



LÊ TỰ PHƯƠNG CHI

Thạc sĩ - Bác sĩ

Trưởng khoa Ung bướu phụ khoa
Bệnh viện Từ Dũ

HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA
VIỆT - PHÁP - CHÂU - THÁI BÌNH DƯƠNG
TP Hồ Chí Minh, 14 & 15/5/2015



1

hCG và bệnh nguyên bào nuôi

ThS. BS. Lê Tự Phương Chi
Khoa Ung Bướu Phụ Khoa, BV Từ Dũ

2

Human chorionic gonadotrophin (hCG)

- hCG là hormon glycoprotein, gồm 2 tiểu đơn vị gắn với nhau bằng liên kết không hóa trị
 - Tiểu đơn vị α có 92 acid amin gắn với 2 chuỗi đường oligosaccharid
 - Tiểu đơn vị β có 145 acid amin gắn với 6 chuỗi đường oligosaccharid
- hCG được coi là glycoprotein có tính axit và đường hóa nhiều nhất.
- Các loại đường tạo nên thành phần quan trọng trong cấu trúc hCG.

3

Figure 5.1. Amino acid sequence of hCG β -subunit and sites of attachment of N- and O-linked oligosaccharides.

β -subunit of hCG

```

ser-lys-glu-pro-leu-arg-pro-arg-cys-arg-pro-ile-asn-ala-thr-leu-ala-val-glu-lys-glu-cys-pro-val-cys-ile-thr-val-asn-
1          13          30
thr-thr-ile-cys-ala-gly-tyr-cys-pro-thr-met-thr-arg-val-leu-gln-gly-val-leu-pro-ala-leu-pro-gln-val-val-cys-asn-tyr-arg-
31
asp-val-arg-phe-glu-ser-ile-arg-leu-pro-gly-cys-pro-arg-gly-val-asn-pro-val-val-ser-tyr-ala-val-ala-leu-ser-cys-gln-cys-
61
ala-leu-cys-arg-arg-ser-thr-thr-asp-cys-gly-gly-pro-lys-asp-his-pro-leu-thr-cys-asp-asp-pro-arg-phe-gln-asp-ser-ser-
ser-lys-ala-pro-pro-ser-leu-pro-ser-pro-ser-arg-leu-pro-gly-pro-ser-asp-thr-pro-ile-leu-pro-gln
121          127          132          138          145

```

Figure 5.2. Amino acid sequence of hCG α -subunit and sites of attachment of N-linked oligosaccharides

α -subunit of hCG

```

ala-pro-asp-val-gln-asp-cys-pro-glu-cys-thr-leu-gln-glu-asp-pro-phe-phe-ser-gln-pro-gly-ala-pro-ile-leu-gln-cys-met-gly-
1
cys-cys-phe-ser-arg-ala-tyr-pro-thr-pro-leu-arg-ser-lys-lys-thr-met-leu-val-gln-lys-asn-val-thr-ser-glu-ser-thr-cys-cys-
31          N          52
val-ala-lys-ser-tyr-asn-arg-val-thr-val-met-gly-gly-phe-lys-val-glu-asn-his-thr-ala-cys-his-cys-ser-thr-cys-tyr-tyr-his-lys-ser-
61          N          78          92

```

4

Human chorionic gonadotrophin (hCG)

- hCG là một tên gọi chung nhưng chỉ ra rất nhiều phân tử khác nhau do sự thay đổi chuỗi đường bên ở liên kết N- hay O-.
- hCG, tiểu đơn vị tự do, những phân tử glic hóa, những phân tử với liên kết đường hóa ở N-, và O-, và những mảnh thoái hóa đều có trong huyết thanh, nước tiểu và các chất dịch khác trong cơ thể.
- hCG có trong thai kỳ bình thường, bệnh GTD, u tế bào mầm tinh hoàn, và một số K không NBN.
- Tính không đồng nhất của phân tử hCG có ở thai bình thường và rõ hơn ở GTD

5

Table 5.1. Structure of hCG-related molecules detected, to different extents, by commercial hCG immunoassays in serum and urine samples (1-9).

