



BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

National Hospital of Obstetrics and Gynecology

Bệnh u nguyên bào nuôi thai nghén



**Chửa
trứng
hoàn toàn**

15%

**Chửa
trứng bán
phần**

1-3%

Ung thư nguyên bào nuôi

Chửa trứng xâm lấn

U nguyên bào nuôi vị trí rau bám

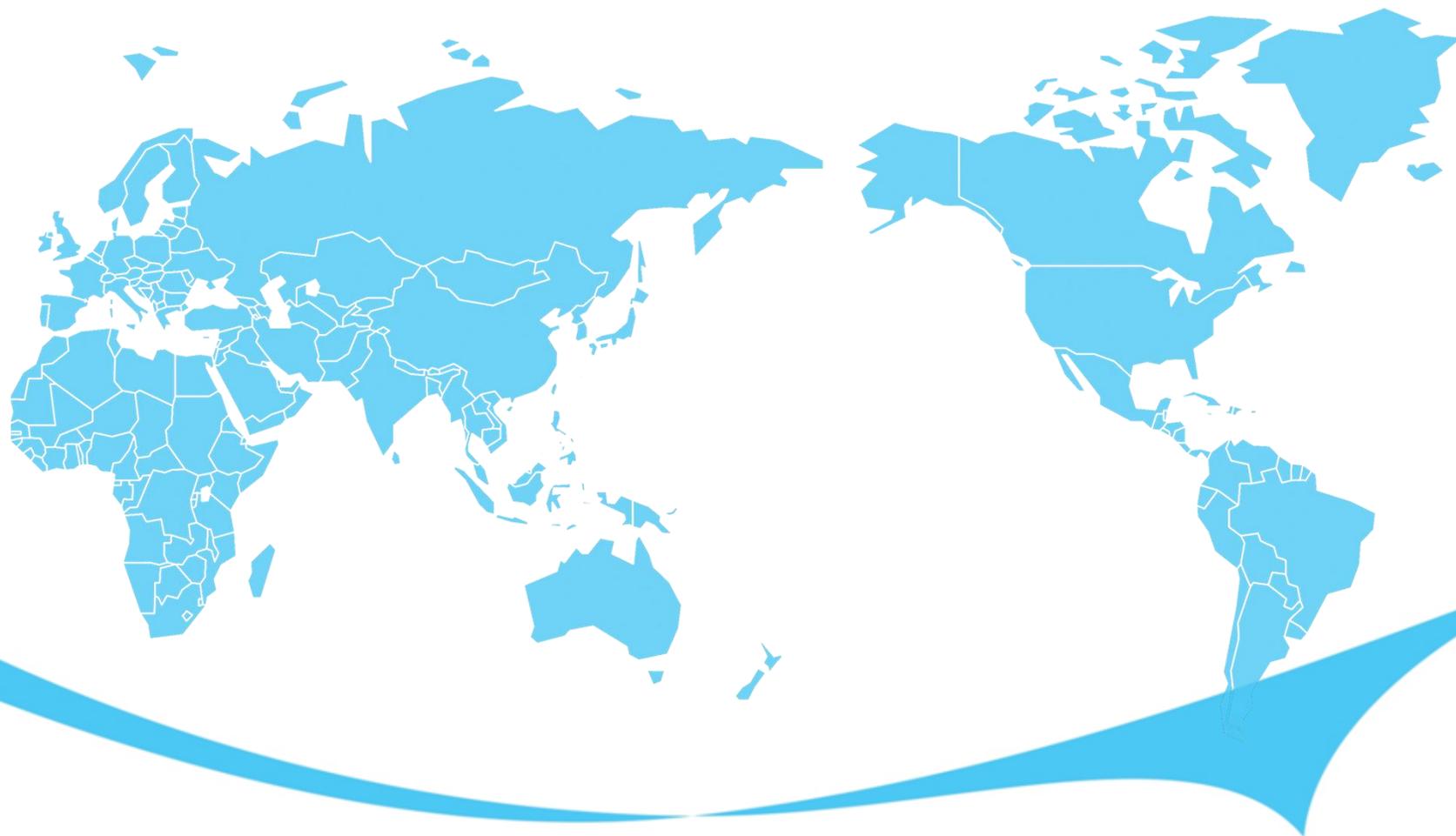
U nguyên bào nuôi dạng biểu mô

0,00005 %

Thai bình thường



Phân bố địa lý của bệnh





Bệnh lý liệu còn hay gặp không

- Tần suất giảm
- Hàn quốc (1960-1990) 4,4-2,3/1000 thai kỳ
- Nhật bản (1960-1990) 4,9-1,9 /1000 thai kỳ
- Hà lan :
- +tăng 0,068 /1000 ca đẻ/năm :1994-2001
- Ổn định 2002-2016



Yếu tố nguy cơ

- Tuổi :
- < 20 tuổi RR = 1,5-2
- >35 RR= 2,5
- >40 RR = 5
- Chủng tộc:
- Tần suất thay đổi tùy chủng tộc ngay cả trong 1 nước
- Châu Á hay gặp hơn châu Âu
- Có ảnh hưởng của điều kiện kinh tế xã hội



Yếu tố nguy cơ

- Không bị ảnh hưởng bởi :
- Thuốc tránh thai đường uống
- Số lần đẻ
- Thuốc lá
- Hóa chất
- Tuổi mẹ
- Nhiễm virus
- Nhóm máu

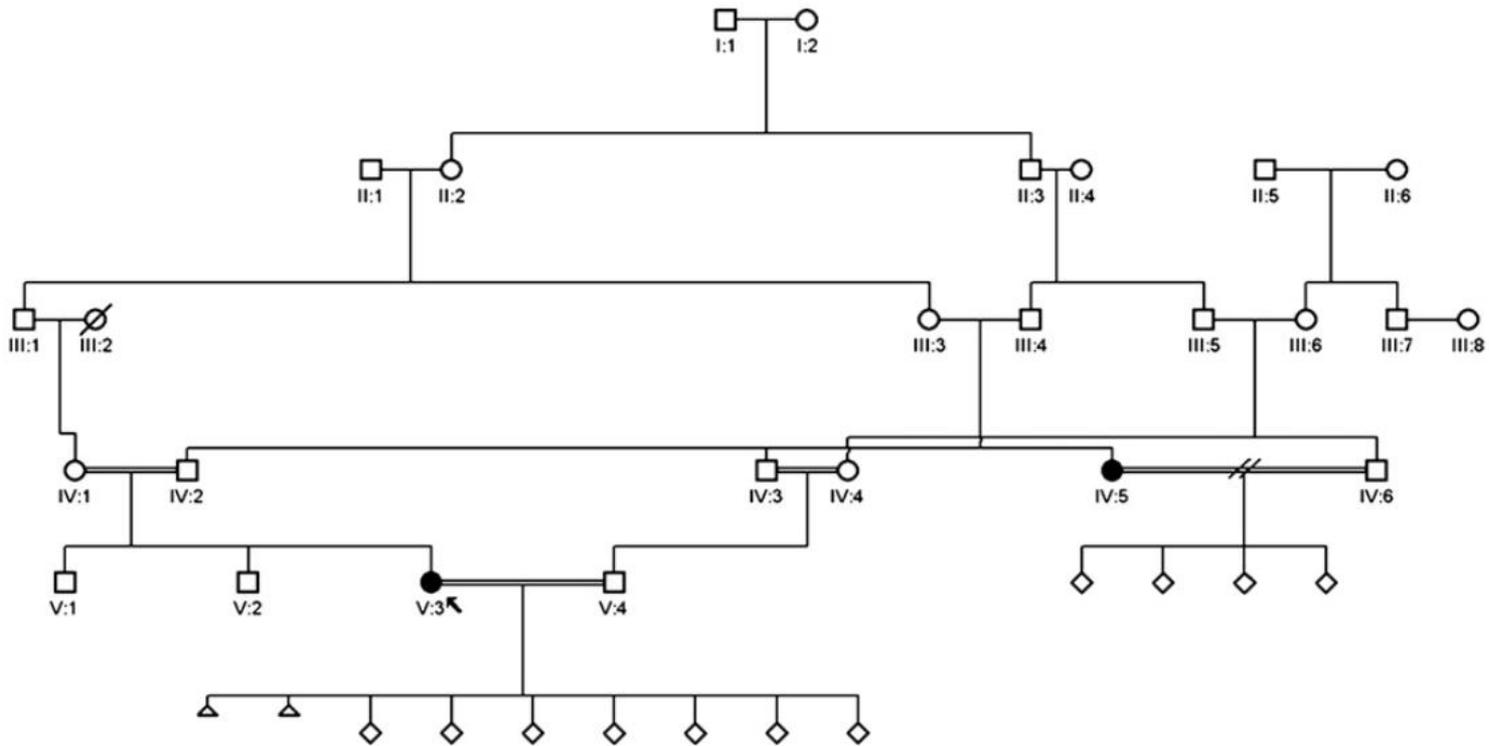


Nguy cơ tái phát

Bệnh lý	Tái phát	Tài liệu tham khảo
1 grossesse molaire	0,6 à 2%	<i>Rice 1989, Garrett 2008</i>
1 môle complète	1%	<i>Eagles 2015</i>
1 mole partielle	<1%	<i>Eagles 2015</i>
2 môles consécutives	15 à 28%	<i>Berkowitz 1998</i>
2 môles complètes	25%	<i>Eagles 2015</i>



Yếu tố gen



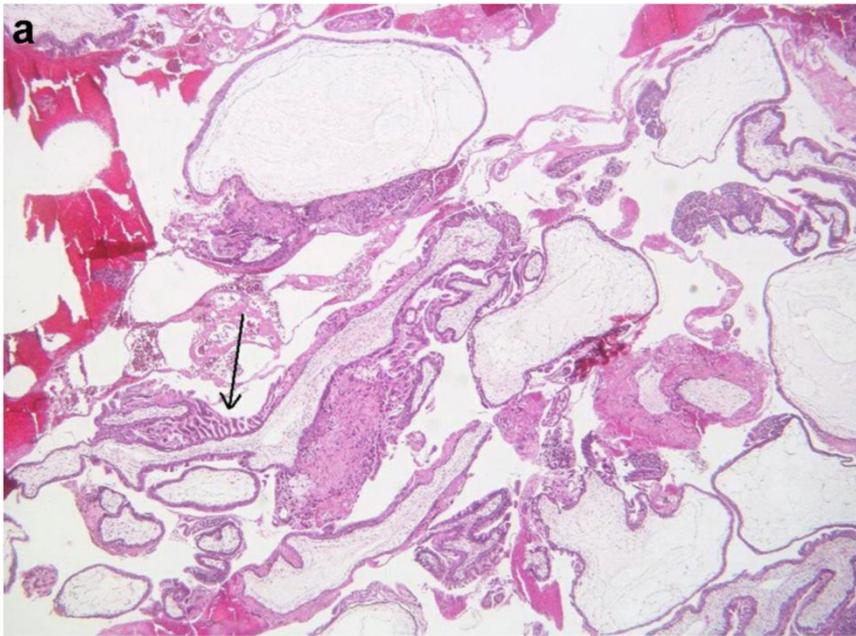


Phân biệt chửa trứng hoàn toàn/bán phần

- Giải phẫu bệnh lý
- Hình ảnh
- Di truyền tế bào



Chửa trứng hoàn toàn

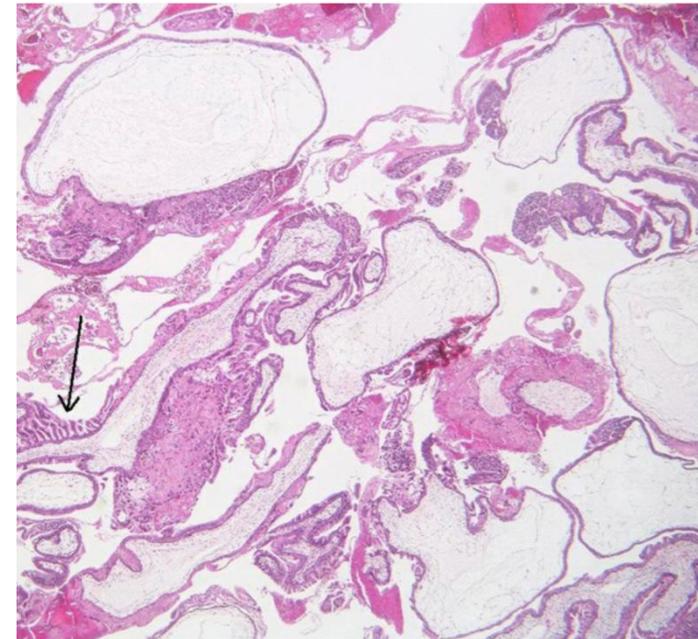




Chửa trứng hoàn toàn

- **Tổ chức học**

- **Không có phôi thai**
- **1 quần thể rau thai duy nhất:**
 - Kích thước lớn
 - Tổ chức đậm phù nề
- **Tăng sinh rau thai**
 - Đa ổ hoặc hình tròn
 - Tế bào nhân không điển hình nghiêm trọng



