



## **RACCOMANDAZIONI PER IL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO NELLA PATOLOGIA DEL TROFOBLASTO GESTAZIONALE (GTD)**

**A cura del Gruppo di Studio sui Tumori Ginecologici**

**Coordinatore:** Giorgio Valabrega, Paolo Zola

**Comitato estensore:** Maurizio Brusati, Saverio Danese, Annamaria Ferrero, Lilliana Iskra

**Componenti del Gruppo di Studio che hanno approvato il documento:**

Vincenzina Amodei, Alberto Arnulfo, Maggiorino Barbero, Giovanna Paola Bellotti, Paola Bergnolo, Carlo Bocci, Maurizio Brusati, Marco Camanni, Saverio Danese, Alberto Daniele, Elvira De Marino, Marinella Destefanis, Gianna Di Costanzo, Vincenzo Distratis, Antonio Durando, Annamaria Ferrero, Davide Gallina, Nicola Ghione, Paola Francesca Giunta, Lucia Grassi, Gianluca Gregori, Sergio Gribaudo, Dionyssios Katsaros, Lilliana Iskra, Giuliana Leonardi, Davide Marengo, Francesco Marocco, Guido Menato, Azzurra Ottone, Elisa Peano, Massimo Petracchini, Paola Piantanida, Elisa Piovano, Maria Antonia Polimenti, Josephine Prestipino, Stefano Prigione, Andrea Puppo, Marisa Ribotta, Roberta Rigoni, Andrea Scoletta, Alessandro Vigone, Elsa Viora, Laura Zavallone, Carla Angela Zavattero

**Versione Numero 2, Data 17/05/2018**

## **GENERALITA'**

Col termine **PATOLOGIA DEL TROFOBLASTO GESTAZIONALE (GTD)** si intende uno spettro di patologie comprendenti diverse entità clinico-patologiche, quali mola vescicolare (o idatiforme), mola invasiva, coriocarcinoma, tumori del sito placentare (PSTT).

L'**epidemiologia** di questa patologia è estremamente variabile in relazione alle diverse aree geografiche, essendo i maggiori tassi di incidenza nel Sud-Est Asiatico.

La mola vescicolare appare essere relativamente rara in Europa, con un trend in netto miglioramento negli ultimi anni.

La frequenza del coriocarcinoma, molto più raro della patologia molare, sembra essersi assestata su valori compresi tra 1/40000 gravidanze in Europa.

Dall'analisi cumulativa dei dati pubblicati in letteratura si evince che il 50% dei coriocarcinomi insorge dopo mole idatiformi, il 25% dei casi dopo aborto, il 3% dopo gravidanza fisiologica ed il 3% dopo gravidanza extrauterina.

La patologia del trofoblasto insorge generalmente in età riproduttiva con picchi di età <20 e >40 anni. Sono rari, ma possibili, casi ad insorgenza tardiva in età post-menopausale.

## **ISTOPATOLOGIA**

### **MOLA IDATIFORME BENIGNA:**

Degenerazione idropica dei villi coriali e proliferazione del trofoblasto; viene divisa in:

- **MOLA COMPLETA:** manca l'embrione o il feto (tranne rari casi di gemellarità); la componente vascolare è assente; i villi sono avascolari;
- **MOLA PARZIALE:** ha due popolazioni di villi coriali: uno di grandezza normale e l'altro idropico con proliferazione trofoblastica focale. Feto o membrane fetali sono frequenti, ma la morte fetale è precoce (8°-9° settimana di età gestazionale).

**Dopo revisione della cavità uterina (RCU) la maggior parte dei casi va incontro a remissione totale (90%).**

**Tuttavia va eseguito un attento monitoraggio delle BHCG: inizia tre settimane dopo RCU e va effettuato settimanalmente.**

**Dopo 3 dosaggi negativi, verrà dosata:**

- **mensilmente per 6 mesi nella MOLA PARZIALE;**
- **mensilmente per 1 anno nella MOLA COMPLETA.**

**In caso di azzeramento tardivo del marcatore (>60 giorni) dalla RCU, il follow-up verrà prolungato per ulteriori 13 mesi.**

## **NEOPLASIE MALIGNI DEL GESTOTROFOBLASTO**

**Le seguenti entità istopatologiche di GTD presentano caratteristiche di aggressività e malignità e richiedono esami diagnostici e prognostici su cui va modulata la chemioterapia, le eventuali terapie integrate (RT e/o chirurgia) e il follow-up.**

### **MOLA INVASIVA:**

Presenza di villi coriali entro il miometrio o nei suoi vasi (che permette la diagnosi differenziale con coriocarcinoma).

