THAI TRỨNG

# Phân loại bệnh lý nguyên bào nuôi

**Bệnh nguyên bào nuôi thai kỳ:**

* **Thai trứng**: thai + tăng sinh nguyên bào nuôi bất thường
* **Tân sinh nguyên bào nuôi**
  + **Thai trứng xâm lấn**: nguyên bào nuôi tăng sinh xâm lấn tại chỗ 🡪 xâm nhập vào thành cơ tử cung 🡪 vỡ và xuất huyết nghiêm trọng
  + **U nguyên bào nuôi tại vị trí nhau bám**: sự hiện diện khối u của các tổ chức nguyên bào nuôi tại vị trí nhau bám trước đây.
    - Sách sản tập 2 ghi: Có nhiều tế bào trung gian xâm lấn cơ tử cung, u tiết ra ít hCG và hPL, ít đáp ứng với hóa trị
  + **Ung thư nguyên bào nuôi**: TÂN LẬP ÁC TÍNH từ mô nhau.
    - Nó có thể có xuất phát điểm là thai trứng, hoặc là một thai thường (sinh sống hay ngưng phát triển), hoặc nguồn gốc ko liên quan đến thai kỳ, mà có bản chất là một u tế bào dòng sinh dục của buồng trứng.
    - Có khuynh hướng xâm nhập mạch máu và cho di căn nhanh. Vị trí thường gặp: phổi (80%), âm đạo (30%), vùng chậu (20%), gan (10%), não (10%)

# Chẩn đoán thai trứng

## Lâm sàng

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | **Chẩn đoán** | **Nguy cơ cao** |
| TCCN | | Nghén nặng, (25%), xuất huyết tử cung bất thường (90-95%, do mô trứng làm tách màng rụng và làm vỡ mạch máu) | 1. Tuổi >40 |
| Khám | Tổng quát | Cường giáp, tiền sản giật (hậu quả của hCG cao) | 1. TSG, cường giáp Thiếu máu, DIC, thuyên tắc nguyên bào nuôi. Tiền căn GTN |
| Sản | Tử cung to so với tuổi thai (50%, do chứa máu và mô trứng), nang hoàng tuyến | 1. Tử cung > tuổi thai 2. Có nang hoàng tuyến ≥ 6cm |
| CLS | |  | 1. bHCG ≥ 100.000 mUI/ml |

* Triệu chứng gợi ý di căn:
  + thần kinh: nhức đầu-nôn vọt, yếu liệt-mất cảm giác, chóng mặt-nhìn mờ
  + hô hấp (ho, ho ra máu, khó thở, đau ngực)
  + nốt di căn âm đạo (màu đỏ/tím hay ko đổi màu so với niêm mạc âm đạo vì tổn thương nằm sâu dưới niêm mạc; vị trí thường gặp dưới lỗ tiểu, nhưng có thể ở bất kỳ nơi nào trên thành âm đạo; dễ gây xuất huyết nhiều nên ko được sinh thiết

## CLS

* Siêu âm: là khảo sát đầu tay, cho phép nhận diện thai trứng do hình ảnh điển hình của nó trên siêu âm (do có sự thoái hóa nước của các gai nhau)
  + Thai trứng toàn phần: hình ảnh tổ ong
  + Thai trứng bán phần: hình ảnh ko đặc trưng, với những khoảng echo trống trong mô nhau và tăng đường kính túi thai (sách sản tập 2)
    - Thai lưu với nhau thoái hóa có thể có hình ảnh giống thai trứng bán phần
* hCG: là phương tiện theo dõi.
* Giải phẫu bệnh: xác nhận chẩn đoán
  + 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 GPB là cần thiết

