

Magdalena Miedzińska

## Konferencja EOTTD – Gestational trophoblastic disease: current and future horizons, 18–19 maja 2018 r., Londyn

Klinika Położnictwa i Ginekologii, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Magdalena Miedzińska, Klinika Położnictwa i Ginekologii, Instytut Matki i Dziecka, ul. Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa, tel.: +48 22 327 70 44, e-mail: miedzinska.magda@gmail.com

W dniach 18–19 maja 2018 r. odbyła się międzynarodowa konferencja EOTTD (European Organisation for Treatment of Trophoblastic Disease), zorganizowana we współpracy z sekcją onkologiczną Royal Society of Medicine. Obradowano w siedzibie Royal Society of Medicine w Londynie, a spotkaniu przewodniczył obecny prezydent EOTTD – prof. Michael Seckl, wybitny onkolog i największy autorytet w dziedzinie nowotworów trofoblastu (*gestational trophoblastic neoplasm*, GTN). W odróżnieniu od często wielotysięcznych międzynarodowych konferencji onkologicznych w spotkaniu EOTTD brało udział jedynie osiemdziesięciu lekarzy i naukowców z całego świata, głównie z Europy, w tym dwoje z Polski.

EOTTD powstała w 2009 roku jako wynik oczekiwań środowiska specjalistów zajmujących się ciężką chorobą trofoblastyczną (*gestational trophoblastic disease*, GTD), w celu lepszego poznania i optymalizacji zasad postępowania w tej złożonej chorobie, dotyczącej głównie młodych kobiet w wieku prokreacyjnym. Pierwsza konferencja odbyła się w Lyonie we Francji w 2010 roku. Skupienie w jednym miejscu wiedzy klinicyстів i naukowców zajmujących się GTD ma ogromne znaczenie z uwagi na rzadkie występowanie schorzenia oraz rozproszenie pacjentek będących pod opieką ginekologów położników, ginekologów onkologów i onkologów. Podstawowym efektem międzynarodowej współpracy jest opracowanie w formie zaleceń kryteriów diagnostycznych oraz stałe doskonalenie postępowania leczniczego<sup>(1)</sup>. Ponadto organizacja zachęca do tworzenia scentralizowanej opieki nad chorymi w zakresie konsultacji klinicznych, konsultacji patomorfologicznych oraz diagnostyki biochemicznej – oznaczania wskaźnikowego markera, jakim jest gonadotropina kosmówkowa (*human chorionic gonadotropin*, hCG). Program tegorocznej konferencji koncentrował się na uaktualnieniu wiedzy o GTD, a w szczególności w obszarze diagnostyki, w tym genetyki molekularnej, oraz prowadzenia leczenia z uwzględnieniem immunoterapii.

Obrady pierwszego dnia rozpoczęły prezentacje dotyczące dziedzin podstawowych, takich jak genetyka,

patomorfologia i biochemia. Podkreślono konieczność dążenia do uzyskania materiału do badania histopatologicznego, mimo że teoretycznie do rozpoznania GTN i rozpoczęcia chemioterapii wystarczy diagnoza biochemiczna na podstawie oceny hCG. Duże znaczenie ma oznaczanie białka p57 w dedykowanych laboratoriach, związanego z częścią maczyną i pozwalającego na odróżnienie zaśniadu całkowitego od częściowego. Niestety wciąż bardzo drogie i mało dostępne są badania genetyczne – w części przypadków to od ich przeprowadzenia zależy ustalenie prawidłowego rozpoznania. Zwrócono uwagę, że aż 5% zgonów wynika z błędnej diagnozy i w konsekwencji z niewłaściwego leczenia kosmówczaka należącego do grupy nowotworów germinalnych jako kosmówczaka związanego z ciążą. Diagnostyka w takich przypadkach może narażać wielu problemów i rozstrzygające są właśnie badania genetyczne.

