

Received: 19.05.2011

Accepted: 20.06.2011

Published: 31.07.2011

Znaczenie chirurgii w leczeniu ciążyowej choroby trofoblastycznej

Gestational trophoblastic disease: the role of surgery

Значение хирургии при лечении беременной трофобластической болезни

Katedra Onkologii i Klinika Onkologii Ginekologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jan Kornafel

Correspondence to: Katedra Onkologii i Klinika Onkologii Ginekologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu,

pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław, tel./faks: 71 361 91 11, e-mail: mjedryka@interia.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Ciążowa choroba trofoblastyczna (*gestational trophoblastic disease*, GTD) jest rzadką, czasem złośliwą chorobą wywodzącą się z tkanki płodowej, a powstającą w organizmie matczynym. Zasadnicze leczenie gorzej rokującej postaci tej choroby, zwanej ciążyową trofoblastyczną neoplazją, oparte jest na chemioterapii stosowanej w postaci schematów mono- lub wielolekowych dobieranych w zależności od obecności istotnych czynników ryzyka, jednak w pewnych sytuacjach klinicznych istotną rolę odgrywa leczenie chirurgiczne. Stosuje się je w szczególności w przypadkach choroby przetrwałej rozwijającej się w wyniku pierwotnej lub wtórnej chemiooporności ogniska chorobowego. Zastosowanie wówczas chirurgii adiuwantowej, na ogół w postaci histerektomii lub resekcji pojedynczego ogniska GTN w płucach, znacznie poprawia szanse na uzyskanie remisji. Podstawowym zabiegiem operacyjnym wykonywanym u pacjentek z chemiooporną, przetrwałą postacią choroby trofoblastycznej jest usunięcie macicy. Drugi co do częstości wykonywania zabieg chirurgiczny w przypadku GTN stanowi usunięcie przerzutu do płuca poprzez jego resekcję. Również chirurgia interwencyjna w sytuacjach nagłych (np. masywnego krwotoku) ma relatywnie często miejsce w GTN. Do arsenału zabiegowego poza histerektomią zalicza się wówczas: hemostatyczne szycie krwawiącej tkanki, podwiązanie tętnic biodrowych wewnętrznych czy wreszcie wykorzystanie radiologii interwencyjnej w postaci angiograficznej selektywnej embolizacji tętnic macicznych. Chirurgia odgrywa zatem istotną rolę w eradykacji przetrwałych i chemioopornych postaci ciążyowej choroby trofoblastycznej, a stosowana interwencyjnie ratuje życie chorej w stanach nagłych.

Słowa kluczowe: ciążyowa choroba trofoblastyczna, ciążyowa trofoblastyczna neoplazja, chirurgia, histerektomia, resekcja płuca

Summary

Gestational trophoblastic disease (GTD) is a rare, potentially malignant condition, originating in the fetal tissue and developing inside maternal organism. Treatment of gestational trophoblastic neoplasia, a worse form of GTD, is based on chemotherapy administered as single- or multi-drug protocols, selected depending on the presence of significant risk factors, while in some clinical situations surgical treatment may play a significant role. In particular, surgery is resorted to in cases of persistent disease, developing as a result of primary or secondary chemoresistance of the original pathology. In such a setting, adjuvant surgery, e.g. hysterectomy or excision of a single pulmonary GTD focus, considerably improves expected remission rate. Standard procedure performed in patients with chemoresistant, residual form of GTD is hysterectomy. The second most frequently performed procedure in GTD is excision of a pulmonary metastasis. Furthermore, surgical intervention in an emergency setting (e.g. massive hemorrhage) is relatively frequent in GTD. Apart of hysterectomy, available surgical options include hemostatic suture of bleeding tissue, ligation of internal iliac arteries or interventional radiology aiming at selective embolization of uterine arteries. Therefore, surgery plays an important role in eradication of persistent and chemoresistant forms of GTD and may be life-saving in emergency situations.

Key words: gestational trophoblastic disease, gestational trophoblastic neoplasia, surgery, hysterectomy, pneumonectomy

Содержание

Беременная трофобластическая болезнь (сокр. название на английском языке – ГТД) является редкой, иногда злокачественной болезнью происходящей из плодовой ткани, а появляющейся в организме матери. Основное лечение предсказывается хуже ввиду наличия упомянутой болезни, называемой беременной трофобластической неоплазией основано на химиотерапии применяемой в виде схем моно- или многолекарственных определяемых в зависимости от наличия существенных факторов риска, однако в некоторых клинических ситуациях существенную роль играет хирургическое лечение. Применяется оно в случае пережитой болезни, которая развивается в результате первичной или вторичной устойчивости к химическому воздействию очага заболевания. Применение в таком случае вспомогательной хирургии, обычно в виде гистеректомии или резекции отдельного очага в легких значительно улучшает шанс получения ремиссии. Основным операционным методом проводимым у пациенток с устойчивостью к химическому воздействию, выдержанной формой трофобластического заболевания является удаление матки. Второй по частоте проведения хирургических операций является удаление метастаза в легких в результате его резекции. Также интервенционная хирургия проводимая во внезапных ситуациях (например обильного кровотечения) имеет относительно частое применение при рассматриваемом заболевании. К арсеналу врачебных процедур, кроме гистеректомии, относится также гемостатическое ушивание кровоточащей ткани, подвязывание внутренних подвздошных артерий или наконец использование интервенционной радиологии в виде ангиографической селективной эмболизации материнских артерий. Поэтому хирургия играет существенную роль в эрадикации (уничтожении) сохраненных и химиоустойчивых видов беременного трофобластического заболевания, а применяемая интервенционно спасает жизнь больной при внезапных случаях.

