

Mariola Drabik, Wojciech Michalski

Received: 04.05.2006

Accepted: 23.05.2006

Published: 30.06.2006

The management of the gestational trophoblastic disease

Leczenie ciążyowej choroby trofoblastycznej

Лечение трофобластической болезни во время беременности

Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Kierownik Kliniki: doc. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński

Correspondence to: M. Drabik, Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, ul. W. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, e-

-mail: mariola.drabik@wp.pl

Source of financing: Department own sources

Summary

The gestational trophoblastic disease comprises 4 different diseases, i.e. hydatiform mole, invasive mole, chorioncarcinoma and placental site tumour. Their common feature is the excretion of HCG and high chemosensitivity (with the exception of the placental site tumour). In the low-risk group the curability reaches 100%, thanks to single-agent therapy with methotrexate or dactinomycin. In the high-risk group, multi-drug chemotherapy is used; the most common regimen is EMA-CO: etoposide, methotrexate, dactinomycin, vincristine and cyclophosphamide. The response rate is about 80%. The presence of brain metastases (10%) requires simultaneous radio- and chemotherapy. Many times, the treatment is preceded by excision of the metastatic tumour on craniotomy. There have been attempts at radiotherapy and/or hepatic arteries embolisation in case of liver metastases (10%). Metastatic lesion in the lungs (80%) require long chemotherapy, but after HCG decreases to normal limits, residual lesions in the lungs are merely radiological findings and do not require further treatment. The management of relapses is a combination of surgery and chemotherapy. The leading regimen is EMA-CE: etoposide, methotrexate, dactinomycin and cisplatin. High-dose chemotherapy with subsequent stem cells transplantation is attempted. Rescue regimens in the recurrent disease are successfully based on paclitaxel, cisplatin and etoposide. The follow-up consists in determination of the serum HCG concentration.

Key words: gestational trophoblastic disease (GTD), chemotherapy, metastases, combined treatment, relapses, follow-up

Streszczenie

Ciążowa choroba trofoblastyczna składa się z czterech jednostek chorobowych: zaśniadu groniastego, zaśniadu inwazyjnego, raka kosmówki, guza miejsca łożyskowego. Wspólnymi ich cechami są wydzielanie do krwi gonadotropiny kosmówkowej (HCG) i wysoka chemiowrażliwość (poza guzem miejsca łożyskowego). W grupie niskiego ryzyka uzyskuje się ok. 100% wyleczalność po zastosowaniu monoterapii metotreksatem lub daktynomycyną. W grupie wysokiego ryzyka stosuje się leczenie wielolekowe EMA-CO: Vepesid, metotreksat, daktynomycyna, winkrystyna i Endoxan, na które odpowiada ok. 80% chorych. Wystąpienie przerzutów do mózgu (10%) wymaga stosowania równocześnie radio- i chemioterapii. Wielokrotnie leczenie poprzedzone jest kraniotomią i chirurgicznym usunięciem guza przerzutowego. W przypadku zmian przerzutowych do wątroby (10%) prowadzi się próby radioterapii i/lub embolizację tętnic wątrobowych. Przerzuty do płuc (częstość występowania ok. 80%) wymagają długotrwałej chemioterapii, ale po uzyskaniu normy HCG przetrwały zmiany resztkowe poddawane są jedynie obserwacji. Leczenie choroby nawrotowej w większości przypadków skojarzone jest z chirurgicznym usuwaniem zmian guzowatych i chemioterapią. Wiodącym programem leczenia jest program EMA-CE: Vepesid, metotreksat, daktynomycyna, cisplatyna. Podejmuje się próby leczenia wysokimi dawkami z następowym przeszczepem komórek macierzystych. Leczenie ratunkowe

w przypadku choroby nawrotowej z dużym powodzeniem prowadzone jest w oparciu o leki: paklitaksel, cisplatinę i Vepesid. Obserwacja chorych po leczeniu oparta jest na monitorowaniu we krwi chorych poziomu gonadotropiny kosmówkowej (HCG).

Słowa kluczowe: ciążowa choroba trofoblastyczna, chemioterapia, przerzuty, leczenie skojarzone, nawroty, kontrola po leczeniu

Содержание

Трофобластическая болезнь во время беременности состоит из четырех нозологических частей: пузырного заноса, инвазионного заноса, рака хориона, опухоли плацентарного места. Их общими признаками является – выделение в кровь хорионового гонадотропина (ХКГ) и высокая химиочувствительность (вне опухоли плацентарного места). В группе небольшого риска получается около 100% излечения после применения монотерапии с использованием Метотрексата или Дактиномицина. В группе большого риска применяется терапия с использованием нескольких лекарств ЭМА-КО: Вепесид, Метотрексат, Дактиномицин, Винкристина и Эндоксана, на которые реагирует около 80% больных. Появление метастаз в мозге (10%) требует применения одновременно радио- и химиотерапии. Во многих случаях лечению предшествует краниотомия и хирургическое устранение метастазной опухоли. В случае метастазных изменений в печени (10%) проводятся испытания радиотерапии и/или эмболизация печеночных артерий. Метастазы в легких (частота появления около 80%) требуют продолжительной химиотерапии, однако после получения нормы ХКГ уцелевшие остаточные изменения подвергаются только наблюдению. Лечение рецидивирующей болезни в большинстве случаев сочетается с хирургическим устранением опухолевых изменений и химиотерапией. Ведущей программой лечения является программа ЭМА-КЭ: Вепесид, Метотрексат, Дактиномицин, Цисплатин. Предпринимаются попытки лечения при использовании больших доз с последующей трансплантацией материнских клеток. Спасательное лечение в случае рецидивирующей болезни проводится с большим успехом на основе применения лекарств: Паклитаксел, Цисплатин, Вепесид. аНаблюдение больных после лечения основано на мониторинге в крови больных уровня хорионового гонадотропина (ХКГ).

Ключевые слова: трофобластическая болезнь во время беременности, химиотерапия, метастазы, лечение сочетаемое, рецидивы, контроль после лечения

The gestational trophoblastic disease (GTD) comprises 4 basic diseases:

- a hydatiform mole;
- an invasive mole;
- choriocarcinoma;
- a placental site tumour.

Before the chemotherapy era, the diagnosis of GTD led, in most of the cases, to patients' death. Presently, with the wide use of cytostatic agents, the therapy aims at a complete recovery. Even a relapse after the first-line chemotherapy does not exclude the possibility of a recovery. Another important goal in the management of this disease is fertility preservation in women at the reproductive age. There have been numerous articles concerning women's fertility after an aggressive chemotherapy. Frequently, these women give birth to healthy babies.

For a doctor taking care of a patient with GTD, a crucial point is a struggle for the patient's life at any cost, despite a high clinical stage of the disease, brain or liver metastases, frequent haemorrhages from the metastatic tumours or any other complications of the treatment. The literature supplies examples of patients who required temporary intubation due to respiratory failure, excisions of the haemorrhagic brain metastases, or a treatment of urinary system infections. In spite of all these life-threatening complications, the women achieved a complete recovery.

Ciążowa choroba trofoblastyczna składa się z czterech podstawowych jednostek chorobowych:

- zaśniadu groniastego;
- zaśniadu inwazyjnego;
- raka kosmówki;
- guza miejsca łożyskowego.