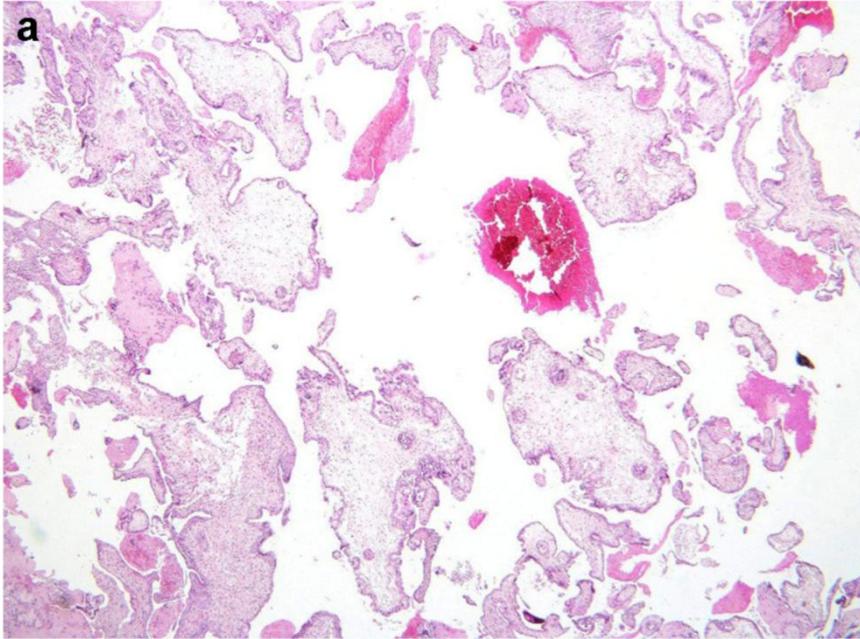


Chửa trứng hoàn toàn





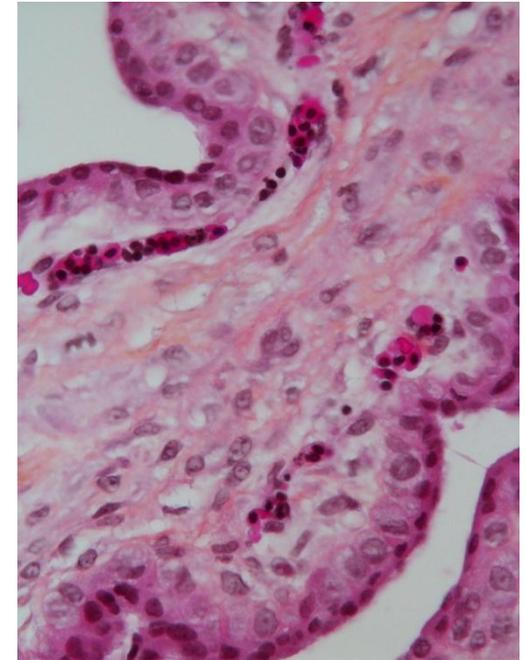
Chửa trứng bán phần





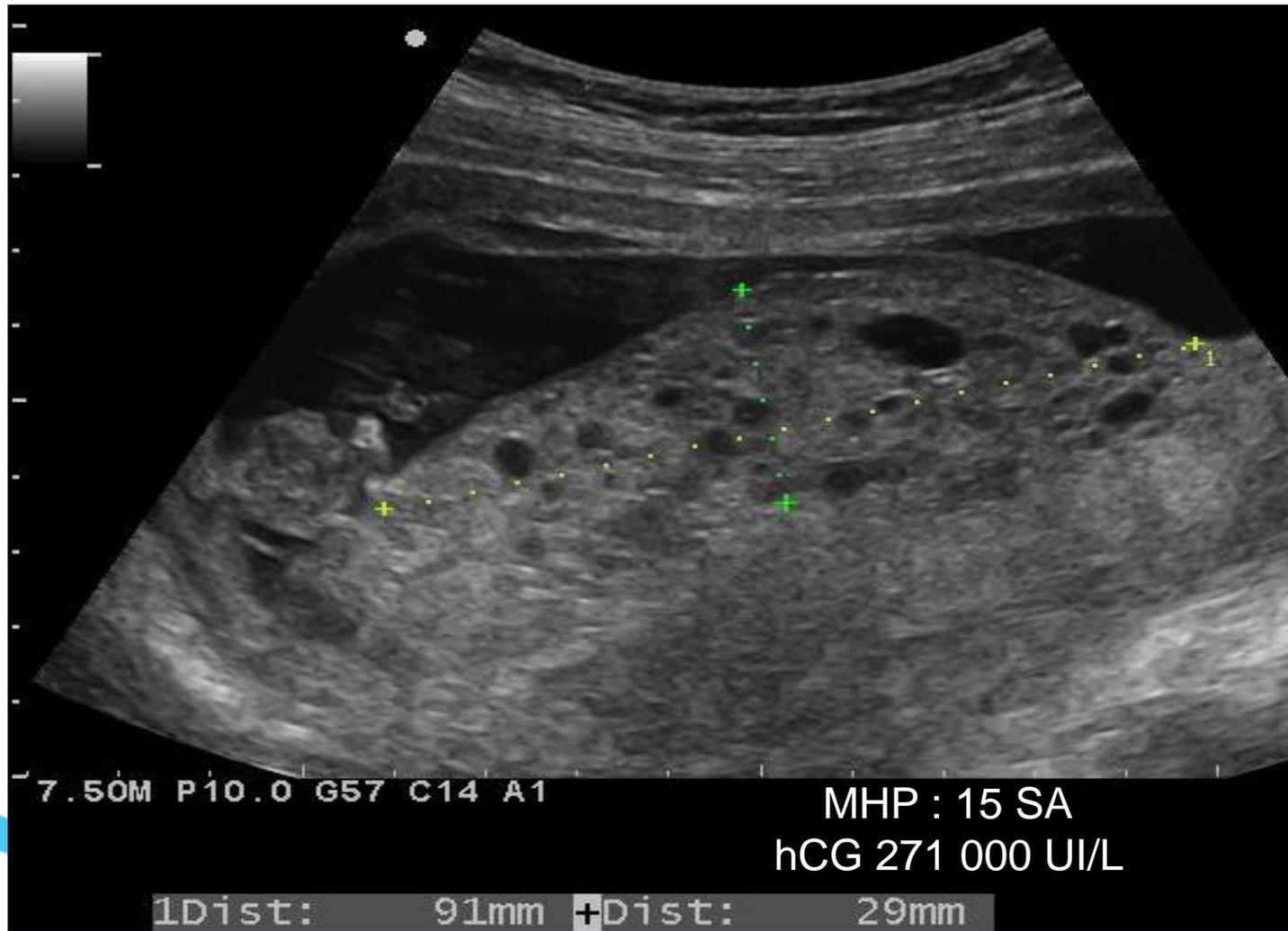
Chửa trứng bán phần

- Tổ chức học :
- Đôi khi có phôi thai dị dạng đã chết
- Hai loại gai rau
- Kích thước lớn
- Kích thước nhỏ
- Có sự tăng sinh của rau thai tại chỗ
- Có mạch máu với hồng cầu có nhân





Chửa trứng bán phần





Tiêu chuẩn vàng?

Year	First author	n	Hydatidiform mole (n (%))	CHM (n (%))	PHM (n (%))	Ultrasound detection of CHM (n/n (%))	Ultrasound detection of PHM (n/n (%))	Overall ultrasound detection rate (%)
1999	Lazarus ⁹	21	21 (100)	21 (100)	—	12/21 (57)	—	—
1995	Soto-Wright ³	69	69 (100)	69 (100)	—	49/69 (71)	—	—
2000	Benson ⁷	24	24 (100)	24 (100)	—	17/24 (71)	—	—
2001	Sebire ⁵	194	155 (80)	64 (41)	91 (59)	37/64 (58)	16/91 (18)	34
2005	Johns ¹⁰	51	44 (86)	11 (25)	33 (75)	10/11 (90)	16/33 (49)	56
2006	Fowler ⁶	1053	859 (82)	253 (29)	606 (71)	200/253 (79)	178/606 (29)	44
Current study		90	61 (68)	20 (33)	41 (67)	19/20 (95)	8/41 (20)	44

CHM, complete hydatidiform mole; PHM, partial hydatidiform mole.

Tiêu chuẩn vàng

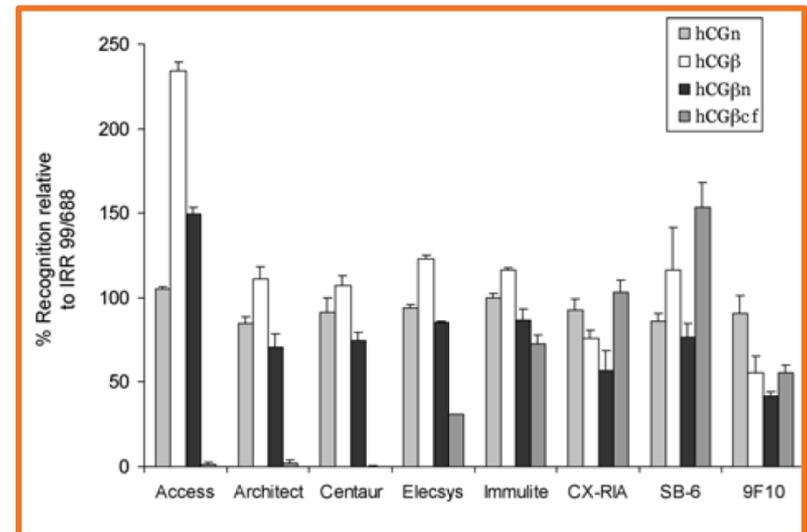
- **hCG > 100 000 UI/L ?**
 - 46% chữa trứng hoàn toàn (Genest 1991)
 - 10% chữa trứng bán phần (Soto-Wright 1995)

Concentrations selon l'âge gestationnel (3ème IRP 75/537) :

Absence de grossesse: inférieur à 7 UI/l

Semaines aménorrhée	taux en UI/l	Semaines grossesse	taux en UI/l
- 3 semaines :	7 à 71	10 semaines :	46 509 à 186 977
- 4 :	10 à 750	12 :	27 832 à 210 612
- 5 :	217 à 7 138	- 14 :	13 950 à 62 530
- 6 :	158 à 31 795	- 15 :	12 039 à 70 971
- 7 :	3 697 à 163 563	- 16 :	9 040 à 56 451
- 8 :	32 065 à 149 571	- 17 :	8 175 à 55 868
- 9 :	63 803 à 151 410	- 18 :	8 099 à 58 176

Norme **grossesse normale** laboratoire Dyomedeia, février 2018



Harvey *et al.* 2010 J Reprod Med



Tiêu chuẩn vàng

- Giải phẫu bệnh lý
- Chẩn đoán phân biệt đôi khi khó khăn với
- Sốt thai không phải chửa trứng
- Rối loạn NST (T13, T18, 45 XO)
- Chửa ngoài dạ con
- Loạn sản trung mô của rau thai
- Khó khăn liên quan tới thai kỳ quá sớm



Điều trị chữa trứng

- Hút trứng dưới siêu âm
- Rhophylac nếu Rh (-)
- Không nút mạch dự phòng
- Siêu âm kiểm tra sau hút
- Giữa ngày thứ 7 và 14
- 25 % sót trứng sau hút
- Hút lần 2 nếu hình ảnh sót >17mm
- Không được hút lần 3



Điều trị chữa trứng

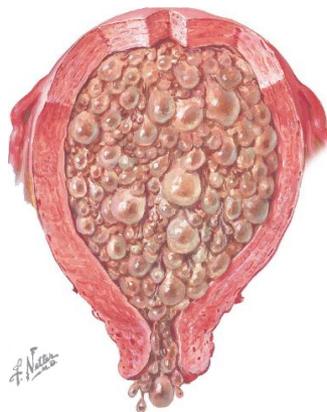
- Cắt tử cung khi nào
- Khi không còn nhu cầu có con
- Theo dõi HCG sau mổ vẫn cần thiết
- Tỷ lệ chuyển sang UNBN thấp hơn hút(20-33% giảm còn 3,5%-10%)