Ключевые слова: беременное трофобластическое заболевание, беременная трофобластическая неоплазия, хирургия, гистеректомия, резекция легкого

WSTĘP

Ciążowa choroba trofoblastyczna (*gestational trophoblastic disease*, GTD) jest rzadką chorobą obejmującą kilka jednostek klinicznych i patomorfologicznych, które łączą wspólne pochodzenie z tkanki płodowej powstałej w obrębie organizmu matczynego. Do GTD klasyfikowane są: zaśniedział częściowy i całkowity (*hydatid mole*, HM), zaśniedział inwazyjny (*invasive mole*), guz miejsca łożyskowego (*placental-site trophoblastic tumour*, PSTT), guz epitelioidalny (*epithelioid trophoblastic tumour*, ETT) i rak kosmówki (*choriocarcinoma*)^(1,2). Z kolei termin *ciężowa neoplazja trofoblastyczna* (*gestational trophoblastic neoplasia*, GTN) obejmuje gorzej rokujące warianty GTD, czyli zaśniedział inwazyjny, raka kosmówki oraz PSTT, jak również pokrewny mu ETT⁽²⁾.

Schorzenia zaliczane do GTD wywodzą się zarówno z tkanek syncytiotrofoblastu, jak i cytotrofoblastu (z wyjątkiem PSTT wywodzącego się z pośredniego cytotrofoblastu), wskutek czego produkują bardzo wiarygodny i czuły marker choroby – ludzką gonadotropinę kosmówkową (hCG)⁽¹⁾. Powyższy fakt oraz specyficzna cecha GTN – ogromna czułość na chemioterapię – sprawiają, że średni odsetek wyleczeń tej choroby przekracza obecnie 90%⁽²⁾.

Mimo że zasadnicze leczenie GTN oparte jest na chemioterapii, zabiegi chirurgiczne odgrywają istotną rolę jako postępowanie w przypadkach gorzej rokujących (grupa *high-risk*)⁽³⁾. Około połowy pacjentek z grupy wysokiego ryzyka GTN (stopień II-IV zaawansowania klinicznego choroby według FIGO oraz 7 lub więcej punktów w zmodyfikowanej skali punktowej WHO) wymaga procedur chirurgicznych w trakcie leczenia zasadniczego lub komplikacji spowodowanych przez GTN⁽⁴⁾. W tabeli 1 przedstawiono klasyfikację zaawansowania GTN

INTRODUCTION

Gestational trophoblastic disease (GTD) is a rare condition, encompassing several clinical and pathomorphological entities, sharing common origin in the fetal tissue developing within the maternal organism. Known forms of GTD include: partial and complete hydatid mole (HM), invasive mole, placental-site trophoblastic tumor (PSTT), epithelioid trophoblastic tumor (ETT) and choriocarcinoma^(1,2). On the other hand, the term *gestational trophoblastic neoplasia* (GTN) relates to prognostically worse GTD variants, i.e. invasive mole, choriocarcinoma, PSTT and closely related ETT⁽²⁾. GTD-related conditions originate from both syncytiotrophoblastic and cytotrophoblastic tissues (except for PSTT, originating from the intermediate cytotrophoblast), therefore they produce a highly reliable and sensitive marker – human chorionic gonadotropin (hCG)⁽¹⁾. This, combined with an exquisite sensitivity to chemotherapy, result in a mean cure rate of this condition exceeding 90%⁽²⁾.

Although standard treatment of GTD is chemotherapy-based, surgery is still a considerable therapeutic adjunct, particularly in prognostically poor, high-risk cases⁽³⁾. About 50% of patients from the high-risk group (FIGO stages III and IV or WHO score 7 and more) require surgery either in the scope of their basic treatment or due to GTN-related complications⁽⁴⁾. Table 1 summarizes the FIGO classification of GTN combined with a modified WHO prognostic scale⁽¹⁾.

The role of surgery in the management of GTN is confirmed by a report on such procedures performed since 1986 thru 2005 at a specialized American center (John I. Brewer Trophoblastic Disease Center of Northwestern University, USA)⁽⁴⁾. Twenty-four out of 50 patients treated for GTN underwent 28 surgical

Stopień I – GTN ściśle ograniczone do trzonu macicy <i>Grade I – GTN limited to uterine corpus only</i>				
Stopień II – GTN przechodzi na przydatki lub podchwę <i>Grade II – GTN invading adnexae or vagina</i>				
Stopień III – GTN daje przerzuty do płuc z zajęciem narządu płciowego lub bez zajęcia <i>Grade III – pulmonary metastases with or without genital tract involvement</i>				
Stopień IV – wszystkie pozostałe przypadki przerzutów <i>Grade IV – all other cases of metastases</i>				
Punktacja <i>Score</i>	0	1	2	4
Wiek <i>Age</i>	<40	>40	-	-
Poprzedzająca ciąża <i>Previous pregnancy</i>	HM <i>Hydatid mole</i>	Poronienie <i>Abortion</i>	-	W terminie <i>Term delivery</i>
Liczba miesięcy od zakończenia ciąży <i>No. of months since termination of pregnancy</i>	<4	4-6	7-12	>12
hCG przed leczeniem <i>Pretreatment (baseline) hCG</i>	<10 ³	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	>10 ⁵
Największy wymiar guza <i>Largest tumor diameter</i>	-	3-4 cm	>5 cm	-
Miejsce przerzutu <i>Location of metastases</i>	Płuca <i>Lungs</i>	Śledziona, nerka <i>Spleen, kidney</i>	Przewód pokarmowy <i>Digestive tract</i>	Wątroba <i>Liver</i>
Liczba przerzutów <i>No. of metastases</i>	-	1-4	5-8	>8
Niepowodzenie po CHTH <i>Failure of chemotherapy</i>	-	-	Monoterapia <i>Monotherapy</i>	Politerapia <i>Polytherapy</i>