Przed erą chemioterapii rozpoznanie ciążowej choroby trofoblastycznej w większości przypadków kończyło się śmiercią pacjentki. Obecnie w dobie szeroko stosowanych cytostatyków głównym założeniem leczenia jest osiągnięcie całkowitego wyleczenia. Nawet pojawienie się nawrotu choroby po leczeniu pierwszej linii nie przekreśla szans pacjentki na całkowite wyleczenie. Drugim bardzo ważnym założeniem w leczeniu ciążowej choroby trofoblastycznej jest dążenie do zachowania płodności u kobiet, które są w wieku rozrodczym. Ostatnio ukazuje się coraz więcej doniesień na temat płodności kobiet po agresywnym leczeniu chemicznym. Nierzadko kobiety te rodzą zdrowe dzieci.

Niezwykle ważne dla lekarza leczącego chorą na ciążową chorobę trofoblastyczną jest podjęcie walki o życie pacjentki za wszelką cenę, mimo wysokiego stopnia pierwotnego zaawansowania choroby, przerzutów do mózgu czy wątroby, częstych krwotoków z guzów przerzutowych czy innych powikłań, jakie mogą wystąpić w trakcie terapii. W piśmiennictwie można spotkać takie donie-

THE DIAGNOSIS OF GTD

The basic blood marker of GTD is human chorionic gonadotropin (HCG). After the termination of a mole pregnancy, the HCG concentration should be evaluated on the day 1st, 7th, 14th, 21st etc. The HCG level is expected to decrease to the normal limits within 18 weeks. The GTD can be diagnosed in 4 cases:

- a HCG plateau in 3-4 measurements;
- an increase by min. 10% in the HCG level on days 1st, 7th, 14th;
- choriocarcinoma on the pathological examination;
- increased HCG level >18 weeks after the termination of the mole pregnancy.

The next step is determining the clinical stage of the disease, so that the appropriate treatment can be commenced. In order to achieve that, the following procedures must be observed:

- a precise disease history;
- a thorough physical examination;
- a chest X ray or a CT scan giving the exact number of any metastatic nodules;
- CT/US of the abdomen;
- a complete blood count;
- assessment of the liver functions;
- assessment of the renal functions;
- NMR of the central nervous system, when brain metastases are suspected.

The clinical staging is based on the anatomical classification introduced by FIGO in 2000 (table 1) and on the risk score (table 2).

According to the score, patients are divided into two groups, namely of a low and high risk. The low risk group: score <7; the high risk group: score ≥7. In the Gynaecological Oncology Department, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre, Warsaw, the staging and treatment are based on the above criteria.

THE MANAGEMENT OF THE LOW RISK GTD

The most common histopathological form is the hydatiform mole (partial or complete). It accounts for about 80% of the cases whereas the invasive mole accounts

sienia o pacjentkach, które wymagały na pewien czas intubacji z powodu zaburzeń oddychania, leczenia ostrego zapalenia układu moczowego, usuwania krwawiących guzów przerzutowych do mózgu. Mimo tych ciężkich powikłań udawało się uzyskać całkowite wyleczenie tych kobiet.

ROZPOZNANIE CIAŻOWEJ NOWOTWOROWEJ CHOROBY TROFOBLASTYCZNEJ

Podstawowym markerem oznaczanym we krwi chorych jest gonadotropina kosmówkowa (HCG). Po zakończeniu ciąży zaśniadowej pacjentki muszą mieć oznaczony poziom HCG w surowicy krwi w dniach 1., 7., 14., 21. itd. Oczekiwać należy, że poziom HCG w ciągu najbliższych 18 tygodni wróci do normy. Rozpoznanie ciąży choroby trofoblastycznej możemy postawić w czterech przypadkach:

- w 3-4 oznaczeniach zostanie stwierdzone *plateau* poziomu HCG;
- poziom HCG wzrośnie o ok. 10% w oznaczeniach w dniu 1., 7., 14.;
- w materiale histopatologicznym stwierdzono rozpoznanie *choriocarcinoma*;
- jeśli utrzymuje się podwyższony poziom HCG przez 18 tygodni od zakończenia ciąży zaśniadowej.

Następnym krokiem jest ustalenie stopnia zaawansowania choroby, aby móc wdrożyć odpowiednie leczenie. Ustalenie stopnia zaawansowania możliwe jest po:

- dokładnym wywiadzie chorobowym;
- badaniu przedmiotowym;
- RTG/KT klatki piersiowej z policzeniem ewentualnej liczby guzków przerzutowych;
- KT /USG jamy brzusznej;
- morfologii krwi obwodowej;
- badaniu czynności wątroby;
- badaniu czynności nerek;
- przy podejrzeniu zmian przerzutowych do CUN badanie rezonansu magnetycznego mózgu.

Ustalenie stopnia zaawansowania klinicznego oparte jest na systemie anatomicznym klasyfikacji FIGO 2000 (tabela 1) i ocenie punktowej dla grup ryzyka (tabela 2).

W zależności od liczby punktów chore podzielono na dwie grupy: niskiego ryzyka i wysokiego ryzyka. Grupa

| | |
|--------------------------|--|
| Stage I Stopień I | The disease limited to the uterus <i>Choroba ograniczona do macicy</i> |
| Stage II Stopień II | The disease exceeding the uterus, but limited to the reproductive organs <i>Choroba wychodząca poza macicę, ale ograniczona do narządów rodnych</i> |
| Stage III Stopień III | Lung metastases, regardless of the involvement of the reproductive organs <i>Przerzuty do płuc, bez względu na zajęcie narządów rodnych</i> |
| Stage IV Stopień IV | Metastases in organs other than lungs <i>Występowanie przerzutów do wszystkich pozostałych narządów</i> |

Table 1. The FIGO anatomical classification of GTD

Tabela 1. Anatomiczny system klasyfikacji FIGO dla nowotworowej ciąży choroby trofoblastycznej

for 15%. The choriocarcinoma is found in about 5% of the cases. It occurs after a mole pregnancy (50%), after a miscarriage (25%), or after a physiological labour (20%). In 5% of the cases choriocarcinoma develops after an extrauterine pregnancy. The mole pregnancy is diagnosed mainly on the US examination, when the patients presents with recurring vaginal bleeding in the first weeks of the pregnancy. The termination of the mole pregnancy usually takes place at the 12th week of the pregnancy. After the curettage patients should have the serum HCG level determined. In about 10% of the cases a diagnose of the GTD can be established and the treatment should be commenced. There has been lately an interesting report concerning the prophylactic administration of dactinomycin in patients diagnosed with GTD. Uberti et al.⁽¹⁾ carried out a retrospective analysis of 60 patients with GTD. 29 of the patients received a single prophylactic dose of dactinomycin after the mole evacuation. The control group comprised 31 patients with the hydatiform mole, who did not receive chemotherapy. The persistent GTD was then diagnosed in 2 patients (6.9%), who had been treated prophylactically. In the control group 9 patients (29%) developed the persistent GTD. Hence, the prophylactic administration of dactinomycin reduced by 76% the percentage of patients, in whom the hydatiform mole progressed towards the persistent GTD. In case of recurrent serious vaginal bleeding in patients, who had the mole pregnancy primarily removed, a sub-

niskiego ryzyka – liczba punktów <7; grupa wysokiego ryzyka – liczba punktów ≥7. Według takich kryteriów ustalany jest stopień zaawansowania i prowadzone jest leczenie w Centrum Onkologii w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobietych w Warszawie.