Bardzo ważnym wykładem wprowadzającym do części klinicznej była prezentacja dotycząca epidemiologii i wyników leczenia GTN. Szacuje się, że co roku u 17 500 kobiet na świecie rozpoznaje się którąś z postaci tego nowotworu. Ze względu na rzadkie występowanie i duże rozproszenie pacjentek zwraca uwagę bardzo istotna różnica w śmiertelności kobiet leczonych w ośrodkach scentralizowanej opieki nad chorymi z chorobami trofoblastu i tych leczonych w ośrodkach regionalnych, ze znacznie mniejszym doświadczeniem w prowadzeniu chorych z GTN. Różnice dotyczą zarówno grupy niskiego, jak i wysokiego ryzyka. Przypuszcza się, że około 2100 kobiet rocznie umiera z powodu niewłaściwej opieki medycznej (tab. 1).

W chemioterapii chorych z grupy niskiego ryzyka stosuje się metotreksat i daktynomycynę. Jak się okazuje, nie tylko w Polsce istnieje problem z pozyskaniem daktynomycyny. W jej miejsce coraz chętniej stosowana jest karboplatyna, która podawana w schemacie co 2 tygodnie wg AUC (*area under the curve*, pole pod krzywą) = 2 dołączyła do akceptowanych monochemioterapii choroby niskiego ryzyka, z odsetkiem odpowiedzi sięgającym 80%. Niemniej jednak w Europie podstawowym lekiem pierwszej linii niezmiennie pozostaje metotreksat. W dalszej dyskusji

Zachorowalność (liczba pacjentek/ rok)		Odsetek niepowodzeń	Liczba zgonów
GTN 17 500	Niskie ryzyko 15 000	Opieka scentralizowana – ośrodki referencyjne dla GTN 0%	0
		Brak centralizacji leczenia – ośrodki regionalne 10% (?)	1500
	Wysokie ryzyko 2500	Opieka scentralizowana – ośrodki referencyjne dla GTN 6%	150
		Brak centralizacji leczenia – ośrodki regionalne 30% (?)	750

**GTN** – nowotwory trofoblastu (*gestational trophoblastic neoplasm*); **niskie ryzyko** – grupa pacjentek z nie więcej niż 6 punktami ryzyka\*; **wysokie ryzyko** – grupa pacjentek z co najmniej 7 punktami ryzyka\*.  
\* FIGO Oncology Committee: FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. Int J Gynaecol Obstet 2002; 77: 285–287.

Tab. 1. Szacowana umieralność z powodu GTN na świecie w zależności od ośrodka leczącego

podniesiono bardzo ważną, z praktycznego punktu widzenia, kwestię leczenia drugiej linii w przypadku oporności na metotreksat. Dotychczas powszechna była zasada, że jeżeli stężenie hCG wynosi poniżej 100 IU/l, włączamy kolejną monochemioterapię, a przy wartościach powyżej 100 IU/l – chemioterapię wielolekową. Tymczasem w 2012 roku stwierdzono, że przesunięcie wartości odcięcia do 300, a nawet 1000 IU/l również pozwala na uzyskanie 100-procentowego odsetka wyleczeń, dzięki czemu więcej kobiet może uniknąć toksyczności i uciążliwości związanych z chemioterapią wielolekową<sup>(2)</sup>.

W leczeniu choroby wysokiego ryzyka, poza znanymi schematami wielolekowymi, obiecujące wyniki daje także immunoterapia, najczęściej z wykorzystaniem pembrolizumabu<sup>(3)</sup>. Jak w całej onkologii wydaje się to bardzo interesująca opcja, zwłaszcza w grupie pacjentek po kilku liniach leczenia. Podkreślono znaczenie wyodrębnienia i zwrócenia szczególnej uwagi na grupę chorych o bardzo wysokim ryzyku, tzw. *ultra-high risk*, gdzie czas podwojenia guza wynosi zaledwie kilka dni i gdzie włączenie natychmiastowego, intensywnego leczenia odgrywa kluczową rolę. Zalecanym standardem stało się już też w tej grupie chorych rozpoczynanie leczenia od 2–3 kursów schematu wprowadzającego EP (etopozyd, cisplatyna), przed właściwym leczeniem schematem EMA-CO (etopozyd, metotreksat, daktynomycyna – cyklofosfamid, winkrystyna) lub EP-EMA (etopozyd, cisplatyna – etopozyd, metotreksat, daktynomycyna)<sup>(4)</sup>.