Tabela 1. Stopień klinicznego zaawansowania GTN wg FIGO w skojarzeniu ze zmodyfikowaną skalą punktową czynników ryzyka wg WHO. Low-risk GTN – 6 i mniej punktów, high-risk GTN – 7 i więcej punktów

Table 1. FIGO clinical staging system of GTN combined with a modified WHO risk factor scale. Low-risk GTN – score 6 and less, high-risk GTN – score 7 and more

według FIGO w połączeniu ze zmodyfikowanym rokowniczym systemem punktowym według WHO⁽¹⁾.

Przykładem znaczenia zabiegów chirurgicznych w terapii GTN jest opis procedur zabiegowych wykonanych w latach 1986-2005 w wyspecjalizowanym ośrodku amerykańskim (John I. Brewer Trophoblastic Disease Center of Northwestern University, USA)⁽⁴⁾. Dwadzieścia cztery pacjentki na 50 leczonych z powodu GTN przeszły w tym okresie 28 operacji chirurgicznych obejmujących 17 histerektomii, 5 resekcji segmentu płuca, 1 salpingektomię, 1 częściową, klinową resekcję ściany macicy (*wedge resection*), 1 resekcję jelita cienkiego, 2 szycia macicy lub wątroby z powodu krwotoku i 1 embolizację tętnic macicznych. Dzięki tym zabiegom w skojarzeniu z chemioterapią uratowano życie 21 z 24 operowanych pacjentek (87,5%).

Wskazaniami do zastosowania adiuwantowych zabiegów chirurgicznych w przypadkach *high-risk* GTN są zatem: 1) usunięcie opornej lub przetrwałej choroby w macicy bądź miejsca przerzutu, 2) zmniejszenie masy guza w obrębie macicy w przypadkach ograniczonych przerzutów, 3) krwotoki spowodowane guzem lub jego przerzutem, 4) likwidacja obstrukcji przewodu pokarmowego lub moczowego, 5) leczenie guzów zainfekowanych⁽⁵⁻⁸⁾.

W arsenale terapeutycznym GTN wysokiego ryzyka pozostają w szczególności histerektomia i resekcja płuca jako terapia przetrwałej lub opornej na chemioterapię choroby trofoblastycznej

procedures, including 17 hysterectomies, 5 pulmonary resections, 1 salpingectomy, 1 partial wedge resection of uterine wall, 1 small-bowel resection, 2 uterine or hepatic ligation due to hemorrhage and 1 embolization of uterine arteries. Combined with chemotherapy, these procedures allowed to save the life of 21 out of 24 patients (87.5%).

Indications for implementation of adjuvant surgery in high-risk GTN include: 1) excision of therapy-resistant or residual disease in the uterus or in a metastatic focus, 2) reduction of tumor burden within the uterus in cases of limited metastases, 3) tumor- or metastasis-related hemorrhage, 4) restoration of patency of obstructed digestive or urinary tract, 5) treatment of infected tumors⁽⁵⁻⁸⁾.

Therapeutic options in high-risk GTN include hysterectomy and pulmonary resection in the case of persistent or chemotherapy-resistant trophoblastic disease, as well as surgical procedures designed to control hemorrhage. These will be discussed below.

HYSTERECTOMY

Hysterectomy is the procedure most frequently performed in GTD patients. In general, it is viewed as adjuvant treatment of focal lesions, which persist after chemotherapy and/or are considered chemotherapy-resistant. The second most frequent

oraz procedury operacyjne pozwalające zapanować nad krwotokiem. Omówiono je poniżej.

HISTEREKTOMIA

Operacja ta jest najczęstszym zabiegiem wykonywanym w przypadku pacjentek z GTD. Na ogół wykonuje się ją jako leczenie adiuwantowe w przypadku zmian ogniskowych, które przetrwały i/lub są chemooporne. Drugie co do częstości wskazanie do histerektomii to konieczność uzyskania kontroli nad krwotokiem z dróg płciowych.

Histerektomię wykonuje się czasem jako pierwotne leczenie GTD, zwłaszcza jeśli kobieta nie ma już planów prokreacyjnych. Taka opcja operacyjna jest proponowana w przypadku zagrażającego życiu krwotoku, który nastąpił podczas procedury opróżniania jamy macicy z zaślądu groniastego lub po niej⁽¹⁾. Histerektomię można rozważać jako pierwotne leczenie pacjentek niepragnących posiadać więcej potomstwa również wobec towarzyszących GTD innych istotnych patologii narządu płciowego. Pierwotna histerektomia może też być rozważana u kobiet z GTN wysokiego ryzyka jako procedura przynosząca korzyść w przypadku braku obecności choroby poza macicą lub nielicznych i niewielkich przerzutów⁽⁹⁾. W przypadkach *high-risk* GTN z wieloma ogniskami przerzutowymi nie rekomenduje się usunięcia macicy jako pierwotnego postępowania terapeutycznego (poprzedzającego chemioterapię), z wyjątkiem bardzo dużego guza wypełniającego macicę u kobiety niemającej życzenia zachowania płodności⁽⁹⁾. Histerektomia jako postępowanie pierwotne (wraz z miedniczą limfadenektomią) jest z kolei uznawana za leczenie z wyboru w przypadku PSTT z uwagi na relatywną chemooporność tej postaci GTN oraz szerzenie się drogą chłonną^(1,2). PSTT ograniczony do macicy rokuje względnie dobrze (pod warunkiem wykonania histerektomii), w razie obecności przerzutów jest na ogół chorobą śmiertelną⁽¹⁰⁾.

