

BỆNH LÝ NGUYÊN BÀO NUÔI

Định nghĩa thai trứng

Thai trứng (Hydatiform moles hay molar pregnancy): sự tăng sinh bất thường của nguyên bào nuôi, với hình ảnh đại thể là các mô nhau bị thoái hóa thành các túi nước nhỏ hình chum nho, còn vi thể là các nguyên bào nuôi tăng sinh bọc lấy các túi nước. Thai trứng toàn phần (*complete*) không chứa mô của thai nhi, ngược lại là thai trứng bán phần (*partial*). Thai trứng có thể ở trong tử cung hay ngoài tử cung (vòi trứng với tỉ lệ khoảng 1.5 trên 1 triệu thai kì).

Thai trứng có nguồn gốc từ thụ tinh bất thường, với **tinh trùng luôn là nguyên nhân**. Thai trứng **toàn phần có bộ nhiễm sắc thể 46**, được thụ tinh bởi **1 trứng không nhân và 2 tinh trùng, hoặc tinh trùng nhân đôi**. Thai trứng bán phần có bộ NST 69 hoặc 92 (*William thì chỉ có 69 thôi*), do từ 1 trứng có nhân với 2 tinh trùng hoặc 1 tinh trùng sẽ nhân đôi, trứng có nhân. Trong thai trứng toàn phần, **bộ nhiễm sắc thể vẫn có nguồn gốc ty thể từ mẹ**. Thai nhi tồn tại chung với thai trứng bán phần không thể sống được (*nonviable*), và có nhiều dị tật khác nhau ảnh hưởng tới sự phát triển của thai.

Thai trứng xâm lấn (*invasive moles*) khi các nguyên bào nuôi xâm lấn vào cơ tử cung, gây ra chảy máu, vỡ, đau.

Do đó, bệnh lý nguyên bào nuôi là thuật ngữ chỉ một nhóm bệnh lý lớn liên quan đến nguyên bào nuôi, gồm thai trứng, ung thư nguyên bào nuôi, u tại vị trí nhau bám...

Dịch tể - yếu tố nguy cơ

Tỉ lệ thai trứng ở Việt Nam khoảng 1:200, với 15% diễn tiến thành thai trứng xâm lấn, 5% diễn tiến thành ung thư nguyên bào nuôi (Choriocarcinoma). Nguy cơ diễn tiến ác tính cao hơn ở nhóm toàn phần, thấp hơn ở nhóm bán phần. Tỉ lệ diễn tiến thành tăng sinh nguyên bào nuôi (gestational trophoblastic neoplasia) khoảng 15%, không giảm đi dù đã điều trị thai trứng sớm.

TABLE 37-1. Modified WHO Classification of GTD

Molar pregnancies

Hydatidiform mole

Complete

Partial

Invasive mole

Trophoblastic tumors

Choriocarcinoma

Placental site trophoblastic tumor

Epithelioid trophoblastic tumor

GTD = gestational trophoblastic disease; WHO = World Health Organization.

Modified with permission from Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al (eds): WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th ed. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2014.

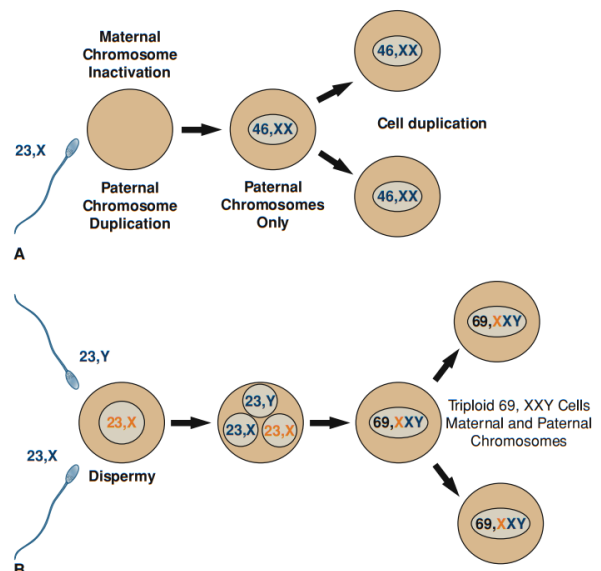


FIGURE 37-2 **A.** A 46,XX complete mole may be formed if a 23,X-bearing haploid sperm penetrates a 23,X-containing haploid egg whose genes have become "inactive." Paternal chromosomes then duplicate to create a 46,XX diploid chromosomal complement solely of paternal origin. Alternatively, this same type of inactivated egg can be fertilized independently by two sperm, either 23,X- or 23,Y-bearing, to create a 46,XX or 46,XY chromosomal complement, again of paternal origin only. **B.** Partial moles may be formed if two sperm, either 23,X- or 23,Y-bearing, both fertilize a 23,X-containing haploid egg, whose genes have not been inactivated. The resulting fertilized egg is triploid. Alternatively, a similar haploid egg may be fertilized by an unreduced diploid 46,XY sperm.