La diagnosi di MOLA INVASIVA non può essere fatta con il raschiamento (eccetto quando frammenti di miometrio contengono i villi).

È localmente invasiva e può determinare perforazione della parete uterina.

### **GESTOCORIOCARCINOMA:**

Macroscopicamente si manifesta con un nodulo unico o multiplo, necrotico ed emorragico.

E' una neoplasia invasiva composta da cellule trofoblastiche, anaplastiche ed è PRIVA di VILLI CORIALI.

Può svilupparsi durante o dopo ogni tipo di gravidanza. Caratterizzata da travate di cellule neoplastiche che si approfondiscono nel miometrio, distruggendo la parete uterina e la massa tumorale può sporgere in cavità peritoneale.

E' PRIVO di STROMA VASCOLARE (utilizza i vasi del tessuto che invade), attacca le pareti dei vasi e si sviluppa nel lume degli stessi (AGGRESSIVITA' ANGIOTROPA), con caratteristiche emorragiche e necrotiche.

### **PSTT (TUMORE DEL SITO PLACENTARE):**

E' una forma relativamente rara di GTD, caratterizzata da un impianto con caratteristiche neoplastiche di cellule derivate dal trofoblasto intermedio che invade gli spazi tra le fibre muscolari e le pareti vascolari (pattern non circoscritto). Generalmente ha caratteristiche di benignità, pur presentando una forma aggressiva nel 15% dei casi gravata da elevata mortalità a causa della sua spiccata chemioresistenza.

### **TUMORE TROFOBLASTICO EPITELIALE (ETT):**

**Anch'esso è una forma rara di GTD, origina da cellule intermedie del Chorion con un pattern nodulare.**

A volte è necessaria un'analisi genetica (geni paterni) per confermare la diagnosi.

### **ESAMI DIAGNOSTICI**

SVUOTAMENTO DELLA CAVITA' UTERINA possibilmente mediante isterosuzione sotto perfusione ossitocica e sotto guida ecografica, che assicura il completo svuotamento.

L'intervento di revisione della cavità uterina non deve essere ripetuto, tranne in casi selezionati, di fronte ad uno svuotamento incompleto (diagnosticato mediante ecografia trans-vaginale).

In presenza di cisti ovariche funzionali associate, non è giustificato intervenire chirurgicamente, se non in presenza di complicanze.

E' raccomandata **l'immunoprofilassi anti-D nelle donne Rhesus negative.**

L'isteroscopia è solitamente controindicata per il rischio di diffusione e perforazione dell'utero.

### **INDICAZIONI AL TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO**

La sorveglianza del livello delle BHCG dirige la strategia terapeutica:

- ✓ Valori BHCG di  $\geq 20.000$  UI/ml al primo dosaggio dopo 3 settimane dallo svuotamento;
- ✓ 4 valori a PLATEAU (con variazione minore del 10%) delle BHCG per almeno 3 settimane (giorni 1,7,14,21);
- ✓ Aumento del marcatore di almeno 10% per valori consecutivi, per almeno 2 settimane (giorni 1,7,14);



- ✓ Dosabilità delle BHCG dopo 6 mesi dalla RCU;
- ✓ Diagnosi istologica di CORIOCARCINOMA;
- ✓ Presenza di metastasi.

Per decidere il trattamento è necessario valutare l'estensione della malattia e i fattori prognostici.

## **STADIAZIONE**

- Visita;
- Dosaggio seriato BHCG sieriche;
- Emocromo, PT,PTT, fibrinogeno, creatinina, azotemia, uricemia, funzionalità epatica;
- Ecografia TV;
- TAC Torace;
- TAC Addome;
- RM Cerebrale in caso di sospette lesioni encefaliche (se positiva: RACHICENTESI e rapporto BHCG sieriche e liquorali; se tale rapporto risulta  $>1:60$ , è indicativo di malattia occulta del sistema nervoso centrale);
- Per il grave rischio di sanguinamento, non è indicata biopsia in sede di metastasi;
- Nei casi di diagnosi clinica dubbia, si può effettuare sul tessuto tumorale un'ANALISI CITOGENETICA per confermare l'origine gestazionale del tumore tramite la presenza di geni paterni.