Jednak zasadnicze wskazanie do histerektomii stanowi chemooporność przypadków GTN wysokiego ryzyka. Przed podjęciem decyzji bardzo ważne jest potwierdzenie obecności procesu nowotworowego w macicy zarówno poprzez badania obrazowe, jak i drogą histeroskopii⁽⁹⁾. Wykonana po takim potwierdzeniu histerektomia zapobiega potencjalnym krwotokom oraz usuwa chemooporne ogniska GTN⁽¹⁾.

Doniesienia światowych ośrodków zajmujących się leczeniem GTD potwierdzają rolę histerektomii. Grupa badaczy z Sheffield Trophoblastic Disease Centre opublikowała ostatnio dane dotyczące roli histerektomii w terapii przetrwałej GTN⁽¹¹⁾. Spośród 8860 zarejestrowanych pacjentek 62 (0,7%) miało wykonaną histerektomię z powodu GTN: 22 (35,5%) z powodu oporności na chemioterapię, 21 (33,9%) z powodu poważnego krwotoku i wreszcie 19 (30,6%) jako pierwotne leczenie operacyjnego z innych wskazań. Ogólny wskaźnik remisji w tej grupie pacjentek wyniósł 93,5%, aczkolwiek u 7 kobiet wystąpiła wznowa, a 4 pacjentki z podgrupy z chemoopornej GTN zmarły. Podobnej analizy dokonała grupa badaczy z Charing Cross Trophoblastic Disease Center⁽¹²⁾. Głównymi wskazaniami do zabiegu były tu chemooporność podczas pierwotnej

indikation for hysterectomy is the need to control genital tract hemorrhage.

Hysterectomy is sometimes performed as primary treatment of GTD, particularly if the patient does not plan further procreation. This option is justified also in cases of life-threatening hemorrhage during or after evacuation of hydatid mole from the uterine cavity⁽¹⁾. Hysterectomy may be contemplated as primary treatment in patients who do not wish to have any more children or in view of other significant comorbidities of the genital system. Primary hysterectomy may be considered as beneficial in women with high-risk GTN, with no extra-uterine lesions or small and few metastases only⁽⁹⁾. In cases of high-risk GTN with multiple metastatic foci, hysterectomy is not recommended as primary therapeutic modality (preceding chemotherapy), except for a very large tumor filling uterine cavity in a women not wishing to preserve her fertility⁽⁹⁾. Hysterectomy as primary treatment (combined with pelvic lymphadenectomy) is a recognized technique in cases of PSTT, in view of relative chemoresistance of this form of GTN and its lymphatic spread^(1,2). PSTT limited to the uterus is associated with a relatively favorable prognosis (if only hysterectomy has been performed), while the presence of metastases make it a lethal disease⁽¹⁰⁾.

Nevertheless, the main indication for hysterectomy is chemoresistance of high-risk GTN cases. Prior to deciding on this type of therapy, it is paramount to confirm the presence of neoplasm in the uterus, both by imaging studies and by hysteroscopy⁽⁹⁾. Hysterectomy performed in such a setting will prevent potential hemorrhage and eliminates chemoresistant GTN foci⁽¹⁾.

Reports from centers specialized in the treatment of GTD worldwide confirm the role of hysterectomy. Authors from the Sheffield Trophoblastic Disease Centre recently published their data concerning the role of hysterectomy in the treatment of persistent GTN⁽¹¹⁾. Among 8860 registered patients, 62 (0.7%) have had a hysterectomy due to GTN; thereof 22 (35.5%) because of chemoresistance, 21 (33.9%) because of severe hemorrhage and 19 (30.6%) as primary surgical treatment due to other indications. Overall remission rate in this group of patients was 93.5%, while 7 patients suffered a recurrence and 4 patients from chemoresistant group died. A similar analysis was presented by a group from Charing Cross Trophoblastic Disease Center⁽¹²⁾. The main indications for the procedure were chemoresistance during primary chemotherapy and recurrence after completed treatment. Postoperative chemotherapy was implemented in 21 out of 25 patients operated on, in spite of rapid normalization of hCG in 22 of them. Overall survival rate was 88% (22 patients). The 3 fatal cases had high-risk GTN variants with multiple metastases, including 1 case of PSTT. In a large-scale study dealing with adjuvant hysterectomy in 129 patients with GTN, overall survival rate was 98.4%. There were 2 fatalities among 11 patients operated on for chemoresistant GTN⁽¹³⁾. Indications for hysterectomy included: perforation of the uterus (n=31, 24%), genital tract bleeding (n=13, 10%), chemoresistance (n=11, 8.5%) and adjuvant treatment aiming at reduction of dosage of cytostatics in patients not wishing to preserve their fertility (n=74, 57.4%).

