

Bệnh nguyên bào nuôi thai kỳ

Nguyễn Chí Quang¹, Âu Nhựt Luân²

© Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

¹ Giảng viên, Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. e-mail: ncquang234@gmail.com

² Giảng viên, Phó trưởng bộ môn, Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. e-mail: aunhutluan@gmail.com

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Phân biệt được 4 dạng thức của bệnh nguyên bào nuôi thai kỳ (Gestational Trophoblastic Disease - GTD)
2. Trình bày được diễn biến tự nhiên của bệnh nguyên bào nuôi thai kỳ
3. Trình bày được nguyên tắc quản lý một trường hợp thai trứng
4. Trình bày được nguyên tắc quản lý một trường hợp hậu thai trứng

RCOG định nghĩa bệnh nguyên bào nuôi thai kỳ là một nhóm các bệnh đặc trưng bởi sự tăng sinh của nguyên bào nuôi, bao gồm:

1. Thai trứng
2. Thai trứng xâm lấn
3. Bệnh nguyên bào nuôi tồn tại
4. Ung thư nguyên bào nuôi

Thai trứng (hydatiform moles) là thuật ngữ được dùng để chỉ một tình trạng thai nghén đặc trưng bởi sự **tăng sinh bất thường của các nguyên bào nuôi**.

Đại thể của thai trứng là mô nhau bị thoái hóa thành các túi nước nhỏ hình chùm nho. Về mặt vi thể, các túi nước này được bọc bởi các nguyên bào nuôi tăng sinh.

Thai trứng có thể không chứa mô của thai nhi, trong trường hợp này nó được là thai trứng toàn phần (complete mole).

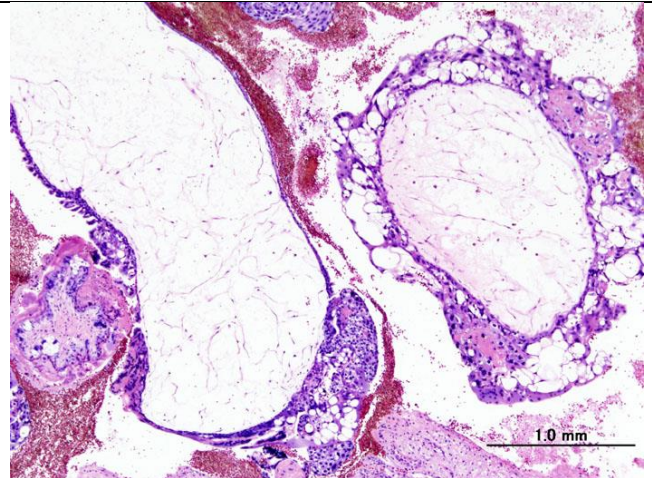
Trong một số trường hợp khác, mô của thai nhi cùng tồn tại với mô nhau thoái hóa nước, và được gọi là thai trứng bán phần (partial mole). Tiến triển tự nhiên và tiên lượng của hai kiểu thai trứng này rất khác nhau, do chúng có cơ chế sinh bệnh học khác nhau.



Hình 1a: Hình ảnh đại thể của thai trứng

Đại thể của thai trứng là mô nhau bị thoái hóa thành các túi nước nhỏ hình chùm nho.

Nguồn: humpath.com



Hình 1b: Hình ảnh vi thể của thai trứng

Về mặt vi thể, các túi nước này là những lông nhau thoái hóa nước, bên ngoài được bọc bởi các nguyên bào nuôi tăng sinh.

Nguồn: lookformedical.com

Thai trứng có thể diễn biến thành thai trứng xâm lấn (invasive mole).

Thuật ngữ thai trứng xâm lấn thể hiện tình trạng các tổ chức nguyên bào nuôi tăng sinh xâm lấn tại chỗ, tức xâm nhập vào thành cơ tử cung, gây ra các biến chứng đặc trưng của sự xâm nhập nguyên bào nuôi là vỡ và chảy máu.

Xuất độ thai trứng diễn biến thành thai trứng xâm lấn là khoảng 15% trường hợp.

U nguyên bào nuôi tại vị trí nhau bám (Placental Site Trophoblastic Tumour) (PSTT) là thuật ngữ thể hiện sự hiện diện khối u của các tổ chức nguyên bào nuôi tại vị trí nhau bám trước đây.