## **STADIAZIONE MALATTIA DEL GESTOTROFOBLASTO FIGO 2000**

### MOLA VESCICOLARE (Stadio 0)

STADIO I: GTD confinato al corpo uterino;

STADIO II: GTD estesa a vagina e/o annessi, ma limitata agli organi genitali;

STADIO III: GTD esteso a polmoni con o senza coinvolgimento degli organi genitali;

STADIO IV: GTD con qualsiasi altra metastasi a distanza.

## SEDE DELLE METASTASI NELLA MALATTIA TROFOBLASTICA MALIGNA

- POLMONE: 80-90%
- VAGINA: 30%
- PELVI: 20%
- FEGATO: 10%
- ENCEFALO: 10%
- INTESTINO: 25%
- RENE: <5%
- MILZA: <5%
- ALTRO: <5%

## VALUTAZIONE FATTORI PROGNOSTICI (WHO SCORE SYSTEM- FIGO 2000: FIG 1)

Nel 2000 la FIGO ha accettato lo SCORING SYSTEM (modificato) della World Health Organization basato sui fattori prognostici (definiti dal Dott. Kenner Bagshawe) al fine di decidere il tipo di chemioterapia.

Vengono assegnati valori di 1,2 e 4 per 8 variabili analizzate indipendentemente: età, evento gravidico precedente, intervallo in mesi dalla precedente gravidanza, valori di BHCG antecedenti il trattamento, diametro massimo del tumore, numero delle metastasi, sede delle metastasi, pregresso fallimento chemioterapico.

Nel calcolo FIGO Scoring System, le metastasi polmonari sono calcolate sulla base dell' RX Torace e non con la TAC (la presenza di  $\geq 8$  metastasi polmonari assegna da solo un punteggio di 4).

**Una somma dei valori  $\leq 6$  identifica Pazienti a basso rischio da trattare con monochemioterapia, mentre uno score  $\geq 7$  richiede schemi con polichemioterapia.**

## CHEMIOTERAPIA

Il trattamento con farmaci antiproliferativi costituisce la terapia di prima scelta essendo questi tumori fra le neoplasie a più alto indice di curabilità.

I farmaci più attivi nel trattamento della malattia trofoblastica maligna sono:

METOTREXATE, ACTINOMICINA-D, ETOPOSIDE, VINCRISTINA, IDROSSIUREA, CICLOFOSFAMIDE, CISPLATINO.

## **PROGRAMMAZIONE TERAPEUTICA**

### **TRATTAMENTO DI GTD IN ASSENZA DI METASTASI O CON METASTASI ESCLUSIVAMENTE POLMONARI, CON VALORI HCG <40000 UI/ML.**

#### **STADI I – II – III WHO/FIGO BASSO RISCHIO (<P= 6):**

**METOTREXATE** (50 mg i.m. giorni 1,3,5,7) + **Leucovorin** (6 mg i.m. Giorni 2,4,6,8).

I cicli sono ripetuti dopo 6 giorni di intervallo.

Il 2% delle Pazienti può lamentare mucositi, congiuntiviti o raramente dolori pleurici e/o addominali da sierositi.

Esame emocromocitometrico, conta piastrinica, creatinina, transaminasi prima di ogni ciclo.

Il dosaggio BHCG va effettuato una volta settimana.

All'azzeramento del BHCG, il trattamento va proseguito per 6 settimane (80% risposte complete).

Dati clinici non randomizzati dimostrano che ridurre i cicli di consolidamento a uno solo raddoppia il rischio di recidiva.

L'assenza di marcatore dosabile nel siero non indica automaticamente la completa eradicazione della malattia.

Nel 20% dei casi vi è **PLATEAU BHCG**. In tali casi è indicata l' ACTINOMICINA-D (1,25mg/mq EV ogni 2 settimane) oppure POLICHEMIOTERAPIA, con gli schemi utilizzati per l'alto rischio, a seconda se il dosaggio BHCG sia <300 oppure >300 UI/L (ESMO 2013).

