



Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"



**Dipartimento di Scienze Chirurgiche
Cattedra di Ginecologia e Ostetricia**

**NEOPLASIE DEL TROFOBLASTO
GESTAZIONALE**

Prof. Francesco Sesti

NEOPLASIE DEL TROFOBLASTO GESTAZIONALE

**GRUPPO DI NEOPLASIE A DIVERSA AGGRESSIVITA',
CHE ORIGINANO TUTTE DAL TESSUTO PLACENTARE
E CHE HANNO IN COMUNE:**

- ❖ **CORRELAZIONE AD UNA GRAVIDANZA**
- ❖ **PRODUZIONE DI BETA-HCG**
- ❖ **ALTA CHEMIOSENSIBILITA'**
- ❖ **ALTO INDICE DI GUARIGIONE**

CLASSIFICAZIONE DELLE NEOPLASIE DEL TROFOBLASTO SECONDO L'OMS

I. MOLA VESCICOLARE

A. Completa

B. Parziale

II. MOLA INVASIVA

III. CORIONCARCINOMA

IV. TUMORE DEL SITO PLACENTARE

V. Lesioni trofoblastiche, miscellanea

A. Sito placentare esagerato

B. Nodulo o placca del sito placentare

VI. Lesioni trofoblastiche non classificate

MOLA VESCICOLARE: **EPIDEMIOLOGIA**

INCIDENZA

- **SUD-EST ASIATICO**
 - **AFRICA CENTRALE**
 - **più rara in occidente**
- } (10 / 1000)
- (1 / 1000)

MOLA VESCICOLARE: EPIDEMIOLOGIA

FATTORI DI RISCHIO

- *Fattori genetici*
- *età $\rightarrow < 20$ e > 40 (Mola completa)*
- *Indipendente (Mola parziale)*
- *condizioni socio-economiche basse*
- *fattori nutrizionali $\rightarrow$ deficit di:*
 - **carotene**
 - **grassi animali**
 - **vitamina A**

MOLA VESCICOLARE: EPIDEMIOLOGIA

FATTORI DI RISCHIO

- **PARITA'** → - *Elevata*
 - *Precedenti aborti spontanei*



Mola completa → *> 32 vv*



Mola parziale → *10-20%*

Sottostimata !!!

MOLA VESCICOLARE

ISTOPATOLOGIA

**MALATTIA DEL TROFOBLASTO
CARATTERIZZATA DA
DEGENERAZIONE IDROPICA DEI VILLI
CORIALI E DALLA PROLIFERAZIONE
DEL TROFOBLASTO *SENZA EVIDENZA*
DI INVASIONE MIOMETRIALE**

CARATTERISTICHE	<u>MOLA PARZIALE</u>	<u>MOLA COMPLETA</u>
Cariotipo	69,XXY	46,XX
Feto/amnion, vasi	presenti	assenti
Idrope dei villi	variabile, focale	Marcata (2 mm-2cm)
Proliferazione trofoblastica	focale	marcata
Clinica	da aborto	classica
Azzeramento β -HCG (60gg)	98 %	80 %
Epidemiologia	poliabortività	classica
Evoluzione maligna	rara	10%

MOLA INVASIVA

ISTOPATOLOGIA

CARATTERISTICHE:

- INVASIONE MIOMETRIALE
 - IPERPLASIA TROFOBlastica VARIABILE
("aspetto a coccarda")
 - LOCALMENTE AGGRESSIVA
- PERFORAZIONE
- EMOPERITONEO
- 

CORIONCARCINOMA: EPIDEMIOLOGIA

INCIDENZA

- **SUD-EST ASIATICO**
 - **AFRICA CENTRALE**
 - **più rara in occidente**
- } (1 / 2500)
- (1 / 30000)

CORIONCARCINOMA: **EPIDEMIOLOGIA**

INCIDENZA

- **1/ 160.000 gravidanze normali**
- **1/ 15.000 aborti spontanei**
- **1/ 5.000 gravidanze ectopiche**
- **1/ 40 gravidanze molari**

CORIONCARCINOMA

ISTOPATOLOGIA

CARATTERISTICHE:

- INVASIONE MIOMETRIALE
- ASSENZA DI VILLI CORIALI
- ASSENZA DI STROMA VASCOLARE INTRINSECO
- ATTIVITA' MITOTICA ALTA
- AGGRESSIVO → METASTASI PER VIA EMATICA

CORIONCARCINOMA

ISTOPATOLOGIA

SEDE DELLE METASTASI:

- POLMONE 85 %
- VAGINA 30%
- PELVI 20%
- FEGATO 10%
- ENCEFALO 10%

MOLA VESICOLARE: **DIAGNOSI**

SINTOMI E SEGNI

- MINACCIA D'ABORTO
 - ↗ SPOTTING-EMORRAGIA
 - ↘ DOLORI LOMBOSACRALI
- IPEREMESI GRAVIDICA
- (UTERO DI V AUMENTATO)
- CISTI TECOLUTEINICHE 3-8 cm → 10%
- SINDROME GESTOSICA PRECOCE → (raro)
- UTERO DOPO RCU → SUBINVOLUTO