PSTT không phải lúc nào cũng có nguồn gốc là sau thai trứng. PSTT có thể xảy ra cả sau thai thường sống, hoặc sau thai ngưng phát triển. Dù không mang các đặc trưng của ác tính điển hình, nhưng PSTT không phải lúc nào cũng lành tính. Không ít trường hợp bệnh nguyên bào nuôi tồn tại có thể dẫn đến tử vong do di căn.

Ung thư nguyên bào nuôi (choriocarcinoma) là thuật ngữ dùng một tả một tân lập ác tính từ mô nhau.

Ung thư nguyên bào nuôi có thể có xuất phát điểm là thai trứng, hoặc là một thai thường (sinh sống hay ngưng phát triển).

Ngoài ra, ung thư nguyên bào nuôi có thể có nguồn gốc không liên quan đến thai kỳ, mà có bản chất là một u tế bào dòng sinh dục của buồng trứng, trong đó tế bào dòng sinh dục phân chia bất thường, không theo con đường giảm nhiễm, mà theo con đường nguyên nhiễm, rồi phân bào nguyên nhiễm tiếp tục để thành ung thư. Trong trường hợp này ta có bệnh nguyên bào nuôi không liên quan đến thai kỳ (non-gestational choriocarcinoma).

THAI TRỨNG

Tần suất của thai trứng thay đổi tùy chủng tộc. Ở người Âu, tần suất của thai trứng khá thấp, chỉ vào khoảng 1:1000 trường hợp sinh sống. Với người Việt Nam, tần suất này khoảng 1:200 trường hợp sinh sống.

Tuy tần suất không cao lắm, nhưng nhận biết được thai trứng đóng một vai trò quan trọng, do khả năng diễn tiến thành choriocarcinoma. Ở Việt Nam, có khoảng 5% số trường hợp thai trứng sẽ tiến triển thành choriocarcinoma.

Thai trứng là hậu quả của một thụ tinh bất thường, có nguồn gốc từ cha.

Thai trứng là kết quả của một thụ tinh bất thường. Bất chấp dạng thai trứng, **bất thường luôn có nguồn gốc tinh trùng (paternal).**

Trong thai trứng toàn phần, cấu trúc bộ nhiễm sắc thể là 46 nhiễm sắc thể. Trứng thụ tinh là một trứng không nhân. Vật chất di truyền đến từ 2 tinh trùng khác nhau. Trong trường hợp trứng không nhân bị xâm nhập bởi 1 tinh trùng, thì tinh trùng sẽ nhân đôi.

Trong thai trứng bán phần, cấu trúc bộ nhiễm sắc thể là 69 hoặc 92 nhiễm sắc thể, với trứng thụ tinh là một trứng có nhân. Vật chất di truyền sẽ đến từ 2 tinh trùng khác nhau. Trong trường hợp trứng có nhân bị xâm nhập bởi một tinh trùng, thì tinh trùng sẽ nhân đôi.

Sau hút nạo thai trứng, hơn 80% bệnh nhân sẽ trở về bình thường, 15% diễn biến thành thai trứng xâm lấn, và có khoảng 5% sẽ diễn biến thành ung thư nguyên bào nuôi.

Khả năng diễn biến thành thai trứng xâm lấn hay choriocarcinoma thay đổi tùy kiểu thai trứng.

Thai trứng toàn phần có nhiều khuynh hướng diễn biến ác tính hơn. Thai trứng bán phần ít có khuynh hướng diễn biến ác tính, nhưng khả năng này là không thể bỏ qua.

Dấu hiệu nhận diện thai trứng gồm có thai kèm nghén nặng, xuẩy huyết tử cung bất thường và tử cung to so với tuổi thai.

Trong thai trứng tử cung to nhanh là do tổng khối nguyên bào nuôi quá lớn và bị thoái hóa nước. Hoạt động của nguyên bào nuôi tăng sinh sản xuất một lượng lớn hCG đã gây nên các triệu chứng của nghén nặng. **hCG cao cũng gây ra các hệ quả là cường giáp và tiền sản giật.** Tuy nhiên, cường giáp, tăng huyết áp thai kỳ xuất hiện sớm, là những dấu hiệu không thường gặp trong thai trứng. hCG tăng cao cũng kích thích buồng trứng, làm các nang bị hoàng thể hóa và tạo thành nang hoàng tuyến, gây căng tức bụng dưới kèm khối u buồng trứng to. Các triệu chứng

thần kinh rất hiếm gặp, và thường gợi ý một tình trạng đã có di căn.