### **TRATTAMENTO DI GTD AD ALTO RISCHIO.**

#### **STADI I-II-III CON WHO/FIGO ALTO RISCHIO (>=7). STADIO IV:**

La monochemioterapia non raggiunge risultati soddisfacenti in questo gruppo.

Il trattamento d'elezione risulta un POLICHEMIOTERAPIA:

**EMA/CO** (ETOPOSIDE, METOTREXATE, ACTINOMICINA-D somministrati in gg 1 e gg 2, seguiti ad 1 settimana di distanza da CICLOFOSFAMIDE e VINCRISTINA in gg 8) che viene continuata per 6-8 settimane dopo l'azzeramento del BHCG.

La risposta completa e la sopravvivenza variano dal 75% al 90% (ESMO 2013).

Il trattamento richiede un'attenta sorveglianza medica.

Pancitopenia e sepsi si verificano in circa 25% dei casi. Il trattamento farmacologico va effettuato a paziente ospedalizzata.

Circa il 20% delle Pazienti ad alto rischio non ha una risposta clinica completa alla prima linea chemioterapica.

Se la neoplasia è chemioresistente è necessario ricercare, mediante esami radiologici convenzionali (TAC, RM, PET), i siti resistenti.

Talvolta la diagnosi differenziale tra siti di tumore attivo o necrosi è difficile. In questi casi la PET può essere dirimente, permettendo di identificare le lesioni metabolicamente attive.

### **NEOPLASIA CHEMIORESISTENTE - TRATTAMENTO DI SECONDA ISTANZA**

In caso di recidiva la Paziente dovrà essere rinviata al GIC, previa esecuzione di eventuali procedure di imaging e/o di laboratorio che dovranno essere programmate tramite il CAS.

#### **TRATTAMENTI 2° LINEA:**

- 1) **EP-EMA:** alternando EP (ossia la sostituzione di Ciclofosfamide e Vincristina con ETOPOSIDE e CISPLATINO) settimanalmente con EMA (omettendo la seconda giornata di Etoposide e Act-D);
- 2) **PEB (CISPLATINO, ETOPOSIDE, BLEOMICINA).**

Il Charing Cross Hospital ha riportato una sopravvivenza dell'80% con lo schema EP-EMA, ma la tossicità è significativa.

Sono state riportate terapie di salvataggio meno tossiche e numerosi casi, resistenti alla CHT, rispondono a mono-CHT con Taxolo o polichemioterapie con Gemcitabina e Capecitabina.

E' stato proposto (Charing Cross Hospital, dati non randomizzati) uno schema meglio tollerato del EP/EMA:

- **TP/TE** (Taxolo 135 mg/mq + Cisplatino 60 mg/mq alternato ogni 2 settimane con Taxolo 135 mg/mq + Etoposide 150 mg/mq).



## **VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA ALLA CHEMIOTERAPIA**

Per la valutazione della risposta alla chemioterapia vengono utilizzate le medesime indagini strumentali menzionate per la diagnosi, a seconda della sede di malattia.

Tuttavia, se la neoplasia è chemioresistente, è difficile stabilire se le lesioni eventualmente identificate siano sede di tumore attivo o necrotico. In queste situazioni è utile la PET.

All'inizio della chemioterapia, la necrosi del tessuto tumorale produce un aumento dei valori di BHCG, che iniziano a decrescere due settimane dopo l'inizio della terapia.

La diminuzione, la stabilizzazione, la risalita del BHCG consentono un miglior giudizio sulla risposta alla terapia, assai più accurato della radiologia.

La radiologia ha dei limiti nel definire la remissione per la persistenza di quadri anomali. Per esempio l'RX Torace può mostrare noduli tumorali “non vitali” per mesi dopo la negativizzazione del BHCG. Queste lesioni non vanno pertanto aggredite chirurgicamente, né trattate con ulteriore chemioterapia.

La negativizzazione del BHCG precede anche di mesi la negativizzazione radiologica.

## **MANTENIMENTO**

In tutte le classi di rischio, la terapia medica deve essere proseguita dopo negativizzazione del BHCG.

Effettuando la terapia di consolidamento la percentuale di ricadute si riduce dal 10% al 3%.

Il numero di cicli di mantenimento dipende dai fattori prognostici e dalla velocità di risposta alla chemioterapia:

- BASSO RISCHIO: 2-3 cicli ulteriori dopo azzeramento del BHCG;
- ALTO RISCHIO: 6-8 settimane dopo azzeramento del BHCG.