LECZENIE GRUPY NISKIEGO RYZYKA

Najczęstszą postacią histopatologiczną jest zaśnład gromiasty (częściowy lub całkowity), który stanowi ok. 80% przypadków, zaśnład inwazyjny 15%, rak kosmówki występuje w ok. 5% przypadków – w 50% po ciąży zaśnładowej, w 25% po poronieniu, a w 20% po porodzie prawidłowym, w ok. 5% rak kosmówki przebiega po ciąży pozamacicznej. Ciążę zaśnładową rozpoznaje się przede wszystkim w USG, kiedy pacjentka w pierwszych tygodniach ciąży zgłasza się do lekarza z powodu powtarzających się krwawień z dróg rodnych. Zakończenie ciąży zaśnładowej odbywa się przeciętnie ok. 12 tygodnia. Po wyłeczkowaniu pacjentki powinny być kontrolowane pod kątem poziomu HCG w surowicy krwi. W ok. 10% przypadków rozpoznaje się nowotworową ciążową chorobę trofoblastyczną i wówczas należy podjąć leczenie. Ostatnio pojawiło się ciekawe doniesienie na temat profilaktycznego podania daktynomycyny chorym z rozpoznaniem choroby trofoblastycznej. Uberti i wsp.⁽¹⁾ przeprowadzili retrospektywne badanie, w którym wzięło udział 60 pacjentek z rozpoznaniem ciążowej choroby

| FIGO score <i>Punktacja FIGO</i> | 0 | 1 | 2 | 4 |
|---|---|--|--|--|
| Age <i>Wiek</i> | ≤39 | >39 | | |
| Pregnancy termination <i>Sposób zakończenia ciąży</i> | mole pregnancy <i>Ciąża zaśnładowa</i> | miscarriage <i>Poronienie</i> | term birth <i>Poród czasowy</i> | |
| Time since the pregnancy termination (months) <i>Czas od zakończenia ciąży (miesiące)</i> | <4 | 4-6 | 7-12 | >12 |
| HCG before treatment <i>Stężenie HCG przed leczeniem</i> | <103 | 103-104 | >104-105 | >105 |
| The maximum diameter of the tumour, including the uterus (cm) <i>Największy wymiar guza, włączając macicę (cm)</i> | <3 | 3-4 | ≥5 | |
| Localisation of the metastases <i>Miejsca przerzutów</i> | lungs <i>Płuca</i> | spleen, kidneys <i>Sledziona, nerki</i> | liver, alimentary tract <i>Przewód pokarmowy, wątroba</i> | brain <i>Mózg</i> |
| Number of metastases <i>Ilość wykrytych przerzutów</i> | 0 | 1-3 | 4-8 | >8 |
| Previous treatment <i>Upřednie leczenie chemiczne Bez powodzenia (ilość leków)</i> | | | single agent <i>Monoterapia</i> | 2 or more cytostatics <i>Dwa lub więcej</i> |

Table 2. FIGO classification system 2000 – point score
Tabela 2. System klasyfikacji FIGO 2000-ocena punktowa

sequent curettage of the uterine cavity is necessary. If the mole appears to be the cause of the bleeding, the curettage itself may lead to the GTD regression. Unfortunately, the repeated curettage is of no use in case of the invasive mole or the choriocarcinoma.

In case of the placental site tumour hysterectomy is necessary. If the disease exceeds the uterus, chemotherapy should be taken into account, with the serum placental lactogen serving as the marker.

The chemotherapy is based on single-agent regimens. The leading cytostatics are methotrexate (MTX), dactinomycin (ACT-D) and etoposide (Vp-16). Moreover, a regimen with 5-fluorouracil can be also encountered; however, it is not widely used due to the inconvenient 10-days continuous infusions and poor tolerance.

METHOTREXATE REGIMENS

Methotrexate is administered intramuscularly in the dose of 0.4 mg/kg i.m. (max. 25 mg daily) on days 1st-5th, every 14 days or in the dose of 1.0 mg/kg on days 1st, 3rd, 5th, 7th, with the folinic acid, 0.1 mg/kg i.m. on days 2nd, 4th, 6th, 8th every 14 days.

In many cases, methotrexate was administered orally in the dose of 0.4 mg/kg on days 1st-5th. Farley et al.⁽²⁾ described a case of a woman with stage III choriocarcinoma diagnosed 6 months after giving birth to a live newborn. The woman was then treated with methotrexate, 0.4 mg/kg orally on days 1-5, every 14 days; besides she underwent hysterectomy. After the serum HCG lowered to the normal limits, the patient received two more cycles of chemotherapy with no complications. It should be mentioned, that the oral form of methotrexate was chosen due to other forms of the drug being unavailable. The authors underline that oral methotrexate combined with hysterectomy can be an equivalent therapy even for stage III disease, however only in very limited cases.

Methotrexate with folinic acid is believed to be the best regimen that gives the highest response rate in the low-risk GTD. Moreover, the toxicity is relatively low and administration highly feasible. First used in 1956, its efficiency has been confirmed ever since in numerous articles. Between January 1992 and December 2001, Tonant et al.⁽³⁾ administered methotrexate and folinic acid as the first-line treatment to 94 patients with low and middle-risk GTD. A complete remission was obtained in 64 cases (68%, 95% CI: 58-78%). 6.4% of the patients presented with mucositis. Hepatotoxicity was observed in 6.4% of the patients. The authors underline a high efficiency and low toxicity of methotrexate.

Similar conclusions were drawn by Srisomboon et al.⁽⁴⁾ They investigated the efficacy and toxicity of methotrexate and folinic acid in the first-line treatment of the non-metastatic GTD. Of 67 patients treated at Chiang Mai University Hospital in the years 1997-2003, 55 were treated with methotrexate, 1.0 mg/kg i.m. on days 1st, 3rd, 5th,

trofoblastycznej. 29 z nich otrzymało profilaktyczną pojedynczą dawkę daktynomycyny po ewakuacji zaślaniad z macicy. W grupie kontrolnej było 31 pacjentek z zaślaniem, które nie otrzymały profilaktycznej chemioterapii. Przetrwiała choroba trofoblastyczna w grupie leczonych profilaktycznie została zdiagnozowana u 2 chorych (6,9%), natomiast w grupie kontrolnej u 9 (29%). Podanie profilaktyczne pojedynczej dawki daktynomycyny zredukowało aż w 76% ryzyko przejścia zaślaniad w postaci przetrwiałą ciążowej choroby trofoblastycznej.

W przypadku pojawiającego się obfitego krwawienia z dróg rodnych u chorych po pierwotnym usunięciu ciąży zaślaniadowej konieczne jest ponowne wyłyżeczkowanie macicy. Jeśli przyczyną krwawienia jest zaślaniad groniasty, to powtórne wyłyżeczkowanie jamy macicy może spowodować regresję choroby trofoblastycznej. Niestety, w przypadkach zaślaniad inwazyjnego, raka kosmówki kolejny zabieg wyłyżeczkowania jamy macicy nie ma dla leczenia większego znaczenia. W przypadku rozpoznania guza miejsca łożyskowego konieczny jest zabieg usunięcia macicy. Jeśli choroba wychodzi poza macicę, wówczas do rozważenia jest próba chemioterapii pod kontrolą poziomu laktogenu łożyskowego w surowicy krwi. Schematy leczenia chemicznego oparte są na monolekowych terapiach. Wiodącymi lekami są: metotrekstat – (Mtx), daktynomycyna – (ACT-D), etopozyd – (Vepesid – Vp-16). Spotyka się również leczenie z zastosowaniem 5-fluorouracylu, jednak nie jest ono powszechnie stosowane ze względu na niewygodne, trwające przez 10 dni całodobowe wlewy dożylnie, które pacjentki źle tolerują.