Bệnh nguyên bào nuôi

**Chửa
trúng**

**Chửa
trúng
hoàn toàn**



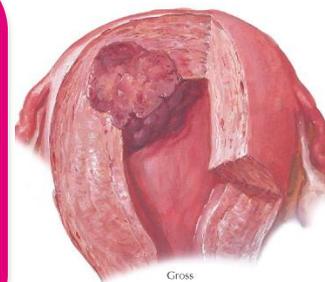
**Chửa
trúng bán
phần**

15%

1-3%

Khối u

Ung thư nguyên bào nuôi
Chửa trúng xâm lấn
UNBN vị trí rau bám
UNBN dạng biểu mô



0,00005 %

Thai bình thường

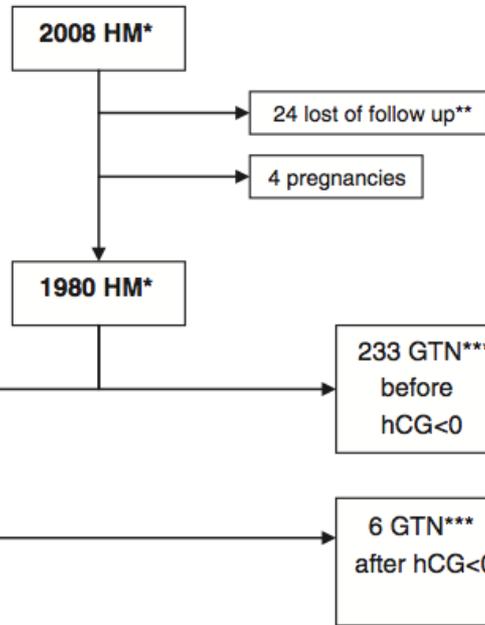


Theo dõi bao lâu sau khi HCG trở về âm tính





Đơn giản hóa theo dõi HCG

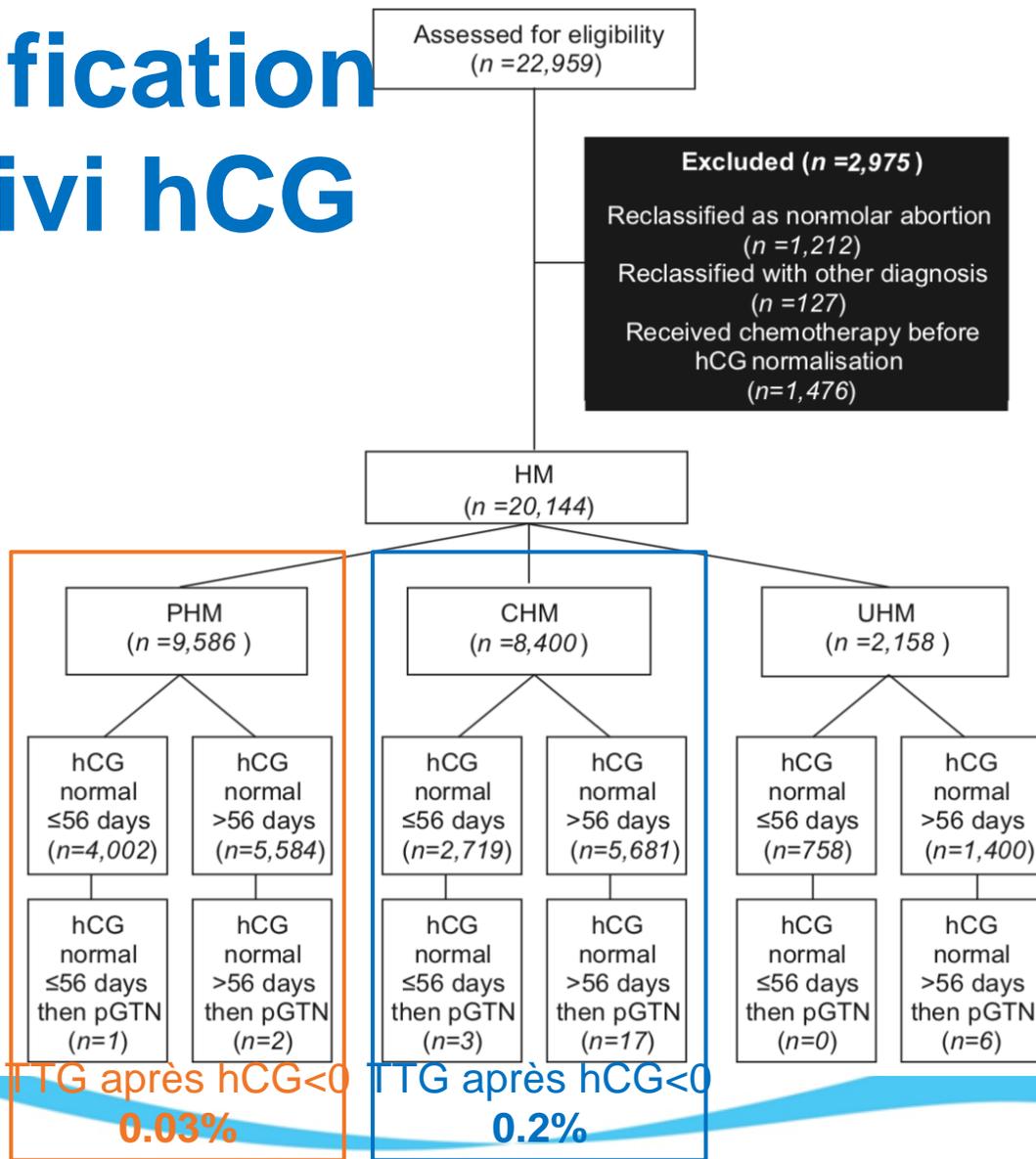


- 4 Chửa trứng hoàn toàn
- 2 Song thai
- 0 Chửa trứng bán phần





Simplification du suivi hCG





Theo dõi sau hút(khuyến cáo hội sản phụ khoa pháp)

- Chửa trứng bán phần
- HCG hàng tuần đến khi âm tính 3 lần sau đó dừng
- Chửa trứng hoàn toàn
- HCG hàng tuần đến khi âm tính sau đó 1 lần/tháng trong 6 tháng sau đó dừng



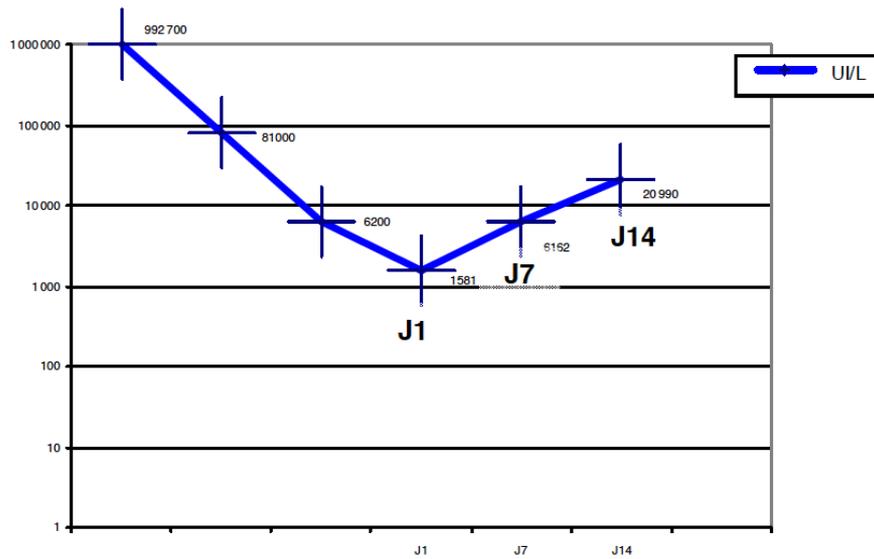
Tránh thai trong khi theo dõi HCG

- Tránh thai hiệu quả :tránh có thai lại
- Không có chống chỉ định thuốc tránh thai kết hợp vì không có nguy cơ trên bệnh u nguyên bào nuôi sau chữa trứng
- Có thể đặt vòng

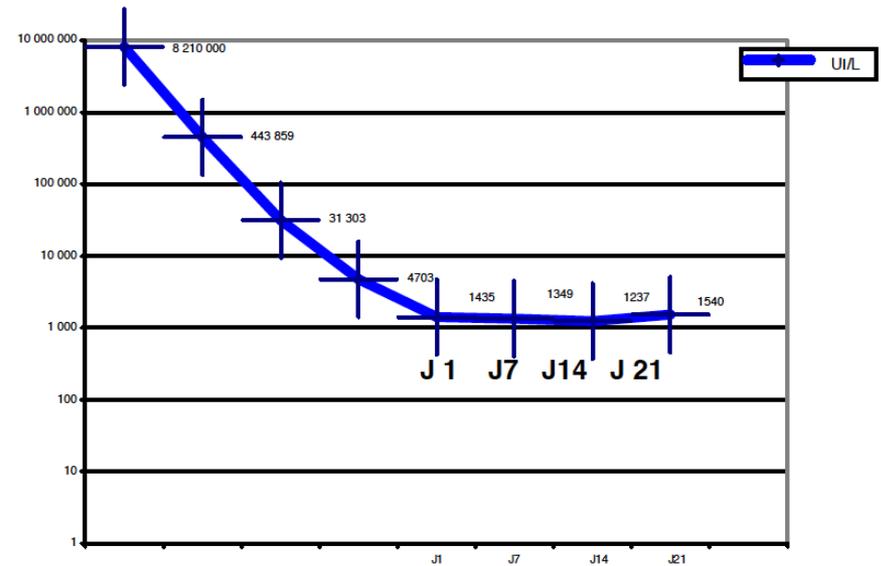


Tiêu chuẩn FIGO : Chẩn đoán UNBN sau chữa trứng

Tăng hCG



HCG không giảm



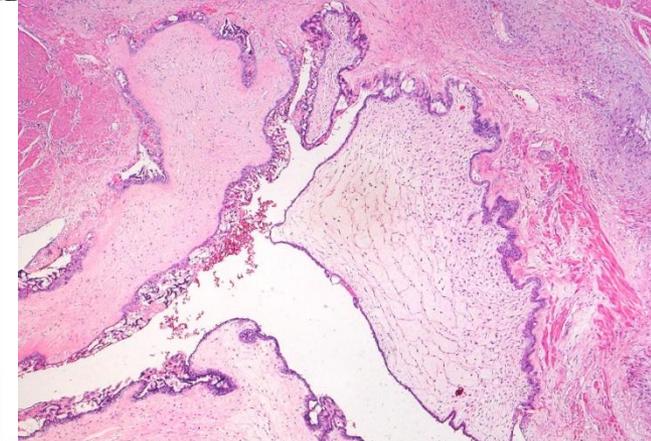
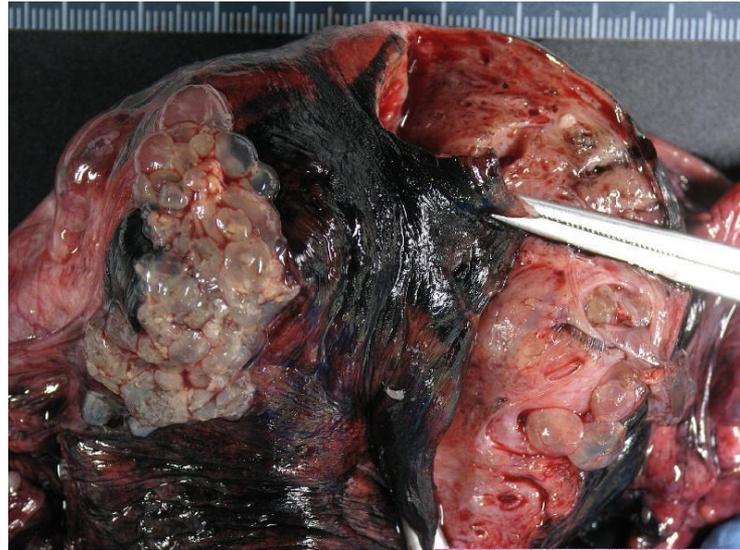
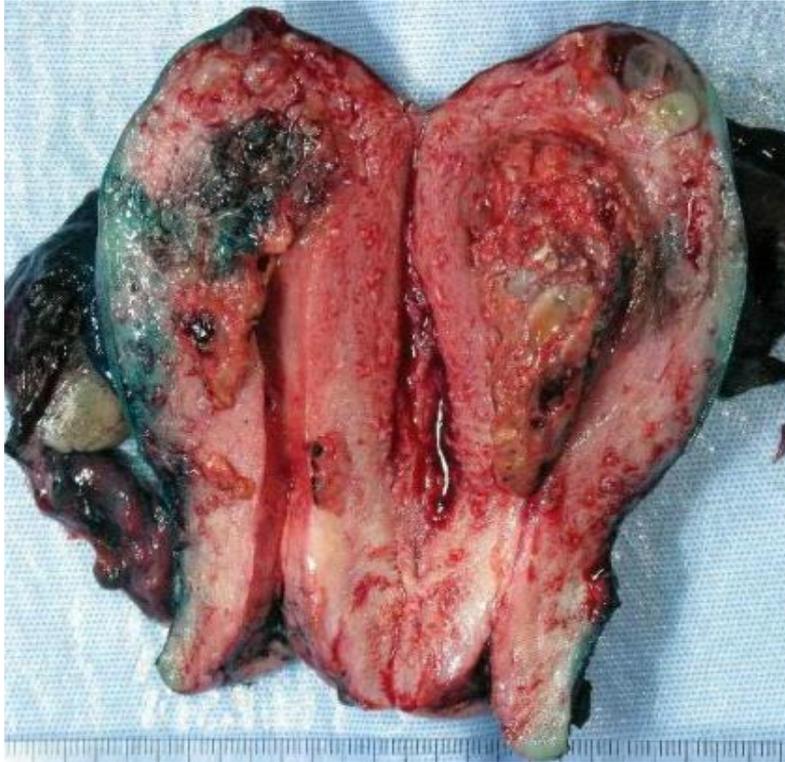


Các loại UNBN

- Chửa trứng xâm lấn(75%)
- Choriocarcinome(25%)
- UNBN tại vị trí rau bám (hiếm)
- UNBN dạng biểu mô(hiếm)



Chửa trứng xâm lấn

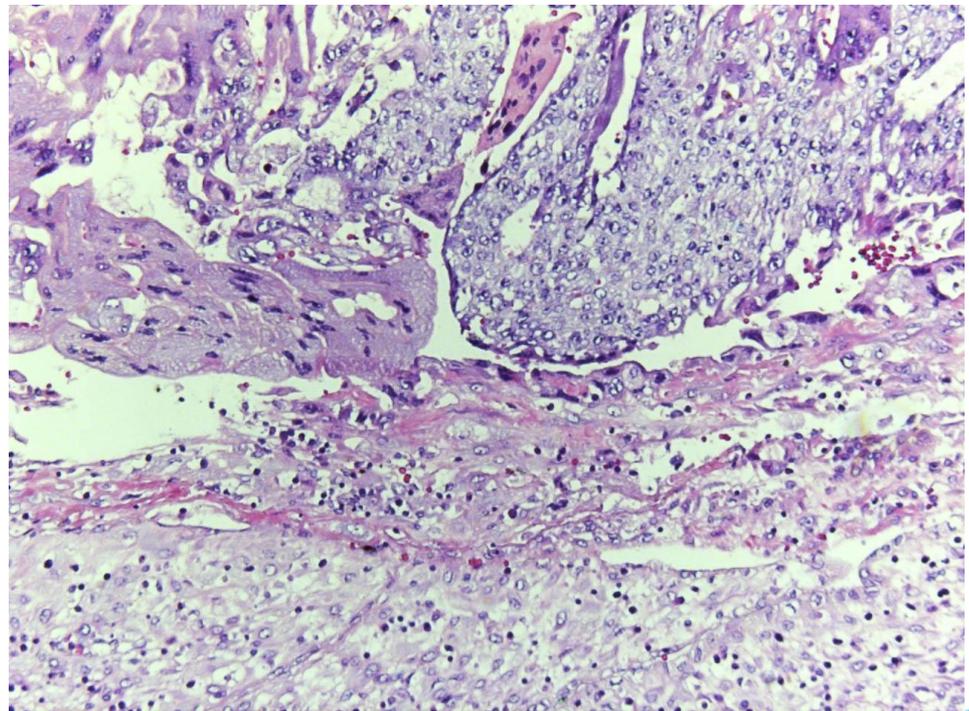


*Courtoisie Dr ALLIAS F,
Service de Pathologie,
Hôpital Lyon Sud*





Ung thư nguyên bào nuôi thai nghén



*Avec la courtoisie du Pr DEVOUASSOUX M,
Service de Pathologie, Hôpital de la Croix Rousse, Lyon*