Il monitoraggio di BHCG serico deve essere proseguito dopo negativizzazione e dopo mantenimento per un ulteriore anno.

## **CHIRURGIA**

Se la neoplasia è localizzata in sedi potenzialmente aggressive (utero, polmone, intestino) è indicata la chirurgia (isterectomia, lobectomia o pneumonectomia, resezione intestinale solo in presenza di lesione unica).

In tutti i casi da sottoporre a chirurgia è utile la somministrazione endovenosa di 50 mg di Methotrexate, durante l'intervento chirurgico, per prevenire la disseminazione tumorale dovuta alla manipolazione del tumore.

## **PROGNOSI**

Il tasso di guarigione definitiva è del 100% per la malattia a basso rischio, e del 80-90% per l'alto rischio.

Tuttavia, la mortalità nella malattia ad alto rischio è ancora elevata.

L'8% delle Pazienti decede per l'estensione iniziale della malattia, il 7% per la resistenza alla terapia e l'1% per infezione.

La prognosi delle Pazienti in cui si manifesta una metastasi cerebrale durante il trattamento è gravissima: se la localizzazione neoplastica non è asportabile la Paziente decede entro 3-4 mesi.

## **FATTORI ASSOCIATI A MORTALITA' PRECOCE**

I "patterns" di malattia GTD da considerare ad elevato rischio di complicanze e che possono esitare in emorragie fatali sono i seguenti:

- Diagnosi di coriocarcinoma;
- Metastasi polmonari (> di 20) e/o emoftoe;
- Metastasi cerebrali;
- Metastasi epatiche di grosso volume;
- Abbondanti metrorragie;
- HCG >1.000.000 UI/L;
- Intervallo dalla precedente gravidanza >2,8 anni.

In Pazienti con GTD a rischio molto elevato (esempio con livelli di BHCG di 1.000.000 UI/L) con elevato volume di malattia chemiosensibile, si può verificare il rischio di SINDROME DA LISI TUMORALE.

Tale rischio può essere ridotto mediante l'utilizzo di intensa idratazione, allopurinolo e un attento monitoraggio degli elettroliti e della funzionalità renale.

Il coriocarcinoma può progredire rapidamente e il tempo di duplicazione può essere di pochi giorni. La presenza di metastasi epatiche, con o senza metastasi cerebrali, è sempre un indice di malattia a rischio molto elevato.

Le metastasi polmonari sono comuni nel GTN, e nel CC le metastasi possono essere molto numerose e dare insufficienza respiratoria se non si inizia un tempestivo trattamento intensivo.

Una possibile causa di morte è l'embolia tumorale o trombotica.

In assenza di emorragia attiva, è utile una profilassi anti-trombotica con eparina a basso peso molecolare. In presenza di evidenza radiologica di trombosi di grosse vene prossimali, è indicata l'apposizione di filtro cavale.

I casi a rischio molto elevato vanno trattati in centri ad alta intensità di cura con supporti specialistici multidisciplinari.

### METASTASI CEREBRALI

La presenza di metastasi cerebrali viene diagnosticata dalla TAC, RM e dal dosaggio BHCG nel liquido cerebro-spinale).

Il rischio di metastasi cerebrale è 1/22000 per le gravidanze molarie, 1/6000 per gravidanze post-molarie GTN, 1/6 per coriocarcinoma non molare (Savage 2015).

Le metastasi cerebrali sono chemiosensibili e generalmente curabili con la chemioterapia (Newlands et al 2002).

Può verificarsi emorragia intra-tumorale con necessità di drenaggio neuro-chirurgico della stessa. In una casistica di Sauvage del 2015, pur utilizzando bassi dosaggi di chemioterapico, si sono verificate 5/27 emorragie intra-tumorali con necessità di intervento neurochirurgico.

Può essere indicata l'irradiazione dell'encefalo simultaneamente alla chemioterapia.

L'irradiazione cerebrale ha un doppio scopo, emostatico (effetto certo) e tumoricida, ma non è esente da complicanze.

La “radio-chirurgia” o la radioterapia stereotassica esterna possono ridurre le complicanze e sterilizzare cellule tumorali residue dopo chemioterapia (International Society of the Study of Trophoblastic Disease (ISSTD)).