Trong trường hợp có các triệu chứng gợi ý nêu trên, cần nghĩ đến việc khảo sát thai kỳ bằng siêu âm, đồng thời định lượng hCG.

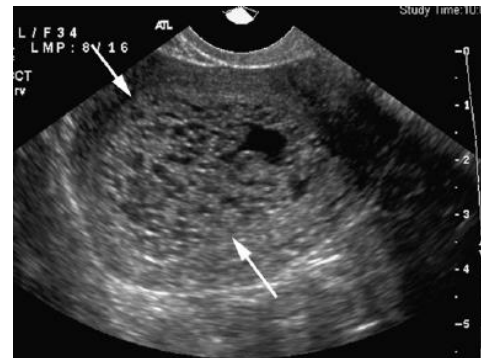
1. **Siêu âm là khảo sát đầu tay** cho phép nhận diện thai trứng do hình ảnh điển hình của nó trên siêu âm.
2. **hCG là phương tiện theo dõi.**
3. **Giải phẫu bệnh xác nhận chẩn đoán.**

Thoái hóa nước của các gai nhau tạo ra hình ảnh điển hình của thai trứng trên siêu âm.

Hình ảnh điển hình của thai trứng toàn phần trên siêu âm là **hình ảnh tổ ong.**

Hình ảnh của thai trứng **bán phần không đặc trưng.**

Chẩn đoán sẽ khó khăn hơn trong trường hợp thai trứng bán phần, do hình ảnh không còn điển hình lại kèm với hình ảnh của một thai, có thể là thai sống và tiến triển. Thai lưu với nhau thoái hóa có thể cho hình ảnh tương tự thai trứng.



Hình 2a: Hình ảnh siêu âm của thai trứng toàn phần
Hình ảnh điển hình của thai trứng trên siêu âm là hình ảnh tổ ong.
Trong thai trứng toàn phần, hình ảnh này là điển hình.
Nguồn: researchgate.net



Hình 2b: Hình ảnh siêu âm của thai trứng bán phần
Chẩn đoán sẽ khó khăn hơn trong trường hợp thai trứng bán phần, do hình ảnh không còn điển hình lại kèm với hình ảnh của một thai, có thể là thai sống và tiến triển.
Nguồn: sonoworld.com

hCG tăng rất cao trong thai trứng, nhưng **giá trị thật sự của định lượng hCG lại là trong theo dõi diễn biến sau hút nạo.**

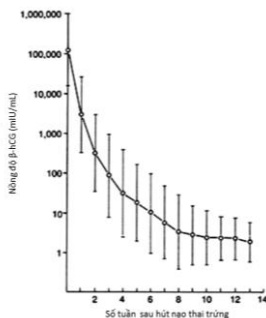
Sau hút nạo, bệnh nhân cần được theo dõi diễn tiến của β -hCG một lần mỗi tuần, cho đến khi kết quả β -hCG định lượng trở về âm tính và duy trì âm tính trong 3 lần liên tiếp. Khi đó, nhịp độ theo dõi β -hCG sẽ giãn ra thưa hơn, còn một lần mỗi tháng cho đến khi kết quả duy trì âm tính 3 tháng liên tiếp. Khi thỏa những điều kiện, có thể an tâm về diễn biến trở về bình thường của thai trứng.

Định lượng hCG có thể là hCG hay β -hCG. Tuy nhiên, khuyến cáo nên định lượng β -hCG, do các kỹ thuật định lượng hiện nay cho phép nhận diện và đo lường được những nồng độ rất thấp của β -hCG.

Nhận diện được các nồng độ rất thấp của β -hCG là điều kiện quyết định cho phép rút ngắn đáng kể thời gian theo dõi hậu thai trứng.

Nếu β -hCG trở về âm tính trong vòng 56 ngày sau hút nạo, thì thời gian theo dõi chỉ còn là 6 tháng.

Do thời gian bán hủy của hCG là khoảng 36 giờ nên bình thường thì logarithm thập phân của nồng độ β -hCG giảm đi một bậc mỗi tuần¹.