# Thai trứng toàn phần hay bán phần

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Đặc điểm** | **Toàn phần** | **Bán phần** |
| Karyotype | 46,XX hoặc 46,XY | 69,XXX hoặc 69,XXY |
| Mô học | Ko có phôi thai  Phù gai nhau lan tỏa, tăng sinh nguyên bào nuôi lan tỏa  P57Kip2 immunostaining (-) | Có phôi thai  Phù gai nhau khu trú, tăng sinh nguyên bào nuôi khu trú; còn gai nhau và mô đệm bình thường  P57Kip2 immunostaining (-) |
| Lâm sàng | Rầm rộ, điển hình | Ko điển hình, có khi giống như một thai ngưng tiến triển |
| Nguy cơ diễn tiến thành GTN | Cao | Thấp |

***Lưu ý:***

* Trong thai trứng, vật chất di truyền đến từ 2 tinh trùng khác nhau, trong trường hợp trứng bị xâm nhập bởi 1 tinh trùng, thì tinh trùng sẽ nhân đôi.
  + Thai trứng toàn phần: trứng thụ tinh là một trứng ko nhân.
  + Thai trứng bán phần: trứng thụ tinh là một trứng có nhân.
* 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.
  + Nếu bệnh nhân muốn giữ thai, và ko 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

# Phân loại nguy cơ/thai trứng

**Theo Goldstein, thai trứng là nguy cơ cao khi có 1/5 tiêu chuẩn:**

* 1. Tuổi > 40
  2. Tử cung > tuổi thai
  3. Có nang hoàng tuyến ≥ 6cm
  4. bHCG ≥ 100.000 mUI/ml
  5. Các yếu tố khác: TSG, cường giáp, tiền căn GTN, DIC, thuyên tắc nguyên bào nuôi; thiếu máu

# Điều trị thai trứng

## Hướng điều trị

* Nạo hút: vừa điều trị, vừa làm giải phẫu bệnh khẳng định chẩn đoán. Đa số cứ cho nạo hút hết đi
* Cắt tử cung nguyên khối: BN lớn tuổi, đủ con, ko còn muốn có thêm con nữa, có thể cân nhắc sử dụng. Cắt tử cung ko ngăn được di căn, nên vẫn phải theo dõi hCG như thường

## Nạo hút: chuẩn bị, kỹ thuật, biến chứng

Chuẩn bị

1. Giải thích BN
2. Nhịn ăn uống trước hút nạo 12h
3. Xét nghiệm
   * Chẩn đoán: siêu âm, b-hCG
   * Thường qui
     + CTM, nhóm máu, Rh
     + Đường huyết, ion đồ
     + TPTNT, XQ phổi
     + CN gan, thận
   * Nếu có biểu hiện gợi ý: làm TSH, FT3, FT4

🡪 Điều chỉnh các rối loạn nếu có: tiền sản giật, cường giáp, truyền máu nếu Hct < 20%, rối loạn nước điện giải

1. Dự phòng
   * Sử dụng kháng sinh: Doxycyclin 100mg 1 viên x 2 lần/ngày (5 ngày) hoặc Cephalexin 500mg 1 viên x 3 lần/ngày (5 ngày)
   * Dùng globulin kháng Rh nếu BN có Rh (-)

Kỹ thuật

* Nằm tư thế sản phụ khoa
* Lập đường truyền TM
* Vô cảm: nên gây mê vì nguy cơ mất máu và các biến chứng khác
* Sát trùng, trải săng, đặt van, bộc lộ cổ tử cung
* Nong cổ TC đến số 10 – 12 (khi nong có thể thấy máu chảy từ lòng TC ra, nên tiếp tục nong tới số cần thiết)
* Cho ống hút vào qua khỏi kênh tử cung (ko nên cho tới đáy TC) và hút, áp lực 50-60 cmHg. Nên dùng ống lớn (thường 12) để hút nhanh. Nếu tử cung >14 tuần nên có người phụ xoa đáy tử cung để giảm nguy cơ thủng và giúp TC gò tốt
* Truyền oxytocin sau khi hút bớt trứng
* Nạo nhẹ nhàng để lấy hết mô còn sót lại (có thể siêu âm để đảm bảo nạo hút sạch)
* Lấy bệnh phẩm làm xét nghiệm mô học

