Монголд тохиолдож буй жирэмсний трофобластат өвчний эмгэг судлалын ялган оношилгооны асуудалд

Г.Ганхүү[1,2], Х.Удвал[1], Л.Басхүү[1], Ш.Энхтуяа[1], Э.Баярмаа[2]

[1]ЭСҮТ, Б.Гомбын нэрэмжит Хүүхдийн эмгэг судлалын тасаг
[2]АШУҮИС, Био-Анагаахын Сургууль, Эмгэг судлал, Шүүх эмнэлгийн тэнхим
Цахим хаяг: gankhuu.ncp@gmail.com, Утас: 88039943

Түлхүүр үг:

Бүрэн цулцан хураа
Хэсэгчилсэн цулцан хураа
Нэвчилтэт цулцан хураа
Трофобластат хорт хавдар
Хориокарцинома

Товч утга: Жирэмсний трофобластат өвчин (ЖТӨ) нь цулцан хураа, трофобластат хорт хавдар, хавдар төст эмгэгүүдийг багтаасан бүлэг өвчин юм. Трофобласт эсийн молекул патологи, эмгэг бүтэц зүйн судалгаа нь жирэмсний трофобластын өвчний оношилгооны алтан стандарт болж байна. Монгол эмэгтэйчүүдийн дунд тохиолдож буй жирэмсний трофобластын өвчнүүдийг орчин үеийн молекул патологийн аргуудаар ялган оношилж, эргэлзээтэй байгаа оношийг баталгаажуулах асуудал эмгэг судлалын тусламж үйлчилгээний тулгамдсан асуудал болж байна. Бид Монгол эмэгтэйчүүдийн дунд тохиолдож буй жирэмсний трофобластын өвчний хэв шинжүүдийг ялган оношилж, эмгэг судлалын оношилгооны өнөөгийн байдлыг үнэлэх зорилгоор судалгааны ажил хийж үр дүнг тооцов. Бидний судалгаанд хамрагдсан ЖТӨ-ний 94.3% цулцан хураа өвчин, 5.8%-ийг жирэмсний трофобластын хавдар эзэлж, ЖТӨ-ийг сэжиглэж буй тохиолдол 45.2% илрэв. Жирэмсний трофобластат өвчнийг сэжиглэж буй тохиолдлуудад нэмэлт дарханхистохими, молекул патологийн шинжилгээ хийх шаадлагатай байна.

Үндэслэл: Жирэмсний трофобластат өвчин (ЖТӨ) нь ихсийн цэлмэнгийн трофобластын үржил бүхий цулцан хураа (хэсэгчилсэн ба бүрэн), нэвчилтэт цулцан хураа, хориокарцинома, ихсийн талын трофобластат хавдар гэсэн эмнэлзүй эмгэг судлалын 4 хэлбэртэй. Эдгээрээс сүүлийн гурван өвчнийг хамтад нь жирэмсний трофобластат хавдар (ЖТХ) гэж нэрлэх бөгөөд өвөрмөц эмчилгээ хийгээгүй тохиолдолд нэвчин ургаж, метастаз өгөх, үхэлд хүргэх эрсдэлтэй байдаг гэжээ.[1]

Цулцан хураа нь ЖТӨ-ний хамгийн элбэг тохиолдох хэлбэр бөгөөд Хойд Америк, Европын улсуудад 1000 жирэмслэлт тутамд 0.57-1.1, Япон ба Зүүн Өмнөд Азийн орнуудад 1000 жирэмслэлт тутамд 2 тохиолдож байгаа тархварзүйн судалгааны үр дүн нийтлэгджээ.[2] Цулцан хураа нь бүтэц зүй, цитогенетикийн шалгуур дээр үндэслэсэн хэсэгчилсэн ба бүрэн гэсэн хэлбэрүүдтэй бөгөөд эд судлалын шинжилгээ нь оношилгооны алтан стандарт хэвээр байна.[3] Цулцан хураа өвчнийг хэт авиан шинжилгээ, хүний хорионы гонадотропин дааврын хэмжээг ашиглан эмнэлзүйн шинжээр нь оношилж байгаа боловч дэд хэв шинжийг ялган оношлох боломжгүй байна. Эмнэлзүйн шинж, бодит үзлэгээр жирэмсний эрт үед нь оношийг сэжиглэж, умайн хөндийгөөс хусаж авсан эдэд ЖТӨ-ний хистологи зураглал бүрэн илрэхгүй ялган оношлох боломж хязгаарлагдаж, молекул патологийн шинжилгээ ашиглан оношлох шаардлага тулгамдаж байгаа тухай тэмдэглэсээр байна.[4]