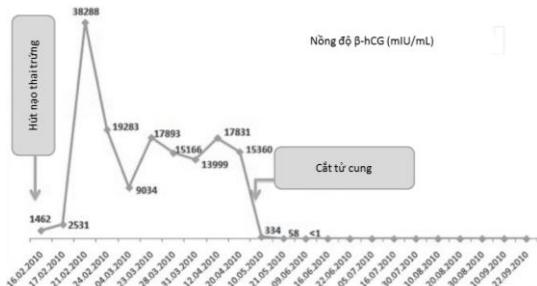
Hình 3: Diễn biến hCG bình thường

Giá trị thật sự của định lượng hCG lại là trong theo dõi diễn biến sau hút nạo. Bình thường thì logarithm thập phân của nồng độ hCG giảm đi một bậc mỗi tuần.

Nguồn: glowm.com

Trong quá trình theo dõi hậu thai trứng, nồng độ β -hCG phải giảm đều như đã trình bày.

Mọi biểu đồ trong đó diễn biến của nồng độ β -hCG chững lại, ở dạng bình nguyên, hay tăng lại của nồng độ hCG gợi ý một diễn biến bất lợi của GTD.



Hình 4: Diễn biến hCG bất thường

Sự chững lại, ở dạng bình nguyên, hay tăng lại của nồng độ hCG gợi ý một diễn biến bất lợi của GTD.

Nguồn: scielo.br

¹ Ví dụ như nồng độ β -hCG của hôm nay là 10^5 IU/L ($\lg 10^5 = 5$) thì sau một tuần nồng độ β -hCG phải là 10^4 IU/L ($\lg 10^4 = 4$).

Trong điều trị thai trứng, mọi thai trứng, dù bán phần hay toàn phần cũng đều phải được hút nạo.

Hút nạo thai trứng, vừa là phương pháp điều trị bệnh, vừa để có bằng chứng giải phẫu bệnh.

Chỉ có giải phẫu bệnh mới cho phép xác nhận chẩn đoán thai trứng.

Do 5% thai trứng có thể diễn biến thành choriocarcinoma, nên việc có bằng chứng giải phẫu bệnh là bắt buộc.

Do choriocarcinoma có thể phát triển từ thai thường ngưng phát triển, nên đối với các trường hợp thai nghén thất bại sớm, việc khảo sát giải phẫu bệnh là cần thiết.

Tránh thai hiệu quả sau thai trứng là bắt buộc. COCs, IUD và condom có thể là các lựa chọn tránh thai hậu thai trứng.

Trong quá trình theo dõi hậu thai trứng, bệnh nhân bị buộc phải áp dụng một phương pháp ngừa thai hiệu quả.

Lý do của yêu cầu tránh thai hiệu quả này là không để xuất hiện những triệu chứng lâm sàng, những thông tin về hCG và hình ảnh học của thai kỳ mới làm nhiễu loạn việc theo dõi thai trứng.

1. **Condom là một lựa chọn tốt**, do phương pháp này hoàn toàn không có ảnh hưởng trên diễn biến tự nhiên của hậu thai trứng hay các triệu chứng theo dõi như rong huyết, nhức đầu... **Nhược điểm lớn nhất của condom là hiệu quả tránh thai không thật sự cao.**
2. Dụng cụ tử cung tránh thai (Intra Uterine Devices) (IUD) là một lựa chọn tốt vì có hiệu quả tránh thai rất cao. Tuy nhiên, các tác dụng phụ của IUD lại là những thông tin gây nhiễu. Quan trọng nhất là rong huyết. Rong huyết dưới IUD làm cho chẩn đoán phân biệt với các thể GTD không kèm tăng cao của hCG như trong trường hợp của bệnh nguyên bào nuôi tồn tại (Persistent Trophoblastic Disease) (PTD) hay PSTT.
3. Thuốc nội tiết estro-progestogen phối hợp (Combined Oral Contraceptive pills - COCs) là một lựa chọn tốt, do hiệu quả tránh thai rất cao. Trước đây, có các nghi ngờ rằng COCs hàm lượng thấp có thể ảnh hưởng đến nhịp điệu trở về bình thường của β -hCG, làm tăng nguy cơ phải thực hiện một cách không cần thiết hóa trị liệu vì diễn biến bất thường của β -hCG. Hiện nay, các bằng chứng phủ nhận liên quan của COCs đối với sự diễn biến của β -hCG. COCs cũng không làm tăng tỉ lệ PSTT.