TABLE 37-2. Features of Hydatidiform Moles

Feature	Complete Mole	Partial Mole
Karyotype	46,XX or 46,XY	69,XXX or 69,XXY
Pathology		
Fetus/embryo	Absent	Present
Villous edema	Diffuse	Focal
Trophoblastic proliferation	Can be marked	Focal and minimal
p57Kip2 immunostaining	Negative	Positive
Clinical presentation		
Typical diagnosis	Molar gestation	Missed abortion
Postmolar malignant sequelae	15%	4–6%

Tỉ lệ có thai nhi đồng thời với thai trứng khoảng 1 trên 20000 đến 100000 thai kì. Theo TBL thì sẽ làm tăng nguy cơ diễn tiến thành GTN, còn trong William thì nguy cơ diễn tiến thành GTN ở tam cá nguyệt 1 là 16%, và tăng lên 21% nếu tiếp tục thai kì nhưng không có ý nghĩa thống kê. Theo FIGO 2018, nguy cơ này tăng từ 15% lên 20, 27, tới 46%. Dĩ nhiên sẽ tăng các nguy cơ ở mẹ lên như tiền sản giật,... Do đó, có thể tiếp tục thai kì tới sinh nếu **karyotype bình thường, sức khỏe mẹ và thai đảm bảo**.

Yếu tố nguy cơ thai trứng toàn phần:

- **Tiền căn thai kì trước là thai trứng: tăng 10 lần.**
- Độ tuổi < 15 tuổi (tăng khoảng 2 lần) hoặc > 35 tuổi (> 45 tăng 5-10 lần): vì > 45 nguy cơ bất thường trứng xảy ra cao hơn.
- Tiền căn sảy thai tự nhiên ở thai kì trước: *tăng khoảng 2 lần.*
- Thiếu vitamin A và lượng carotene nhập thấp: cần nhiều nghiên cứu hơn.

Yếu tố nguy cơ thai trứng bán phần (William 3rd ed):

- Trình độ học vấn cao.
- Hút thuốc lá.
- Kinh nguyệt không đều.
- Tiền căn sản khoa chỉ có bé trai.

Chẩn đoán

Lâm sàng

Triệu chứng kinh điển của thai trứng là *xuất huyết âm đạo bất thường, thai nghén nặng, tử cung lớn hơn tuổi thai, và thai nghén thất bại sớm*. Tuy nhiên, những dấu hiệu kinh điển trên hiện nay hiếm gặp, do hiện nay thai trứng được chẩn đoán sớm hơn (*trung bình vào tuần thứ 12 so với 16-17 tuần vào những năm 70s*). Ngoài ra, các triệu chứng khác như tiền sản giật nặng khởi phát sớm, cường giáp, nang hoàng tuyến (3-20cm) ngày xưa xuất hiện ở khoảng ¼ trường hợp, hiện nay rất hiếm gặp.

Thai trứng bán phần có triệu chứng chủ yếu là xuất huyết âm đạo bất thường và thai nghén thất bại sớm. β -hCG trước khi hút thấp hơn dạng toàn phần và thường < 100,000 mIU/mL.

Hiện nay, bất kì phụ nữ nào trong độ tuổi sinh sản, nghi ngờ có thai đều được định tính β -hCG và TVS nên tiếp cận ban đầu có thể dựa trên hai phương tiện này.

Cận lâm sàng

Siêu âm qua ngả âm đạo

- Là phương tiện đầu tay để chẩn đoán, đặc biệt trong thai trứng toàn phần với hình ảnh điển hình là tổ ong (*honeycomb, snowstorm*), tuy nhiên, nếu siêu âm sớm thì có thể cho hình ảnh âm tính giả vì nguyên bào nuôi chưa có được hình ảnh đó (có lẽ là **trước tuần thứ 10**, vì **sau tuần 10, các gai nhau mới thoái hóa nước**).
- Theo RCOG, khả năng chẩn đoán của siêu âm tăng dần theo tuổi, nhìn chung là tỉ lệ phát hiện khoảng 56%.
- Hình ảnh trên siêu âm của thai trứng bán phần không đặc trưng:
 - o **Bánh nhau dày, ứ dịch**, cùng với hình ảnh thai nhi. Chỉ có 20-30% có thể phát hiện qua siêu âm (*William 3rd ed*).
 - o **Các nang dịch ở bánh nhau**, túi thai có **đường kính ngang chia đường kính trước sau > 1.5** là hình ảnh gợi ý (*RCOG 2010*).

β -hCG

hCG tăng rất cao trong thai trứng, tuy nhiên không phải luôn luôn như vậy, đặc biệt trong giai đoạn sớm (*William 3rd*). Vai trò của hCG quan trọng hơn ở việc theo dõi sau hút thai trứng. Định lượng β -hCG toàn phần được khuyến khích hơn hCG.

- Trong William, một mẫu xét nghiệm β -hCG âm tính sau khi hút đủ để loại trừ khả năng diễn tiến thành GTN ở hầu hết bệnh nhân.
- β -hCG > 100 hoặc > 1000 mUI/mL tùy thai trứng bán phần hay toàn phần:
 - o Tham khảo Uptodate 2021, **nếu định lượng β -hCG > 100 000 mUI/mL thì phải siêu âm ngay để xem có thai đôi hay thai trứng không**. Nếu không có thì làm lại sau 1 tuần, làm lại siêu âm và β -hCG để loại trừ khả năng có đa thai hay bệnh lí nguyên bào nuôi đồng thời.

- **Tương quan giữa β -hCG hay hCG với dạng thai trứng:**

Mô bệnh học

Đối với thai trứng toàn phần:

- Trong sảy thai giai đoạn sớm, **sảy thai thoái hóa nước (*hydropic abortus*)** có thể có hình ảnh giống thai trứng, nhưng **đương tính với gene p57Kip2**.
- Hình ảnh các gai thoái hóa nước có thể chưa xuất hiện trước tuần thai thứ 10, và chất nền thai trứng chỉ là mạch máu.
- Có 2 tiêu chuẩn sau: (1) tăng sinh nguyên bào nuôi, (2) gai nhau thoái hóa nước (*hydropic villi*). Và không thấy mô thai.

