

## Současné trendy v diagnostice a léčbě trofoblastické nemoci

F. Hron<sup>1</sup>, J. Feyereisl<sup>1</sup>, M. Korbel<sup>2</sup>, P. Šafář<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrum pro trofoblastickou nemoc v ČR, Ústav pro péči o matku a dítě, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

<sup>2</sup>Centrum pre trofoblastovú chorobu MZ SR, I. gynekologicko-pôrodnická klinika LF UK a UN Bratislava

Korespondenční adresa: MUDr. Filip Hron, Centrum pro trofoblastickou nemoc v ČR, Ústav pro péči o matku a dítě, Podolské nábřeží 157, 147 00 Praha 4, tel.: 296 511 866, e-mail: filip.hron@upmd.eu

Publikováno: 25. 7. 2014    Přijato: 19. 3. 2014    Akceptováno: 30. 6. 2014  
Actual Gyn 2014, 6, 63-66    ISSN 1803-9588    © 2014, Aprofema s.r.o.  
Článek lze stáhnout z [www.actualgyn.com](http://www.actualgyn.com)



Citujte tento článek jako: Hron F, Feyereisl J, Korbel M, Šafář P. Současné trendy v diagnostice a léčbě trofoblastické nemoci. Actual Gyn. 2014;6:63-66

### CURRENT TRENDS IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF TROPHOBLASTIC DISEASE

#### Review article

#### Abstract

Trophoblastic disease is a very heterogeneous group of benign and also highly malignant entities. All forms of trophoblastic disease are characterized by rare incidence. This explains a potential risk of diagnostic and therapeutic errors which can lead to very serious consequences. The contemporary trend across different countries is to establish definite criteria for adequate management of patients with this specific disease which also allow the comparison of treatment results. The article shows actual view on status of chemotherapy and other therapeutic modalities in treatment of trophoblastic disease.

**Key words:** trophoblast, molar pregnancy, chemotherapy, treatment

#### Přehledový článek

#### Abstrakt

Trofoblastická nemoc představuje velmi heterogenní skupinu benigních i vysoce maligních stavů. Hlavní společnou charakteristikou je nízká incidence onemocnění v populaci, která může vést k diagnostickým rozpakům a závažným terapeutickým chybám. Současným cílem specializovaných center v Evropě i ve zbytku světa je stanovit jasná kritéria, která budou zárukou adekvátní léčby a porovnatelných výsledků. Článek přináší aktuální pohled na postavení chemoterapie a dalších léčebných modalit v léčbě trofoblastické nemoci.

**Klíčová slova:** trofoblast, molární těhotenství, chemoterapie, léčba

## Úvod

Pojem trofoblastická nemoc zahrnuje velmi heterogenní skupinu benigních, ale i vysoce maligních stavů. Společným jmenovatelem všech je raritní výskyt a návaznost na předchozí graviditu. Tou bývá nejčastěji molární těhotenství, stejně tak však může komplikovat potrat či porod. Gestační trofoblastické tumory postihují, na rozdíl od nádorů vulvy, dělohy či vaječníků, především mladé, jinak zcela zdravé ženy ve fertilním věku. Obvykle se jedná o pacientky s doposud neukončenou reprodukční funkcí. I tento fakt je důvodem, proč mylně určená diagnóza může mít závažné důsledky. A to nejenom medicínské, ale i forenzní. Za převážnou většinou chyb stojí právě opomenutí této raritní problematiky v diferencially diagnostické rozvaze.

V posledních letech můžeme v porodnictví pozorovat trend posouvání první gravidity do období po 30. roce věku, gravidity ve čtvrté dekádě jsou již rovněž běžné. Tato skutečnost klade léčbě trofoblastické nemoci do cesty nová úskalí.

## Role molekulární genetiky v diagnostice trofoblastické nemoci

Přes dostupnost celé řady imunohistochemických metod není v některých případech ani vysoce erudovaný patolog schopen jednoznačně určit definitivní závěr. Ve sporných případech je vhodné materiál zaslat do specializované laboratoře k molekulárně genetickému vyšetření a k provedení karyotypizace. Nevýhodou těchto vyšetření jsou jejich nároky na kvalitu dodaného vzorku. Ne vždy se ze zasláního materiálu podaří DNA izolovat. K izolaci DNA se nejlépe hodí čerstvá tkáň, tedy taková, která nebyla fixována v médiu.