Với hậu thai trứng nguy cơ cao, hoá dự phòng làm giảm nguy cơ GTD, nhưng làm tăng nguy cơ GTD kháng thuốc. Cần nhấn mạnh rằng việc thực hiện hoá dự phòng không làm thay đổi các phác đồ theo dõi hậu thai trứng.

Đối với nhóm hậu thai trứng nguy cơ cao, hoá dự phòng với methotrexate làm giảm một cách có ý nghĩa nguy cơ xảy ra bệnh nguyên bào nuôi hậu thai trứng, từ 47.4% xuống còn 14.3%.

Ngược lại, với nhóm nguy cơ thấp thì không có hiệu quả.

Tuy nhiên, cần phải lưu ý rằng trong số bệnh nhân đã được dùng hoá dự phòng nhưng vẫn bị nguyên bào nuôi hậu thai

trứng thì nguy cơ kháng thuốc nhiều hơn nhóm không điều trị hoá dự phòng¹.

Do nguy cơ xảy ra kháng thuốc, đối với bệnh nhân có khả năng hợp tác tốt và có khả năng tuân thủ điều trị, đồng thời với việc sở hữu một phác đồ hoá điều trị hiệu quả trong trường hợp bệnh nhân chuyển sang bệnh nguyên bào nuôi tồn tại, nên việc theo dõi đơn thuần β -hCG có vẻ sẽ tốt hơn so với thực hiện thường qui hoá dự phòng.

Ở thai trứng tồn tại đồng thời với thai trong tử cung sống, có sự gia tăng nguy cơ diễn biến thành bệnh nguyên bào nuôi tồn tại.

Những thai kỳ này dễ có những biến chứng như xuất huyết âm đạo, sanh non, cao huyết áp. Nếu bệnh nhân muốn giữ thai, và không có bằng chứng của di căn, thì có thể theo dõi đến khi sanh, với điều kiện khẳng định nhiễm sắc thể của thai sống là bình thường và loại trừ những dị tật.

BỆNH NGUYÊN BÀO NUÔI ÁC TÍNH

Thai trứng có thể diễn biến sang các tình trạng ác tính, đe dọa tính mạng bệnh nhân do xâm lấn và di căn.

Theo dõi hậu thai trứng nhằm mục đích phát hiện các biểu hiện của thai trứng xâm lấn và choriocarcinoma. Các tình trạng này có thể diễn biến xấu, đe dọa tính mạng người bệnh.

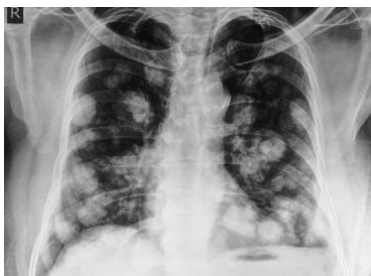
Thai trứng xâm lấn có thể gây xuất huyết nặng do việc xâm thực vào trong cơ tử cung, làm vỡ các mạch máu, và xuất huyết nghiêm trọng.

Choriocarcinoma có thể cho di căn nhiều nơi như âm đạo, phổi, não..., hoặc bị vỡ.

Việc theo dõi thai trứng xâm lấn và choriocarcinoma được dựa vào diễn biến của hCG và các triệu chứng lâm sàng-cận lâm sàng của xâm lấn và di căn.

Trong chiến lược theo dõi này, theo dõi diễn biến của β -hCG được xem như một phương tiện tầm soát và theo dõi chủ lực, còn lâm sàng và các phương tiện khác sẽ được thực hiện nếu có diễn biến bất thường của β -hCG, ngoại trừ khi đã có triệu chứng lâm sàng gợi ý.

Di căn phổi được phát hiện bằng X-quang với hình ảnh bóng bay.



Hình 5: Di căn phổi

Di căn phổi được phát hiện bằng X-quang với hình ảnh bóng bay.
 Nguồn: images.radiopaedia.org

¹ Thực hiện hoá dự phòng cho bệnh nhân có nguy cơ cao với Actinomycin D (ActD) làm giảm nguy cơ bệnh nguyên bào nuôi tồn tại 13.8% so với 50% ở nhóm chứng.

Một điều đáng lưu ý là, ở nhóm chứng, không được hóa dự phòng, dù sau này có tiến triển thành bệnh nguyên bào nuôi tồn tại, thì cũng không có trường hợp nào tử vong.