LECZENIE METOTREKSATEM

Metotrekstat stosuje się:

- w dawce 0,4 mg/kg cc/i.m., maks. 25 mg dziennie, dzień 1.-5. co 14 dni
lub
- 1,0 mg/kg cc/i.m., dzień 1., 3., 5., 7. z kwasem folinowym 0,1 mg/kg cc/i.m., dzień 2., 4., 6., 8. co 14 dni.

Metotrekstat w wielu przypadkach stosowany był w postaci doustnej 0,4 mg/kg, dzień 1.-5. Farley i wsp.⁽²⁾ opisali przypadek doustnego podawania metotreksatu u kobiety, u której w 6 miesięcy po urodzeniu żywego dziecka rozpoznano *choriocarcinoma* w III^o wg FIGO. Pacjentka otrzymała leczenie metotreksatem w dawce 0,4 mg/kg doustnie dn. 1.-5. co 14 dni. Miała również wykonany zabieg usunięcia macicy. Po uzyskaniu normy HCG we krwi kobieta otrzymała 2 dodatkowe kursy chemioterapii. Leczenie zniosła bez żadnych powikłań. Nadmienić należy, że leczenie doustnym metotreksatem prowadzono ze względu na brak innej postaci leku. Autorzy chcieli podkreślić, że w bardzo wyjątkowych sytuacjach doustna postać leku i zabieg operacyjny usunięcia macicy mogą być równoważnym leczeniem dającym całkowitą remisję nawet w III^o zaawansowania choroby.

7th and folinic acid, 0.1 mg/kg on days 2nd, 4th, 6th, 8th. The cycles were repeated every 14 days. Very good results were obtained; 55 patients were cured, of which 49 (89%) had a complete remission and 6 (11%) proved methotrexate-resistant. Of the latter group, 3 patients were then successfully treated with dactinomycin, 1 was treated with 5-fluorouracil and etoposide, which also led to a complete recovery. Two patients required a hysterectomy. The toxicity of the treatment was negligible. Above all, a high effectiveness and good tolerance of the regimen was emphasized.

DACTINOMYCIN REGIMENS

Dactinomycin is administered in the dose of 9-13 µg/kg i.v. (max. 0.5 mg) on days 1st-5th, every 14 days. An interesting administration route is a bolus of 1.25 mg/kg i.v., every 14 days.

There were studies comparing the effectiveness of methotrexate and bolus dactinomycin in patients with low-risk GTD. The dose of methotrexate was 30 mg/m² i.m., whereas the dose of dactinomycin was 1.25 mg/m² i.v. every 14 days. The patients treated with dactinomycin achieved a significantly higher rate of complete response (89%) when compared to the methotrexate group (50%)⁽⁵⁾. However, a higher toxicity of dactinomycin should be taken into account.

Matsui et al.⁽⁶⁾ carried out an investigation of relapse risk factors in patients with low-risk GTD, who underwent single-agent chemotherapy. Between 1974 and 2000, 272 patients were treated with MTX, ACT-D or Vp-16. The assessed parameters included the remission rate, regimen changes due to resistance and toxicity as well as the relapse rate. The overall survival rate was 100%. The remission rate after the primary chemotherapy was 75.5%. The remission rate in patients treated with Vp-16 was higher than in the MTX or MTX+folinic acid group. 24 patients (8.8%) required a change of the regimen due to drug resistance. Age, the presence of metastases and a high serum HCG proved unrelated to drug resistance. The resistance occurred more often in patients treated with methotrexate and folinic acid than in those treated with Vp-16. Patients with a high WHO score as well as those, who required a change of the regimen had a higher relapse rate. Nevertheless, all the patients eventually achieved a complete remission. A higher relapse rate in patients, who developed drug resistance shows the need for a drug that would minimize this effect.

Osborne et al.⁽⁷⁾ investigated the best regimen for patients with low-risk GTD. 39 studies were carried out assessing 4 regimens: methotrexate with or without folinic acid, dactinomycin, etoposide and 5-fluorouracil. Effectiveness, costs and patients' preferences were evaluated. According to the obtained data, 3 regimens were found to be superior, i.e. oral methotrexate 100 mg/m², methotrexate i.v. and pulses of dactinomycin.

Uważa się, że metotreksat z kwasem folinowym jest najlepszym lekiem dającym najwyższy procent odpowiedzi w leczeniu ciężowej choroby trofoblastycznej niskiego ryzyka przy stosunkowo niskiej jego toksyczności i łatwości podawania pacjentkom. Po raz pierwszy lek został zastosowany w 1956 roku, a wciąż ukazują się prace na temat jego skuteczności. Tonanont i wsp.⁽³⁾ od stycznia 1992 do grudnia 2001 roku leczyli metotreksatem z kwasem folinowym chore z grupy niskiego i średniego ryzyka ciężowej nowotworowej choroby trofoblastycznej. Stosowali te leki jako leczenie pierwszego rzutu. Terapię przeprowadzono u 94 pacjentek. Pełną remisję uzyskano w 64 przypadkach (68%, 95% CI: 58-78%). Zapalenie śluzówek odnotowano u 6,4%, hepatotoksyczność również u 6,4% kobiet. Autorzy podkreślają wysoką efektywność leczenia w grupie niskiego ryzyka i równocześnie niską toksyczność metotreksatu.

Do podobnych wniosków doszli Srisomboon i wsp.⁽⁴⁾, którzy przeprowadzili badania nad oceną skuteczności i toksyczności leczenia metotreksatem z folinianem w I rzucie leczenia ciężowej choroby trofoblastycznej bez przerzutów. W latach 1997-2003 leczono 67 pacjentek w Chiang Mai University Hospital; 55 z nich podawano metotreksat w dawce 1,0 mg/kg cc/i.m., dzień 1., 3., 5., 7. i folinianem 0,1 mg/kg cc w dniu 2., 4., 6., 8. Kursy powtarzano co 14 dni. Uzyskano bardzo dobre wyniki: 55 kobiet zostało wyleczonych, z tego u 49 (89%) osiągnięto całkowitą remisję, pozostałe 6 (11%) pacjentek wykazało oporność na metotreksat. Trzy z nich leczono dactynomycyną i również uzyskano wyleczenie, 1 kobieta otrzymała leczenie 5-fluorouracylem i Vepesidem, po których uzyskano wyleczenie, 2 wymagały zabiegów histerektomii. Toksyczność leczenia była niewielka, podkreślano przede wszystkim wysoką skuteczność i dobrą tolerancję metotreksatu z folinianem w ciężowej chorobie trofoblastycznej bez przerzutów.

LECZENIE DAKTYNOMYCYNĄ

Lek ten stosuje się w dawce 9-13 µg/kg cc/i.v. dzień 1.-5., powtarzane co 14 dni, maks. 0,5 mg dzień 1.-5. i.v.