Манай орны нөхцөлд тохиолдож буй жирэмсний трофобластын өвчний эмгэг судлалын оношилгооны өнөөгийн байдлыг судалж, цаашид авах арга хэмжээний талаар дорвитой ажил хийгдээгүй байгаа нь бидний судалгааны үндэслэл болж байна.

Зорилго: Монгол эмэгтэйчүүдийн дунд тохиолдож буй жирэмсний трофобластын өвчний хэв шинжүүдийг ялган оношилж, эмгэг судлалын оношилгооны өнөөгийн байдлыг үнэлэх.

Зорилт:

1. Сүүлийн таван жилд Монгол эмэгтэйчүүдийн дунд тохиолдож буй жирэмсний трофобластын өвчний дэд хэв шинжүүдийг ялган оношлох.
2. Жирэмсний трофобластын өвчний эмгэг судлалын оношилгооны өнөөгийн байдлыг тодорхойлох.

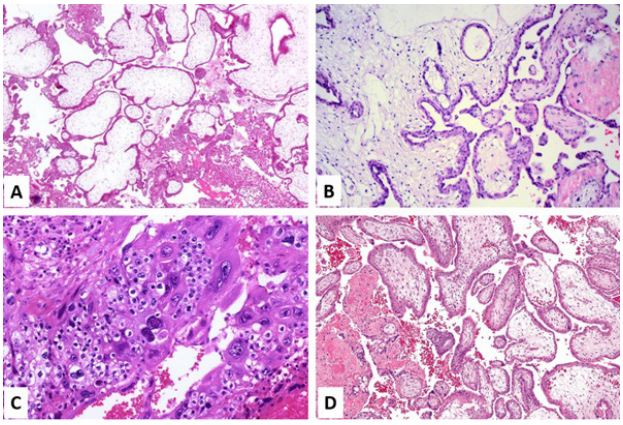
Арга, аргачлал: Энэхүү судалгааг Био-АС-ийн Эмгэг судлал, Шүүх эмнэлгийн тэнхимийг түшиглэн Эмгэг Судлалын Үндэсний Төв (ЭСҮТ)-ийн Хүүхдийн эмгэг судлалын тасаг (ХЭСТ)-ийн лабораторид 2016-2020 онуудад онош тодруулахаар илгээсэн 56680 амьд сорьцын архивын материалаас ретроспектив чиглэлтэй тохиолдлын судалгааны загвараар түүвэрлэж авсан 964 лааны тосон цутгамаг хамрагдав. Эдгээрээс бичил бэлдмэл бэлтгэж, Хематоксилин-Эозины (REF-6766007, REF-6765007 Thermo, USA) үндсэн будгийн аргаар ЭСҮТ-ийн лавлагаа лабораторийн "Эмгэг судлалын лавлагаа лаборатори хематоксилин-эозин будгийн стандарт ажиллагааны заавар"-ын[5] дагуу будаж, гэрлийн микроскоп (Olympus U-CTR30-2 CX-21. Japan)-т харж, ДЭМБ-ын 2020 оны "Эм бэлэг эрхтний хавдар"-ын шинэчилсэн ангиллын Жирэмсний трофобластат хавдар, цулцан хураа өвчний ялган оношилгооны загвараар6 ялган оношилсон. Статистик боловсруулалтыг SPSS 24.0 программаар тооцов.

Үр дүн: Бид судалгаандаа 2016-2020 онуудад ЭСҮТ-ийн ХЭСТ-ийн лабораторид эмнэлзүйн үзлэг шинжилгээгээр трофобластын өвчний оношийг сэжиглэж, трофобластын үржлийг батлах зорилгоор амьд сорьцын шинжилгээ авагдсан 964 тохиолдлыг эргэн судлав. Сүүлийн 5 жилийн хугацаанд ЖТӨ-ний тохиолдлын тоо өссөн үзүүлэлттэй байв (Зураг 1).