Đối với thai trứng bán phần, có ≥ 3 tiêu chuẩn sau:

- (1) Có hai loại gai nhau khác nhau.
- (2) Gai nhau phì đại, không đều, méo mó (dysmorphic) với nguyên bào nuôi.
- (3) Gai nhau phì đại, tạo hang (cavitated) ($\geq 3-4$ mm).
- (4) Tăng sinh/Không điển hình nguyên bào – hợp bào nuôi.

Loạn sản trung mô bánh nhau – Placental Mesenchymal Dysplasia

- Được chẩn đoán lần đầu năm 1991 bởi Moscoso với hình ảnh: Nhau phì đại với các gai nhau thoái hóa nước và hình ảnh giả thai trứng bán phần (“*Massive hydrops of placental stem villi and pseudopartial mole*”)
- Placental mesenchymal dysplasia shows *stem villous cystic dilation and vesicle formation, placentomegaly, and vascular abnormalities*.
- Pathophysiology: when **1 ovum is fertilized by 2 spermatozoa** or involves a single ovum and spermatozoa with **a maternal nondisjunction error** during the first meiotic division.
- Nguy cơ: Tăng nguy cơ IUGR, thai lưu, Hội chứng BeckWith-Wiedemann, transient neonatal diabetes mellitus, paternal uniparental disomy 6, trisomy 13, and Klinefelter syndrome.
- Hình ảnh học:
 - o Siêu âm: bánh nhau dày có các vùng giảm âm, không có hoặc có dòng máu tốc độ thấp trong vùng đó.
 - o **MRI**: Có thể góp phần phân biệt bằng cách: PMD thì nằm trong nhau ở chung túi thai, còn thai trứng toàn phần (song thai) thì nằm ở ngoài túi thai (Radiopaedia).
 - o β -hCG: Thường ở trong giới hạn bình thường theo tuổi thai.
 - o Mô học: có sự phì đại gai nhau với mạch máu dẫn lớn, nhưng không có sự tăng sinh nguyên bào nuôi.
 - o Miễn dịch học: **Dương tính với p57Kip2**
 - o Diễn tiến: Không cần phải bỏ thai, tuy nhiên cần tư vấn kỹ lưỡng bệnh nhân về các nguy cơ trên.

Ngoài ra, có thể **làm karyotype để phân biệt thai trứng toàn phần và bán phần, độ chính xác 100%**.

Miễn dịch – gen

Gen **p57Kip2** đặc trưng di truyền theo mẹ, do đó, thai trứng toàn phần sẽ âm tính, còn thai trứng bán phần sẽ dương tính.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Tiêu chuẩn vàng là **giải phẫu bệnh mô nhau**.

Phân loại nguy cơ thai trứng

Vì nguy cơ diễn tiến thành GTN, nên molar pregnancy được phân thành nguy cơ cao diễn tiến thành GTN để điều trị dự phòng. Tuy nhiên, hiện tại chưa có một bảng phân loại thống nhất. Khi phân loại thai trứng nguy cơ cao, **khả năng diễn tiến tới GTN tăng hơn gấp đôi, lên 30-50%**.

Thai trứng nguy cơ cao trong thai trứng toàn phần

Trong William, bệnh nhân có các yếu tố sau được phân thành nhóm high-risk for GTN development: (1) thai trứng toàn phần, và có các yếu tố sau (2) > 40 tuổi, (3) Tiền căn thai trứng, (4) β -hCG titer quá cao trước khi nạo hút.

Theo Uptodate 2021 (*dựa vào bảng gốc của Bagshawe 1976, Berkowitz 1995, Goldstein 1981*), thai trứng nguy cơ cao bao gồm có **≥ 1 trong 5 yếu tố sau**:

- (1) Tử cung to hơn tuổi thai,
- (2) β -hCG > 100 000 mIU/mL (đặc biệt > 170,000 mIU/mL),
- (3) Nang hoàng tuyến > 6 cm,
- (4) > 40 tuổi (nguy cơ từ 30-60%),
- (5) Tiền căn: GTD, cường giáp, thuyên tắc do nguyên bào nuôi, tiền sản giật,...

Risk scoring system for the prediction of GTN in women with molar pregnancy*

Prognostic factor	Score			
	0	1	2	3
U/S diagnosis	Partial	Complete	Recurrent	
Uterine size for GA (months)	not more than 1	> 1	> 2	> 3
hCG level (mIU/mL)	< 50,000	> 50,000 to < 100,000	> 100,000 to < 1,000,000	> 1,000,000
Diameter of theca lutein cysts (cm)	-	< 6	< 6 to < 10	> 10
Patient age (years)	-	< 20	≥ 40	> 50
Medical complications**	-	≥ 1	-	-

*From [Berkowitz 1987](#)

Low risk is defined as a score of < 4; high risk is defined as a score ≥ 4

U/S: ultrasound; GA: gestational age, hCG: β -human chorionic gonadotrophin.

** hyperemesis, hyperthyroidism, pre-eclampsia, trophoblastic embolisation, disseminated intravascular coagulation.

(Phác đồ Từ Dũ có)

Thời điểm chẩn đoán vào tam cá nguyệt một hay hai không ảnh hưởng đến nguy cơ này.

Tuy nhiên, khi khởi động điều trị dự phòng sớm, sẽ tăng nguy cơ thai trứng kháng thuốc, làm chậm trễ điều trị GTN, và tác dụng phụ nhiều hơn nên điều trị dự phòng không được khuyến cáo

thường quy ở châu Âu và Hoa Kỳ (*William 3rd*). Việc lựa chọn hóa trị hỗ trợ cần cá thể hóa. Với những bệnh nhân mà điều kiện không cho phép theo dõi (bệnh nhân có thể tự ý bỏ theo dõi), như nhà xa, điều kiện kinh tế khó khăn, có thể nên lựa chọn hóa trị dự phòng nếu có nguy cơ cao. Những bệnh nhân có ý thức tốt, theo dõi dễ dàng, theo dõi β -hCG có vẻ là lựa chọn tốt hơn cho bệnh nhân.