Interesującym sposobem podawania dactynomycyny jest podawanie jej w bolusie w dawce 1,25 mg/kg cc/i.v. co 14 dni. Prowadzono badania, w których porównywano skuteczność leczenia metotreksatem i dactynomycyną w bolusie u pacjentek z grupy niskiego ryzyka ciężowej choroby trofoblastycznej. Dawka metotreksatu wynosiła 30 mg/m² i.m. co 14 dni, a dactynomycyny 1,25 mg/m² i.v. co 14 dni. Zdecydowanie wyższy procent (89%) całkowitej odpowiedzi uzyskano u chorych leczonych dactynomycyną, a jedynie 50% u kobiet leczonych metotreksatem⁽⁵⁾. Jednak należy podkreślić znacznie wyższą toksyczność dactynomycyny niż metotreksatu.

Matsui i wsp.⁽⁶⁾ przeprowadzili badanie, którego celem było określenie czynników ryzyka nawrotu u pacjentek z ciężową chorobą trofoblastyczną niskiego ryzyka, leczo-

regimen was most widely accepted. Since there are no prospective randomised studies, the choice of the regimen remains an open question.

THE MANAGEMENT OF HIGH-RISK GTD

This group of patients includes women, in whom the disease exceeds the reproductive organs, with metastases in the lungs, liver, central nervous system or other sites, e.g. bowels or stomach. Additionally, patients with a high HCG level, after a physiological labour, with choriocarcinoma or placental site tumour also belong to this group. In all these cases, chemotherapy is based on multi-drug regimens comprising methotrexate, dactinomycin, etoposide, vincristine and cyclophosphamide. The EMA-CO regimen is administered every 14 days. The response rate is about 80%.

In the management of high-risk GTD, a crucial step is localizing the foci of the disease.

In case of brain metastases (10% of the cases), brain irradiation up to the dose of 30 Gy is used, simultaneously with chemotherapy^(8,9). A neurosurgical intervention with craniotomy and metastasectomy is necessary due to a haemorrhage from metastatic tumours in the brain^(9,10). Yang et al.⁽⁹⁾ observed 63 patient with brain metastases in the years 1985-2004. 13 of the patients had craniotomy due to a high intracranial pressure caused by a haemorrhage from a metastatic tumour. Multi-drug chemotherapy followed. Of the 13 patients, 7 achieved a complete remission, 5 a partial remission, 1 patient died of progression and dissemination of the disease and 3 patients died during the treatment. The authors emphasize, that an intracranial haemorrhage in young patients at the reproductive age should always raise a suspicion of GTD metastases in the brain! Suresh et al.⁽¹¹⁾ report, that metastatic GTD in the brain accounts for 50% of deaths. They remind, that metastatic brain tumours, e.g. choriocarcinoma, lung cancer or kidney cancer metastases cause bleeding more often than primary tumours. In many centres, our centre included, there have been attempts to administer methotrexate in the dose of 12.5 mg into the subarachnoid space instead of the 8th day cytostatics of the EMA-CO regimen, i.e. vincristine and cyclophosphamide. The infusions were repeated every 14 days. Such treatment was conducted in 2 patients and led to a complete remission.

Liver metastases occur in about 10% of the cases. Diagnosed mainly on the abdominal ultrasound or CT scan, metastases in the liver significantly worsen the prognosis. Research has been carried out in the subject of alternative methods of imaging liver metastases, e.g. hepatic arteriography⁽¹²⁾. Tam et al. analysed retrospectively 309 patients treated between 1981 and 2001, 26.2% of which had hepatic arteriography. The result of the arteriography proved not correlated with the mortality rate

nych monolekowo. W latach 1974-2000 leczono 272 pacjentki, stosując Mtx, ACT-D lub Vp-16. Porównywano odsetek remisji, zmiany chemioterapii z powodu oporności i toksyczności oraz odsetek nawrotów. Całkowite przeżycie wynosiło 100%. Odsetek remisji po pierwotnej chemioterapii wyniósł 75,5%. Odsetek remisji uzyskiwanych po Vp-16 był wyższy niż po Mtx/Mtx+folinian. Zmiany chemioterapii z powodu oporności na leki wymagały 24 pacjentki (8,8%). Wiek, przerzuty i wysoki poziom HCG nie wpływały na oporność. Oporność była częstsza przy leczeniu metotreksatem z kwasem foliowym niż przy leczeniu Vepesidem. U pacjentek z wysoką punkcją i u tych, które wymagały zmiany chemioterapii, obserwowano wyższy odsetek nawrotów. Wszystkie chore ostatecznie osiągnęły całkowitą remisję. Wyższy odsetek nawrotów występujący u kobiet z opornością na chemioterapię wskazuje na potrzebę poszukiwań leku, który niósłby najmniejsze ryzyko rozwoju oporności.

Osborne i wsp.⁽⁷⁾ poszukiwali najlepszego schematu leczenia w grupie niskiego ryzyka. Przeprowadzono 39 badań, zastosowano 4 typy schematów leczenia: metotreksat z folinianem lub bez niego, daktynomycynę, Vepesid i 5-fluorouracyl. Oceniano efektywność, koszty i upodobania pacjentek. Na podstawie danych okazało się, że przewagę miały 3 schematy: metotreksat 100 mg/m² p.o., metotreksat dożylny i pulsy daktynomycyny. Ten ostatni schemat leczenia uzyskał największą akceptację. Ponieważ nie ma danych pochodzących z prospektywnych randomizowanych badań, stąd wybór najlepszego schematu jest nadal kwestią problematyczną.

LECZENIE CIĄŻOWEJ CHOROBY TROFOBLASTYCZNEJ WYSOKIEGO RYZYKA

Do tej grupy chorych należą pacjentki, u których choroba trofoblastyczna wychodzi poza narząd rodny, przerzuty lokalizują się w płucach, wątrobie, centralnym układzie nerwowym lub mają inne umiejscowienie, np. jelita, żołądek. W tej grupie znajdują się także kobiety z wysokim stężeniem HCG, choroba trofoblastyczna poprzedzona jest prawidłową ciążą, porodem czy też wynik histopatologiczny brzmi – rak kosmówki lub guz miejsca łożyskowego. We wszystkich tych przypadkach chemioterapia oparta jest na wielolekowym schemacie leczenia z następującymi lekami: metotreksatem, daktynomycyną, Vepesidem, winkrystyną, Endoxanem. Jest to program EMA-CO podawany co 14 dni, a odsetek odpowiedzi na niego waha się w granicach 80%. W leczeniu choroby wysokiego ryzyka bardzo ważne jest poszukiwanie ognisk choroby.

W przypadku wystąpienia przerzutów do mózgu (częstość występowania określa się na ok. 10%) równocześnie z chemioterapią wielolekową prowadzone jest napromienianie mózgowia do dawki 30 Gy^(8,9). Wielokrotnie z powodu krwawienia z guza konieczna jest interwen-

of the group. Hence, hepatic arteriography is inappropriate in GTD.