CORIONCARCINOMA: DIAGNOSI

SINTOMI E SEGNI

NEL I° ANNO (ma anche alcuni aa dopo)

- METRORRAGIA
- AREE BLUASTRE VAGINALI → **NON**
BIOPSIARE
- IN 1/3 DEI CASI → QUADRO ACUTO DA
LOCALIZZAZIONI
METASTATICHE

CORIONCARCINOMA: DIAGNOSI

SINTOMI E SEGNI

QUADRO ACUTO DA LOCALIZZAZIONI METASTATICHE

- EMORRAGIA CEREBRALE
- DISPNEA, TOSSE, DOLORE
TORACICO
- ITTERO, EMOPERITONEO
- MELENA
- EMATURIA

CORIONCARCINOMA: DIAGNOSI

SINTOMI E SEGNI

**GIOVANE DONNA CON
METASTASI MULTIPLE IN CUI
NON SI RIESCE AD EVIDENZIARE
IL TUMORE PRIMITIVO**

SOSPETTO DI CORIONCARCINOMA



DOSAGGIO DELLE B-HCG

MOLA VESCICOLARE: DIAGNOSI

ESAMI DIAGNOSTICI

➤ **ESAME ECOGRAFICO TV**

- ✓ Immagini iperecogene vacuolizzate
"a tempesta di neve"
- ✓ Ampia camera gestazionale
- ✓ presenza/assenza embrione ("blighted ovum")
- ✓ 50% cisti tecoluteiniche

➤ **DIAGNOSI DI CERTEZZA SOLO CON ES. ISTOLOGICO**

➔ **RASCHIAMENTO O ISTEROSUZIONE**

TUMORE DEL SITO PLACENTARE

CARATTERISTICHE:

- ASSAI RARA
- BASSO LIVELLO DI BETA-HCG
- CHEMIORESISTENZA
- LOCALMENTE INVASIVO
- METASTASI RARE

TUMORE DEL SITO PLACENTARE: DIAGNOSI

SINTOMI E SEGNI

- **METRORRAGIA ENTRO 1 ANNO CON BASSI LIVELLI DI BETA-HCG (15-400 Mui/mL)**

ES. STRUMENTALI

- **RASCHIAMENTO UTERINO**

TRATTAMENTO

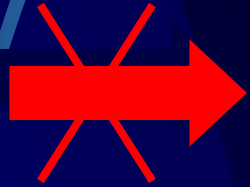
- **ISTERECTOMIA**

Mola vescicolare parziale e completa

TERAPIA



Svuotamento cavità uterina
tramite **isterosuzione**



Revisione con courette

- 
- Rischio di perforazione uterina
 - Rischio di penetrazione dei villi nei vasi miometriali
 - Da riservare in caso di svuotamento incompleto (dopo diagnosi ecografica; no isteroscopia)

Mola vescicolare parziale e completa

- **Remissione completa** $\Rightarrow$ 90% dei casi
- **Segni clinici indiretti di svuotamento completo:**
 - rapida involuzione uterina
 - regressione delle cisti ovariche
 - cessazione del sanguinamento uterino
- **Monitoraggio della β -HCG**

Mola vescicolare parziale e completa

Monitoraggio della β -HCG

- Monitoraggio settimanale dopo 3 settimane dall'isterosuzione
- Azzeramento in media dopo 56 giorni
- Dosaggi negativi per almeno 3 volte
- dosaggi mensili per 6 mesi $\Rightarrow$ mola parziale
- dosaggi mensili per 1 anno $\Rightarrow$ mola completa
- prolungamento del follow up in caso di azzeramento della β -HCG > 60 gg (rischio ripresa di malattia)

Tumore trofoblastico postmolare

Pazienti a rischio

- Dimensioni uterine pre-evacuazione > 20^a settimana di gravidanza
- Aumento volumetrico bilaterale delle ovaie
- età > 40 aa
- Complicanze mediche della malattia molare: iperemesi, ipertiroidismo, embolizzazione trofoblastica
- Mola vescicolare ripetuta

Tumore trofoblastico postmolare

Indicazioni al trattamento antitumorale



- Valori β -HCG > 20.000 UI/l dopo 4 settimane dallo svuotamento uterino
- Emorragia uterina persistente
- $\uparrow$ progressivo della β -HCG dopo svuotamento uterino
- Plateau della β -HCG per 3 dosaggi consecutivi
- β -HCG non azzerata dopo 4-6 mesi dall'isterosuzione
- Metastasi a distanza
- diagnosi istologica di corioncarcinoma