hCG-related molecule	Structure
Regular hCG (MW ~36,000)	α -subunit with 92 and β -subunit with 145 amino acid residue polypeptide Mono- and biantennary N-linked oligosaccharides Mostly trisaccharide O-linked oligosaccharides
Hyperglycosylated hCG ¹ (MW ~40,000)	α -subunit with 92 and β -subunit with 145 amino acid residue polypeptide Predominance of larger triantennary N-linked on β -subunit, and N-linked with extra fucose on α -subunit Mostly tetrasaccharide O-linked oligosaccharides
Nicked hCG ¹ (MW ~36,500)	α -subunit with 92 and β -subunit with 145 amino acid residues. β -subunit polypeptide nicked/out at p47-48, p43-44 or p44-45 Mono- and biantennary N-linked oligosaccharides Mostly trisaccharide O-linked oligosaccharides
hCG missing β -subunit C-terminal peptide ¹ (MW ~29,000)	α -subunit with 92 and β -subunit with 92-122 amino acids (C-terminal peptide determinant, p93-145 all or partly missing). β -subunit polypeptide also nicked at p47-48, p43-44 or p44-45 Mono- and biantennary N-linked oligosaccharides No O-linked oligosaccharides
Free β -subunit ¹ (MW ~22,000)	Only β -subunit present, no α -subunit Biantennary N-linked oligosaccharides Mostly trisaccharide O-linked oligosaccharides
Urine β -core fragment (MW ~9,500)	Degraded β -subunit present (2 peptides, p6-40 and p55-92, held together by disulfide linkages), no α -subunit Degraded biantennary oligosaccharide present No O-linked oligosaccharides

¹ Combinations of modification are present in serum and urine, such as hyperglycosylated nicked hCG, hyperglycosylated hCG missing the β -subunit C-terminal peptide, nicked free β -subunit, hyperglycosylated free β -subunit, nicked-hyperglycosylated free β -subunit and free β -subunit missing the C-terminal peptide.

Structurally related molecules of human chorionic gonadotrophin (hCG) in gestational trophoblastic diseases, Laurence A Cole, ISSDQ 6

Xét nghiệm hCG

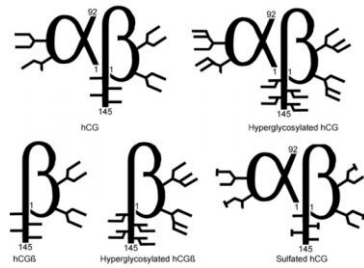
- Có > 100 loại xét nghiệm hCG khác nhau.
- Sử dụng kết hợp một số vị trí kháng thể khác nhau nên cho kết quả khác nhau.
 - Abbott 15/15 và Biomerica hCG: hCG toàn bộ và free β hCG
 - Amersham Amerlex M, Diagnostic products hCG: hCG toàn bộ (hCG toàn vẹn và mất đoạn) + free β hCG
 - Organon NML: hCG toàn bộ và free β hCG, nhưng không phát hiện được hCG mất chuỗi peptid C tận cùng
 - Serono MAIA clone: hCG nguyên vẹn và free β hCG.
 - **Siemens Immulite hCG là máy xét nghiệm duy nhất có hiệu quả phát hiện tất cả các dạng hCG.**

Human chorionic gonadotrophin (hCG)

- Có 5 phân tử hCG độc lập; có chuỗi acid amin giống nhau, do đó tất cả được đặt tên hCG
- Nhưng mỗi hCG khác nhau nhiều về cấu trúc và chức năng sinh học.
 1. hCG
 2. β hCG
 3. Hyperglycosylated hCG (hCG-H)
 4. Hyperglycosylated β hCG (β hCG-H)
 5. Sulfated hCG

8

5 dạng hCG



Laurence A. Cole, 2011, hCG, five independent molecules

9

Human chorionic gonadotrophin (hCG)