Theo RCOG, ở những thai kì thất bại tự nhiên, nếu không gửi mô nhau đến giải phẫu bệnh, thì cần thiết phải thử Quickstick lại sau 3 tuần để đảm bảo rằng không có bệnh nguyên bào nuôi tồn tại. Những trường hợp thai kì phá thai nội khoa hay ngoại khoa, thì không cần gửi giải phẫu bệnh thường quy khi đã có kết quả siêu âm trước đó nhận diện được các thành phần của thai. (Khuyến cáo là nên gửi, nhưng không thường quy vì tỉ lệ phát hiện thấp, siêu âm mà thấy phôi thai trước đó làm bằng chứng cũng đủ).

Điều trị

Nạo hút thai là lựa chọn đầu tay trong điều trị thai trứng toàn phần, cân nhắc thay đổi nếu thai trứng bán phần kèm thai nhi sống được và kích thích thai làm thay đổi khả năng nạo hút thai. Trong trường hợp đó, cân nhắc sử dụng thuốc.

Ở những bệnh nhân đã đủ con, đặc biệt là nhóm thai trứng nguy cơ cao, có thể lựa chọn cắt tử cung. Cần lưu ý là cắt tử cung không ngăn cản được di căn nếu điều đó đã xảy ra trước khi cắt tử cung. Nhưng, ***cắt tử cung có thể giảm nguy cơ diễn tiến thành GTN tới 10%***.

Không khuyến cáo dùng thuốc phá thai nội khoa (mifepristone, misoprostol) vì theo lý thuyết có nguy cơ gieo rắc nguyên bào nuôi vào tĩnh mạch và thuyên tắc mạch khi sử dụng thuốc cơ tử cung (do cơ tử cung co sẽ đẩy mô vào khoảng mạch máu). Trong thai trứng toàn phần, không hiện diện mạch máu và không có kháng nguyên anti-D nên dự phòng anti-D là không cần thiết, ngược lại thai trứng bán phần là cần thiết trước khi nạo hút. Tuy nhiên, chẩn đoán thai trứng toàn phần có thể chỉ được chẩn đoán sau giải phẫu bệnh, nên sử dụng anti-D thường quy cho bệnh nhân trước khi nạo hút (ở Việt Nam không cần vì tỉ lệ anti-D thấp, ở châu Âu vì Rh(-) cao nên khuyến cáo thường quy).

Chuẩn bị và kĩ thuật hút nạo thai trứng.

Theo phác đồ Từ Dũ 2019

- Trước thủ thuật:

- Xét nghiệm: CBC, ĐMTP, nhóm máu, AST, ALT, Creatinine máu, TSH, ECG, điện giải đồ, glucose máu, X-quang ngực thẳng, TPTNT.
- Chuẩn bị bệnh nhân:
 - Tư vấn cho Bn và người thân: Loại bệnh, phương pháp điều trị.
 - Khám chuyên khoa nếu cần.
 - Truyền máu nếu cần.

- Khám tiền mê.
- Xét nghiệm tiền hóa trị trước 1 ngày vô hóa chất.
- Tiêm Anti-D nếu bệnh nhân có Rh (âm).
- **Hiệu chỉnh biến chứng của thai trứng** (do β -hCG quá cao):
 - **Cường giáp:** β -blockers: atenolol 25-50 mg khởi đầu, titrated tới 200 mg, giữ nhịp tim trong mô < 80 lần/phút. Propranolol IV có thể xài.
 - **Tiền sản giật:** Không khuyến cáo dùng $MgSO_4$ thường quy, nên cân nhắc trên từng bệnh nhân để giảm nguy cơ đột quỵ.
 - Cần nhớ rằng cường giáp hay tiền sản giật đều trở về như bình thường khi điều trị xong thai trứng.
- Trong thủ thuật:
 - Kháng sinh dự phòng: Doxycyclin, Cephalexin, Cefodroxil.
 - Tiền mê/ gây tê: Diazepam và Sufentanil.
 - Nếu CTC đóng: nồng CTC đến số 8-12.
 - Hút thai trứng bằng ống Karman 1 van hay 2 van, hút sạch buồng tử cung
 - Khi hút sạch lòng, lúc di chuyển ống hút sẽ có cảm giác lợn cợn, không trơn láng như trước đó.
 - Sử dụng thuốc co hồi tử cung: truyền tĩnh mạch dung dịch có pha oxytocin.
 - Ngay trước khi kết thúc thủ thuật, sẽ tiêm Oxytocin 5UI x 4 ống, pha vào 500 ml Glucose 5% đang chảy.
 - Lấy bệnh phẩm làm xét nghiệm mô học: mô trứng, mô nhau.
- Sau thủ thuật:
 - Theo dõi sinh hiệu, tổng trạng, co hồi tử cung tốt, ra huyết âm đạo, đau bụng.
 - **Tái khám sau 3 ngày**, nếu thấy tử cung ứ dịch trên siêu âm vì ứ dịch hay thai trứng, nạo lại kiểm tra.
 - Theo dõi diễn tiến của β -hCG: Mỗi tuần cho đến khi âm tính 3 tuần liên tiếp, sau đó mỗi tháng cho đến khi âm tính trong 3 tháng liên tiếp.
 - Tối thiểu 6 tháng đối với nguy cơ thấp, 12 tháng đối với nguy cơ cao (BV Từ Dũ).