Tổ chức học không cần thiết trừ

- 2 loại hiếm :
- UNBN tại vị trí rau bám
- 95% những trường hợp dễ thường
- Thâm nhập mạch máu tại chỗ ở tử cung, ít di căn
- HCG thấp : khoảng 100UI/l
- UNBN dạng biểu mô : Hiếm hơn nữa

Ung thư nguyên bào nuôi vị trí rau bám



*Avec la courtoisie du Pr DEVOUASSOUX M,
Service de Pathologie, Hôpital de la Croix Rousse, Lyon*



Xét nghiệm hình ảnh

- Siêu âm tiểu khung và Doppler tiểu khung hoặc chụp MRI tiểu khung
- Chụp cắt lớp lồng ngực hoặc chụp phim phổi nếu nghi ngờ nhân di căn
- Chụp cắt lớp ổ bụng tiểu khung
- MRI não



Giai đoạn theo FIGO

Giai đoạn	Sự phát triển của khối u
I	Bệnh khu trú ở tử cung
II	Bệnh phát triển ra ngoài tử cung nhưng khu trú ở bộ phận sinh dục (phần phụ, âm đạo, dây chằng rộng)
III	Bệnh di căn lên phổi +/- có thể xuất hiện ở bộ phận sinh dục hoặc không
IV	Di căn nơi khác (hạch lympho trong TSI)



Bảng điểm FIGO 2000

Lưu ý: Bảng điểm này không dùng được cho TSI và TTE (Khối u không nhạy cảm với hóa chất và tỉ lệ HCG thấp)

Các yếu tố tiên lượng	0	1	2	4
Tuổi	< 40 ans	> 40 ans		
Dạng bệnh lý	Chửa trứng	Sảy thai	Thai đủ tháng	
Thời gian xuất hiện khối u từ khi kết thúc chửa trứng/sảy thai/thai đủ tháng ¹	< 4	4 - 7	7 - 13	> 13
Nồng độ hCG ² trước khi điều trị ²	< 10 ³	10 ³ - 10 ⁴	10 ⁴ - 10 ⁵	> 10 ⁵
Kích thước khối u to nhất(cm)		3 - 5	> 5	
Vị trí di căn	Phổi	Lách – Thận	Ống tiêu hóa	Não - Gan
Số lượng di căn ³	0	1 - 4	5 - 8	> 8
Thất bại của hóa liệu pháp trước đó			Đơn hóa trị liệu	Đa hóa trị liệu

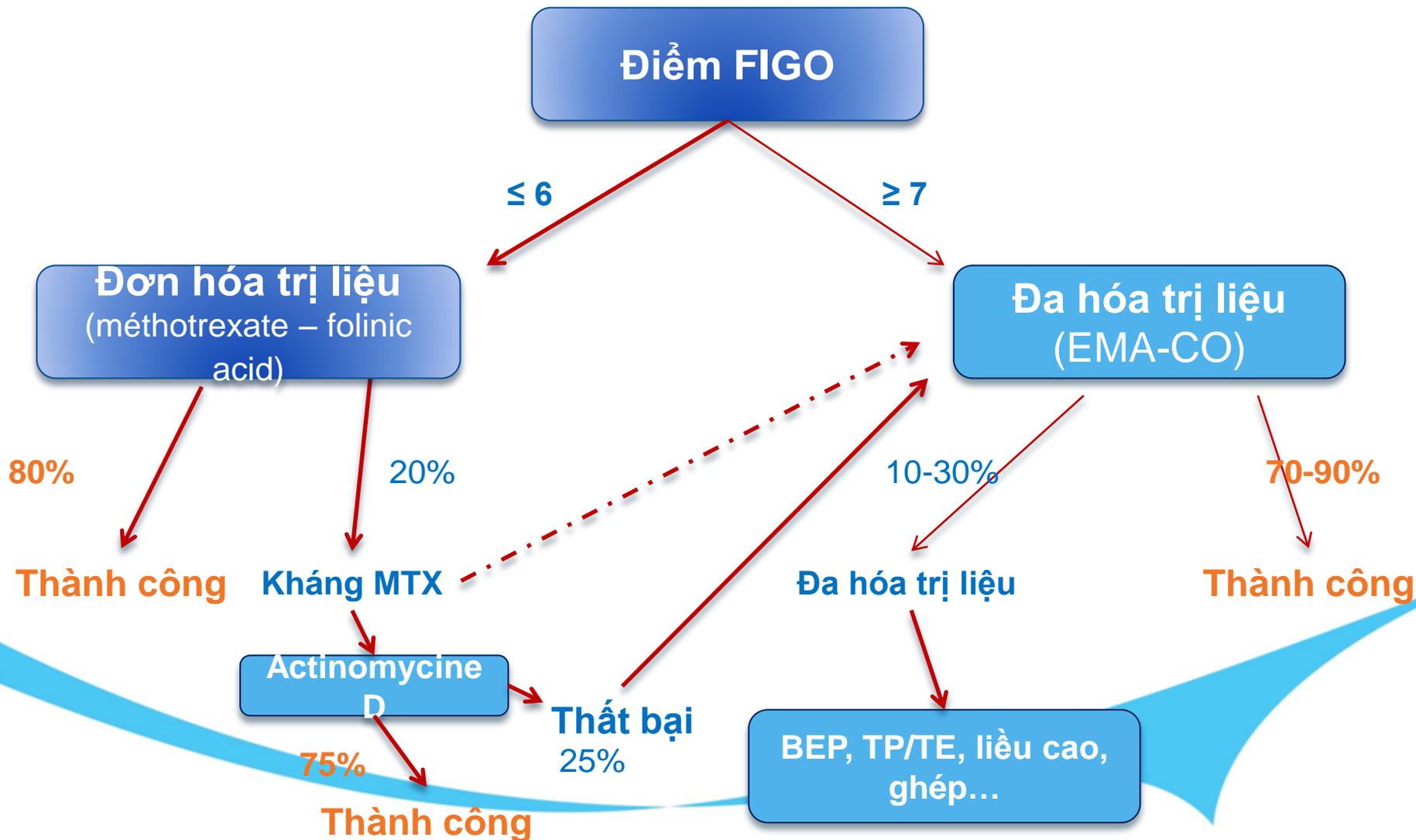
¹ Intervalle entre la date de terminaison de la grossesse précédente et la date de début de traitement de la tumeur trophoblastique

² hCG totale

³ Pour les localisations pulmonaires, seuls celles visible à la radiographie pulmonaire sont dénombrées



Điều trị khối UNBN





UNBN nguy cơ cao

- Tỷ lệ tử vong chung sau 5 năm: **2%**
- Tỷ lệ tử vong của UNBN nguy cơ cao: **12%**
- Tỷ lệ tử vong của UNBN nguy cơ cực cao : **38%**
 - Nguy cơ chết sớm (trong vòng 4 tuần)
 - 75% có nguy cơ chết sớm nếu có số điểm ≥ 13
 - **Điểm FIGO ≥ 13 điều trị trong trung tâm chuyên biệt**



BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG
National Hospital of Obstetrics and Gynecology

Centre de référence



Université Claude Bernard  Lyon 1



Hospices Civils de Lyon



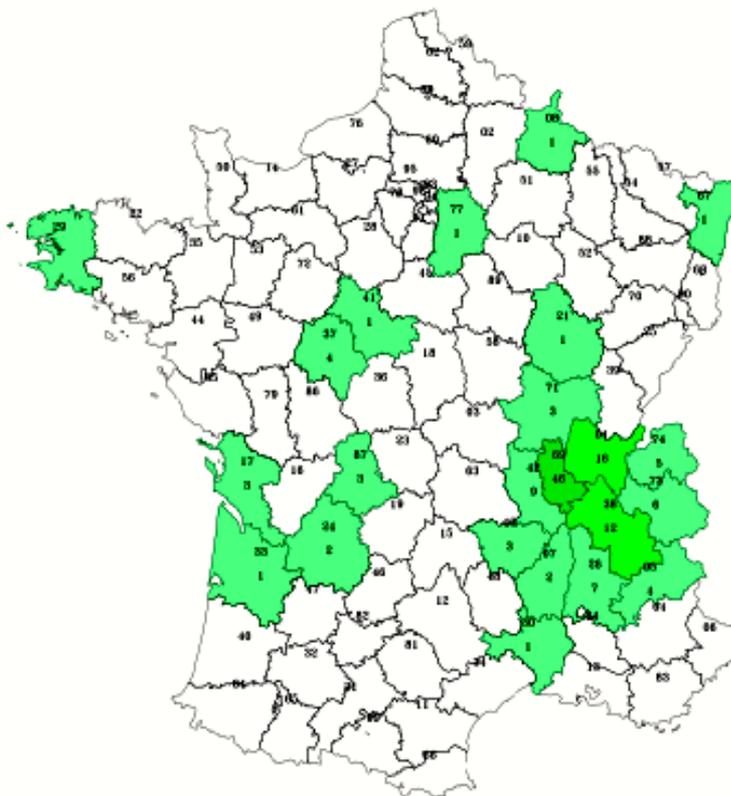
Lịch sử các trung tâm chuyên biệt

- Được sáng lập đầu tiên ở Lyon
- Label INCa đơn vị các khối u hiếm
- Sáng lập mạng lưới các chuyên gia để tham vấn
- Label INCa trung tâm chuyên gia khối u nguyên bào nuôi
- Label INCa trung tâm tham vấn UNBN



Nguồn gốc các bệnh nhân đăng ký ở các trung tâm chuyên biệt

2001



Nb patients

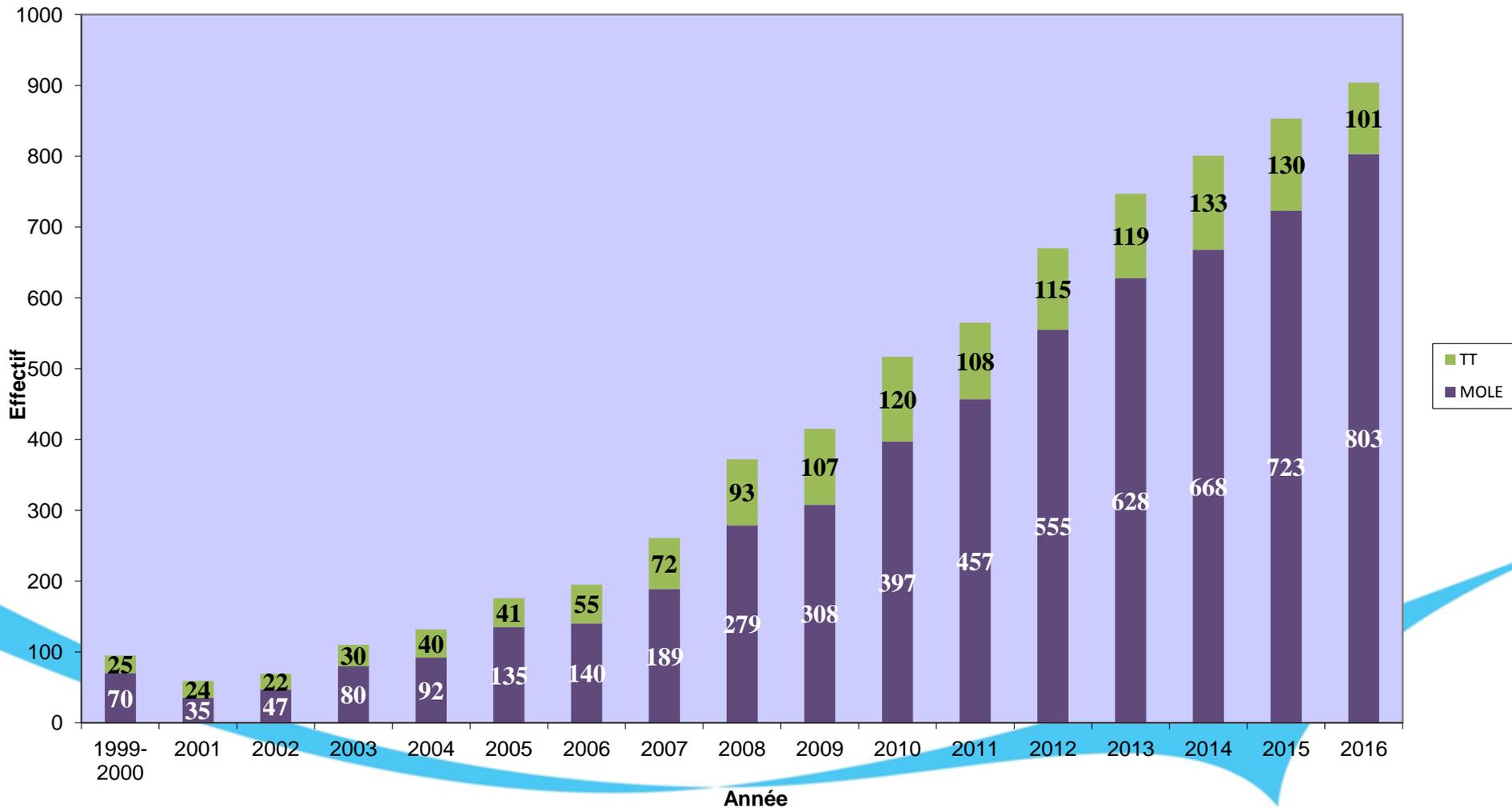


Nb patients



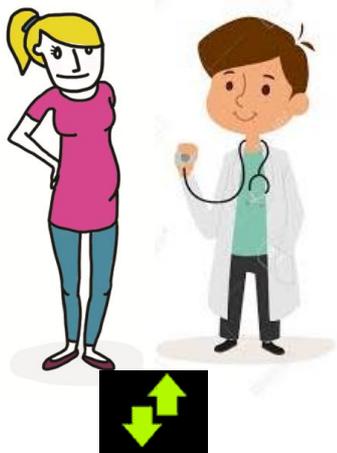


Bệnh nhân đăng ký ở trung tâm





Hoạt động của trung tâm



DÉCLARATION
+/- AVIS

Biểu đồ HCG

Relecture si pas déjà demandée

Envoi formulaires d'enregistrement

Avis dans les 24h

CRMT

Pr P.MARCORELLES

Dr F.PELLUARD

Dr S.PATRIER

Dr L.DEVISME

Dr B.GASSER

Pr M.DEVOUSSOUX
Dr F.ALLIAS

Dr J.AZIZA

Dr AC.RIERA





Giá trị của các trung tâm

- Hạn chế nạo hút vô ích
- Chẩn đoán sai bệnh nguyên bào nuôi
- Hạn chế cắt tử cung vô ích
- Điều trị sớm bệnh UNBN thật sự
- Phác đồ hóa chất điều trị phù hợp
- Giải quyết những ca khó



Giá trị của các trung tâm chuyên biệt

Hóa liệu pháp có thích đáng không ?