Nejčastěji vyšetření využíváme v případě potřeby odlišení kompletní a parciální moly, kdy nejsou histologicky vyjádřeny všechny typické změny. Tato situace nastává stále častěji. Vzhledem k široké dostupnosti ultrasonografického vyšetření bývají molární gravidity evakuovány vesměs v průběhu prvního trimestru, tedy dříve, než se některé typické morfologické znaky mohou jasně vyvinout. Zde obvykle vystačíme se stanovením karyotypu, který jednoznačně určí, zda se jedná o triploidní parciální molu či diploidní molu kompletní. Nedávno publikovaná data poukazují na skutečnost, že v případě pacientek s rekurentní molární graviditou se v některých případech jedná o tzv. diploidní biparentální kompletní molu, spíše nežli o klasickou formu androgenní. Jedná se o vzácné případy familiárního výskytu s autosomálně recesivním charakterem přenosu. Příčinou je prokázaná mutace dvou genů – *NLRP7* a vzácněji *KHDC3L*. Pacientky s rekurentní klasickou androgenní kompletní molou mají v další graviditě ve srovnání se ženami s rekurentní, familiárně vázanou molou výrazně větší naději na úspěch (1). U žen s familiárně vázanou molou připadá jako řešení v úvahu dárcovství oocytu.

Další známou skutečností je, že maligní trofoblastická nemoc nemusí nutně navazovat na chronologicky poslední graviditu, ale může být vzácně komplikací gravidity předchozí. V podobě spící trofoblastické nemoci tak může v těle celou řadu let latentně perzistovat (2). Následná gravidita se poté stane spouštěčem maligních změn v trofoblastických buňkách. V případě, kdy je k dispozici adekvátní vzorek materiálu, dokáže vyšetření chromozo-

málního mikrosatelitního polymorfismu neomylně stanovit, která z předchozích gravidit je zdrojem maligní trofoblastické nemoci.

Zcela nenahraditelnou a klíčovou roli hraje molekulárně genetické vyšetření v případě odlišení gestačního a non-gestačního trofoblastického tumoru. Případy non-gestačních trofoblastických tumorů jsou ve srovnání s gestačními, co do incidence, naprostou raritou popisovanou obvykle pouze v jednotlivých kazuistikách (3). Jedná se o germinální nádory schopné metastazování do stejných lokalit, jako gestační trofoblastické tumory. Jejich histologická stavba je obdobná, avšak odpověď na léčbu velmi odlišná. Většina gestačních trofoblastických tumorů velmi dobře reaguje na chemoterapeutickou léčbu, zatímco non-gestační tumory jsou výrazně méně senzitivní. Včasně rozpoznání původu nádoru a volba adekvátní léčby je tedy alfou a omegou úspěchu. Právě díky molekulárně genetickému vyšetření je možné odhalit absenci paternálních genů ve tkáni tumoru.

## Chirurgická léčba

Trofoblastické tumory bývají často z velké části nekrotické a rozsáhle prokrvácené. Stává se tedy, že ze získaného materiálu pro jeho nízkou reprezentativnost není možné diagnózu spolehlivě určit. Proto by měl být vždy kladen důraz na odebrání veškerého materiálu a nikoli pouze „reprezentativního“ vzorku.

V současné době se však stále častěji setkáváme se situací, kdy materiál k histopatologickému vyšetření není k dispozici. Jedná se o pacientky s přetrvávající elevací hladiny hCG po předchozí graviditě a obvykle rovněž přítomností suspektního ložiska v děloze. V tomto případě je diagnóza maligní trofoblastické nemoci velmi pravděpodobná, není ji však možno podložit histologickým korelátem. Tyto stavy shrnujeme pod pojem perzistující trofoblastická nemoc.

Mění se rovněž postavení opakované kyretáže v diagnostice a léčbě trofoblastické nemoci. Převážná většina primárních ložisek je situována v dutině a stěně děložní. Právě kyretáž je často prvním krokem, který vede ke stanovení diagnózy trofoblastického tumoru. V některých případech se podaří patologickou tkáň kompletně odstranit již první kyretáží, která se tak stává výkonem diagnostickým a zároveň i terapeutickým. Obvykle však patologická tkáň v děloze nadále perzistuje. Často kladenou otázkou je, zda kyretáže opakovat či nikoli, event. zda zvážit hysteroskopickou resekci. Základní vlastností trofoblastické tkáně je schopnost invaze do stěny děložní, do myometria a cévního řečiště. V případě ultrazvukového nálezu neohraničeného ložiska s jasnou propagací do stěny děložní se opakování kyretáže či pokus o hysteroskopickou resekci jeví jako krajně rizikový. Tkáň tumoru je obvykle tvořena četnými nekrotickými okrsky a bývá zároveň silně perfundována. Výkon by tedy mohl být doprovázen silným krvácením s nutností provedení akutní hysterektomie. Stejně tak se jako vysoce riziková jeví biopsie metastatických ložisek lokalizovaných v pochvě. Zde by snaha o získání materiálu k histologickému vyšetření neměla být upřednostněna před rizikem silného krvácení. Role opakované kyretáže v léčbě je tedy kontroverzní (4,5). Připočteme-li zároveň zvýšené riziko perforace patologicky změněné stěny děložní či infekční komplikace v postiženém terénu ve srovnání s téměř 100% chemo-