Alla radioterapia va associata terapia con corticosteroidi (antiedemigeni).

Può essere presa in considerazione l'escissione chirurgica, in caso di lesione unica, a seconda della sede.

Nel protocollo chemioterapico EMA-CO, il METOTREXATE è aumentato a 1 gr/m<sup>2</sup> (che permette di raggiungere una concentrazione terapeutica a livello del sistema nervoso centrale) + Ac. FOLINICO 30 mg ogni 12 ore, per 3 giorni.

L'esperienza in tale campo rimane limitata per la rarità della patologia e non si possono fare raccomandazioni definitive. Ogni caso va studiato in multidisciplinarietà con l'oncologo e il neurochirurgo.

### METASTASI EPATICHE

Le metastasi epatiche presentano generalmente grandi dimensioni e alti livelli di BHCG. Una complicanza grave è l'emorragia intratumorale che può occasionalmente richiedere intervento chirurgico o radio-chirurgico.

Generalmente rispondono alla chemioterapia, ma sono associate ad un alto tasso di chemioresistenza, specialmente se si presentano dopo un lungo intervallo di tempo dalla precedente gravidanza.

Il ruolo della chirurgia di ablazione di eventuale tumore residuo epatico dopo chemioterapia non è ancora ben definito, ma può essere preso in considerazione.

In presenza di grosso volume tumorale, sia polmonare che epatico o cerebrale, è indicata una **chemioterapia di induzione a basso dosaggio**: Cisplatino 20 mg/m<sup>2</sup> gg 1 + Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> gg 2, ripetuto settimanalmente per 1-3 settimane.

### METRORRAGIA

La presenza di profusa metrorragia può essere una caratteristica della persistenza di malattia trofoblastica.

La presenza di metrorragia nel GTN è un'indicazione ad effettuare chemioterapia nel più breve tempo possibile.

Generalmente è ben controllata dopo pochi giorni dall'inizio della chemioterapia.

L'embolizzazione delle arterie uterine è un trattamento che permette, in molti casi, di conservare l'utero e la fertilità.

Occasionalmente l'isterectomia si rende necessaria.

## **SORVEGLIANZA POST-MOLARE NEI SOGGETTI SOTTOPOSTI A CHT**

La durata del FOLLOW-UP con monitoraggio BHCG dopo neoplasia del gestotrofoblasto è il seguente:

- 1° anno: settimanale, per 6 settimane dopo chemioterapia; bi-settimanale (nel siero e nelle urine) dal 2° al 6° mese, poi solo nelle urine fino al 12° mese nei casi a basso rischio; fino al 18° mese nei casi ad alto rischio;  
Successivamente solo nelle urine nei casi ad alto rischio;
- 2° anno: mensile;
- 3° anno: bi-mestrale;
- 4° anno: tri-mestrale;
- 5° anno: ogni 4 mesi;
- Dopo il 5° anno ogni 6 mesi.

Durante il periodo di sorveglianza post-molare la Paziente deve evitare una nuova gravidanza.

L'applicazione di IUD è sconsigliata per il rischio di perforazione uterina nei primi mesi dopo lo svuotamento.

Gli estrogeni non dovrebbero essere utilizzati fino a remissione completa, perché possono, teoricamente, stimolare tessuto molare residuo.

I sistemi barriera sono del tutto privi di controindicazione.

E' raccomandato attendere almeno un anno dalla indosabilità del BHCG, prima di un nuovo concepimento.

Questo periodo permette la riparazione del DNA e l'apoptosi degli ovociti danneggiati dai farmaci antineoplastici ed è necessario per determinare un'eventuale recidiva della malattia.

Le Pazienti trattate per gravidanza molare hanno un rischio aumentato dell'1% di sviluppare una gravidanza molare alla successiva gestazione.

Le Pazienti con mole ripetute hanno un aumentato rischio di malattia trofoblastica persistente.

A completamento di una gravidanza successiva a quella molare, la placenta deve essere esaminata istologicamente e il livello di BHCG deve essere misurato 6 settimane più tardi per escludere un “corioepitelioma post-term”.

La fertilità delle Pazienti curate con farmaci antineoplastici non differisce da quella della popolazione generale.