chemioterapii oraz wznowa po zakończonym leczeniu. Pooperacyjna chemioterapia została wdrożona u 21 z 25 operowanych pacjentek mimo szybkiej normalizacji hCG u 22 z nich. Ogólne przeżycie wyniosło 88% (22 pacjentki). Trzy osoby, które zmarły, chorowały na postać GTN wysokiego ryzyka z licznymi przerzutami, przy czym w jednym przypadku histologicznie był to PSTT. W pracy dotyczącej adiuwantowej histerektomii na dużym materiale 129 pacjentek z GTN odsetek przeżycia wyniósł 98,4%. Zgony miały miejsce u 2 pacjentek na 11 przypadków operowanych z powodu chemoopornej GTN⁽¹³⁾. Wskazaniami do histerektomii w tej analizie były: przebiecie macicy (31, 24%), krwotok z dróg płciowych (13, 10%), chemooporność (11, 8,5%) i leczenie adiuwantowe w celu zmniejszenia dawek cytostatyków w przypadkach braku pragnienia zachowania płodności przez kobietę (74, 57,4%). Również badanie Brewer Trophoblastic Disease Center wykazało spory odsetek przeżyć leczonych za pomocą histerektomii wykonywanej u pacjentek z chemoopornym rakiem kosmówki⁽⁴⁾. Na 14 leczonych w ten sposób pacjentek przeżyło 12 (86%).

W wybranych przypadkach u kobiet pragnących zachować płodność, a jednocześnie cierpiących na chemooporną postać GTN możliwe jest – jako alternatywa dla histerektomii – postępowanie konserwatywne. Proponowanym zabiegiem jest częściowa, klinowa resekcja macicy wraz z guzem i odpowiednim marginesem tkankowym. Warunek takiego postępowania stanowi brak ognisk przerzutowych GTN poza macicą, potwierdzony odpowiednimi badaniami obrazowymi⁽⁹⁾. Zmiana w zakresie macicy powinna być przedoperacyjnie dokładnie zlokalizowana i zmierzona w macicy przy użyciu MRI i/lub PET-CT oraz histeroskopii. Ogniska o średnicy mniejszej niż 2-3 cm, przy niskich poziomach hCG, rokuja lepiej co do kompletności resekcji⁽¹⁴⁾. Lurain i wsp. opisali przypadek pacjentki z chorobą przetrwała po chemioterapii w obrębie macicy, bez ognisk poza nią, u której to chorej wykonano resekcję klinową prawego rogu macicy⁽⁴⁾. W materiale pooperacyjnym stwierdzono *choriocarcinoma* z negatywnymi marginesami chirurgicznymi. Po dodatkowej, pooperacyjnej chemioterapii opisywana pacjentka pozostaje w remisji – w tym czasie dwukrotnie przeszła prawidłowe ciąże zakończone drogą cięcia cesarskiego.

RESEKCJA FRAGMENTU PŁUC

Resekcja fragmentu płuca drogą torakotomii lub torakoskopii w przypadku izolowanego przerzutu jest drugą co do częstości wykonywania procedurą chirurgiczną w chemoopornych przypadkach GTN. Wykonanie takiej operacji może przynieść pacjentce znaczną korzyść pod warunkiem wykluczenia badaniami obrazowymi innych ognisk przerzutowych⁽⁹⁾. Istotną jest zatem odpowiednia kwalifikacja pacjentek do resekcji płuca. Tomada i wsp. na podstawie analizy własnego materiału proponują następujące kryteria kwalifikacji do resekcji przerzutu do płuc jako podstawy uzyskania remisji⁽¹⁵⁾: 1) pacjentka w dobrej kondycji do operacji, 2) opanowany pierwotny nowotwór w zakresie macicy (na ogół stan po histerektomii), 3) brak ognisk przerzutów innych niż płuco, 4) pojedyncza zmiana w płucu, 5) poziom hCG w moczu <1000 mIU/ml. Przy spełnieniu

Also, a study from the Brewer Trophoblastic Disease Center revealed a considerable survival rate in patients treated by hysterectomy in cases of a chemoresistant choriocarcinoma⁽⁴⁾. Out of 14 women treated in this way, 12 survived (86%).

In selected cases, in women wishing to preserve their fertility and affected by chemoresistant form of GTN, a viable alternative to hysterectomy is conservative treatment. Suggested treatment consists in a sparing, wedge-shaped resection of the uterus, including the tumor and an adequate tumor-free margin. A prerequisite for such a procedure is lack of extrauterine GTN metastases, confirmed by respective imaging studies⁽⁹⁾. Prior to surgery, the uterine lesion should be precisely localized and measured using MRI and/or PET-CT and hysteroscopy. Lesions measuring less than 2-3 cm with a low hCG level are more suitable for a complete resection⁽¹⁴⁾. Lurain et al. report on a case of persistent post-chemotherapy disease limited to the uterus, with no extrauterine foci, treated by wedge resection of the right uterine horn⁽⁴⁾. Study of the surgical specimen revealed choriocarcinoma with negative excision margin. After additional postoperative chemotherapy, the patient remains in a remission with two normal pregnancies terminated by cesarean section in the meantime.

PARTIAL PULMONECTOMY

Excision of a pulmonary segment by way of thoracotomy or thoracoscopy in the presence of an isolated metastasis is the second most frequent surgical procedure performed in chemoresistant cases of GTN. Such a procedure may be of a considerable benefit, provided that other metastatic foci have been reliably ruled out by imaging studies⁽⁹⁾. Therefore, the key issue is correct qualification of patients for pulmonary resection. Based on an analysis of their material, Tomada et al. suggest the following criteria for pulmonary excision as a basic prerequisite for remission⁽¹⁵⁾: 1) favorable general health status, 2) well controlled primary uterine lesion (usually by primary hysterectomy), 3) lack of extrapulmonary metastatic foci, 4) single pulmonary lesion, 5) urinary hCG level below 1000 mIU/mL. Adherence to these criteria enable these authors to obtain remission in 14 pulmonary lesions out of 15 patients analyzed. Not a single case of durable remission was obtained if the patient had at least one unfavorable prognostic factor⁽¹⁵⁾.