Tableau 5

Traitement de première ligne des tumeurs trophoblastiques à bas risque

Méthotrexate	Polychi- miothérapie	Hystérecto- mie isolée	Abstention	Total
118	12	10	4	144
82 %	8,3 %	7 %	2,7 %	100



Thay đổi chất lượng chẩn đoán

- Phù hợp giữa chẩn đoán ban đầu và chẩn đoán của tham vấn :
- MHC :96 %
- MHP :64 %
- Loại trừ chẩn đoán chữa trứng :7%
- Khẳng định lại chẩn đoán chữa trứng hoàn toàn trong 28%



CENTRE DE REFERENCE DES MALADIES TROPHOBLASTIQUES - LYON

Centre Hospitalier Lyon Sud – Bâtiment 3 B – 2^{ème} étage

165 Chemin du Grand Revoyet - 69495 Pierre Bénite

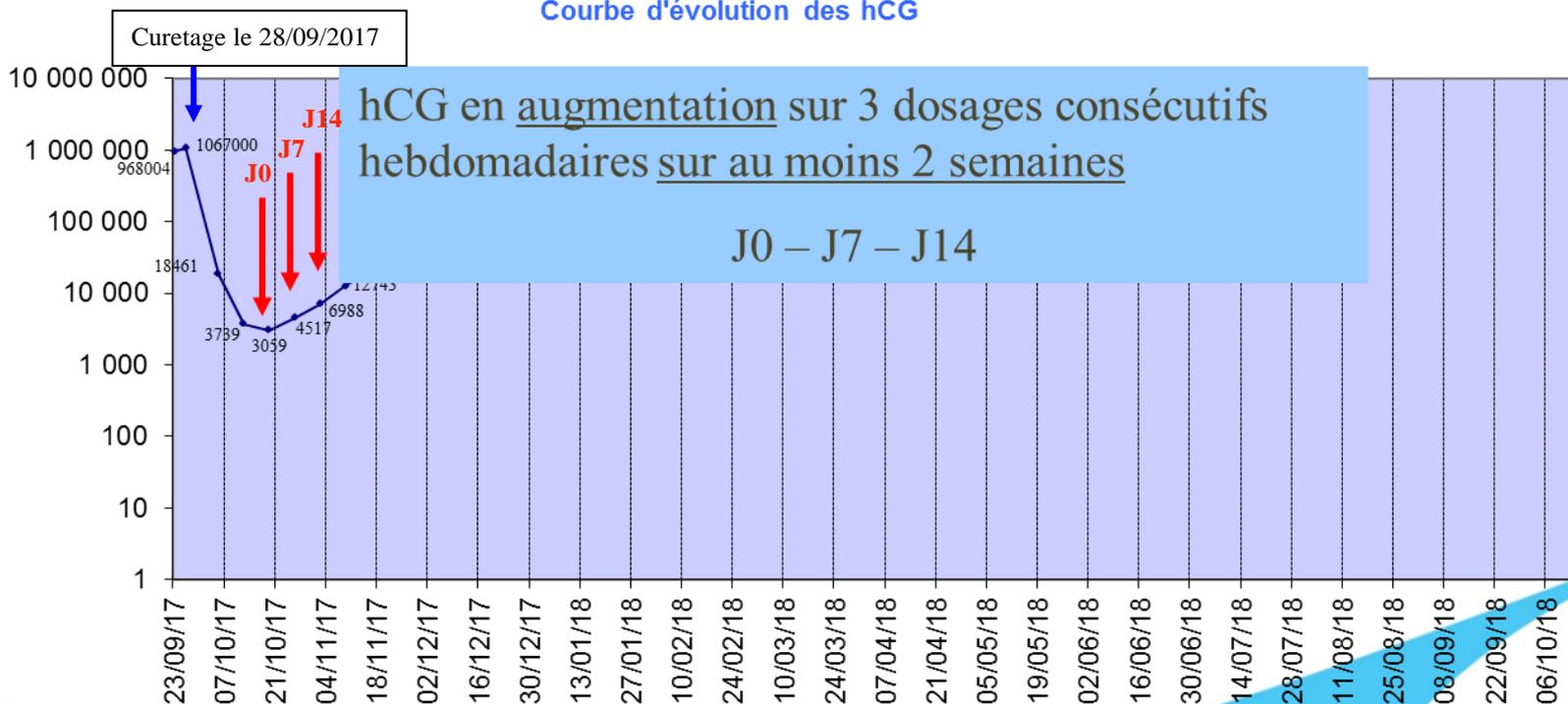
Contact : Tél. 04.78.86.66.78 Fax. : 04.78.86.65.54

E-Mail : francois.golfier@chu-lyon.fr / jerome.massardier@chu-lyon.fr / pierre-adrien.bolze@chu-lyon.fr

Madame VAG née en 1963

Courbe d'évolution des hCG

Résultats des dosages



Dates des prélèvements





CENTRE DE REFERENCE DES MALADIES TROPHOBLASTIQUES - LYON

Centre Hospitalier Lyon Sud – Bâtiment 3 B – 2^{ème} étage

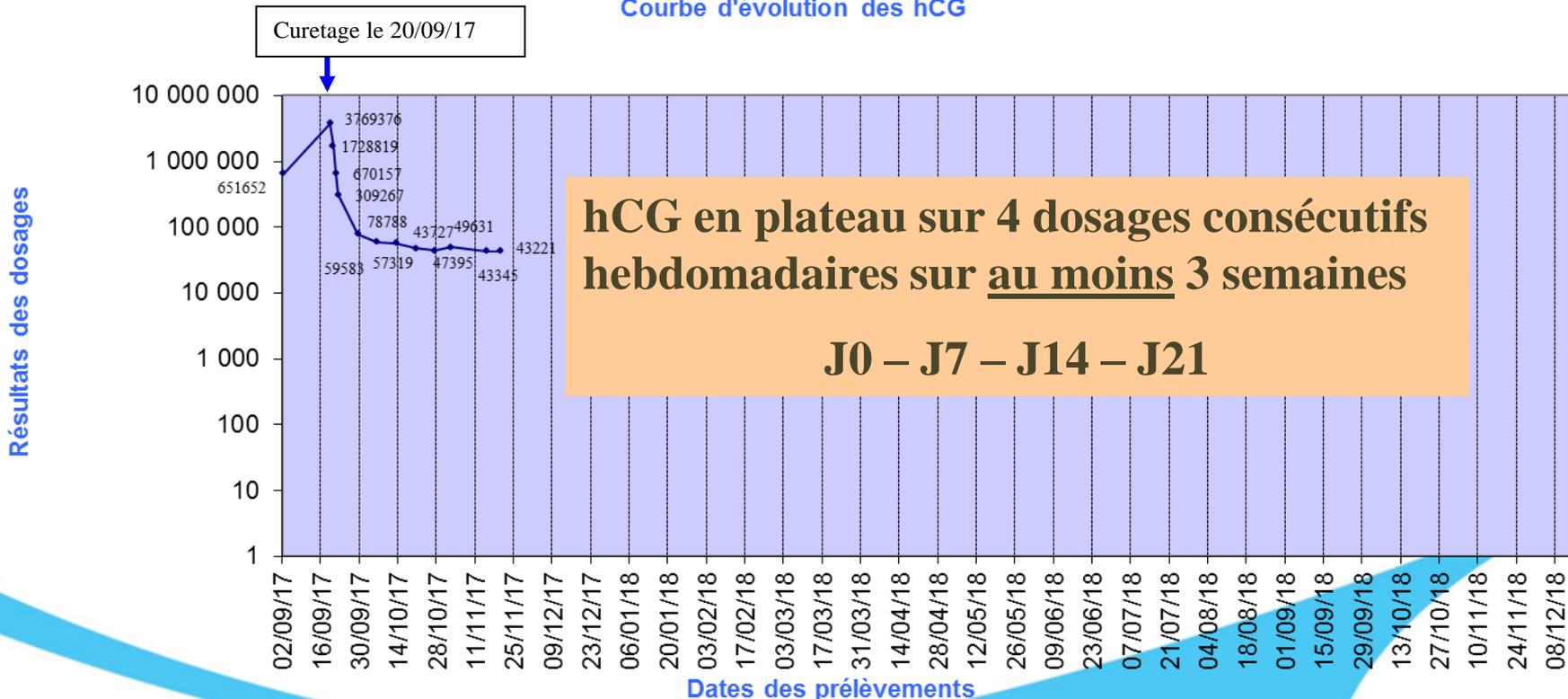
165 Chemin du Grand Revoyet - 69495 Pierre Bénite

Contact : Tél. 04.78.86.66.78 Fax. : 04.78.86.65.54

E-Mail : francois.golfier@chu-lyon.fr / jerome.massardier@chu-lyon.fr / pierre-adrien.bolze@chu-lyon.fr

Madame **BER née en 1984**

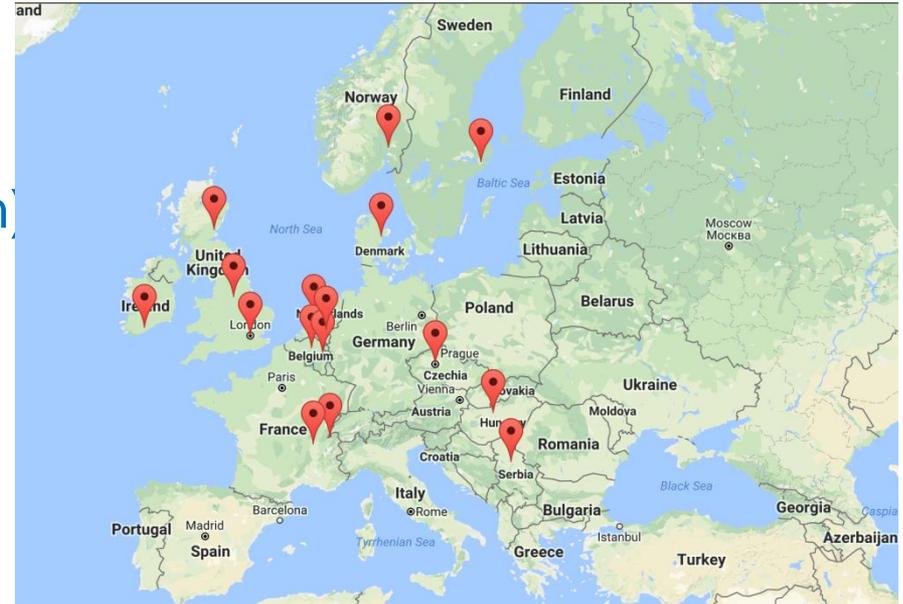
Courbe d'évolution des hCG



Mạng lưới trung tâm

Européen

- **EOTTD:** <http://eottd.org>
- Congrès annuel (2018 London)



International

- **ISSTD:** <http://isstd.org>
- Congrès international tous les 2 ans (2019 Toronto)
- Congrès « éducationnel » tous les ans (2018 Pékin)



BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG
National Hospital of Obstetrics and Gynecology