Biến chứng

|  |  |
| --- | --- |
| Lúc đưa vào | * Thủng tử cung: do tử cung mềm, thai trứng xâm lấn, do kỹ thuật hút nạo |
| Đang hút | * Xuất huyết: dự phòng bằng cách cô gắng hút nạo nhanh bằng ống lớn, thuốc co tử cung * Choáng: do mất máu, đau |
| Hút xong | * Nhiễm trùng * Sót trứng: nghi ngờ khi sau hút, còn ra huyết kéo dài, tử cung còn to, siêu âm có khối echo hỗn hợp trong lòng 🡪 xử trí bằng cách hút lại |

## Theo dõi

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.

* Lâm sàng
  + Diễn tiến bình thường sau hút nạo
    - TCCN: Hết ra huyết sau 1-2w. Kinh nguyệt trở lại khi có rụng trứng
    - Khám:

Tử cung thu hồi về bình thường sau 1-2 tuần

Nang hoàng tuyến về bình thường sau 2-4 tháng

* + Mỗi lần tái khám: hỏi xuất huyết âm đạo; tìm dấu hiệu di căn (nhân di căn ở âm đạo; nhức đầu; đau ngực, ho ra máu…)
* Cận lâm sàng
  + b-hCG:
    - Thời gian bán hủy # 36 giờ, nên logarithm thập phân của nồng độ β-hCG giảm đi một bậc mỗi tuần 🡪 thời gian hCG về bình thường tùy vào nồng độ ban đầu (thường 60-70 ngày).
    - Lịch theo dõi: mỗi 1-2 tuần cho tới khi âm 3 lần liên tiếp (< 5mIU/ml) 🡪 mỗi tháng.
    - Thời gian theo dõi: 6 tháng với nguy cơ thấp; 12 tháng với nguy cơ cao
  + Xét nghiệm khác: XQ phổi, siêu âm bụng/chậu, CT/MRI khi nghi ngờ
* Ngừa thai: bắt buộc. Ko để xuất hiện những triệu chứng lâm sàng, những thông tin về hCG và hình ảnh học của thai kỳ mới làm nhiễu việc theo dõi thai trứng. COCs là ưu tiên 🡪 bao cao su
  + COCs: hiệu quả cao. Hiện nay, các bằng chứng phủ nhận liên quan của COCs đối với sự diễn biến của β-hCG. COCs cũng ko làm tăng tỉ lệ u nguyên bào nuôi tại vị trí nhau bám
  + Condom: ko 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 ko cao.
  + PP khác
    - Triệt sản: theo sách thực hành sản phụ khoa: nếu BN lớn tuổi, đã đủ con, chắc chắn ko muốn sinh con nữa.
    - IUD: theo TBL: hiệu quả rất cao. Tuy nhiên, các tác dụng phụ của IUD lại là những thông tin gây nhiễu. Quan trọng nhất là rong huyết.

***Chú ý:***

* Đối với nhóm hậu thai trứng nguy cơ cao, hoá dự phòng với MTX làm giảm 1 cách có ý nghĩa nguy cơ xảy ra bệnh nguyên bào nuôi hậu thai trứng, từ 47.4% xuống còn 14.3%. Tuy nhiên, bệnh nhân đã được dùng hoá dự phòng nhưng vẫn bị nguyên bào nuôi hậu thai trứng thì nguy cơ kháng thuốc nhiều hơn
* Do nguy cơ xảy ra kháng thuốc nên: đối với bệnh nhân tuân thủ theo dõi thì nên theo dõi đơn thuần β-hCGcó hơn là hoá dự phòng thường qui

# Chẩn đoán tân sinh nguyên bào nuôi

Theo FIGO 2000, chẩn đoán khi có 1 trong:

* βhCG có dạng bình nguyên (tăng <10%) trong 4 lần thử liên tiếp trong 3 tuần theo dõi (ngày 1, 7, 14 và 21)
* βhCG tăng trên 10% trong 3 lần thử liên tiếp trong 2 tuần theo dõi (ngày 1, 7 và 14)
* βhCG vẫn còn dương tính sau 6 tháng hút nạo thai trứng
* Có kết quả giải phẫu bệnh là Choriocarcinoma