Other authors also confirm improved survival in patients after partial pulmonary resection in the case of an isolated pulmonary lesion and lack of metastases to other body organs, whereby rapid drop of postoperative hCG level is considered a favorable predictor for subsequent course of the disease^(16,17). Mean survival rate after segmental pulmonectomy with a residual lesion and chemoresistant GTN varies depending on the center, ranging from 50% (in a group of 43 patients)⁽¹⁶⁾ to 80% (in a group of 5 patients)⁽⁴⁾ or even 91% (in a group of 11 patients)⁽¹⁸⁾. In the latter, high-risk GTN group with the best survival data (New England Trophoblastic Disease Center) all cured women had isolated pulmonary lesions and hCG level below 150 mIU/mL (only one of these patients had an extrapulmonary brain metastasis)⁽¹⁸⁾.

takich kryteriów autorzy ci uzyskali 14 przypadków remisji zmian nowotworowych płuca na 15 analizowanych pacjentek. Żaden przypadek resekcji tkanki płucnej nie dał trwałej remisji, jeśli pacjentka miała choć jeden niekorzystny czynnik rokowniczy⁽¹⁵⁾.

Również inni autorzy potwierdzają lepsze przeżycia pacjentek po resekcji fragmentu płuca w przypadkach pojedynczego ogniska w płucach i braku przerzutów w innych narządach, przy czym szybką regresję pooperacyjnego poziomu hCG uważa się za korzystny predyktor przebiegu choroby^(16,17). Średni odsetek przeżyć po resekcji fragmentu płuca z ogniskiem przetrwałej i chemioopornej GTN jest różny w różnych ośrodkach i wynosi 50% (w grupie 43 pacjentek)⁽¹⁶⁾, 80% (w grupie 5 pacjentek)⁽⁴⁾, a nawet 91% (w grupie 11 pacjentek)⁽¹⁸⁾. W tej ostatniej grupie pacjentek *high-risk* GTN z najlepszymi przeżyciami (ośrodek New England Trophoblastic Disease Center) wszystkie kobiety, które zostały wyleczone, miały pojedyncze ogniska w płucach, a poziom hCG poniżej 1500 mIU/ml – tylko jedna z nich miała ognisko GTN poza płucami (przerzut do mózgu)⁽¹⁸⁾.

ZABIEGI OPERACYJNE STOSOWANE W PRZYPADKU KRWOTOKU

U osób z GTN relatywnie często występują krwotoki, czasem mogące zagrażać życiu. Są to krwawienia z guza pierwotnego (macica) lub przerzutowego (pochwa, płuco, wątroba, przewód pokarmowy, mózg), wymagające odpowiednich procedur chirurgicznych, takich jak: histerektomia, podwiązanie tętnic biodrowych wewnętrznych, embolizacja tętnic macicznych, szwy hemostatyczne w zakresie macicy lub wątroby, resekcja częściowa jelita czy wreszcie kraniotomia odbarczająca ciśnienie wewnątrzczaszkowe wzrastające wskutek krwawienia w ognisku przerzutowania.

W przypadku obfitych krwawień z macicy poza opisywaną już histerektomią współcześnie proponuje się embolizację tętnic macicznych, zwłaszcza pacjentkom pragnącym zachować płodność⁽⁴⁾. Grupa badaczy z Charing Cross Hospital przeanalizowała 14 przypadków embolizacji tętnic macicznych wykonanej w celu opanowania krwotoku pacjentek z GTN. Skuteczność takiego postępowania wykazano u 11 pacjentek, a 5 z nich po uzyskaniu remisji zaszło w ciążę. Niemniej jednak 2 pozostałe pacjentki wymagały histerektomii w celu opanowania krwawienia, a 1 – podwiązania tętnic macicznych⁽¹⁹⁾.

Innym źródłem masywnego krwotoku w GTN mogą być przerzuty do pochwy, które są niesłychanie dobrze unaczynione i kruche. Z uwagi na ten fakt, mimo dobrej reakcji tych przerzutów na chemioterapię dość często w stanach naglących trzeba wykonywać procedury zabiegowe kontrolujące krwotok. Opisano 51 przypadków przerzutów GTN do pochwy, które u 18 kobiet wywołały silne krwotoki. W celu ich opanowania 16 razy wykonano tamponadę pochwy, 2 razy wycięcie zmian pochwo- wych, 1 raz histerektomię z podwiązaniem tętnic podbrzus- nych, a 3 razy wybiórczą embolizację angiograficzną naczyń macicznych⁽²⁰⁾. Również w materiale John I. Brewer Tropho- blastic Disease Center 12 z 36 kobiet z przerzutami do po- chwy miało masywny krwotok z dróg płciowych wymagający

PROCEDURES USED TO CONTROL HEMORRHAGE

Women affected by GTN relatively often suffer also from hem- orrhages, which may be life-threatening. These are bleedings from the primary tumor site (uterus) or from metastatic lesions (vagina, lung, liver, digestive tract, brain), which necessitate corresponding surgical treatment for effective control, e.g. hys- terectomy, ligation of common iliac arteries, embolization of uterine arteries, hemostatic suture of uterus or liver, partial resection of bowel or craniotomy for decompression of ele- vated intracranial pressure due to hemorrhage within the meta- static lesion.