Chỉ định và điều kiện hóa trị trong thai trứng.

Hóa trị trong thai trứng là hóa trị dự phòng để giảm diễn tiến thành GTN, nên hóa trị cho thai trứng nguy cơ cao, và cá thể hóa điều trị. Tuy nhiên, tăng nguy cơ kháng thuốc nếu diễn tiến thành GTN sau này. Nên lựa chọn ở những đối tượng nhà xa, không có khả năng theo dõi. Còn những đối tượng tuân thủ tốt, theo dõi dễ dàng, thì cũng không cần hóa dự phòng. Nguy cơ thấp không có giá trị.

Hóa trị dự phòng với **MTX và Actinomycin D** đều giảm có ý nghĩa tỉ lệ diễn tiến thành GTN giữa nhóm nghiên cứu (lần lượt là 14.3% và 13.8%) so với nhóm chứng (lần lượt là 47.4% và 50%).

Phác đồ hóa trị: Xử dụng Methotrexate hoặc Actinomycin D.

Chống chỉ định:

- **WBC** < 3 K/mL, **Neu** < 1500/mL, hoặc **PLT** < 100 K/mL.
- **AST hoặc ALT** > 100 UI/L.
- Dị ứng với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Chống chỉ định riêng của MTX.

Thuốc	Liều	Phác đồ	Theo dõi hiệu quả
Methotrexate	0.4 mg/kg/ngày IV hoặc IM	Tối đa 25 mg/ngày. Dùng 5 ngày liên tục. Có thể lặp lại chu kì sau 14 ngày.	
	1 mg/kg/ngày Hoặc 50 mg/m ² /ngày	Ngày 1, 3, 5, 7. Bổ sung vào ngày 2, 4, 6, 8: Folinic acid 0.1 mg/kg IM, hoặc uống 15 mg/ngày Lặp lại chu kì sau 14 ngày.	
Actinomycin D	12 mcg/kg, hoặc 0.5 mg/ngày	5 ngày liên tục IV.	Thay thế cho MTX ở người có men gan cao.

Thời điểm bắt đầu hóa trị bổ sung

- Hầu hết các nghiên cứu đều hóa trị liệu trước khi nạo hút thai trứng, chỉ một vài nghiên cứu như Limpongsanurak 2001 (có giải phẫu bệnh), Kashimura 1986, Koga 1968 là hóa trị liệu ở giữa tuần thứ 1 và thứ 3 sau nạo hút.
- Kết quả so sánh các nghiên cứu cho thấy dường như sử dụng hóa trị liệu trước khi nạo hút chưa tốt hơn sau khi nạo hút, vì có khoảng 10% bệnh nhân chẩn đoán thai trứng trên siêu âm, nhưng giải phẫu bệnh là sảy thai thoái hóa nước (*non-molar hydropic abortions*).

Bên cạnh hóa trị, còn có những cách khác làm giảm nguy cơ diễn tiến thành GTN sau:

- *Nạo hút lần 2, trong vòng 1 tuần sau lần 1 (thực hiện ở Nhật Bản).*
- **Vitamin A:** *cho thấy có thể thúc đẩy nguyên bào nuôi apoptosis. Được thực hiện ở Indonesia, với liều 200,000 IU/ngày, chưa rõ thời gian sử dụng (2/30 ở nhóm dùng vitamin A, 10/30 ở nhóm chứng). Tuy nhiên cần nghiên cứu nhiều hơn.*

Theo dõi lâm sàng khi hóa trị.

Theo dõi các tác dụng bất lợi của hóa trị để có hướng xử trí phù hợp.

Theo dõi hậu thai trứng

Diễn tiến sau nạo hút

Triệu chứng tim mạch hô hấp

- Những bệnh nhân được điều trị trong tam cá nguyệt 1 thường không có triệu chứng.
- Nếu được điều trị trong tam cá nguyệt 2, có 2% bệnh nhân có các triệu chứng tim mạch-hô hấp như khó thở, đau ngực, thở nhanh, nhịp tim nhanh.
- Nếu sau khi hút, bệnh nhân có các triệu chứng gợi ý nguy kịch hô hấp, cần nghi ngờ và điều trị thuyên tắc nguyên bào nuôi.
- X-quang ngực thường thấy thâm nhiễm lan tỏa đối xứng 2 bên, khám nghe rale lan tỏa, dễ nhầm lẫn với di căn phổi. Tuy nhiên, nếu hỗ trợ hô hấp tuần hoàn tốt thì triệu chứng sẽ thoái lui trong hầu hết các trường hợp sau 48 – 72 giờ vì nồng độ hCG giảm.

Nang hoàng tuyến

Nang hoàng tuyến thường thoái triển từ từ sau 2 đến 4 tháng khi hCG giảm. Cần lưu ý, nếu nang hoàng tuyến quá to gây ra triệu chứng thì có thể hút dịch qua thành bụng dưới hướng dẫn của siêu âm để giảm kích thước.

Theo dõi lâm sàng để phát hiện ra xoắn u buồng trứng hay nang hoàng tuyến vỡ để xử lý cấp cứu kịp thời.

Theo dõi diễn tiến của hCG

❖ Vì sao phải theo dõi?