Di căn não được phát hiện bằng nhũc đầu, xuất huyết não hay bằng MRI



Hình 6: Di căn não

Bệnh phẩm tử thiết cho thấy nhân di căn gây xuất huyết ở bán cầu trái.
 Nguồn: humpath.com

Khi có GTD ác tính, việc phân loại là quan trọng. Phân loại giúp định hướng theo dõi, tiên lượng và điều trị.

Có 2 hệ thống phân loại bệnh GTD ác tính:

1. Phân loại của FIGO
2. Phân loại của National Institutes of Health - NIH (Mỹ)

1. Phân loại theo FIGO (2010) có kết hợp với bảng yếu tố nguy cơ của Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization - WHO):

Table 2. Revised FIGO Scoring System

FIGO Score	0	1	2	4
Age (y)	≤39	>39	—	—
Antecedent pregnancy	Hydatidiform mole	Abortion	Term pregnancy	—
Interval from index pregnancy (mo)	<4	4–6	7–12	>12
Pretreatment human chorionic gonadotropin level (mIU/mL)	<1,000	1,000–10,000	>10,000–100,000	>100,000
Largest tumor size including uterus (cm)	3–4	5	—	—
Site of metastases	Lung, vagina	Spleen, kidney	Gastrointestinal tract	Brain, liver
Number of metastases identified	0	1–4	4–8	>8
Previous failed chemotherapy	—	—	Single drug	2 or more drugs

The total score for a patient is obtained by adding the individual scores for each prognostic factor. Total score 0–6 = low risk; ≥7 = high risk.
 Kohorn EJ. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and clinical assessment. Int J Gynecol Cancer 2001;11:73–7.

Bảng 1: Hệ thống đánh giá nguy cơ theo FIGO

- Giai đoạn I: bệnh lý còn khu trú ở tử cung
 Giai đoạn II: bệnh lý đã lan khỏi tử cung nhưng vẫn còn khu trú ở đường sinh dục
 Giai đoạn III: bệnh lý đã cho di căn phổi
 Giai đoạn IV: bệnh lý đã cho di căn nơi khác

2. Phân giai đoạn theo NIH

Bệnh nguyên bào nuôi không di căn:

Khi không có bất cứ bằng chứng nào của di căn

Bệnh nguyên bào nuôi di căn:

Không có bất cứ yếu tố nguy cơ nào trong các yếu tố dưới đây: có tiên lượng tốt.

- Thời gian từ có thai trước đến phát hiện bệnh <4 tháng
- Beta hCG trước điều trị <40000UI/ml
- Thai kỳ trước không phải thai đủ tháng
- Chưa từng hoá trị trước
- Không có di căn não hay gan (có thể di căn phổi)

Có bất kỳ một yếu tố nào trong các yếu tố liệt kê trên: có tiên lượng xấu.

Khi so sánh hai hệ thống phân loại của FIGO và NIH, ta có thể thấy hệ thống phân loại của NIH đơn giản hơn, lại có tính thực hành.

Các nhận định chính là:

1. Hầu hết những bệnh nhân chưa có di căn đều có thể điều trị khỏi bệnh bằng đơn hoá trị, mà không cần quan tâm đến những yếu tố nguy cơ của WHO
2. Những bệnh nhân có di căn thì đều có tiên lượng xấu, cần thực hiện đa hoá trị.

Hóa điều trị bệnh nguyên bào nuôi ác tính dựa trên bảng phân loại theo NIH.

1. Hóa trị liệu cho GTD ác tính ở bệnh nhân không có di căn có tỉ lệ khỏi bệnh lên đến gần 100%, có hay không kèm phẫu thuật cắt tử cung.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. RCOG The management of Gestational Trophoblastic Disease. Green-top Guideline No. 38. Feb 2010.

Tuy nhiên, nếu bệnh nhân đã đủ con, phẫu thuật cắt tử cung sẽ làm giảm tổng khối tế bào ung thư, rút ngắn thời gian trở về bình thường của β -hCG.

2. Ở bệnh nhân có di căn và có tiên lượng tốt: có thể khởi đầu bằng đơn hoá trị, kèm phẫu thuật cắt tử cung. Tỉ lệ tái phát < 5%.
3. Ở bệnh nhân có di căn và có tiên lượng xấu: cần đa hoá trị với MAC hoặc EMA/CO. Tỉ lệ sống còn có thể lên đến 84%.

Ở các bệnh nhân này, phẫu thuật cắt tử cung có vẻ như không giúp cải thiện tiên lượng.