kurabilitou onemocnění lokalizovaného na dělohu (stádium I), nejeví se opakování výkonu jako smysluplné. U pacientek s hodnotou hCG přesahující 5 000 IU/l je riziko neúspěchu cca 50%. Jinými slovy, i při opakování kyretáže bude u poloviny pacientek nutné přistoupit k léčbě chemoterapií (6). U žen s onemocněním lokalizovaným na dělohu a ukončenou reprodukcí je možné provést hysterektomii. Ani ta však není zárukou, že podání chemoterapie nebude následně nutné.

### Chemoterapie v léčbě trofoblastické nemoci

Indikační kritéria k zahájení chemoterapeutické léčby neprodělala zásadní změny. Nejčastějšími jsou elevace hladiny hCG o minimálně 10 % ve dvou po sobě jdoucích odběrech v intervalu týdne (tedy 1., 7. a 14. den) či plateau hodnot v průběhu 3 po sobě jdoucích odběrů v týdenních intervalech (1., 7., 14. a 21. den). Dříve užívané indikační kritérium, definované jako perzistující elevace hladiny hCG 6 měsíců po evakuaci i přes klesající trend hodnot, bylo nyní přehodnoceno a vyřazeno. Tendence ke spontánní remisi onemocnění je však nepravděpodobná v případech hladiny hCG vyšší jak 20 000 IU/l déle jak měsíc po evakuaci molárního těhotenství (7).

Nejvíce rizikovou skupinou z pohledu léčby zůstávají pacientky s metastatickým postižením jater a CNS. Přestože je kurabilita onemocnění v high risk skupině (FIGO score  $\geq 7$ ) pacientek velmi vysoká, v případě diseminace do dvou výše zmíněných lokalit je nadále neuspokojivá. Zatímco pětileté přežití ve skupině žen léčených nejčastěji užívaným protokolem EMA-CO (Etoposid, Methotrexat, Actinomycin - Cyclofosamid, Vincristin) se pohybuje mezi 75–90 % (8,9), v přítomnosti metastatického onemocnění jater či CNS je pouze 27–70%. V případě diseminace do obou lokalit zároveň 10%!

Řada těchto pacientek umírá ještě dříve, než je možno započít s adekvátní léčbou z důvodu masivního krvácení či metabolického rozvratu. Největší Evropské centrum ve Velké Británii v těchto případech zahajuje léčbu kombinací etoposidu 100 mg/m<sup>2</sup> a cisplatiny 20 mg/m<sup>2</sup> v týdenním intervalu po dobu 1–3 týdnů. Provedení molekulárně genetického vyšetření v tomto intervalu rovněž umožní odhalit případný non-trofoblastický původ onemocnění (10). Pacientky ve skupině vysokého rizika jsou vystaveny až 20% selhání terapie první linie. Až 80 % těchto žen se však podaří vyléčit chemoterapií druhé linie (10). Před změnou léčby je vhodné provést PET-CT vyšetření k detekci ložiska perzistujícího onemocnění a v případě chirurgické přístupnosti jej nejprve odstranit. Nejčastěji využívaný protokol EP-EMA (Etoposid, Cisplatina - Etoposid, Methotrexat, Actinomycin) vede k remisi onemocnění až v 80 % případů, je však zatížen významnou toxicitou (11). V non-randomizovaných studiích přináší velmi slibné výsledky při výrazně nižší toxicitě režim TP/TE (Paclitaxel, Cisplatina/Paclitaxel, Etoposid) (12). V současné době probíhá randomizovaná studie srovnávající oba zmíněné chemoterapeutické protokoly pro pacientky s rezistentním či relabujícím onemocněním.

### Role konsolidační chemoterapie

Je všeobecně známo, že i nejsenzitivnější nádorový marker nekoreluje zcela přesně se stavem onemocnění. Ani hCG neumožňuje spolehlivě předpovědět další vývoj onemocnění po ukončení léčby. Odhaduje se, že ve chvíli,

kdy hCG poklesne na neměřitelné hodnoty, perzistuje v těle cca 10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup> trofoblastocytů dispergovaných kdekoli v organismu. Z toho důvodu je kladen velký důraz na konsolidační léčbu. Dle doporučení centra pro trofoblastickou nemoc v Londýně je vhodné v aplikaci chemoterapie pokračovat ještě třemi cykly po dosažení negativního výsledku (13,14). Z výsledku studie, do kterého bylo zařazeno 951 pacientek (low risk) léčených methotrexatem v monoterapii, se v případě podání třetího cyklu snížilo riziko relapsu onemocnění na 4 % ve srovnání s 8,3 % při podání pouze dvou cyklů, tedy o plnou polovinu (15). V případě žen spadajících do skupiny vysokého rizika je doporučení identické. Tak, jako u všech onkologických pacientů, je samozřejmě v léčbě nutné zohlednit celkový performance status nemocné.