- *hCG* là biểu hiện của sự xuất hiện nguyên bào nuôi trong cơ thể. Nếu β -*hCG* giảm tốt về âm tính, có thể đảm bảo diễn tiến bệnh tốt cho bệnh nhân.
- Nhằm phát hiện ra sự phát triển của u nguyên bào nuôi thai kì GTN.
- *hCG* tồn tại hay tăng sau khi nạo hút chủ yếu do nguyên bào nuôi đã xâm lấn tử cung nên không thể lấy hết được khi nạo hút, ngoài ra, một phần nhỏ do nguyên bào nuôi đã di căn chỗ khác.
- *Được làm lại sớm nhất vào lúc 48h sau khi hút nạo.*

❖ Diễn tiến bình thường của hCG

- Loại hCG tốt nhất để theo dõi: ***hyperglycosylated forms of hCG (FIGO 2018).***
- Định lượng β -*hCG* hoặc *hCG* hằng tuần cho đến khi âm tính 3 tuần liên tiếp.
 - o Mốc 3 tuần âm tính liên tiếp vì lúc này nguy cơ mắc GTN giảm < 1% ở thai trứng toàn phần, và thấp hơn nữa ở thai trứng bán phần.

- Sau đó, định lượng β -hCG mỗi tháng cho đến khi âm tính 3 tháng liên tiếp (thai trứng toàn phần), hoặc 1 tháng âm tính (thai trứng bán phần) sau đó không cần theo dõi nữa (Uptodate 2021).
- FIGO 2018 khuyến cáo: (1) Với thai trứng bán phần, thì chỉ cần thêm 1 xét nghiệm hCG sau 1 tháng hCG về bình thường, (2) Với thai trứng toàn phần, xét nghiệm hCG mỗi tháng trong vòng 6 tháng sau khi hCG về bình thường.
- Với dữ liệu từ nghiên cứu của Charing Cross Hospital England (Uptodate) thì nguy cơ diễn tiến thành GTN sau khi hCG đã âm tính là 0.35% và 0.03% lần lượt với thai trứng toàn phần và bán phần.
- hCG giảm > 10% giữa mỗi lần định lượng sau 4 lần xét nghiệm trong 3 tuần liên tiếp. Cụ thể là: N1, N7, N14, N21.
 - TBL: Giảm ít nhất 1 cơ số mũ Logarit cơ số 10. Ví dụ ban đầu là $\log 10^5=5$, thì sau 1 tuần phải còn $\log 10^4=4$.
- Tốc độ giảm hCG cũng đóng vai trò dự đoán khả năng hết bệnh so với khả năng diễn tiến thành GTN của thai trứng: (Uptodate 2021)
 - Nếu hCG về bình thường trong vòng 56 ngày thì nguy cơ diễn tiến thành GTN khoảng 1:1159 so với 1:308 ở nhóm về bình thường sau 56 ngày. (thai trứng toàn phần).
 - Đối với thai trứng bán phần, xu hướng trên cũng quan sát được với tỉ lệ lần lượt là 1:4002 và 1:2792.

❖ Diễn tiến nghi ngờ GTN của hCG

Khi hCG diễn tiến bình nguyên hay tăng đều cần trọng vì có thể bệnh nhân đã mắc GTN.

- hCG tăng: Tăng > 10% qua 3 giá trị trong ít nhất 2 tuần (ví dụ N1, 7, 14).
- hCG bình nguyên: ≥ 4 giá trị chênh lệch trong khoảng $\pm 10\%$ trong ít nhất 3 tuần (ví dụ N1, 7, 14, 21).
 - hCG ở ngưỡng thấp (<200 mUI/mL): Trường hợp hiếm gặp là GTN thể im lặng, định nghĩa là hCG ở ngưỡng thấp ≥ 3 tháng sau hút thai trứng nhưng không có bất kì hình ảnh hay lâm sàng của GTN. Có thể không cần điều trị, nhưng cần theo dõi chặt chẽ vì khoảng 6-10% diễn tiến thành GTN hoạt động. Cần được tư vấn và tránh thai tốt, và có thể lựa chọn điều trị.

Tư vấn ngừa thai hậu thai trứng

COCs và bao cao su được lựa chọn, trong đó bao cao su là an toàn nhất không liên quan đến diễn tiến bệnh, nhưng hiệu quả tránh thai thấp. COCs không can thiệp với β -hCG, cũng đã có

bằng chứng chứng minh không tăng nguy cơ PSTT, hiệu quả tránh thai cao. **LNG-IUD hiệu quả cao, có thể sử dụng, nhưng phiền toái lớn nhất là liên quan đến xuất huyết âm đạo bất thường.**

POPs và COCs theo Uptodate thì xài ngay từ đầu được.

U NGUYÊN BÀO NUÔI – GESTATIONAL TROPHOBLASTIC NEOPLASIA

Tăng sinh nguyên bào nuôi thai kì là nhóm bệnh lí chỉ sự xâm lấn (*aggressive invasion*) nội mạc và cơ tử cung bởi nguyên bào nuôi, bao gồm thai trứng xâm lấn, ung thư nguyên bào nuôi, u nguyên bào nuôi tại vị trí nhau bám, u nguyên bào nuôi dạng biểu mô (epithelioid trophoblastic tumor). Tuy nhiên, ít khi GTN chẩn đoán bằng mô học, mà thường được chẩn đoán bằng β -hCG và điều trị lâm sàng.

Thai trứng xâm lấn (*invasive moles*): Nguyên bào nuôi và gai nhau xâm nhập vào cơ tử cung, thỉnh thoảng ở vùng chậu, cạnh cơ tử cung và thành âm đạo. Thường chỉ xâm lấn tại chỗ, ít có xu hướng di căn.