Taking into account dangerous haemorrhages from metastatic tumours in the liver, there have been attempts to irradiate the liver up to the dose of 2000 cGy/g or to perform embolisation of the hepatic arteries. Such procedures were carried out in the Academic Medical Centre in Holland⁽¹³⁾. Two cases were described of the hepatic arteries embolisation at the time of haemorrhages from metastatic choriocarcinoma to the liver. The embolisation enabled to manage life-threatening haemorrhages. Lung metastases can be found in about 80% of the cases. The presence of metastases in the lungs implies stage III of the disease, regardless of the reproductive organs involvement. Regression of these lesions is relatively slow. Even after HCG has reached normal limits, persistent pulmonary metastases are still visible in the chest X-ray. Powles et al.⁽¹⁴⁾ compared the outcome in patients with and without residual radiological lesions. 76 patients were analysed; 53 (70%) without any lesions in the chest X-ray and CT scan, 8 patients (11%) with residual lesions in the chest X-ray only and 15 (19%) with residual lesions in the CT scan. A relapse was diagnosed in 2 (2.6%) patients, 1 of whom had had residual pulmonary lesions. Patients with residual lesions in the lungs are believed not to have a higher relapse risk. Surgical management of such lesions is still not recommended.

Amikura et al.⁽¹⁵⁾ described a case of a 31-year-old woman with metastatic choriocarcinoma treated with EMA-CO regimen. 11 days after the completion of the 7th cycle, the patient developed respiratory failure. In the CT scan, interstitial pneumonia with a characteristic picture of "opaque glass" was found. The findings were confirmed by broncho-alveolar lavage. After the administration of a high-dose steroid, a clinical improvement was obtained. Chemotherapy was re-started according to a new protocol of paclitaxel (180 mg/m²) and carboplatin (AUC-5). After 8 cycles, the HCG level reached normal limits and 3 consolidating cycles followed. Eventually, the patient achieved a complete remission. In conclusion, paclitaxel and carboplatin are effective in GTD and can be used as an alternative to the EMA-CO regimen, even in patients with a history of pulmonary fibrosis due to EMA-CO. The use of paclitaxel in metastatic GTD had been earlier reported by Joshua et al.⁽¹⁶⁾. A 31-year-old woman with metastatic GTD required 3rd line chemotherapy. After she received paclitaxel and cisplatin combination, a complete response was observed. During 21 months of the follow-up, the patient remained disease-free.

THE MANAGEMENT OF GTD RECURRENCES

After the completion of the 1st line treatment, patients ought to have serum HCG determined; 3 times every 2 weeks, then 3 times every month and, finally, every

cja neurochirurgiczna z kraniotomią i usunięciem guza przerzutowego^(9,10). Yang i wsp.⁽⁹⁾ obserwowali w latach 1985-2004 63 pacjentki z przerzutami do mózgu. U 13 z nich wykonano zabieg kraniotomii z powodu wysokiego ciśnienia śródczaszkowego wywołanego krwawieniem z guza śródmózgowego. Spośród kolejnych 13 pacjentek, u których połączono zabieg chirurgiczny z wielolekową chemioterapią, 7 uzyskało całkowitą remisję, 5 remisję częściową, 1 kobieta zmarła z powodu progresji i rozsiewu choroby, 3 pacjentki zmarły w trakcie leczenia. Autorzy z dużym naciskiem przypominają, że krwotok wewnątrzczaszkowy u młodych pacjentek w grupie reprodukcyjnej powinien zawsze wzbudzać podejrzenie przerzutów ciążyowej choroby trofoblastycznej do mózgu! Suresh i wsp.⁽¹¹⁾ podają, że przerzuty do centralnego układu nerwowego są przyczyną 50% zgonów. Przypominają, że guzy przerzutowe do mózgu znacznie częściej krwawią niż guzy pierwotne. Są to przerzuty z raka kosmówki, płuc i nerki.

W wielu ośrodkach, w tym również w Centrum Onkologii w Warszawie, podejmowano próby podawania dożylnego metotreksatu w dawce 12,5 mg zamiast leków dożylnych dnia 8. schematu EMA-CO, czyli zamiast winkrystyny i cyklofosfamidu. Wlewy powtarzano co 14 dni. Leczenie takie zastosowano u 2 chorych, uzyskując całkowitą remisję.

Zmiany przerzutowe do wątroby występują w ok. 10%. Stwierdzenie przerzutów do wątroby zdecydowanie pogarsza rokowanie. Rozpoznanie obecności przerzutów do wątroby najczęściej oparte jest na badaniu USG lub KT jamy brzusznej. Podjęto badania nad innymi możliwościami obrazowania zmian w wątrobie, np. arteriografią naczyń wątrobowych⁽¹²⁾. Tam i wsp. przeprowadzili retrospektywną analizę 309 pacjentek leczonych w latach 1981-2001. U 26,2% kobiet wykonano arteriografię. Stwierdzono, że wynik arteriografii tętnic wątrobowych nie korelował ze śmiertelnością w tej grupie chorych. Badanie to nie jest więc właściwym postępowaniem w ciążyowej chorobie trofoblastycznej.

Ze względu na niebezpieczne krwotoki z guzów przerzutowych do wątroby, próbuje się napromienić wątrobę do dawki 2000 cGy/g lub embolizować tętnice wątrobowe. Takie leczenie podjęto m.in. w Akademickim Centrum Medycznym w Holandii⁽¹³⁾. Opisano 2 przypadki embolizacji tętnic wątrobowych w trakcie krwotoków ze zmian przerzutowych raka kosmówki do wątroby. Pozwoliła ona na opanowanie krwotoków zagrażających życiu. Leczenie zmian przerzutowych do płuc. Częstość występowania przerzutów do płuc ocenia się na ok. 80%. Obecność przerzutów do płuc daje, niezależnie od stopnia zajęcia narządu rodnego, III stopień zaawansowania klinicznego. Zmiany te wolno ulegają regresji. Bardzo często po uzyskaniu normy HCG w surowicy w obrazie RTG klatki piersiowej utrzymują się przetrwałe zmiany odpowiadające przerzutom do płuc. Powles i wsp.⁽¹⁴⁾ porównali wyniki leczenia pacjentek ze zmianami resztko-

3 months. During the follow-up period, patients should be on oral contraception. Recurrences of the trophoblastic disease usually occur within 18 months and not later than 36 months after the completion of treatment. The most important role is then played by imaging techniques, as the management of choice in case of relapses is often a surgical excision of the recurrent lesions.

Chemotherapy is usually based on the EMA-CE regimen, as in the high-risk GTD^(17,18).

Ghaemmaghami et al.⁽¹⁷⁾ used this regimen in the 1st line treatment in 17 patients with high-risk GTD, including 3 patients with central nervous system metastases. A prospective analysis was carried out in the years 2000-2003. EMA-CE regimen was administered in standard doses. Brain metastases were treated with high doses of methotrexate together with brain irradiation. A total of 100 cycles were administered, 71% in a full dose. The most common cause of the dose reduction was leucopenia; 2 patients did not complete the treatment due to hypersensitivity, neutropenic fever and death. All the other patients achieved a remission. In patients without CNS metastases, 1 case of relapse was diagnosed. Other complications were reported as follow: 3^o anaemia – 3%, 3-4^o thrombocytopenia – 3%, 3-4^o leucopenia – 12%.

Xiang et al.⁽¹⁹⁾ released a paper assessing the EMA-CE regimen in the chemoresistant GTD. 15 patients were analysed, 12 of whom were diagnosed with choriocarcinoma and 3 with a placental site tumour. The patients received a total of 93 cycles of EMA-CE chemotherapy. In 11 patients (73.7%) a complete remission was observed, in 3 (20%) – a partial remission, whereas 1 patient did not respond at all. The main side effects included myelosuppression and gastro-intestinal disorders. The EMA-CE regimen proves effective in chemoresistant GTD; the results may even improve, when it is combined with surgery. The authors suggested the use of this regimen as a primary treatment in metastatic GTD.