### Follow-up

Jak již bylo zmíněno výše, stále častěji léčíme či dispenzarizujeme pacientky ve vyšším věku, které ještě nemají ukončenou reprodukci a přejí si otěhotnět pokud možno co nejdříve. V případě molárních těhotenství bylo dlouhou dobu doporučeno monitorovat hCG v séru v případě parciální molární gravidity po dobu 6 měsíců, v případě moly kompletní jeden rok po dosažení negativního výsledku hCG v krvi. Řada autorů považuje za dostatečné v případě parciální moly sledování hCG do negativy a v případě moly kompletní monitoraci 6 měsíců (16,17). Podobný postoj zastává v indikovaných případech i Evropská společnost pro léčbu trofoblastické nemoci (EOTTD). Je totiž známo, že riziko propuknutí onemocnění po dosažení negativních hodnot hCG je enormně nízké (18,19).

### Centralizace péče

S ohledem na výše zmíněné skutečnosti je v současné době více než kdy dříve prosazován trend striktní centralizace pacientek s diagnózou trofoblastické nemoci. Cílem této snahy, která v České republice již řadu desetiletí velmi dobře funguje, je uspišit diagnostiku a co nejdříve zahájit adekvátní léčbu. Pouze důsledná standardizace diagnostických a terapeutických postupů dokáže zajistit kvalitní a srovnatelné výsledky. S tímto cílem byla v roce 2011 založena Evropská společnost pro léčbu trofoblastické nemoci – EOTTD (European organisation for treatment of trophoblastic disease), jejímž členem je, jako jediné pracoviště v České republice, i CTN Praha.

### Literatura

1. Fischer RA, Sabate PM, MacDermott C, et al. The impact of molecular genetic diagnosis on the management of women with hCG-producing malignancies. *Gynecology Oncology*. 2007;107(3):413-419
2. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010;376:717-729
3. Tsujioka H, Hamada H, Miyakawa T, et al. A pure non gestational choriocarcinoma of the ovary diagnosed with DNA polymorphism analysis. *Gynaecologic Oncology*. 2003;89:540-42
4. Garner EI, Felmate CM, Goldstein DP, et al. The curative effect of second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey. *Gynecologic Oncology*. 2005;99(1):3-5
5. Pezeshki M, Hancock BW, Silcocks P, et al. The role

- of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease. *Gynecologic Oncology*. 2004;95(3):423-29
6. Savage P, Seckl MJ. The role of repeat uterine evacuation in trophoblast disease. *Gynecologic Oncology*. 2005;99(1):251-52
  7. Agarwal R, Teoh S, Short D, et al. Chemotherapy and human chorionic gonadotropine concentrations 6 months after sterine evacuation of molar pregnancy: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2012;379(9811):130-135
  8. Kim SJ, Bae SN, Kim JH, et al. Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high-risk GTT - 25 years experiences of KRI-TRD. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 1998;60:85-96
  9. Bower M, Newlands ES, Holden L, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumours: results from a cohort of 272 patients. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(7):2636-2643
  10. Alifrangis C, Agarwal R, Short D, et al. EMA/CO for high risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(2):280-286
  11. Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, et al. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placenta site trophoblastic tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(4):854-859
  12. Wang J, Short D, Sebire NJ, et al. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE). *Ann Oncol*. 2008;19(9):1578-1583
  13. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2013;24:39-50
  14. Alifrangis C, Agarwal R, Short D, et al. EMA/CO for High-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia: Good Outcomes With Induction Low-Dose Etoposide-Cisplatin and Genetic Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;31(2):280-286
  15. Lybol C, Sweep FCGJ, Harvey R, et al. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic Oncology*. 2012;125(3):576-579
  16. Wiesma S, Kerkmeijer L, Bekkers R, et al. Guidelines following hydatidiform mole: a reappraisal. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006;46(2):112-18
  17. Wiesma S, Kerkmeijer L, Bekkers R, et al. Persistent trophoblast disease following partial molar pregnancy. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006;46(2):119-23
  18. Seckl MJ, Fisher RA, Salerno GA, et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet*. 2000;356(9223):36-39
  19. Hancock BW, Nazir K, Everard JE. Persistent gestational trophoblastic neoplasia after partial hydatidiform mole - Incidence and outcome. *Journal of Reproductive Medicine*. 2006;51(10):764-66