Зураг 1. Жирэмсний трофобластын өвчин оношлогдсон байдал (ЭСҮТ, ХЭСТ)

Жирэмсний трофобластын өвчнийг 2020 оны ДЭМБ-ийн шинэчилсэн ангилалд тусгасан шалгууруар ялган оношлоход: эмнэлзүйн сэжиглэж буй оношбатлагдсан 502/964(52%) үүнээс жирэмсний трофобластын хавдар 29/502(5.8%), бүрэн цулцан хураа 246/502(49.0%), хэсэгчилсэн цулцан хураа 227(45.2%) оношлогдов (Зураг 2).



Зураг 2. Жирэмсний трофобластын өвчин.
Будаг: Хематоксилин-Эозин. A. Бүрэн цулцан хураа; B. Хэсэгчилсэн цулцан хураа; C. Хориокарцинома; D. Хэвийн цэлмэн. Өсгөлт x4, x10, x40, x4.

Зураг 2-ын А-д үзүүлсэнээр хэмжээгээрээ томорсон цэлмэн, цэцэгт байцаа төст ирмэг бүхий, трофобласт эсийн үржил бүхий зураглалыг бүрэн цулцан хураа өвчнийг, В-д хавагнасан, сорвижсон хоёр хэв шинжит цэлмэн, цэлмэнгийн жигд бус хүрээ бүхий трофобластын эсийн хуурамч оршихуунт бүтцээр хэсэгчилсэн цулцан хураа өвчнийг ялган оношлов. Мөн С-д жирэмсний трофобластат хавдар буюу хориокарциномыг цэлмэнгүй, цитотрофобласт, синцитотрофобласт эсийн анаплази бүхий үржил бүхий бүтцийн илрэлээр, уг зурагны D-д хоёр давхар трофобластын хүрээ бүхий стромдоо ургийн цусны судастай гуравдагч цэлмэн үүссэн бол хэвийн цэлмэн гэж дүгнэж, ТБӨ үгүйсгэсэн.

Бидний судалгаанд 16-52 насны (дундаж наслалт 31.2±6.2) 964 эмэгтэйчүүд хамрагдсаныг насны бүлгээр ангилж үзвэл жирэмсний трофобластын хавдар 35-39 насныханд зонхилон тохиолдож байв. Бүрэн цулцан хураа 25-29 насныханд тохиолдлын тоо хамгийн өндөр, хэсэгчилсэн цулцан хураа өвчин 20-24 насныханд зонхилон тохиолдож байв (Хүснэгт 1).

Хүснэгт 1. Жирэмсний трофобластат өвчний хэв шинж, насны ангилалаар ангилсан байдал (ЭСҮТ, ХЭСТ 2016-2020)

ЖТӨ* хэв шинж	Нас								Нийт
	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	
ЖТХ	1	3	4	5	11	1	2	2	29 (3%)
Бүрэн цулцан хураа	20	72	50	33	36	22	12	1	246 (25.5%)
Хэсэгчилсэн цулцан хураа	9	47	75	37	35	15	8	1	227 (23.5%)
ЖТӨ үгүйсгэж буй	1	6	7	7	3	2	1	0	27 (2.8%)
ЖТӨ сэжиглэж буй	13	47	94	97	97	73	13	0	435 (45.2%)
Нийт	44	175	230	179	182	113	36	4	964 (100%)

*ЖТӨ-жирэмсний трофобластат өвчин

Түүвэрлэн авсан 964 амьд сорьцын шинжлэгдхүүнээс 435/964(45.2%) нь ЖТӨ-ийг сэжиглэж буй, ЖТӨ-нийг нотлох боломжгүй үгүйсгэж буй оношнь 2.8% тус тус эзэлж байлаа (Хүснэгт 2).