Đổi mới chẩn đoán và điều trị





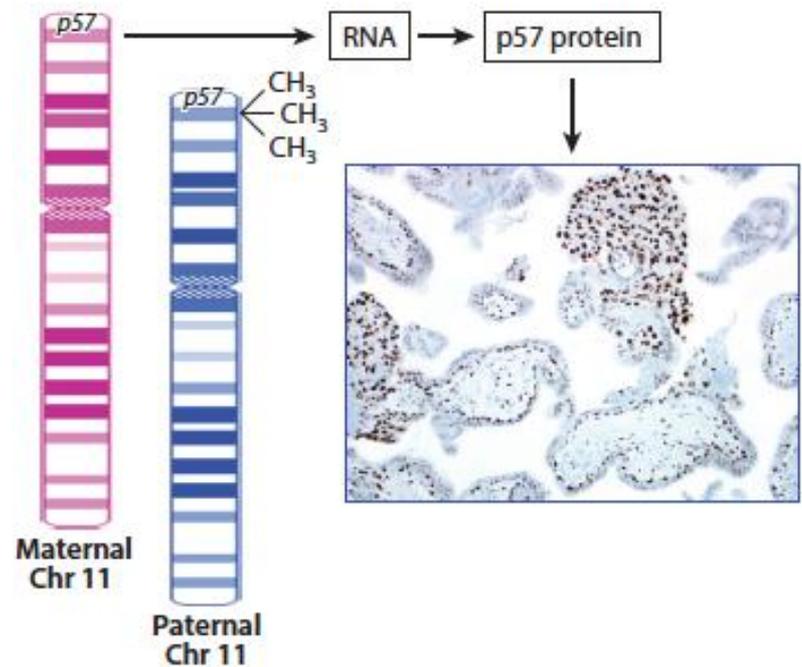
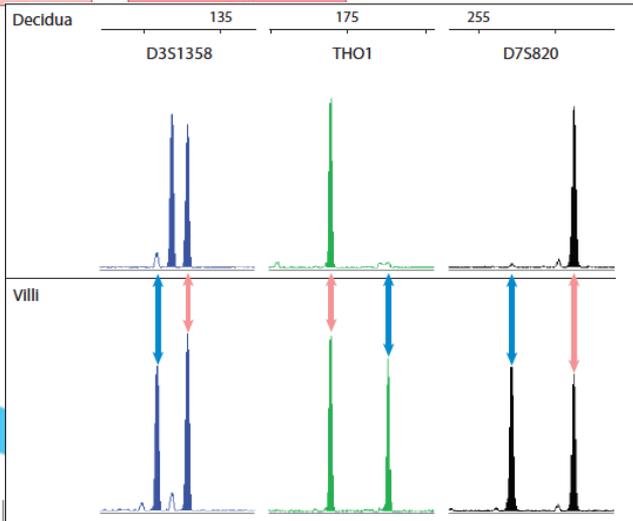
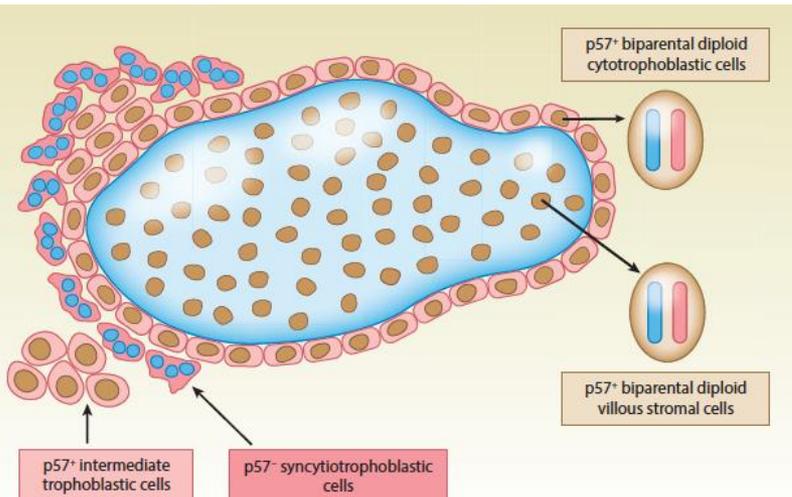
Đổi mới

- Phân loại kiểu gen
 - Cắt tử cung cho TTG nguy cơ thấp
 - Thử nghiệm lâm sàng của điều trị miễn dịch
- 

Phân loại kiểu gen phân tử

**Gai rau bình thường
lượng bội, từ cha mẹ**

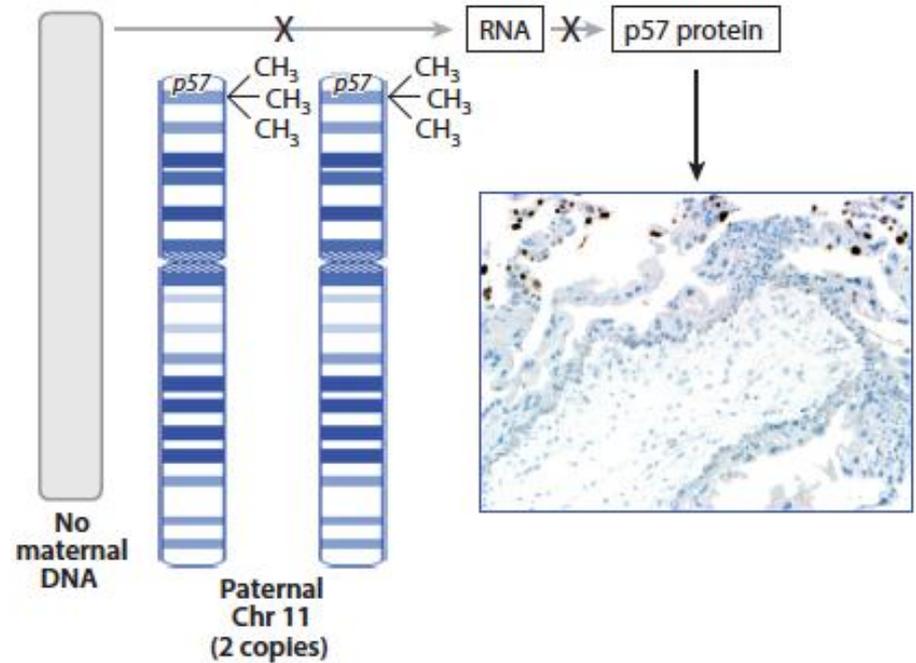
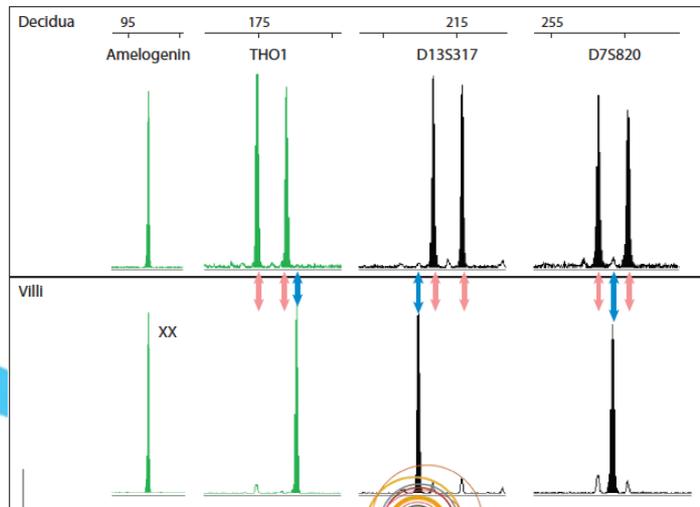
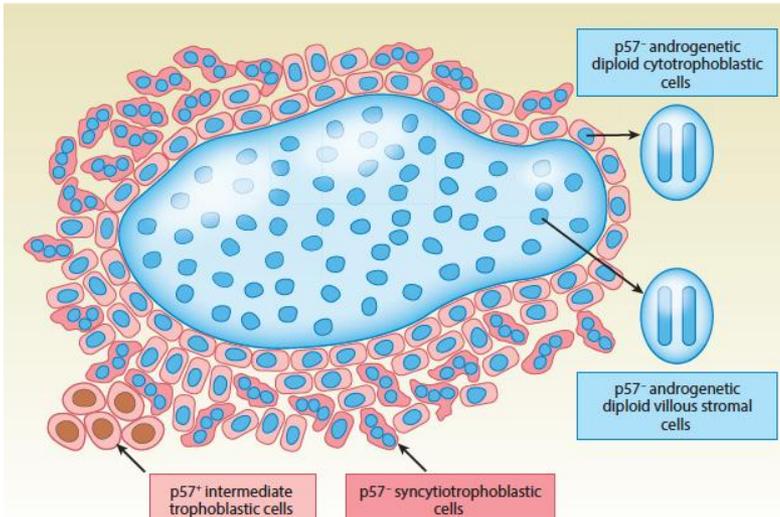
Có p57 = Có sự hiện diện của gen mẹ



Phân loại gen phân tử

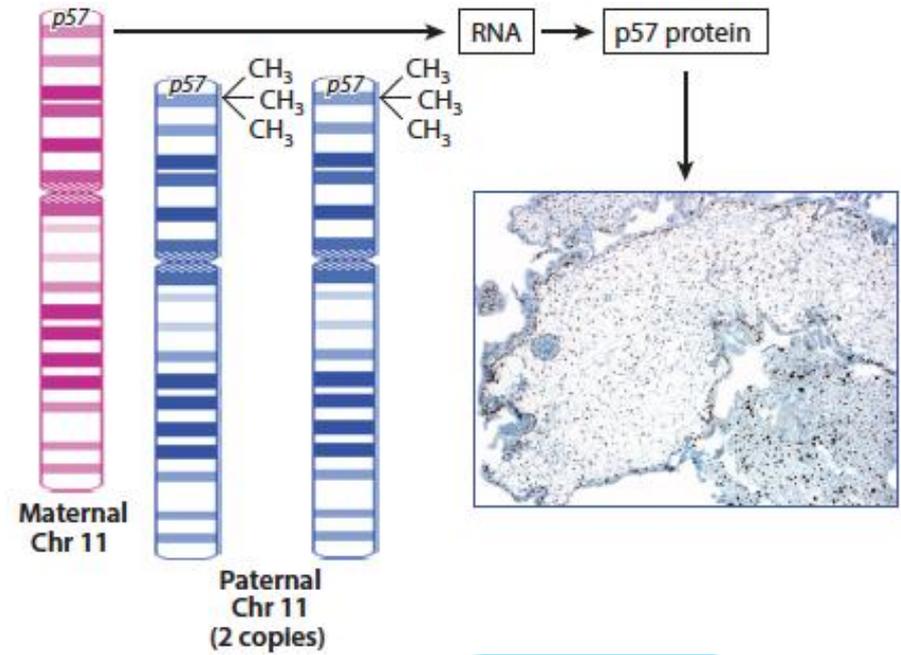
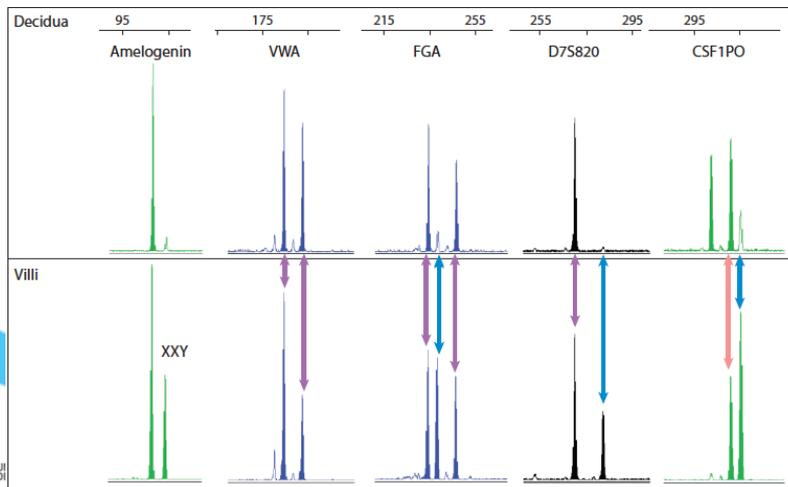
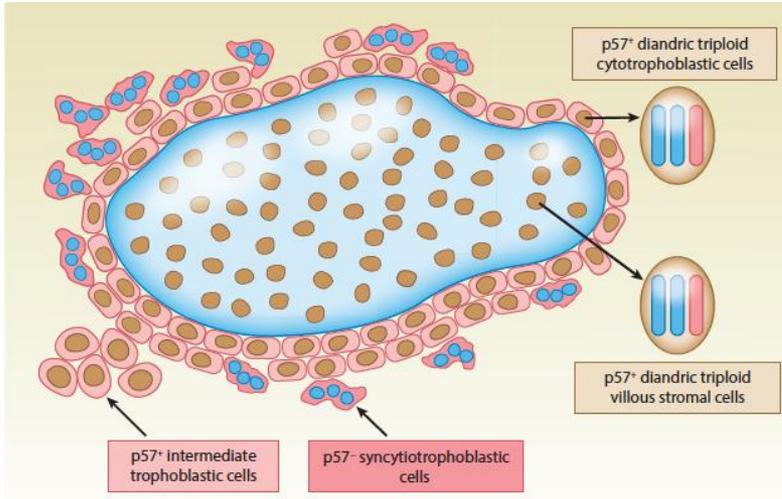
Chửa trứng hoàn toàn
Lưỡng bội, nguồn gốc bố

Không xuất hiện p57
→ Không có gen mẹ



Phân loại gen phân tử

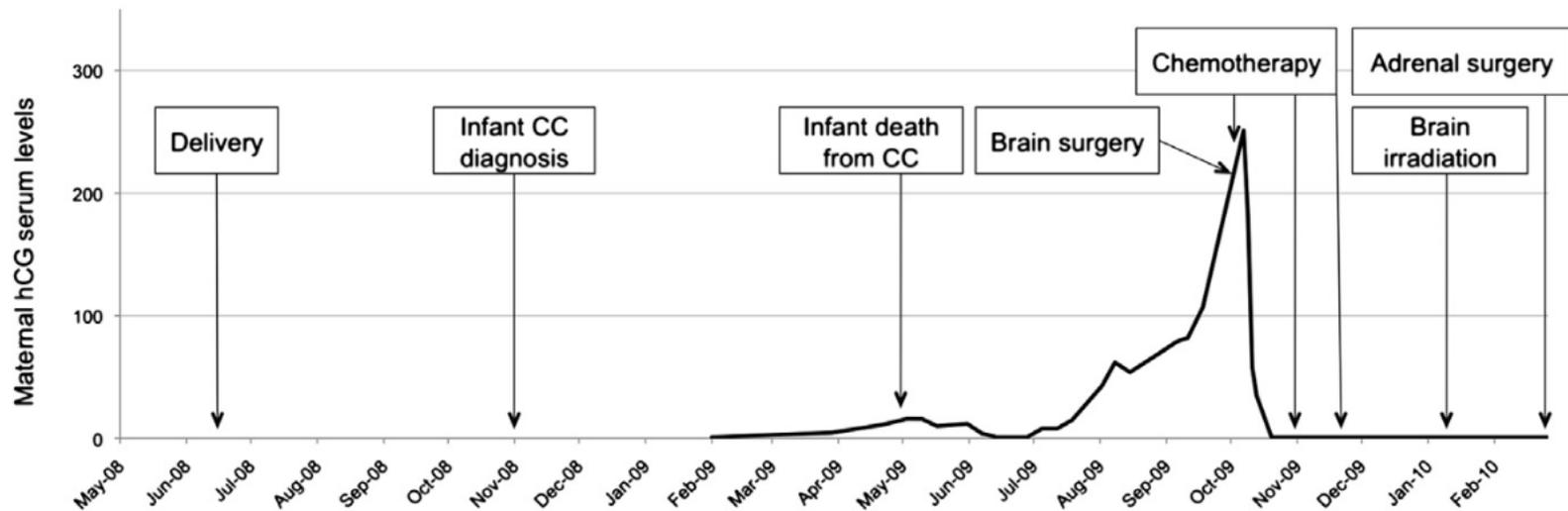
Chửa trứng bán phần
Tam bội,
Có p57 = xuất hiện gen mẹ



Phân loại gen phân tử các kh

FIGURE

Maternal hCG follow-up



Postpartum hCG serum levels in the mother monitored weekly after diagnosis of choriocarcinoma in her infant. The hCG is expressed in international units per liter.

