρήθηκαν υψηλού κινδύνου. Συστήνεται λοιπόν, δίπλα από το λατινικό αριθμό που χαρακτηρίζει το στάδιο κατά FIGO η τοποθέτηση του «WHO score» π.χ. στάδιο II:4 ή στάδιο IV:9.⁷ Η προσθήκη του «WHO score» στο στάδιο κατά FIGO αντανάκλα καλύτερα τη συμπεριφορά της νόσου¹⁷, αν και το στάδιο εξακολουθεί ν' αποτελεί τον πιο έγκυρο προγνωστικό παράγοντα στον καθορισμό του χρονικού διαστήματος ελευθέρου νόσου (DFS).¹⁸

Β. Χειρουργική Θεραπεία

Οι περισσότεροι ασθενείς με διάγνωση GTN μετά από GTD έχουν εναπομένουσες εστίες νόσου εντός της ενδομητρίου κοιλότητας. Στην Ευρώπη, συνήθως εκτελείται επαναληπτική εκκενωτική απόξεση, μια πρακτική που αποφεύγεται στις ΗΠΑ, όπου προτιμάται η μονοθεραπεία με χημειοθεραπευτικό

σκεύασμα (μεθοτρεξάτη ή ακτινομυκίνη-D).¹⁹

Αντιθέτως, η ολική υστερεκτομή έχει ένδειξη στη θεραπεία ασθενών με εστιακή νόσο, όπως στον PSTT και τον ETT, αλλά και σε περιπτώσεις νόσου ανθεκτικής στη χημειοθεραπεία.²⁰⁻²¹ Επίσης, η υστερεκτομή πρέπει να προτείνεται σε όλες τις ασθενείς χαμηλού κινδύνου με νόσο που περιορίζεται στη μήτρα (στάδιο I) και που δεν επιθυμούν διατήρηση της γονιμότητας. Η μετεγχειρητική χορήγηση μίας δόσης μεθοτρεξάτης (MTX) για τη θεραπεία κρυφών μεταστατικών εστιών μπορεί να πραγματοποιηθεί χωρίς αύξηση της περιεγχειρητικής νοσηρότητας.¹

Γ. Χημειοθεραπεία για ασθενείς χαμηλού κινδύνου

Σε ασθενείς με νόσο χαμηλού κινδύνου (WHO score ≤ 6) η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει μονοθεραπεία με φάρμακο εκλογής τη MTX. Έχουν προταθεί διάφορα σχήματα, αλλά αυτό που έχει επικρατήσει περιλαμβάνει τη χορήγηση MTX 1mg/kg i.m. τις ημέρες 1, 3, 5, 7, εναλλασσόμενη με χορήγηση φυλλικού οξέος 0,1mg/kg τις ημέρες 2, 4, 6, 8 και επανάληψη με παράθυρο 7 ή 14 ημερών.¹⁻² Η χημειοθεραπεία χορηγείται έως ότου αρνητικοποιηθούν οι τιμές της β -hCG για δύο συνεχόμενες μετρήσεις. Εν συνεχεία μπορεί να χορηγηθεί ένας ακόμη κύκλος χημειοθεραπείας.²

Οι ασθενείς που εμφανίζουν «plateau» στις τιμές της β -hCG μετά από 2 κύκλους χημειοθεραπείας πρέπει να επανασταδιοποιούνται και με βάση το νέο «WHO score» θα πρέπει να τους χορηγείται μονοθεραπεία με άλλο σκεύασμα (συνήθως ακτινομυκίνη-D) ή κάποιο χημειοθεραπευτικό σχήμα (εάν WHO score ≥ 7).²

Δ. Χημειοθεραπεία για ασθενείς υψηλού κινδύνου

Κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα χημειοθεραπευτικά σχήματα. Τελευταία, έχει επικρατήσει το σχήμα EMA/CO (ετοποσίδη, μεθοτρεξάτη και ακτινομυκίνη-D, τα οποία εναλλάσσονται εβδομαδιαίως με κυκλοφωσφαμίδη και βινκριστίνη), το οποίο χορηγείται ανά 1-2 εβδομάδες και εμφανίζει βελτιωμένο τοξικό προφίλ με ποσοστά πλήρους ύφεσης που κυμαίνονται από 71-77%.¹⁻²