A rescue regimen for recurrent GTD based on paclitaxel, etoposide and cisplatin was described by Osborne et al.⁽²⁰⁾. The combination of drugs enables a stable remission in patients with recurrent high-risk GTD previously treated with chemotherapy.

In the management of high-risk GTD resistant to rescue regimens, high-dose chemotherapy with the stem cells transplantation is being widely discussed. El-Helw et al.⁽²¹⁾ published the largest retrospective analysis so far. The data were obtained from 3 centres that treated 11 patients between 1993 and 2004. The conditioning was based on the following regimens:

- Carbo-EC-T (CBDCA+Vp-16+CTX+PCL+Prednisolone);
- CEM (DDP+Vp-16+Melphalan);
- ICE (Ifosphamide+CBDCA+Vp-16).

Two patients achieved a complete remission; 1 for 4 months and the other for 12 months. Three patients had a partial response for 1-2 months.

wymi w płucach z chorymi bez zmian radiologicznych w płucach. Ogólnie analizie poddano 76 kobiet, spośród których u 53 (70%) nie zaobserwowano zmian w RTG/KT klatki, u 8 (11%) resztkowe zmiany wykryto tylko w RTG, u 15 (19%) resztkowe zmiany w KT. Nawrót choroby wystąpił u 2 pacjentek (2,6%), przy czym jedna z nich miała wcześniej resztkowe zmiany w płucach, a u drugiej ich nie zaobserwowano. Wydaje się, że chore z resztkowymi zmianami w płucach nie mają wyższego ryzyka nawrotu ciąży choroby trofoblastycznej. Nadal zaleca się nieoperowanie resztkowych zmian w płucach.

Amikura i wsp.⁽¹⁵⁾ opisali przypadek 31-letniej kobiety z chorobą przerzutową (*choriocarcinoma*), która była leczona programem EMA-CO. Chora otrzymała wstępnie 7 kursów. Jedenaście dni po 7. kursie rozwinęła się niewydolność oddechowa. W badaniu KT stwierdzono śródmiąższowe zwłóknienie płuc z „obrazem mlecznej szyby”, co zostało potwierdzone popłucznymi oskrzelowo-pęcherzykowymi – BAL. Po zastosowaniu sterydów w wysokich dawkach uzyskano poprawę kliniczną i wznowiono chemioterapię. Tym razem wdrożono leczenie paklitakselem w dawce 180 mg/m² z karboplatyną (AUC-5). Po 8 kursach uzyskano powrót poziomu HCG do normy, następnie podano 3 kursy utrwalające. Pacjentka uzyskała całkowitą remisję. Wyciągnięto podstawowy wniosek: paklitaksel z karboplatyną są skuteczne w leczeniu ciąży choroby trofoblastycznej i mogą być alternatywą dla programu EMA-CO, nawet u chorych po leczeniu włóknienia płuc wywołanego schematem EMA-CO.

O zastosowaniu paklitakselu w przerzutowej chorobie trofoblastycznej donosił wcześniej Joshua i wsp.⁽¹⁶⁾. 31-letnia kobieta z przerzutową ciążową chorobą trofoblastyczną wymagała zastosowania chemioterapii III rzutu. Otrzymała leczenie paklitakselem z cisplatyną, uzyskała całkowitą odpowiedź i w ciągu 21 miesięcy obserwacji pozostawała bez nawrotu choroby.

LECZENIE CHOROBY NAWROTOWEJ

Po zakończonym leczeniu pierwszego rzutu pacjentki muszą mieć stale kontrolowany poziom HCG we krwi: 3 oznaczenia co 2 tygodnie, potem 3 oznaczenia co miesiąc, następnie co 3 miesiące. W tym czasie chore powinny stosować doustną antykoncepcję. Nawroty ciąży choroby trofoblastycznej pojawiają się do 36 miesięcy, najczęściej w trakcie pierwszych 18 miesięcy obserwacji. Najważniejsze jest wtedy obrazowanie zmian chorobowych, gdyż bardzo często pierwszym postępowaniem po stwierdzeniu zmian nawrotowych jest ich chirurgiczne usunięcie.

Leczenie chemiczne opiera się na programie EMA-CE, który jest zazwyczaj stosowany w leczeniu choroby trofoblastycznej wysokiego ryzyka^(17,18). Ghaemmaghami i wsp.⁽¹⁷⁾ stosowali ten program w I rzucie leczenia ciąży

High-dose chemotherapy with the subsequent stem cells transplantation remains not fully investigated. The released articles confirm the necessity of cisplatin administration in high-risk GTD. The high-dose chemotherapy, as it seems, ought to be confined to the cases of recurrent GTD in patients previously treated with cisplatin. Still, it is a matter of the future.

BIBLIOGRAPHY:

PIŚMIENNICTWO:

1. Uberti E.M., Diestel M.C., Guimaraes F.E. i wsp.: Single-dose actinomycin D. Efficacy in the prophylaxis of post-molar gestational trophoblastic neoplasia in adolescents with high-risk hydatidiform mole. *Gynaecol. Oncol.* 2006; 102: 325-332.
2. Farley J.H., Heathcock R.B.: Treatment of metastatic gestational choriocarcinoma with oral metotrexate in a combat environment. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105: 1250-1254.
3. Tonanont M., Inthasorn P., Boriboonhirunsarn D. i wsp.: Response to initial treatment of low and intermediate risk gestational trophoblastic disease with methotrexate and folinic acid. *J. Med. Assoc. Thai.* 2005; 88: 1349-1354.
4. Srisomboon J., Suprasert P., Phongnarisorn C. i wsp.: Treatment results of methotrexate and folinic acid as primary chemotherapy for nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. *J. Med. Assoc. Thai.* 2005; 7: 886-890.
5. Gilani M.M., Yarandi F.: Comparison of pulse methotrexate and pulse dactinomycin in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Aust. N.Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2005; 45: 161-164.
6. Matsui H., Suzuka K., Yamazawa K. i wsp.: Relapse rate of patients with low-risk gestational trophoblastic tumour initially treated with single-agent chemotherapy. *Gynecol. Oncol.* 2005; 96: 616-620.
7. Osborne R., Gerulath A.: What is best regimen for low-risk gestational trophoblastic neoplasia? A review. *J. Reprod. Med.* 2004; 49: 602-616.
8. Ghaemmaghami F., Behtash N.: Evaluation and management of brain metastatic patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2004; 14: 966-971.
9. Yang J.J., Xiang Y.: Emergency craniotomy in patients with intracranial metastatic gestational trophoblastic tumour. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2005; 89: 35-38.
10. Semple P.L., Denny L., Coughlan M. i wsp.: The role of neurosurgery in the treatment of cerebral metastases from choriocarcinoma: a report of two cases. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2004; 14: 157-161.
11. Suresh T.N., Santosh V.: Intracranial haemorrhage resulting from unsuspected choriocarcinoma metastasis. *Neurol. India* 2001; 49: 231-236.
12. Tam K.F., Chau M.T.: Hepatic arteriogram for gestational trophoblastic tumour: is it useful? *Cancer Invest.* 2005; 23: 677-682.
13. Lok C.A., Reekers J.A.: Embolization for hemorrhage of liver metastases from choriocarcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2005; 98: 506-509.
14. Powles T., Savage P.: Residual lung lesion after completion of chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: should we operate? *Br. J. Cancer* 2006; 94: 51-54.
15. Amikura T., Aoki Y.: Metastatic choriocarcinoma successfully treated with paclitaxel and carboplatin after inter-