Kolejną częścią konferencji były doniesienia z utworzonych niedawno lub będących w trakcie organizacji narodowych centrów leczenia chorób trofoblastu. Sytuację w Polsce przedstawił dr Grzegorz Szewczyk z Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie, gdzie za zgodą krajowego konsultanta w dziedzinie ginekologii onkologicznej i z poparciem Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej

w 2017 roku powstało Centrum Leczenia Chorób Trofoblastu. Szacuje się, że w Polsce każdego roku GTD występuje u 600 osób, a GTN u 60–80. Niestety, z uwagi na duże rozproszenie chorych oraz wynikające z tego małe doświadczenie poszczególnych lekarzy trudno wdrożyć w życie właściwe jednolite zalecenia, a brak obowiązku sprawozdawczości przebiegu choroby nie pozwala na ocenę wyników leczenia w naszym kraju. Poza Polską o początkach tworzenia swoich ośrodków mówili prelegenci z Belgii, Niemiec, Irlandii, Portugalii i Szwecji.

Wykładem kończącym konferencję było wystąpienie prof. Antonia Bragi z Brazylii, który przedstawił niedoścignione dla europejskich rejestrów dane statystyczne dotyczące chorych z GTN w jego kraju. Liczebność populacji, skupienie leczenia GTN w jednym ośrodku oraz skrupulatnie prowadzona od wielu lat baza danych pozwalają na opracowywanie bardzo ważkich i praktycznych zagadnień, owocujących publikacjami na najwyższym poziomie<sup>(5)</sup>.

Drugiego dnia, zgodnie z dotychczasową formułą, odbyły się warsztaty w podgrupach klinicystów, patomorfologów i biochemików, których wynikiem są rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia GTD, zaplanowane do opublikowania w 2018 roku.

Najważniejszą, przewijającą się przez całą konferencję informacją dla uczestników było podkreślenie roli szybkiej i poprawnej diagnozy, skutkującej kwalifikacją do właściwego leczenia. Zwracano uwagę na konieczność intensyfikacji terapii, ograniczenia możliwych odstępstw od zalecanych protokołów, odpowiedniego przeprowadzania następowej obserwacji i planowania kolejnych ciąż. W tym celu należy tworzyć narodowe rejestry oraz ośrodki, do których mogłyby trafiać kobiety z rozpoznaniem GTN.

Wybrano członków komitetu innowacji EOTTD (Polskę będzie reprezentował dr Grzegorz Szewczyk) oraz ustalono miejsca konferencji na kolejne lata: Berlin – 2019 r., Porto – 2020 r., Warszawa – 2021 r.

## Piśmiennictwo

1. Bolze PA, Attia J, Massardier J et al. EOTTD group: Formalised consensus of the European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases on management of gestational trophoblastic diseases. Eur J Cancer 2015; 51: 1725–1731.
2. Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I et al.: Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000–2009. Br J Cancer 2012; 107: 1810–1814.
3. Ghorani E, Kaur B, Fisher RA et al.: Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. Lancet 2017; 390: 2343–2345.
4. 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. J Clin Oncol 2013; 31: 280–286.
5. Braga A, Campos V, Filho JR et al.: Is chemotherapy always necessary for patients with nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia with histopathological diagnosis of choriocarcinoma? Gynecol Oncol 2018; 148: 239–246.