Στους ασθενείς που εμφανίζουν αντοχή στο σχήμα EMA/CO μπορεί να χορηγηθεί το σχήμα EMA/EP αντικαθιστώντας την κυκλοφωσφαμίδη και βινκριστίνη με ετοποσίδη και σισπλατίνη, με επιβίωση που φτάνει το 88%. Η χημειοθεραπεία χορηγείται έως την επίτευξη αρνητικών επιπέδων β -hCG για 3 συ-

νεχόμενες εβδομάδες, ενώ εν συνεχεία μπορούν να χορηγηθούν δύο ακόμη κύκλοι χημειοθεραπείας. Περίπου το 25% των ασθενών υψηλού κινδύνου δεν θα ανταποκριθεί στο χημειοθεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής με το στάδιο IV της νόσου ν' αποτελεί σημαντικό αρνητικό προγνωστικό παράγοντα.²

Ε. Αντιμετώπιση μεταστατικών εστιών

Οι κολπικές μεταστατικές εστίες μπορεί να παρουσιάσουν εκτεταμένη αιμορραγία, που αρχικά αντιμετωπίζεται με επιπωματισμό και εν συνεχεία με ακτινοβολία ή και εμβολισμό των πυελικών αγγείων.²²

Όσον αφορά στις πνευμονικές μεταστατικές εστίες, συνήθως απαντούν θετικά στη χημειοθεραπεία αν και ενίοτε απαιτείται θωρακοτομή για την εξαίρεση ενεργών πνευμονικών εστιών.²³

Οι ηπατικές μεταστάσεις συνήθως υποχωρούν μετά τη χορήγηση συνδυασμένης χημειοθεραπείας, αν και σε περιπτώσεις ηπατικής αιμορραγίας έχει θέση και η μερική ηπατεκτομή, ενώ έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία και ο εμβολισμός.²⁴

Οι εγκεφαλικές μεταστάσεις αποτελούν την πιο απειλητική εστία για τη ζωή της ασθενούς. Μετά την επιβεβαίωση της διάγνωσης εκτελείται ολική ακτινοβολία του εγκεφάλου (3000 cGy) για την αποφυγή εγκεφαλικής αιμορραγίας σε συνδυασμό με συστηματική και ενδορραχιαία χημειοθεραπεία. Η κρανιοτομή μπορεί να έχει θέση στην άμεση αποσυμπίεση του εγκεφάλου ή στον έλεγχο μιας εγκεφαλικής αιμορραγίας.²⁵

placenta. These conditions are classified as gestational trophoblastic disease (GTD), when they present a benign behaviour and as gestational trophoblastic neoplasia (GTN), when a malignant potential is present. Vaginal bleeding and hyperemesis gravidarum are the most common presenting symptoms, while suction curettage is the preferred method of evacuation. A plateau or rise in β -hCG levels is the most sensitive marker for persistent trophoblastic disease. In 1992 the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) reports data on GTN using an anatomic staging system, whereby the disease was classified into 4 stages. In 2000 this classification system was combined with a prognostic scoring system proposed by WHO that reliably predicts the potential for chemotherapy resistance. Treatment in patients with low-risk disease includes single-agent chemotherapy usually with methotrexate, while for patients with high-risk metastatic disease, the recommended treatment is combination chemotherapy. At present, with current approaches to chemotherapy, most women with GTN can be cured and their reproductive function preserved.

Key words: gestational trophoblastic disease; gestational trophoblastic neoplasia; molar pregnancy; chemotherapy; phantom- hCG.

Current management of gestational trophoblastic disease

Zacharakis D., Thomakos N., Rodolakis A., Antsaklis A.