Loại hCG	hCG	Sulfated hCG	Hyperglycosylated hCG	hCGβ	Hyperglycosylated hCGβ
Nguồn gốc	Hợp bào nuôi	Tế bào Gonadotrope	Đơn bào nuôi	Tế bào K	Tế bào K
Dạng hoạt động	Nội tiết	Nội tiết	Tự tiết	Tự tiết	Tự tiết
Vị trí tác động	Thu thể LH/hCG	Thu thể LH/hCG	Đối vận TGFβ	Đối vận TGFβ	Đối vận TGFβ
Trọng lượng phân tử	37,180	36,150	42,800	23,300	27,600
A. Amin ở tiểu đơn vị α	92	92	92	-	-
A. Amin ở tiểu đơn vị β	145	145	145	-	145
Trọng lượng Peptide	26,200	26,200	26,200	16,000	16,000
Số liên kết đường O-	4	4	4	4	4
Số liên kết đường N-	4	4	4	2	2
Trọng lượng đường	10,980	9,950	16,600	7,300	11,600
Tỷ lệ % đường	30%	28%	39%	31%	42%
Thời gian chuyển hóa	36 h	20 h	Không biết	0.72 h	Không biết

10

Chức năng của hCG

- Thúc đẩy
 - Sản xuất progesterone,
 - Hình thành mạch máu trong mạch máu tử cung,
 - Hợp nhất các đơn bào nuôi và biệt hóa thành các hợp bào nuôi
- Tạo ra
 - Ức chế miễn dịch mô nhau thai xâm lấn,
 - Sự phát triển của tử cung phù hợp với sự phát triển của thai nhi trong quá trình mang thai
 - Làm giảm các cơn co thắt tử cung quá trình mang thai, và cũng có chức năng sinh trưởng và phát triển của các cơ quan của thai nhi.
 - Phát triển và biệt hóa dây rốn
 - Tác động trên thụ thể ở nạo mẹ gây nên nghén

11

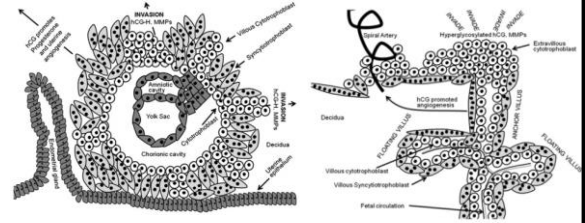
- Chức năng của hCG-H
 - Kích thích đơn bào nuôi tăng trưởng và xâm lấn trong giai đoạn làm tổ, hoặc tăng sinh và xâm lấn trong choriocarcinoma.
- βhCG tự do: ngăn chặn chết tế bào ung thư và thúc đẩy sự tăng trưởng và bệnh ác tính của bệnh ung thư.
- hCG tuyến yên là một dạng hCG sulfate, có nồng độ thấp trong suốt chu kỳ kinh. hCG tuyến yên dường như bất chức hoạt động của LH trong chu kỳ kinh nguyệt.

12

Hyperglycosylated hCG

- Hyperglycosylated hCG là dạng hCG chính ở 3 tuần đầu thụ thai.
- Do đơn bào nuôi tiết ra. Có chức năng xâm lấn giúp phôi làm tổ trong buồng TC.
- Chiếm > 80%, 63%, 50%, và 25 – 1% cho tuần 1, 2, 3 và sau khi phôi đã làm tổ trong BTC.

13



Thai ở tuần thứ 4. Hình ảnh cấu tạo của lồng nhau: đơn bào nuôi và hợp bào nuôi. hCG-H giúp túi thai vùi vào trong nội mạc TC và cơ TC

Cấu trúc lồng nhau ở tuần 6 thai kỳ. Đơn bào nuôi ngoài lồng nhau tiết ra hyperglycosylated hCG (hCG-H) giúp túi thai vùi sâu vào cơ TC

14

Occurrence of hCG-related molecules in serum and urine samples (1-9). Symbols refer to: principal component of hCG immunoreactivity (+++), major but secondary source hCG immunoreactivity (++) , minor source of hCG immunoreactivity (+), significant source of hCG immunoreactivity in a small proportion cases (±), and not normally present (-).

hCG-related molecule	Normal Pregnancy 3-6 weeks post menses	Normal Pregnancy 7 weeks-term post menses	Prior to evacuation	Hydatidiform Mole		Persistent GTD with rising hCG	Choriocarcinoma pre-therapy	Other malignancies ²
				Post-evacuation hCG >100 IU/L	Post-evacuation hCG <100 IU/L			
Regular hCG	++	+++	+++	+++	+	+	±	--
Hyperglycosylated hCG ¹	+++	+	+	+	+	+++	+++	±
Nicked hCG ¹	--	+	+	+	++	+	+	±
hCG missing β-subunit C-terminal peptide ¹	--	--	±	±	±	±	±	±
Free β-subunit ¹	+	+	+	+	+++	+	+	±
Urine β-core fragment (urine only)	+	+++	++	++	+++	++	+	+++