# Phân loại giai đoạn, nguy cơ/tân sinh nguyên bào nuôi

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 (phần phụ, âm đạo, dây chằng rộng)
* Giai đoạn III: bệnh lý đã cho di căn phổi
* Giai đoạn IV: bệnh lý đã cho di căn nơi khác
* Trong sách sản tập 2 ghi thêm: tất cả các gđ trên, chia ra gđ A nếu ko có YTNC; B nếu có 1 YTNC; C nếu có 2 YTNC (YTNC gồm: hCG nước tiểu >= 100.000 hoặc hCG huyết thanh >= 40.000; thời gian tiềm ẩn hơn 6 tháng sau thai kỳ trước)

Phân loại nguy cơ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ: theo FIGO và WHO 2006

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Yếu tố** | | **0** | **1** | **2** | **4** |
| Lâm sàng: TTT: tuổi, thai, tháng | Tuổi | <40 | >=40 |  |  |
| Thai | Thai trứng | Bỏ thai | Đủ tháng |  |
| Số tháng cách lần có thai trước đó | <4 | 4-6 | 7-12 | >12 |
| CLS: BTM: bHCG, Tumor, Metatasis (vị trí, số lượng | bHCG trước điều trị (mUI/ml) | <103 | >=103 | >104 | >105 |
| Kích thước u lớn nhất (kể cả tử cung) |  | 3-4 cm | >=5cm |  |
| Vị trí di căn (kể cả TC) | Phổi | Lách, thận | Dạ dày-ruột | Não, gan |
| Số điểm di căn |  | 1-4 | 5-8 | >8 |
| Điều trị | Hóa trị thất bại trước đó |  |  | Đơn | Đa |

* <=6 điểm: nguy cơ thấp
* >=7 điểm: nguy cơ cao

# Điều trị tân sinh nguyên bào nuôi

## Lựa chọn phương pháp điều trị

* GTN ko di căn: đơn hóa trị (tỉ lệ khỏi bệnh lên đến 100%), +- cắt tử cung. 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
  + U nguyên bào nuôi nơi nhau bám: cắt tử cung ở tất cả BN; do bướu này kháng với hóa trị
* GTN 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%)
* GTN 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 ko giúp cải thiện tiên lượng (TBL). Sách ghi: có thể cân nhắc kết hợp đa hóa trị với phẫu thuật, xạ trị (với di căn não, gan, khối di căn to và sâu trong tiểu khung)

***Chú ý:***

* Sách ghi nếu là GĐ IV thì đa hóa trị luôn, khỏi coi nguy cơ
* Phẫu thuật: trong phác đồ
  + Chỉ định cắt tử cung
    - BN lớn tuổi, đủ con, ko muốn thêm con
    - Xuất huyết nhiều: vỡ nhân chorio, cầm máu khó khăn trong phẫu thuật bóc nhân chorio ở TC.
    - Ko đáp ứng hóa trị.
  + Phẫu thuật bảo tồn: Bóc hay xén cơ TC vùng ung thư nguyên bào nuôi gây DỌA VỠ; dùng cho BN < 40 tuổi, mong có thêm con, đáp ứng với hóa trị.

## Hóa trị: điều kiện, liều lượng, biến chứng, theo dõi sau hóa trị

Điều kiện hóa trị: MÁU, GAN

* Ko sử dụng hóa trị khi
  + Quá mẫn với MTX
  + BC < 3000/mm3, BC đa nhân trung tính <1500/mm3
  + Tiểu cầu < 100.000/mm3.
  + Men gan: SGOT, SGPT > 100UI/L.
* 4 “KO” để được điều trị hóa trị (thầy Tuấn): FAMO: fever, anemia, malnutrition, organ failure