CC, gestational choriocarcinoma; hCG, human chorionic gonadotropin.

Bolze. Transplacental choriocarcinoma transmission. Am J Obstet Gynecol 2013.

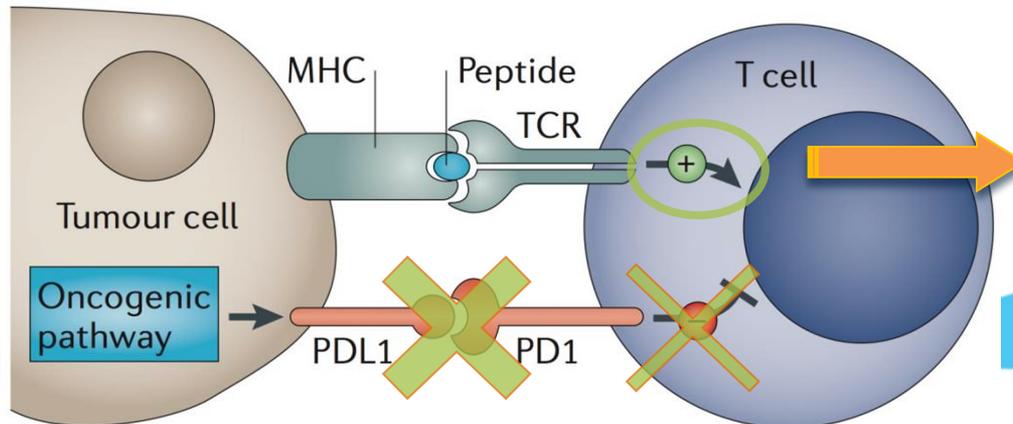
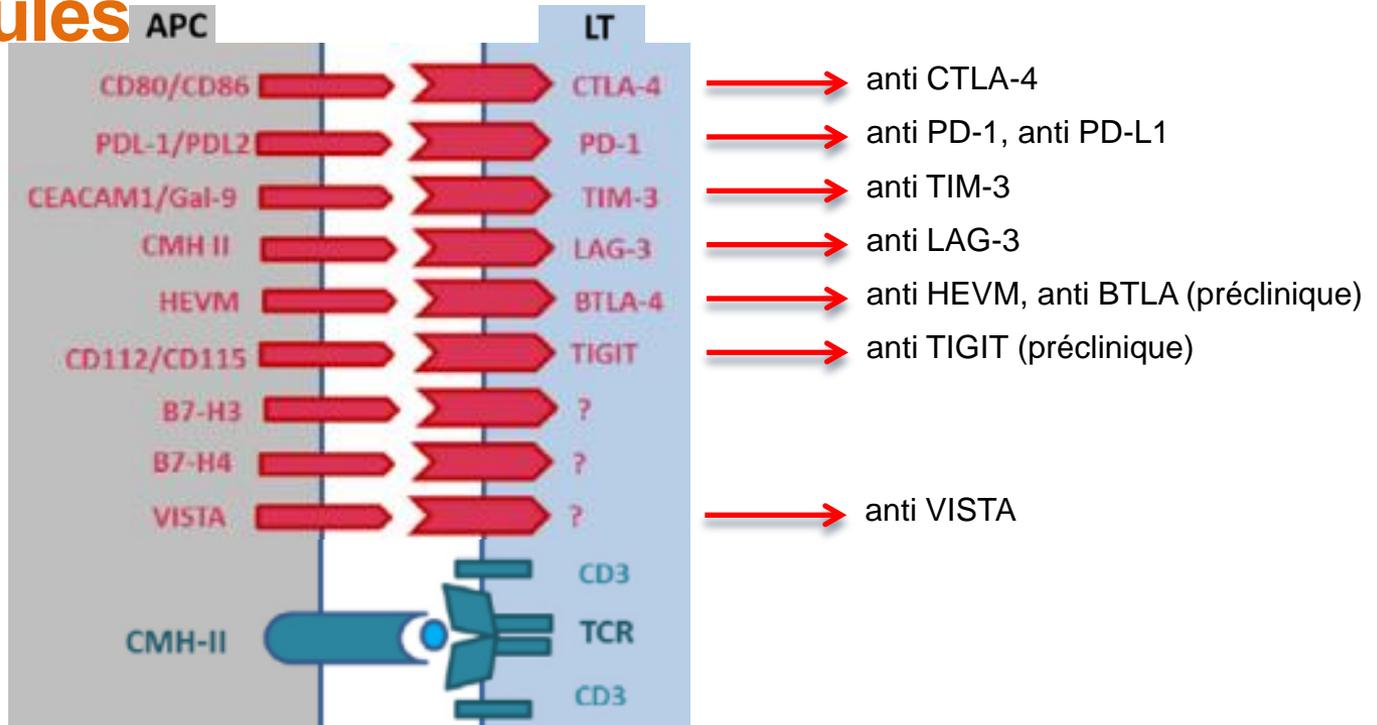


Cắt tử cung cho TTG nguy cơ thấp

- Hiệu quả : 82,4% (95% CI 71.8 -90.3)
- -không có di căn trước phẫu thuật
- Yếu tố tiên lượng thất bại :
- Điểm FIGO 5-6 OR 9.861(95%CI 1.60-64.96)
- Ung thư nguyên bào nuôi OR 14,295(95CI1.78-138.13)
- Chỉ áp dụng cho bệnh nhân không có nhu cầu sinh đẻ và trong tuổi quan hệ



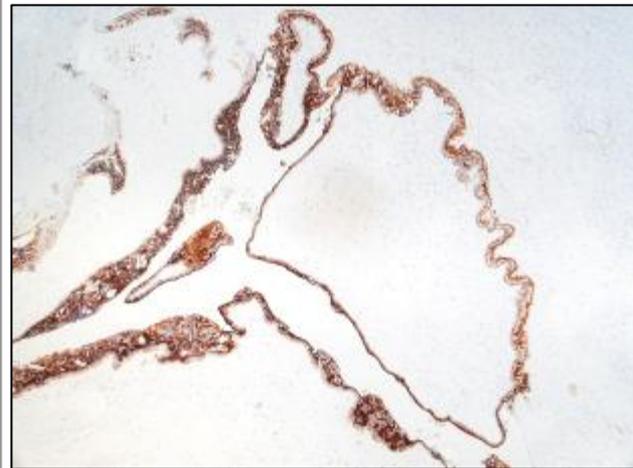
Ciblage molécules co-inhibitrices



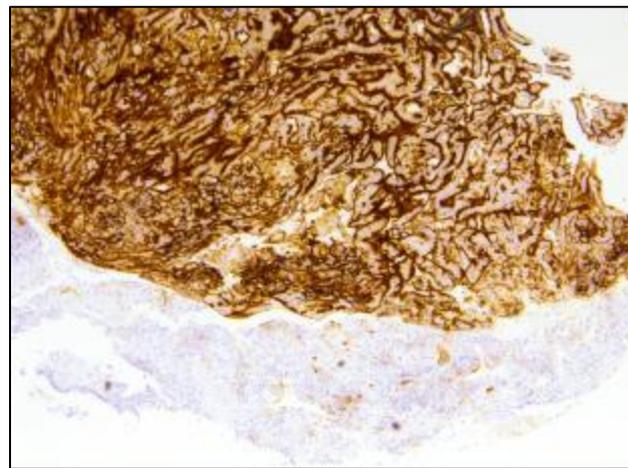
**Restauration
immunité
antitumorale**



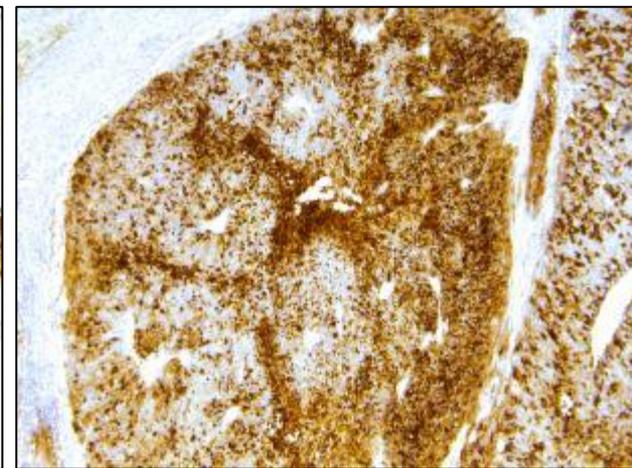
Biểu hiện của PD-L1 trong TTG



Chửa trứng xâm lấn



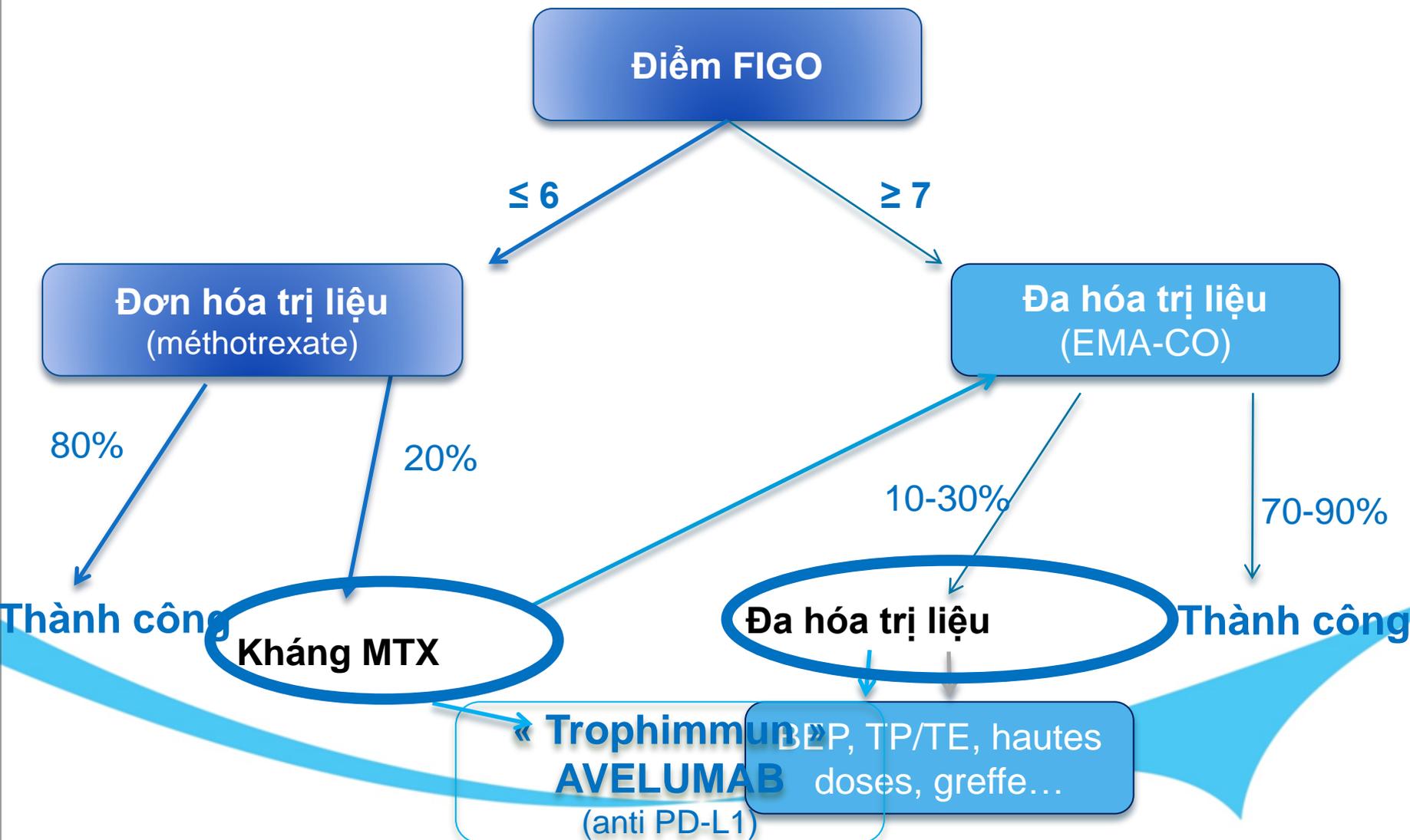
UNBN



U dạng biểu mô



Thử nghiệm lâm sàng Trophimmun





Thử nghiệm đa trung tâm pha II

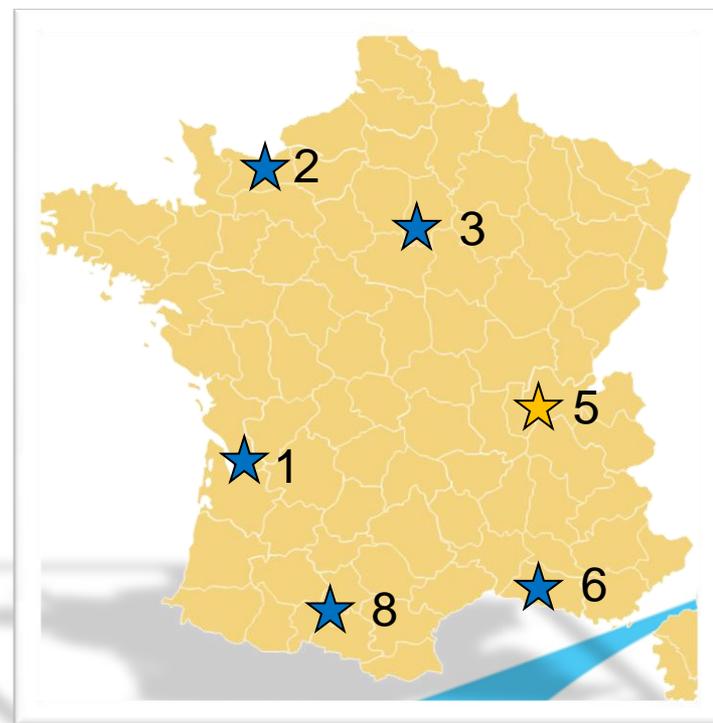
Avelumab (anti PD-L1) cho TTG kháng hóa chất