1st Department of Obstetrics and Gynecology, Alexandra General Hospital, University of Athens, Greece

Correspondence: Dimitrios Zacharakis, M.D,
78 Vas.Sofias Aven, 11528 Athens, Greece
E-mail: dimzac@hotmail.com

Summary

Gestational trophoblastic disease comprises a spectrum of interrelated conditions originating from the

Βιβλιογραφία

1. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol* 2009 112:654-662.
2. Soper JT, Mutch DG, Schink JC. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: ACOG Practice Bulletin No. 53. *Gynecol Oncol* 2004 Jun;93:575-585.
3. Matsumoto S, Shingu C, Hidaka S, et al. Anesthetic management of a patient with hyperthyroidism due to hydatidiform mole. *J Anesth* 2009;23(4):594-596.
4. Flam F, Lundström V, Pettersson F. Medical induction prior to surgical evacuation of hydatidiform mole: is there a greater risk of persistent trophoblastic disease? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991 Nov 3;42: 57-60.
5. Tidy J, Gillespie AM, Bright N, et al. Gestational trophoblastic disease: a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2000;78:309-312.
6. RCOG Green-top Guideline NO 38. The management of gestational trophoblastic disease. Feb 2010.
7. Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:73-77.

8. Cole LA. Phantom hCG and phantom choriocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1998 Nov;71:325-329.
9. Curry SL, Schlaerth JB, Kohorn EI, et al. Hormonal contraception and trophoblastic sequelae after hydatidiform mole (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:805-811.
10. Berkowitz RS, Goldstein DP, Marean AR, Bernstein MR. Oral contraceptives and postmolar trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1981;58:474-477.
11. Deicas RE, Miller DS, Rademaker AW, Lurain JR. The role of contraception in the development of postmolar gestational trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol* 1991;78:221-226.
12. Stone M, Bagshawe KD. An analysis of the influences of maternal age, gestational age, contraceptive method, and the mode of primary treatment of patients with hydatidiform moles on the incidence of subsequent chemotherapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1979 Oct;86:782-792.
13. Wolfberg AJ, Feltmate C, Goldstein DP, et al. Low risk of relapse after achieving undetectable HCG levels in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:551-554.
14. Lavie I, Rao GG, Castrillon DH, et al. Duration of human chorionic gonadotropin surveillance for partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1362-1364.
15. Sebire NJ, Foskett M, Paradinas FJ, et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet* 2002 22;359:2165-2166.
16. Marcorettes P, Audrezet MP, Le Bris MJ, et al. Diagnosis and outcome of complete hydatidiform mole coexisting with a live twin fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 10;118:21-27.
17. Ngan HY. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:202-205.
18. Bjorge T, Abeler VM, Sundfor K, et al. Gestational trophoblastic tumors in Norway, 1968-1997: patient characteristics, treatment, and prognosis. *Gynecol Oncol* 2002;87:71-76.
19. Allen JE, King MR, Farrar DF, et al. Postmolar surveillance at a trophoblastic disease center that serves indigent women. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1151-1153.
20. Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, et al. Twenty-five years clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002;47:460-464.
21. Zhao J, Xiang Y, Wan XR, et al. Clinical and pathologic characteristics and prognosis of placental site trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 2006;51:939-944.
22. Tse KY, Chan KKL, Tam KF, Ngan HYS. 20-year experience of managing profuse bleeding in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2007;52:397-401.
23. Fleming EL, Garrett LA, Growdon WB, et al. The changing role of thoracotomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med* 2008;53:493-498.
24. Wong LC, Choo YC, Ma HK. Hepatic metastases in gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1986;67:107-111.
25. Evans Jr AC, Soper JT, Clarke-Pearson DL, et al. Gestational trophoblastic disease metastatic to the central nervous system. *Gynecol Oncol* 1995;59:226-230.
26. Petersen RW, Ung K, Holland C, Quinlivan JA. The impact of molar pregnancy on psychological symptomatology, sexual function, and quality of life. *Gynecol Oncol* 2005;97:535-542.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 20/03/2011 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 20/04/2011