Liều lượng

* Đơn hóa trị: lặp lại mỗi 2 tuần.
  + Methotrexate + folinic acid (MTX-FA): đây là phác đồ chuẩn, ít tác dụng phụ (ưu tiên do MTX dùng đường tiêm, tương đối rẻ, có chất đối kháng). Trong quá trình điều trị nếu βhCG tăng, hay bình nguyên hay giảm chậm, hoặc xuất hiện nhân di căn 🡪 Đa hóa trị. Mỗi đợt gồm
    - Methotrexate 1 mg/kg cách mỗi ngày với 4 liều
    - Folinic Acid (Leucovorin) 0,1 mg /kg. Leucovorin dùng 24 giờ sau mỗi liều Methotrexate
    - BN suy thận phải giảm liều MTX vì 90% MTX thải qua thận
  + Actinomycin D 1,25 mg/m2 da tiêm tĩnh mạch mỗi ngày trong 5 ngày. Dùng cho những người bệnh có men gan cao, kháng với MTX-FA
* Đa hóa trị
  + Phác đồ EMA-CO: hiệu quả, dễ dung nạp. Gồm: Etoposid, Methotrexate, Actinomycin D, Cyclophospamid, Oncovin (vincritine)
  + Phác đồ MAC: gồm Methotrexate, Actinomycin D, Cyclophospamid
  + Thời gian: dùng cho tới khi b-hCG âm tính 3 lần liên tiếp, khi đó hóa trị thêm 2 đợt nữa để giảm nguy cơ tái phát

Biến chứng

* Tủy xương/huyết học: giảm 3 dòng tế bào máu
  + Giảm bạch cầu: thuốc nâng bạch cầu: Filgrastim
* Gan: tăng men gan
  + Ngưng hóa trị nếu men gan > 100
  + Thuốc bảo vệ tế bào gan: biphenyl dimethyl dicarboxylat

Nhớ từ trên xuống dưới

* Da: rụng tóc, dị ứng da
  + Dị ứng: dùng kháng histamin, corticoid
* Thần kinh: trầm cảm, rối loạn định hướng lực
* Tiêu hóa: viêm niêm mạc miệng, dạ dày, viêm ruột hoại tử

Theo dõi sau hóa trị: giống theo dõi sau nạo hút thai trứng. Thêm theo dõi tác dụng phụ của hóa trị

* Lâm sàng
* CLS: CTM mỗi ngày; CN gan/thận mỗi 2 ngày (vào cái ngày dùng a.folic)(thầy Tuấn)
* Thời gian: sau khi b-hCG âm tính theo dõi thêm 1 năm nữa

# Linh tinh

Trong thai trứng, các nguyên bào nuôi phát triển nhanh nên tổ chức liên kết và mạch máu gai nhau ko phát triển kịp, trở thành các bọc nước.

Yếu tố nguy cơ thai trứng

* Tiền căn GTD, sảy thai, bất thường NST
* Tuổi mẹ > 35 hay < 20
* Suy dinh dưỡng: thiếu đạm, thiếu máu thiếu sắt, thiếu Vitamin A
* Tiếp xúc với các hóa chất độc hại:
  + Thuốc trừ sâu
  + TCDD (chất độc màu da cam, dùng để bảo quản trái cây)
  + PCB (chất độc công nghiệp)
  + Chất tăng trưởng trong chăn nuôi
* Tiền căn nghề nghiệp: buôn bán trái cây, nuôi gia súc, phun thuốc trừ sâu

Cơ chế của các thuốc hóa trị

* Methotrexate là chất kháng chuyển hóa, do kết hợp và ức chế men khử a.folic thành dạng hoạt động là tetrahydrofolic 🡪 tế bào ko tổng hợp được AND. Trong các thuốc trị ung thư thì MTX là chất duy nhất có thuốc giải độc là folinic acid (leucovorin)
* Folinic acid: các tế bào trong cơ thể sử dụng được, nhưng tế bào bướu thì ko thể tập trung cũng như sử dụng chất này 🡪 folinic acid làm giảm độc tính của MTX
* Actinomycin D: gắn vào DNA làm ngăn cản tổng hợp RNA