¹ Combinations of modification are present in serum and urine, such as hyperglycosylated nicked hCG, hyperglycosylated hCG missing the β-subunit C-terminal peptide, nicked free β-subunit, hyperglycosylated free β-subunit and free β-subunit missing the C-terminal peptide.
² Non-trophoblastic malignancies such as reproductive tract, ovarian germ cell, gastrointestinal, bladder or lung cancer/

15

Structurally related molecules of human chorionic gonadotrophin (hCG) in gestational trophoblastic diseases, Laurence A Cole, ISSTD.org

Hyperglycosylated hCG

- Hyperglycosylated hCG is dạng hCG chính trong CC và TTXL
- Dùng làm chất đánh dấu sinh học bướu ? Để chẩn đoán CC/TTXL

16

hCG và GTD

- Thời gian bán hủy của hCG là 24–36 giờ
- Nồng độ hCG tương quan với thể tích buồng
- hCG là chất đánh dấu buồng đáng tin cậy nhất, có độ nhạy cao hơn chẩn đoán hình ảnh.
- Khi hCG là 5 U/l (5ml/mlU) = 10^5 tế bào
- hCG không chỉ có ở thai, GTD mà còn ở những bệnh như u tế bào mầm, và 15% K biểu mô

17

hCG và GTD

- hCG (TT) và hCG-H (TTXL, CC) thường mất đoạn khi nồng độ giảm do điều trị.
- hCG mất đoạn tạo ra free β hCG mất đoạn (u không tế bào nuôi, u tế bào mầm, K BQ, đường tiêu hóa hay phổi).
- GTD, khi hCG < 100 mIU/ml, hCG mất đoạn và free β hCG là thành phần chính.
- TTXL tái phát do không phát hiện ra hCG mất đoạn.
- Âm tính giả có thể do không phát hiện ra hCG mất đoạn hay free β hCG
- # 50% xét nghiệm miễn dịch phổ biến hoặc chưa được phát hiện hoặc không phát hiện free β hCG, vì vậy có thể không thích hợp cho GTD.
- Việc đo lường của các phân tử này là điều cần thiết để theo dõi chính xác nồng độ hCG cho đến khi chúng trở nên không thể phát hiện, hoặc <1IU/L.

18

Diễn tiến β hCG trong GTD và Chẩn đoán U nguyên bào nuôi (GTN)

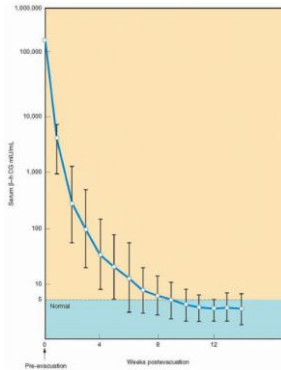
19

Theo dõi hCG sau hút thai trứng

- Rất cần thiết vì nguy cơ tiến triển thành UNBN
- Chưa có một tiêu chuẩn LS hay bệnh học nào cho phép tiên đoán chính xác bệnh nhân nào sẽ diễn tiến thành GTN sau TT.
- Tăng sinh NBN là đặc trưng cho UNBN, nên việc theo dõi β hCG sau hút nạo TT được xem như là tiêu chuẩn trong việc phát hiện bệnh.
- β hCG
 - vào ngày thứ 7 sau khi hút nạo thai trứng.
 - Làm mỗi tuần ($\pm 1 - 2$ tuần) cho đến khi không phát hiện trong 3 lần làm liên tiếp
 - Làm mỗi tháng trong 6 tháng.
- Nồng độ hCG giảm theo tuần.
- Mỗi tuần sẽ giảm 1 lg.
- Thời gian trung bình để có hCG âm tính lần đầu là tuần thứ 9 sau khi hút nạo TT.
- Khi hCG < 5mIU/ml thì được gọi là âm tính.