wej choroby trofoblastycznej wysokiego ryzyka u 17 chorych, w tym u 3 z przerzutami do centralnego układu nerwowego. Badanie prospektywne prowadzono w latach 2000-2003. Program EMA-CE podawano w dawkach standardowych. Chore z przerzutami do CUN leczono wysokimi dawkami metotreksatu z radioterapią na CUN. Podano łącznie 100 kursów chemioterapii, 71% kursów w pełnej dawce. Najczęstszą przyczyną redukcji dawki była leukopenia, 2 pacjentki nie ukończyły leczenia z powodu nadwrażliwości, gorączki neutropenicznej i śmierci. U pozostałych kobiet uzyskano remisję. W grupie pacjentek bez zmian przerzutowych do CUN odnotowano 1 przypadek nawrotu. Anemię 3° zaobserwowano u 3% leczonych, trombocytopenię 3-4° u 3%, leukopenię 3-4° u 12% kobiet. Xiang i wsp.⁽¹⁹⁾ przedstawili pracę z oceną schematu EMA-CE w chemioopornej chorobie trofoblastycznej. Leczono 15 chorych, w tym 12 z rozpoznaniem *choriocarcinoma*, a 3 – guza miejsca łożyskowego. Kobiety otrzymały łącznie 93 kursy leczenia wg EMA-CE. U 11 (73,7%) leczonych stwierdzono całkowitą remisję, u 3 pacjentek osiągnięto remisję częściową (20%), a jedna kobieta nie odpowiedziała na leczenie. Głównymi powikłaniami były mielosupresja i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Program EMA-CE jest skuteczny w chemioopornej ciąży chorobie trofoblastycznej. Wyniki mogą być lepsze w połączeniu z chirurgią. Autorzy zasugerowali zastosowanie tego programu leczenia jako leczenia pierwotnego w przerzutowej chorobie trofoblastycznej.

Leczenie ratunkowe w chorobie trofoblastycznej wysokiego ryzyka (nawrotu) oparte na paklitakselu, Vepesidzie i cisplatynie zostało opisane przez Osborne i wsp.⁽²⁰⁾. Skład leków umożliwia uzyskanie trwałej odpowiedzi u pacjentek z nawrotową chorobą wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemicznie.

Trwają dyskusje na temat leczenia choroby trofoblastycznej wysokiego ryzyka odpornej na chemioterapię ratunkową chemioterapią wysokodawkową z przeszczepem komórek macierzystych. El-Helw i wsp.⁽²¹⁾ przedstawili największą dotychczas opublikowaną (retrospektywną) serię – 3 ośrodki w latach 1993-2004 leczyły 11 chorych. Kondycjonowanie oparte było na schematach:

- Carbo-EC-T (CBDCA+Vp-16+CTX+PCL+Prednisolon);
- CEM (DDP+Vp-16+Melfalan);
- ICE (Ifo+CBDCA+Vp-16).

U dwóch pacjentek odnotowano całkowitą remisję, u jednej 4-miesięczną, u drugiej 12-miesięczną. U trzech chorych uzyskano częściową odpowiedź na 1-2 miesiące. Chemioterapia wysokodawkowa z przeszczepem komórek macierzystych jest nadal niezbadana. Ukazujące się prace potwierdzają celowość użycia w leczeniu choroby trofoblastycznej wysokiego ryzyka cisplatyny⁽²²⁾ i wskazują jedynie możliwość chemioterapii wysokodawkowej u chorych z nawrotem po chemioterapii standardowej z cisplatiną. Jest to jednak sprawa przyszłości.

- stitial lung disease induced by EMA-CO. *Gynecol. Oncol.* 2006 (Epub ahead of print).
16. Joshua A.M., Carter J.R., Beale P.: The use of taxanes in choriocarcinoma; a case report and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2004; 94: 581-583.
 17. Ghaemmaghami F., Modares M.: EMA-EP regimen, as first line multiple agent chemotherapy in high-risk GTT patients (stage II-IV). *Int. J. Gynecol. Cancer* 2004; 14: 360-365.
 18. Lurain J.R., Nejad B.: Secondary chemotherapy for high – risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol. Oncol.* 2005; 97: 618-623.
 19. Xiang Y., Sun Z., Wan X.: EMA/EP chemotherapy for chemorefractory gestational trophoblastic tumour. *J. Reprod. Med.* 2004; 49: 443-446.
 20. Osborne R., Covens A.: Successful salvage of relapsed high-risk gestational trophoblastic neoplasia patient using a novel paclitaxel-containing doublet. *J. Reprod. Med.* 2004; 49: 655-661.
 21. El-Helw L.M., Seckl M.J.: High-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support in refractory gestational trophoblastic neoplasia. *Br. J. Cancer* 2005; 19: 620-621.
 22. Markman M.: Experience with platinum-based and high-dose chemotherapy in patients with gestational trophoblastic disease: possible implications for future management. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2004; 130: 383-387.

Piśmiennictwo do pracy Michała Starnawskiego i Mariusza Bidzińskiego pt. „Czy optymalność zabiegu może być traktowana jako niezależny czynnik rokowniczy u chorych na zaawansowanego raka jajnika?” ze strony 90.

10. Gordon M.S., Matei D., Aghajanian C. i wsp.: Clinical activity of pertuzumab (rhuMab 2C4) in advanced, refractory or recurrent ovarian cancer (OC), and the role of HER2 activation status. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (16S): abstrakt 5051.
11. Nicodemus C.F., Berek J.S.: Monoclonal antibody therapy of ovarian cancer. *Exp. Rev. Anticancer Ther.* 2005; 5: 87-96.
12. Kornafel J., Bidziński M., Gawrychowski K. i wsp.: Rak jajnika. W: Krzakowski M. (red.): Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. PUO, Warszawa 2004: 298-306.
13. Zieliński J., Krzakowski M.: Nowotwory złośliwe jajnika. W: Krzakowski M. (red.): Onkologia kliniczna. Borgis, Warszawa 2001: 141-161.
14. Griffiths C.T.: Surgical resection of tumour bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 1975; 42: 101-104.
15. Hunter R.W., Alexander N.D., Soutter W.P.: Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: Is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166: 504-511.
16. Hoskins W.J., Bundy B.N., Thigpen J.T. i wsp.: The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 1992; 47: 159-166.
17. Crawford S.C., Vasey P.A., Paul J. i wsp.: Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an International Comparison Within the SCOTROC-1 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8802-8811.
18. Aletti G.D., Dowdy S.C., Gostout B.S. i wsp.: Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet. Gynecol.* 2006; 107: 77-85.
19. Wimberger P.N., Lehmann N., Kimmig R. i wsp.: Impact of age on outcome in patients with advanced ovarian cancer treated within a prospectively randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol. Oncol.* 2006; 100: 300-307.
20. Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K. i wsp.: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1248-1259.