Malattia trofoblastica maligna

Stadiazione



- Anamnesi
- Esame clinico
- Esami ematochimici
- ecografia pelvica + flussimetria color Doppler
- Rx torace $\Rightarrow$ negativa $\Rightarrow$ TAC torace
- TAC o RMN cerebrale
- Metastasi epatiche/polmonari $\Rightarrow$ rachicentesi (β HCG liquorali/sieriche $< 1:60 \Rightarrow$ metastasi cerebrali)

Malattia trofoblastica maligna

Classificazione FIGO

STADIAZIONE
(LOCALIZZAZIONE
DELLA MALATTIA)

+

SCORE
(FATTORI PROGNOSTICI)

GTN: FIGO staging and classification (Washington, 2000^a)

FIGO Anatomical Staging

Stage I	Disease confined to the uterus
Stage II	GTN extends outside of the uterus, but is limited to the genital structures (adnexa, vagina, broad ligament)
Stage III	GTN extends to the lungs, with or without known genital tract involvement
Stage IV	All other metastatic sites

Modified WHO Prognostic Scoring System as Adapted by FIGO

Scores	0	1	2	4
Age	<40	≥40	–	–
Antecedent pregnancy	mole	abortion	term	–
Interval months from index pregnancy	<4	4–6	7–12	>12
Pretreatment serum hCG (iu/l)	<10 ³	10 ³ –10 ⁴	10 ⁴ –10 ⁵	>10 ⁵
Largest tumor size (including uterus)	<3	3–4 cm	≥5 cm	–
Site of metastases	lung	spleen, kidney	gastro-intestinal	liver, brain
Number of metastases	–	1–4	5–8	>8
Previous failed chemotherapy	–	–	single drug	2 or more drugs

IJGO Vol. 95, Suppl. 1

FIGO Annual Report, Vol. 26

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, and 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.

Malattia gestazionale trofoblastica maligna

Score prognostico FIGO

0-6



basso rischio

> 6



alto rischio

Malattia gestazionale trofoblastica maligna

Stadio I,II,III - basso rischio

Monochemioterapia: metotrexate o actinomicina D

- o Tassi guarigione > 90%
 - o tossicità modesta
 - o neutropenia 6%; trombocitopenia 2%
 - o alopecia assente, nausea e vomito rari
- 20% casi di resistenza



Actinomicina-D+ciclofosfamide+vincristina: minore tossicità



Non rapido decremento β -HCG



EMA/CO

Malattia gestazionale trofoblastica maligna

Stadio I,II,III - basso rischio

metotrexate

```
graph TD; A[Stadio I,II,III - basso rischio] --> B[metotrexate]; B --> C["metotrexate: 50 mg im/die giorni 1, 3, 5, 7"]; C --> D["acido folico: 6 mg im/die giorni 2, 4, 6, 8"];
```

metotrexate: 50 mg im/die giorni
1, 3, 5, 7

acido folico: 6 mg im/die giorni
2, 4, 6, 8

Malattia gestazionale trofoblastica maligna

Stadio I,II,III - basso rischio

Attento monitoraggio β -HCG



Plateau

Innalzamento



Resistenza al
farmaco

Nuove lesioni

Malattia gestazionale trofoblastica maligna

Stadio III, IV - alto rischio

EMA/CO

(etoposide+metotrexate+acido folinico+actinomicina
D+ciclofosfamide+vincristina)

remissioni
complete
80-85%

- o fino 6-8 settimane dopo l'azzeramento della β -HCG
- o 25% dei casi sepsi e pancitopenia

Chemioresistenza 20% dei casi

EP-EMA; PEB; EP-MA/PEB

30% casi remissioni complete
in lesioni maligne resistenti
alla terapia di prima scelta

Malattia gestazionale trofoblastica maligna

Stadio III, IV - alto rischio

Recidive



10% dei casi
entro 3-6 mesi

Malattia gestazionale trofoblastica maligna

metastasi cerebrali conclamate

Metotrexate intratecale

**Metotrexate sistemico 1 gr /mq+
acido folico 30 mg/12 h per 3 gg**

Irradiazione cerebrale

Malattia gestazionale trofoblastica maligna

N° cicli aggiuntivi dopo
azzeramento della β -HCG



basso rischio $\Rightarrow$ 2-3 cicli

alto rischio $\Rightarrow$ 6-8 cicli

Malattia gestazionale trofoblastica maligna

Chirurgia

Di salvataggio per chemioresistenza

- Presenza di un singolo focus accessibile in caso di chemioresistenza accertata (+ terapia medica di seconda istanza)

Di emergenza

- isterectomia
- pneumectomia
- resezione intestinale
- craniotomia

Prognosi

Sopravvivenza a 5 anni secondo lo stadio

stadio

I	100%
II	100%
III	91%
IV	90%

Mortalità

- 7% resistenza alla terapia
- 8% estensione iniziale della malattia
- 1% infezione

Follow-up

β -HCG

0-6 mesi



mensilmente

7-12 mesi



ogni 8 settimane

Secondo anno



ogni 3 mesi

**Evitare nuova gravidanza
nel periodo di sorveglianza**

o No IUD

o No EP