- **Mục đích: Đánh giá**

- Hiệu quả
- Mức độ chịu đựng

- **Translationnel:**

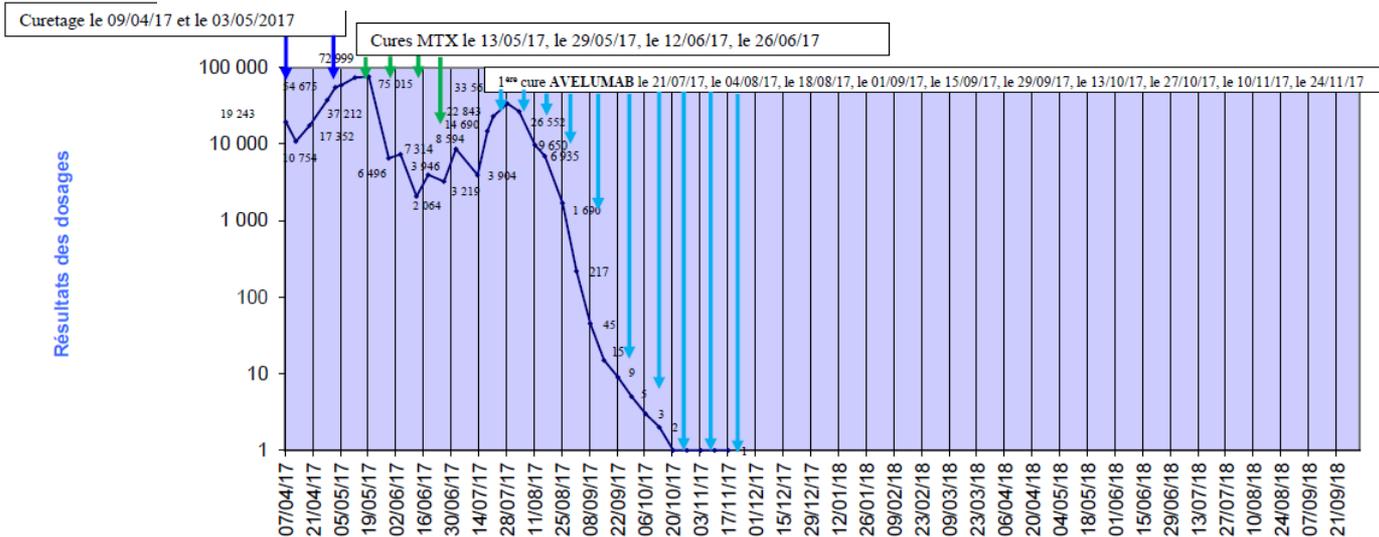
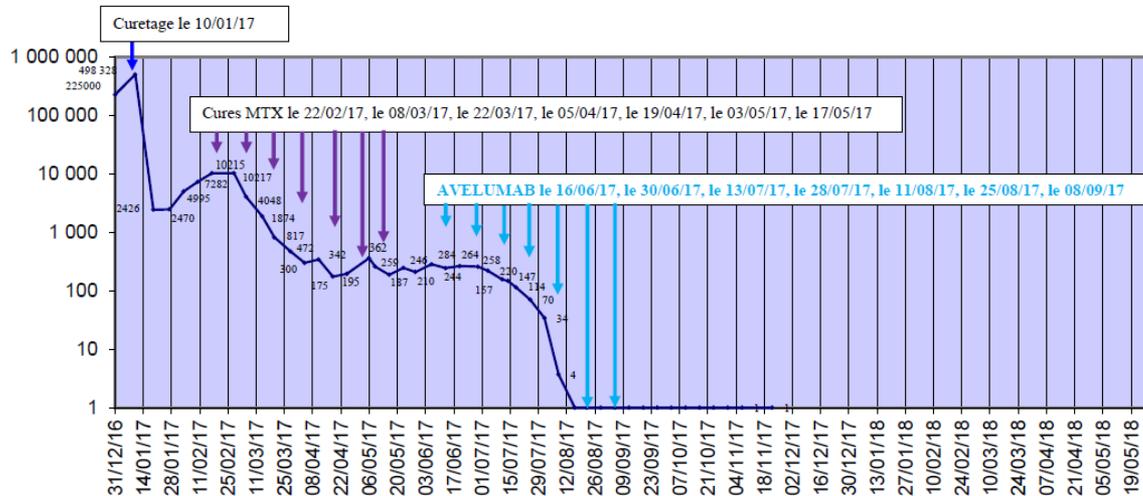
- Tiêu chuẩn tiên lượng hiệu quả?
- Cơ chế tác động?





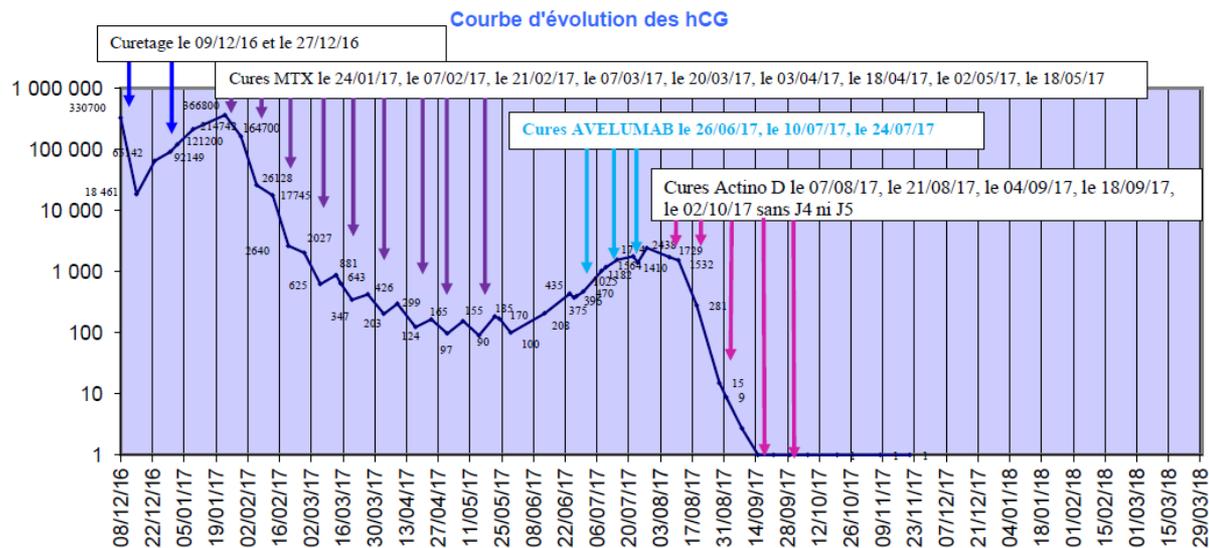
Thành công avelumab cho TTG nguy cơ thấp

Courbe d'évolution des hCG





Thất bại avelumab cho TTG nguy cơ thấp





Các bạn cần lưu ý

- Chửa trứng không phải khối u
- Xử lý UNBN : chú ý đến khả năng sinh sản
- Sống sau 5 năm của TTG : 98%
- Thành lập trung tâm chuyên biệt :tiên lượng tốt hơn



BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

National Hospital of Obstetrics and Gynecology

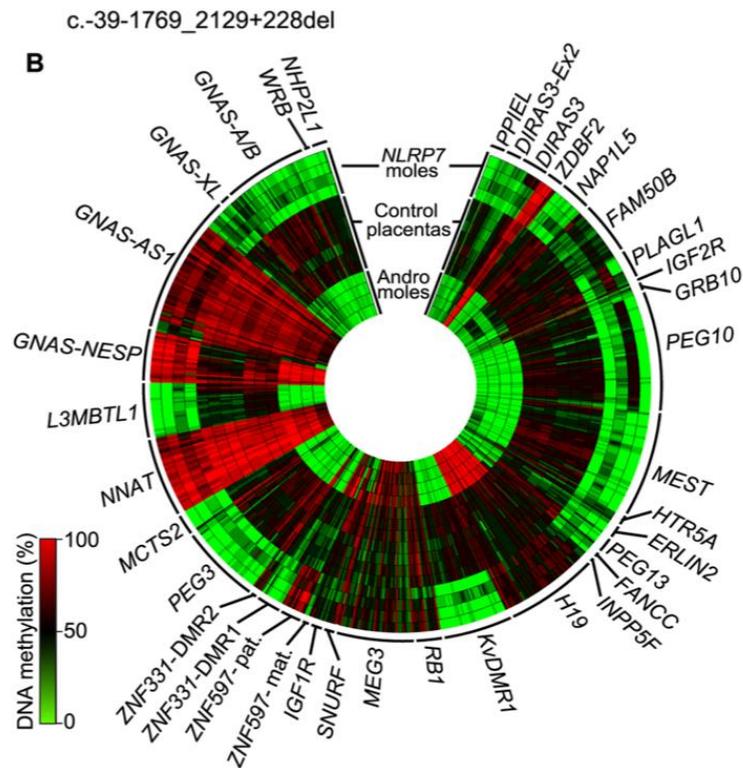


Chức năng của NLRP7?

RESEARCH ARTICLE

Absence of Maternal Methylation in Biparental Hydatidiform Moles from Women with *NLRP7* Maternal-Effect Mutations Reveals Widespread Placenta-Specific Imprinting

Marta Sanchez-Delgado¹, Alejandro Martin-Trujillo¹, Chiharu Tayama², Enrique Vidal³, Manel Esteller^{3,4,5}, Isabel Iglesias-Platas⁶, Nandita Deo⁷, Olivia Barney⁸, Ken Maclean⁹, Kenichiro Hata², Kazuhiko Nakabayashi², Rosemary Fisher^{10,11}, David Monk^{1*}





TTG nguy cơ thấp phác đồ MTX +acide folinic

- MTX 1mg/kg tiêm bắp J1-J3-J5-J7
- Acide folic 10 mg đường uống J2-4-6-8
- Khoảng cách giữa các đợt: 14 ngày
- Sau khi HCG âm tính điều trị thêm 2 đợt



Hiệu quả và mức độ chịu đựng của phác đồ MTX

- N=465 TTG nguy cơ thấp điều trị bởi MTX
- Tỷ lệ thành công sau 8 ngày 77,5%
- Tỷ lệ thành công hoàn toàn 99%
- Ngộ độc mức độ 3-4 =4,2%(độ 4 =1,4%)



Hiệu quả và mức độ chịu đựng của phác đồ MTX

993 TTG nguy cơ thấp

N=465 TTG nguy cơ thấp khởi với MTX đơn thuần

- Tỷ lệ tái phát sau 5 năm : 5,7 %
- Yếu tố nguy cơ tái phát :

Đẻ thường HR=8,7

Số đợt MTX 5-8 HR=6,7

Số đợt MTX ≥ 9 HR=8,10



TTG nguy cơ cao : phác đồ EMA-CO

EMA :

J1	Etoposide	100 mg/m ²
	Methotrexate	100 mg/m ²
	Actinomycine D	0,5 mg
J2	Etoposide	100 mg/m ²
	Actinomycine D	0,5 mg
	Acide folinique	15 mg 2 fois/j

CO :

J8	Vincristine	1mg/m ²
	Cyclophosphamide	600mg/m ²

Espace entre les J1: 14 jours (2e EMA J15, J16)
Deux cures de consolidation après 1^{er} hCG négatif



Hiệu quả và mức độ chịu đựng của phác đồ EMA-CO

- 272 bệnh nhân
- Tỷ lệ thành công : 78% thuyên giảm hoàn toàn
- ảnh hưởng huyết học
- Rụng tóc
- Viêm niêm mạc, độc thận
- Vô kinh có thể phục hồi



TTG nguy cơ cao với điểm FIGO ≥ 13

Điều trị với EP liều thấp

EP :

J1	Etoposide	100 mg/m²
	Cisplatine	20 mg/m²
J2	Etoposide	100 mg/m²
	Cisplatine	20 mg/m²

2 tới 3 chu kỳ theo tình trạng lâm sàng
Tiếp đó, dùng EMA-CO « mạnh », hoặc EP-EMA



**TTG nguy cơ cao sau trường hợp thất bại EMA-CO hoặc sau EP:
Phác đồ EP-EMA**

EP :

J1	Etoposide	150 mg/m²
	Cisplatine	150 mg/m²

EMA:

J8	Etoposide	100 mg/m²
	Méthotrexate	300 mg/m²
	Actinomycine D	0,5 mg DT
	Acide folinique	100 mg
J9	Etoposide	100 mg/m²
	Actinomycine D	0,5 mg DT

Thời gian giữa các đợt điều trị: 14 ngày (2^{ème} EMA J15, J16)
Ít nhất hai đợt điều trị sau khi 1^{er} hCG âm tính