Profuse uterine bleeding, apart from the abovementioned hys- terectomy, may be currently controlled by embolization of uterine arteries, particularly in patients who wish to preserve fertility⁽⁴⁾. The Charing Cross team analyzed 14 cases of em- bolization of uterine arteries to control uterine bleeding in pa- tients with GTN. Effectiveness of this procedure was docu- mented in 11 cases, whereof 5 became pregnant after remis- sion of their disease. Nevertheless, 2 other patients required hys- terectomy to control the bleeding and 1 – ligation of uterine arteries⁽¹⁹⁾.

Another source of a massive GTN-related hemorrhage may be vaginal metastases, which are extremely well vascularized and brittle. Therefore, in spite of their favorable response to che- motherapy, fairly often they may require emergency surgery to control the bleeding. To date, 51 GTN vaginal metastases have been described, resulting in a profuse bleeding in 18 women. Their control necessitated vaginal tamponade in 16 cases, exci- sion of vaginal lesions in 2 cases, hysterectomy with ligation of hypogastric vessels in 1 case and 3 procedures of selective an- giographic embolization of uterine arteries⁽²⁰⁾. Also in the ma- terial of John I. Brewer Trophoblastic Disease Center, 12 out of 36 women with vaginal metastases experienced a massive gen- ital bleeding, requiring massive blood transfusion (mean: 7 units of packed red blood cells – RBC – per patient), or, when vagi- nal tamponade proved ineffective – excision of vaginal lesions (n=3) or suture of the lesions (n=7). In this setting, 1 woman required hysterectomy with ligation of internal iliac vessels and 1 – angiographic embolization of uterine arteries⁽²¹⁾.

SUMMATION

The cornerstone of therapy in gestational trophoblastic neo- plasia still remains chemotherapy, administered in the form of single- or multi-drug protocols, selected depending on risk fac- tors present. Noteworthy is, however, that sometimes the le- sion may be primarily chemoresistant (PSTT) or, as a result of secondary chemoresistance, may convert to persistent disease. At this time, use of adjuvant surgery in a well-selected group of patients, usually in the form of hysterectomy or excision of a single pulmonary GTN lesion, considerably improves chances for a remission.

Furthermore, interventional surgery in emergency situations in the course of gestational trophoblastic disease (e.g. massive

przetoczenia krwi (średnio 7 jednostek masy erytrocytarnej na pacjentkę) – jeśli tamponada pochwy nie przynosiła efektu, wykonywano wycięcie zmian w pochwie (3 przypadki) lub ich szycie (7 przypadków). W 1 przypadku trzeba było wykonać z tego powodu histerektomię z podwiązaniem tętnic biodrowych wewnętrznych, w drugim – angiograficzną embolizację tętnic macicznych⁽²¹⁾.

PODSUMOWANIE

Podstawową terapią ciążyowej neoplazji trofoblastycznej pozostaje chemioterapia stosowana w schemacie jedno- lub wielolekowym dobieranym w zależności od czynników ryzyka. Warto jednak pamiętać, że istnieją sytuacje, w których zmiana pierwotnie może być chemooporna (PSTT) lub w konsekwencji wtórnej chemooporności rozwija się choroba przetrwała. Wówczas zastosowanie chirurgii adiuwantowej w dobrze dobranej grupie pacjentek – na ogół w postaci histerektomii lub resekcji pojedynczego ogniska GTN w płucach – znacznie poprawia szanse danej pacjentki na uzyskanie remisji.

Relatywnie często stosuje się również chirurgię interwencyjną w nagłych sytuacjach w przebiegu ciążyowej choroby trofoblastycznej (np. masywny krwotok). Do arsenału zabiegowego poza histerektomią zalicza się tu: hemostatyczne szycie krwawiącej tkanki, podwiązanie tętnic biodrowych wewnętrznych czy wreszcie wykorzystanie radiologii interwencyjnej w postaci angiograficznej selektywnej embolizacji tętnic macicznych.

W wybranych przypadkach konieczności leczenia chirurgicznego GTN – czy to w celu jej eradykacji z powodu chemooporności, czy to z powodu konieczności opanowania krwotoku – możliwe jest zachowanie płodności chorej kobiety poprzez stosowanie częściowej resekcji macicy lub embolizacji tętnic macicznych zamiast histerektomii.

Ciążowa choroba trofoblastyczna jest na tyle rzadką jednostką, że z jej jeszcze rzadszą, lecz bardziej zaawansowaną postacią – GTN – ginekolog-położnik może się nie spotkać w swoim życiu zawodowym. Niemniej jednak ginekolog specjalizujący się w ginekologii onkologicznej powinien poznać sposoby leczenia GTN, także chirurgicznego.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Ozalp S.S., Tanir M.H.: Gestational trophoblastic disease. W: *The Textbook of Gynaecological Oncology*. ESGO edition, 2009; 225-232.
- Lurain J.R.: Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204: 11-18.
- Lurain J.R.: Advances in management of high-risk gestational trophoblastic tumors. *J. Reprod. Med.* 2002; 47: 451-459.
- Lurain J.R., Singh D.K., Schink J.C.: Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J. Reprod. Med.* 2006; 51: 773-776.
- Hammond C.B., Weed J.C. Jr, Currie J.L.: The role of operation in the current therapy of gestational trophoblastic disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980; 136: 844-858.

bleeding) is used relatively frequently. Apart of hysterectomy, surgical armamentarium includes hemostatic suturing of bleeding tissue, ligation of internal iliac arteries or interventional radiological procedures in the form of angiographic selective embolization of uterine arteries.