Хүснэгт 2. Жирэмсний трофобластат өвчин сэжиглэж буй тохиолдлуудын бүтцийн зураглалаар оношилсон байдал

ЖТӨ-нотлогдоогүй шалтгаан	Тохиолдол	Эзлэх хувь
Бүрэн болон хэсэгчилсэн цулцан хураа өвчний холимог зураглалтай	52	11.9%
Цэлмэнгийн хавантай боловч трофобластын үржилгүй	181	41.6%
Цэлмэнгүй, трофобластын үржилтэй	153	35.1%
Цөөн тооны анаплазитай трофобласт эстэй	37	8.5%
Трофобласт эсийн дэд хэв шинжийг ялгах боломжгүй	12	2.7%
Нийт	435	100%

Хүснэгт 2-оос харахад эдийн шинжилгээний зураглалаар оношлогдсон тавих боломжгүй бүрэн болон хэсэгчилсэн цулцан хураа өвчний холимог зураглалтай 52(11.9%), Цэлмэнгийн хавантай боловч трофобластын үржилгүй 181(41.6%), цэлмэнгүй, трофобластын үржилтэй 153(35.1%), цөөн тооны анаплазитай трофобласт эстэй 37(8.5%), трофобласт эсийн хэв шинжийг ялган оношлох боломжгүй 12(2.7%) тохиолдол байв.

Хэлцэмж: Ning F нарын (2019) судалгаанаас үзвэл ЖТӨ-ын дотор цулцан хураа зонхилон тохиолдог ба Зүүн Өмнөд Азийн орнуудад 1000 жирэмслэлтэд 2 тохиолдол бүртгэгддэг бол жирэмсний трофобластын хавдар 40000 жирэмсэнд 9.2 тохиолддог гэжээ.[7] Бидний судалгааны үр дүнгээс үзвэл цулцан хураа өвчний тохиолдол 50.4% эзэлж байгаа боловч Монгол улсын эрүүл мэндийн статистик мэдээлэлд жирэмслэлтийн бодит тоо бүртгэгддэггүй тул 1000 жирэмслэлтэд харьцуулан тооцоолох боломж бидний судалгаанд хязгаарлагдмал байна.

Sebire N (2002) нар нь ЖТӨ тэр дундаа цулцан хураа өвчний нөлөөлөх хүчинзүйл, эрсдэлийг судалсан бөгөөд эхийн нас 21-ээс доош байхад эрсдэл 7.5 дахин нэмэгдэж байна гэж дүгнэсэн8 бол бидний судалгаагаар бүрэн цулцан хураа оношлогдсон тохиолдлуудын дийлэнх нь 24 хүртэлх насны эмэгтэйчүүд эзэлж байна. Banet N (2014) нарын судалгаагаар ЖТӨ-ний зонхилон тохиолдох хэлбэр болох цулцан хураа өвчнийг хэвийн бус жирэмсэн гэж тодорхойлсон бөгөөд бүрэн цулцан хураа өвчин нь ДНХ бүрдэлгүй хоосон өндгөн эсэд хэвийн эр бэлгийн эс үр тогтоож 46, XX диплоид кариотип (хомозигот, 80-90%), 46, XX эсвэл 46, XY кариотип (хетерозигот, 10-20%)-тэй байдаг. Хэсэгчилсэн цулцан хураа өвчний үед хэвийн өндгөн эсэд 2 эр бэлгийн эсээс үр тогтолт үүсч диандрик геном бүхий триплоид буюу 70 орчим хувь нь 69, XXY кариотиптэй, 27% нь 69, XXX, 3% нь 69, XYY кариотиптэй байна гэжээ.[9] Жирэмсний трофобластын өвчний оношилгоонд эд судлалын шинжилгээний үүрэг голлох байр суурьтай хэвээр байгаа боловч хромосом тоолох, кариотип тодорхойлох молекул патологийн шинжилгээ хийж оношийг баталгаажуулах шаардлагатай байгаа тухай олон улсын удирдамжид дурджээ.[6]

Бидний судалгаанд хамрагдсан 964 тохиолдол нь хематоксилин-эозин буюу үндсэн будгийн аргаар шинжлэгдэж үүнээс оношлогдсон тохиолдол 502 буюу 52% байв. ЖТӨ-ний трофобластын хавдар 5.7%, цулцан хураа 49% эзэлж байлаа. Эд судлалын шинжилгээний үр дүнгээс үзвэл ЖТӨ-ийг үгүйсгэж буй 27 буюу 2.8% тохиолдол оношлогдсон бол 45.2% нь жирэмсний трофобластын өвчин сэжиглэж буй хэмээн дүгнэсэн байна. Хистологийн үндсэн будгийн аргаар оношийг бүрэн нотолоход учир дутагдалтай ЖТӨ-ийг сэжиглэж буй тохиолдолд нэмэлт дарханхистохими, молекул патологийн аргуудыг хэрэглэж оношлогоо батлах шаардлагатай байгааг харуулж байна.