Ung thư nguyên bào nuôi thai kì (*gestational choriocarcinoma*): Ban đầu, nguyên bào nuôi xâm lấn cơ tử cung, sau đó di căn theo đường máu – bạch huyết. Thường không có cấu trúc gai nhau, gây ra các triệu chứng xuất huyết, hoại tử, xâm lấn mạch máu. **Tỉ lệ xuất hiện ở thai kì không phải thai trứng khoảng 1:30000, 2/3 là ở thai kì đủ tháng, 1/3 là ở sảy thai hay phá thai.** Ở những nhóm này, xuất huyết âm đạo bất thường là triệu chứng thường gặp nhất, nên nếu nó kéo dài > 6 tuần thì cần xét nghiệm β -hCG để loại trừ có thai trở lại hay GTN.

PSTT (*Placental-site trophoblastic tumor*) có thể xảy ra sau bất cứ dạng thai kì nào, nhưng thường nhất là sau một thai kì đủ tháng. Biểu hiện lâm sàng là tình trạng xuất huyết tử cung bất thường kéo dài hàng tháng đến vài năm, và chỉ được chẩn đoán sau có kết quả sinh thiết nội mạc tử cung. PSTT có xu hướng thâm nhiễm chủ yếu trong tử cung, chỉ lan tràn vào giai đoạn trễ và có nồng độ β -hCG thấp. **PSTT không nhạy với hóa trị**

U nguyên bào nuôi dạng biểu mô (*epithelioid trophoblastic tumor*): Các tăng sinh thành nốt. Hiếm gặp.

Tiêu chuẩn chẩn đoán tăng sinh nguyên bào nuôi hậu thai trứng

Theo FIGO 2018, tiêu chuẩn chẩn đoán GTN hậu thai trứng

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">(1) β-hCG tồn tại bình nguyên qua 4 lần định lượng mỗi tuần liên tiếp trong 3 tuần: Ví dụ Ngày 1, 7, 14, 21.(2) β-hCG tăng dần trong 3 lần định lượng mỗi tuần liên tiếp, trong 2 tuần: Ví dụ Ngày 1, 7, và 14.(3) Chẩn đoán giải phẫu bệnh là ung thư nguyên bào nuôi. |
|---|

Chẩn đoán GTN hầu như dựa vào lâm sàng và sự thay đổi của nồng độ hCG, không nhất thiết phải có giải phẫu bệnh.

Đánh giá di căn là cần thiết với: khám vùng chậu, X-quang ngực, siêu âm bụng chậu, hoặc CT-scan ngực – bụng – chậu.

- X-quang ngực tuy không phát hiện được những vi nốt di căn, nhưng nếu vi nốt thì không ảnh hưởng tới tiến trình bệnh. Nếu thấy được trên X-quang ngực phải CT-scan/MRI ngực ngay.
- Bất thường ở thần kinh trung ương thường chỉ có khi có triệu chứng như đau đầu,...
- Di căn thường gặp nhất theo thứ tự giảm dần: **Phổi (80%), âm đạo (30%), vùng chậu (20%), gan (10%), não (10%).**

Đánh giá nguy cơ của GTN

Đánh giá nguy cơ của GTN là cao hay thấp nhằm định hướng tiên lượng, theo dõi và điều trị. GTN nguy cơ cao có nhiều khả năng kháng hóa trị liệu 1 thuốc, nên cần phải hóa trị kết hợp ngay từ đầu.

Phân tầng nguy cơ theo WHO, nguy cơ thấp là ≤ 6 điểm, chiếm khoảng 95% bệnh nhân; nguy cơ cao là ≥ 7 điểm. Ngoài ra, FIGO 2018 còn định nghĩa nguy cơ rất cao là nhóm có ≥ 13 điểm, hay nhóm có di căn não, gan nhưng không đáp ứng hóa trị với lựa chọn thuốc hàng một.

Phân tầng nguy cơ theo NIH gồm 2 nhóm:

(1) Bệnh nguyên bào nuôi không di căn khi không có bất kì bằng chứng nào của di căn.

(2) Bệnh nguyên bào nuôi di căn:

- Tiên lượng tốt: khi không có bất kì yếu tố nguy cơ nào của tiên lượng xấu.
- **Tiên lượng xấu**: Khi có bất kì 1 yếu tố dưới đây:

- Thời gian từ lúc có thai đến mắc bệnh < 4 tháng.
- β -hCG trước điều trị $< 40\,000$ mIU/mL.
- Thai kì trước không phải thai đủ tháng.
- Chưa từng hóa trị trước đây.
- **Không có di căn não hoặc gan (có thể di căn phổi).**

TABLE 2 WHO scoring system based on prognostic factors.

WHO risk factor scoring with FIGO staging	0	1	2	4
Age	<40	>40	—	—
Antecedent pregnancy	Mole	Abortion	Term	
Interval from index pregnancy, months	<4	4–6	7–12	>12
Pretreatment hCG mIU/mL	$<10^3$	$>10^3$ – 10^4	$>10^4$ – 10^5	$>10^5$
Largest tumor size including uterus, cm	—	3–4	≥ 5	—
Site of metastases including uterus	Lung	Spleen, kidney	Gastrointestinal tract	Brain, liver
Number of metastases identified	—	1–4	5–8	>8
Previous failed chemotherapy	—	—	Single drug	Two or more drugs

To stage and allot a risk factor score, a patient's diagnosis is allocated to a Stage as represented by a Roman numeral I, II, III, or IV. This is then separated by a colon from the sum of all the actual risk factor scores expressed in Arabic numerals e.g. Stage II:4, Stage IV:9. This Stage and score will be allotted for each patient.