20

Theo dõi hCG sau hút thai trứng



Đường thoái triển tự nhiên của hCG sau khi hút nạo TT

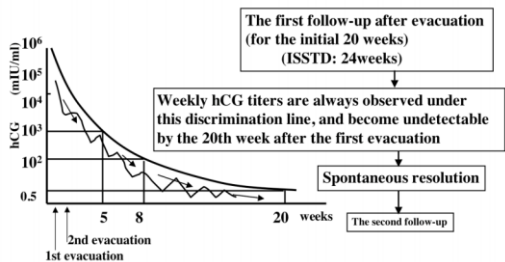
21

Theo dõi β hCG

Hiệp hội sản Phụ khoa Nhật Bản đã đề xuất:

- hCG < 1000mIU/ml vào cuối tuần thứ 5
- hCG < 100mIU/ml vào tuần thứ 8, và
- hCG < 0.5mIU/ml vào tuần thứ 20

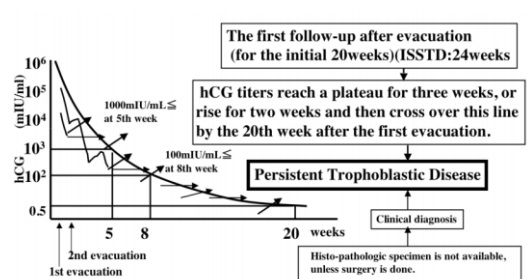
22



Đường hồi quy hCG sau khi hút thai trứng trong trường hợp thoái triển tự nhiên.
ISSTD=International Society for the Study of Trophoblastic Diseases

Shigeru Sasaki, Yasushi Sasaki, 2009, Clinical Management of Trophoblastic Disease in Japan

23



Đường cong thoái triển hCG trong trường hợp UNBN tồn tại sau hút thai trứng

Shigeru Sasaki, Yasushi Sasaki, 2009, Clinical Management of Trophoblastic Disease in Japan

24

U nguyên bào nuôi (GTN)

Định nghĩa:

- hCG bình nguyên, hoặc tăng, hoặc tồn tại kéo dài sau khi hút nạo thai trứng.
- Có chẩn đoán mô bệnh học của choriocarcinoma, thai trứng xâm lấn hoặc u NBN nơi nhau bám (PSTT), hoặc xác định di căn.

Xuất hiện sau:

- Thai trứng (60%)
- Hư thai/sẩy thai (30%)
- Thai đủ tháng hay thai ngoài TC (10%).

25

Tiêu chuẩn chẩn đoán GTN sau TT của FIGO - 2002

U NBN nơi nhau bám (PSTT) không xếp vào trong nhóm này

1. GTN được chẩn đoán khi hCG bình nguyên ($\pm 10\%$) sau 4 lần đo trong ≥ 3 tuần (ngày 1, 7, 14, 21) *
2. GTN được chẩn đoán khi hCG tăng ($> 10\%$) khi đo 3 lần liên tiếp sau ≥ 2 tuần (ngày 1, 7, 14) *
3. GTN được chẩn đoán khi có GPB là CC
4. GTN được chẩn đoán khi hCG còn tồn tại sau 6 tháng theo dõi**

*Giá trị hCG xác định theo từng các thể.

** FIGO 2007 bỏ tiêu chuẩn này vì những trường hợp hCG thấp, kéo dài nhưng không có bằng chứng LS hay hình ảnh là GTN.

Ernest I Kohorn, 2009, The FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia

Kết luận

- Vai trò của hCG trong chẩn đoán, theo dõi diễn tiến bệnh GTD rất quan trọng.
- hCG-H được xem là dấu ấn sinh học bứu của ung thư nguyên bào nuôi, nhưng β hCG tự do mới chuyên biệt cho u nguyên bào nuôi nơi nhau bám.
- Tuy nhiên, hiện nay, các máy làm xét nghiệm trên thị trường chưa cho phép thực hiện các xét nghiệm chuyên biệt về hCG như xét nghiệm hCG-H. Do đó, sẽ còn những khó khăn trong theo dõi, chẩn đoán những UNBN sau thai trứng có nồng độ hCG thấp hay dạng UNBN thầm lặng.

27



Cám ơn

28