In selected cases necessitating surgical treatment of GTN, either aiming at eradication of chemoresistant lesions, or to control hemorrhage, it is still possible to preserve fertility of the patient by performing partial hysterectomy or embolization of uterine arteries instead of standard hysterectomy.

Gestational trophoblastic disease is such a rare condition, that with its even more rare though more advanced form – gestational trophoblastic neoplasia – a gynecologist-obstetrician may not be confronted throughout his/her entire professional life. Nevertheless, every gynecologist specializing in oncologic gynecology should be familiar with particular aspects of management of these conditions, including also available surgical options.

- Soper J.T.: Surgical therapy for gestational trophoblastic disease. *J. Reprod. Med.* 1994; 39: 168-174.
- Jones W.B., Cardinale C., Lewis J.L. Jr: Management of high-risk gestational trophoblastic disease – the Memorial Hospital experience. *Int. J. Gynecol. Cancer* 1997; 7: 27-33.
- Lehman E., Gershenson D.M., Burke T.W. i wsp.: Salvage surgery for chemorefractory gestational trophoblastic disease. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 2737-2742.
- Lurain J.R.: The role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. W: Yildirim Y. (red.): *Cytoreductive Surgery in Gynecologic Oncology: A Multidisciplinary Approach*. Transworld Research Network, Kerala 2010: 153-160.
- Ohmaru T., Yamakawa H., Netsu S. i wsp.: Placental site trophoblastic tumor (PSTT) with multiple metastases and extremely poor prognosis. *Int. J. Clin. Oncol.* 2009; 14: 452-456.
- Alazzam M., Hancock B.W., Tidy J.: Role of hysterectomy in managing persistent gestational trophoblastic disease. *J. Reprod. Med.* 2008; 53: 519-524.
- Doumplis D., Al-Khatib K., Sieunarine K. i wsp.: A review of the management by hysterectomy of 25 cases of gestational trophoblastic tumours from March 1993 to January 2006. *BJOG* 2007; 114: 1168-1171.
- Cagayan M.S.F.S., Magallanes M.S.: The role of adjuvant surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *J. Reprod. Med.* 2008; 53: 513-518.
- Kanazawa K., Sasagawa M., Suzuki T., Takeuchi S.: Clinical evaluation of focal excision of myometrial lesion for treatment of invasive hydatidiform mole. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1988; 67: 487-492.
- Tomoda Y., Arii Y., Kaseki S. i wsp.: Surgical indications for resection in pulmonary metastasis of choriocarcinoma. *Cancer* 1980; 46: 2723-2730.
- Xu L.T., Sun C.F., Wang Y.E., Song H.Z.: Resection of pulmonary metastatic choriocarcinoma in 43 drug-resistant patients. *Ann. Thorac. Surg.* 1985; 39: 257-259.
- Saitoh K., Harada K., Nakayama H. i wsp.: Role of thoracotomy in pulmonary metastases from gestational choriocarcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1983; 85: 815-820.

18. Fleming E.L., Garrett L., Growdon W.B. i wsp.: The changing role of thoracotomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J. Reprod. Med.* 2008; 53: 493-498.
19. Lim A.K., Agarwal R., Seckl M.J. i wsp.: Embolization of bleeding residual uterine vascular malformations in patients with treated gestational trophoblastic tumors. *Radiology* 2002; 222: 640-644.
20. Yingna S., Yang X., Xiuyu Y., Hongzhao S.: Clinical characteristics and treatment of gestational trophoblastic tumor with vaginal metastasis. *Gynecol. Oncol.* 2002; 84: 416-419.
21. Berry E., Hagopian G.S., Lurain J.R.: Vaginal metastases in gestational trophoblastic neoplasia. *J. Reprod. Med.* 2008; 53: 487-492.



Konferencja ginekologów i położników polskich Kontrowersje w położnictwie i ginekologii Warszawa, 3-4 grudnia 2011 r.

Niezmiernie miło jest nam zaprosić Państwa do udziału w kolejnej konferencji z cyklu
Kontrowersje w położnictwie i ginekologii,
która odbędzie się w dniach **3-4 grudnia 2011 r. w Warszawie**.

Główne tematy konferencji:

- Poród przedwczesny
- Indukcja porodu
- Krwotoki położnicze
- Postępowanie u kobiet z zespołem PCOS
 - Skryning i leczenie raka jajnika
 - Antykoncepcja doraźna i u młodocianych
- Rekomendacje sekcji USG PTG w zakresie diagnostyki ultrasonograficznej w położnictwie i ginekologii w ciąży o przebiegu prawidłowym

Komitety naukowy:

- Prof. dr hab. n. med. Jacek Brązert – Przewodniczący
- Prof. dr hab. n. med. Ewa Wender-Ożegowska
- Dr hab. n. med. Marek Pietryga

Jednostki organizacyjne:

- Klinika Położnictwa i Chorób Kobięcych Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
- Sekcja Cukrzycy, Otyłości i Innych Chorób Metabolicznych Ciąży Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego
 - Sekcja Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego
 - Wydawnictwo Forum Sp. z o.o.

Uczestnikom konferencji oprócz punktów edukacyjnych zostanie przyznanych 20 punktów do certyfikatu Sekcji Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego.

Więcej informacji oraz możliwość rejestracji na stronie:

www.konferencja.forum-ginekologii.pl

Biuro kongresu:

Wydawnictwo FORUM Sp. z o.o.
ul. Polska 13
60-595 Poznań
tel. 61 66 55 800
faks 61 66 55 888
infolinia@e-forum.pl