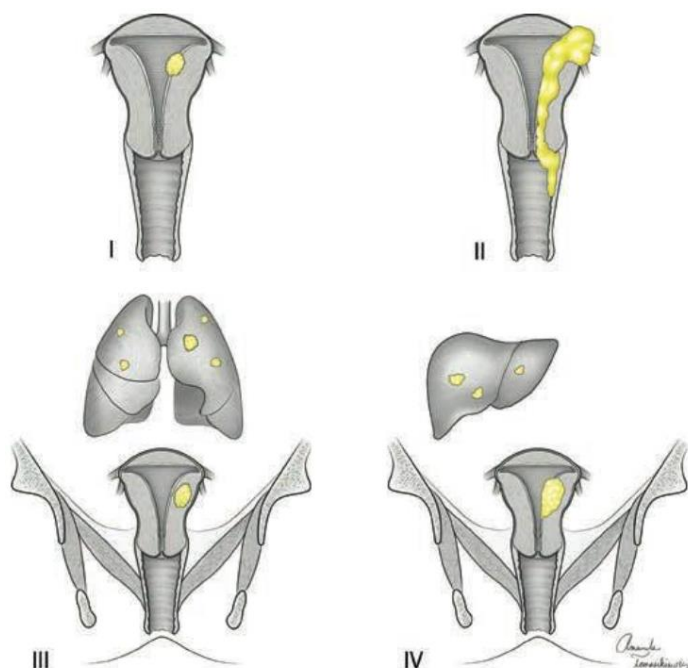


FIGURE 37-10 International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging of gestational trophoblastic neoplasia.

TABLE 3 EMA-CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) chemotherapy.

Regimens	
Regimen 1	
Day 1	
Etoposide	100 mg/m ² intravenous infusion over 30 min
Actinomycin-D	0.5 mg intravenous bolus
Methotrexate	100 mg/m ² intravenous bolus 200 mg/m ² intravenous infusion over 12 h
Day 2	
Etoposide	100 mg/m ² intravenous infusion over 30 min
Actinomycin-D	0.5 mg intravenous bolus
Folinic acid rescue	15 mg intramuscularly or orally every 12 h for four doses (starting 24 h after beginning the methotrexate infusion)
Regimen 2	
Day 8	
Vincristine	1 mg/m ² intravenous bolus (maximum 2 mg)
Cyclophosphamide	600 mg/m ² intravenous infusion over 30 min
The two regimens alternate each week	

Điều trị

U nguyên bào nuôi nguy cơ thấp

Ưu tiên điều trị với đơn hóa trị: MTX hoặc actinomycin D. Theo FIGO 2018, đối với những người u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp với điểm 5-6, có thể xem xét hóa trị đa thuốc.

Chỗ này là ≥ 40 tuổi.

FIGO 2000 phân giai đoạn dựa vào vị trí của u. Gồm 4 giai đoạn:

- GD I: Chỉ ở thân tử cung
- GD II: Lan tới phần phụ hay âm đạo, nhưng vẫn ở bộ phận sinh dục.
- GD III: Lan tới phổi, có thể có ở bộ phận sinh dục hay không.
- GD IV: Di căn vị trí khác, có ở phổi hay không.

Phối hợp giữa FIGO và WHO thì giai đoạn của FIGO đứng trước, số điểm WHO đứng sau. Ví dụ như giai đoạn I:9.

Box 3 First-line single agent chemotherapy regimens for low-risk gestational trophoblastic neoplasia.

- MTX-FA 8-day regimen (50 mg MTX intramuscularly on days 1,3,5,7 with folinic acid 15 mg orally 24 hours after MTX on days 2,4,6,8); repeat every 2 weeks.
- MTX 0.4 mg/kg (max. 25 mg) intravenously or intramuscularly for 5 days every 2 weeks.
- Actinomycin D pulse 1.25 mg/m² intravenously every 2 weeks.
- Actinomycin D 0.5 mg intravenously for 5 days every 2 weeks
- Others: MTX 30–50 mg/m² intramuscularly weekly, MTX 300 mg/m² infusion every 2 weeks

Abbreviations: MTX-FA, methotrexate–folinic acid.

Box 4 Salvage therapies.

- EP-EMA (etoposide, cisplatin, etoposide, methotrexate and actinomycin-D)
- TP/TE (paclitaxel, cisplatin/paclitaxel, etoposide)
- MBE (methotrexate, bleomycin, etoposide)
- VIP or ICE (etoposide, ifosfamide, and cisplatin or carboplatin)
- BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin)
- FA (5-fluorouracil, actinomycin-D)
- FAEV (floxuridine, actinomycin-D, etoposide, vincristine)
- High-dose chemotherapy with autologous bone marrow or stem cell transplant
- Immunotherapy with pembrolizumab

Sau khi β -hCG trở lại bình thường, hóa trị thêm 2-3 chu kì để giảm nguy cơ tái phát. Tỷ lệ khỏi bệnh chung xấp xỉ 100%.

U nguyên bào nuôi nguy cơ cao

Diễn tiến điều trị thành công cũng lên đến 95%.

Các phác đồ điều trị xem bảng bên.

Điều trị theo TBL

Dựa trên phân loại NIH.

- GTN chưa di căn: Hóa trị liệu đơn thuần, kèm hoặc không kèm cắt tử cung, hiệu quả tránh tái phát tới 100%.
- GTN di căn, tiên lượng tốt: Có thể khởi đầu bằng đờn hóa trị, kèm cắt tử cung, tái phát <5%.
- GTN di căn, tiên lượng xấu: Cần đa hóa trị với MAC hoặc EMA/CO, tỉ lệ sống còn lên đến 84%. PT cắt tử cung có vẻ không liên quan đến tiên lượng.