Дүгнэлт:

1. Бидний судалгаанд хамрагдсан ЖТӨ-ний 94.3% цулцан хураа өвчин, 5.8%-ийг жирэмсний трофобластын хавдар эзэлж, ЖТӨ-ийг сэжиглэж буй тохиолдол 45.2%, эмнэлзүйн оношийг үгүйсгэсэн тохиолдол 2.8% илрэв.
2. Жирэмсний трофобластат өвчнийг сэжиглэж буй тохиолдлууд нь үндсэн будгийн аргаар ялган оношлоход төвөгтэй бөгөөд 398 буюу 91.5% нь нэмэлт дарханхистохими, молекул патологийн шинжилгээ хийх шаардлагатай байна.

Ном зүй:

1. *Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. American journal of obstetrics and gynecology. 2010;203(6):531-539.*
2. *Bagshawe K, Dent J, Webb J. Hydatidiform mole in England and Wales 1973-83. The Lancet. 1986;328(8508):673-677.*
3. *Szulman A, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole: I. Cytogenetic and morphologic correlations. American journal of obstetrics and gynecology. 1978;131(6):665-671.*
4. *Hui P. Gestational trophoblastic disease: diagnostic and molecular genetic pathology. Springer; 2011.p213-215*
5. *ЭСҮТ. Эмгэг судлалын лавлагаа лабораторийн гематоксилин-эозин будгийн стандарт ажиллагааны заавар. ЭСҮТ-ЭСЛЛ.2019. хуудас 2-3.*
6. *Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. Histopathology. 2020;76(1):151-156.*
7. *Ning F, Hou H, Morse AN, Lash GE. Understanding and management of gestational trophoblastic disease. F1000Research. 2019;8.*
8. *Sebire N, Foskett M, Fisher R, Rees H, Seckl M, Newlands E. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2002;109(1):99-102.*
9. *Banet N, DeScipio C, Murphy KM, et al. Characteristics of hydatidiform moles: analysis of a prospective series with p57 immunohistochemistry and molecular genotyping. Modern Pathology. 2014;27(2):238-254.*

Issues of histopathological diagnosis of gestational trophoblastic disease in Mongolia

Gankhuu G[1,2], Udval Kh[1], Baskhuu L[1], Enkhtuya Sh[1], Bayarmaa E[2]

[1]Department of Pediatric Pathology. National Center for Pathology
[2]Department of Pathology & Forensic Medicine, School of Biomedicine, MNUMS
Email: gankhuu.ncp@gmail.com, Tel: 88039943

Gestational trophoblastic disease encompasses a range of pregnancy-related disorders, consisting of the premalignant disorders of complete and partial hydatidiform mole, and the malignant disorders of invasive mole, choriocarcinoma, and the rare placental-site trophoblastic tumour. These malignant forms are termed gestational trophoblastic tumours or neoplasia. Applications of new immunohistochemical markers and molecular techniques have significantly enhanced the diagnostic precision of various GTDs in recent years. In pathology services, there has been issue to identify Gestational Trophoblastic Disease subtypes by molecular pathology methods among Mongolian women and to prove the diagnosis of uncertain Gestational Trophoblastic Disease. We aimed to study Gestational Trophoblastic Disease subtypes and evaluate criteria for the current histopathological diagnosis in Mongolia. The age of the patients with GTD ranged from 16 to 52 years (mean 31 years). Five hundred and two cases were classified as Hydatidiform mole (502/964 94.3%). Twenty nime cases were classified as GTN (29/964, 5.8%). Of the four four hundred and thirty-five histologically undetermined cases (435/964, 45.2%), differential diagnosis between HM and GTN was required in eight cases.

Key words: Complete hydatidiform mole, partial hydatidiform mole, invasive mole, gestational trophoblastic neoplasia, choriocarcinoma