Non vi sono variazioni nella percentuale di abortività, di feti pre-morti a termine, di prematurità né di malformazioni congenite da effetto teratogeno della chemioterapia, né di patologia del secondamento.

## **TUMORE DEL SITO PLACENTARE (PSTT) e TUMORE TROFOBLASTICO EPITELIALE (ETT)**

Il PSTT e il ETT sono rari tipi del GTD e relativamente più chemioresistenti rispetto alla mola invasiva e al coriocarcinoma. Si possono verificare dopo mesi o anni da qualsiasi tipo di gravidanza precedente.

Generalmente sono tipici della premenopausa e localizzati all'utero, ma i casi di ETT possono presentarsi come malattia primaria della portio (31%) e/o in sedi extra-uterine, più frequentemente del polmone (19%).

Sono stati segnalati casi primitivi del legamento largo, del piccolo intestino, vescica, ovaio e vagina. Il tumore del sito placentare cresce più lentamente rispetto al coriocarcinoma, metastatizza più tardivamente, produce meno BHCG.

La più comune sede di metastasi per entrambi è il polmone, ma può metastatizzare anche ai linfonodi pelvici e a distanza, fegato, intestino, vagina, cervello, reni e milza.

Similarmente al coriocarcinoma, si presenta dopo una gravidanza, generalmente con un quadro clinico di perdite ematiche.

PSTT è caratterizzato da bassi livelli di BHCG in associazione a consistenti volumi di malattia; masse solide che distruggono l'endometrio e il miometrio e sono spesso associate a necrosi ed emorragia.

PSTT e ETT sono rari, per cui è difficile ottimizzare il loro trattamento.

## **QUADRO CLINICO**

Una metrorragia entro un anno dall'ultimo episodio gravidico rappresenta spesso il sintomo di esordio, sebbene siano stati riportati casi in cui la sintomatologia d'esordio si verifica in un arco di tempo assai variabile. A volte le perdite ematiche irregolari si presentano dopo amenorrea.

La presenza di tumore del sito placentare dovrebbe sempre essere sospettata quando, in donne in età fertile, dopo una gravidanza normale, un aborto o una mola vescicolare, siano presenti perdite ematiche vaginali accompagnate da bassi livelli di BHCG (il livello ematico di BHCG è compreso tra 15 e 400 mUI/L).

Per il **PSTT** sono stati riportati sintomi quali galattorea, virilizzazione, sindrome nefrosica, policitemia, e persino metastasi cutanee.

## **DIAGNOSI**

La diagnosi è ISTOLOGICA, se vengono comprese fibre miometriali e/o dell'epitelio vascolare, dopo RCU o dopo biopsia delle sedi extra-genitali.

Istologicamente **PSTT** origina da cellule trofoblastiche intermedie. Le cellule invadono gli spazi tra le fibre muscolari e le pareti vascolari con un pattern non circoscritto.

L'**ETT** origina da cellule intermedie del chorion con un pattern nodulare.

A volte è necessaria un'analisi genetica (geni paterni) per confermare la diagnosi.

All'immunoistochimica il **PSTT** può presentare cellule positive per hPL (lattogeno placentare umano). Ciò è dovuto all'origine da cellule intermedie del trofoblasto che producono una maggior quantità di hPL e minore quantità di hCG.

Tuttavia il dosaggio hPL, seppur utile alla diagnosi, non riflette l'"attività" tumorale. Non si è dimostrato un marker utile ad interpretare l'andamento della malattia, perciò non è un parametro valido su cui basare decisioni terapeutiche.

## **TERAPIA**

E' l'ISTERECTOMIA con sampling linfonodale, salpingectomia e conservazione delle ovaie in casi selezionati, se la Paziente non è in menopausa, desidera una gravidanza e se non presenta familiarità per K ovaio.

E' localmente invasivo e le metastasi sono rare, ma può metastatizzare anche a distanza di lungo tempo dal trattamento primario.

Le sedi più frequenti di metastasi sono il polmone, fegato, ma anche cervello, vagina e linfonodi.

Se METASTATIZZATO necessita di trattamento CHEMIOTERAPICO (proseguito per 8 settimane dalla normalizzazione del HCG) :

- ✓ **EMA-EP**
- ✓ **TE-TP**
- ✓ **EMA-CO**

Con tali terapie sono riportati casi con lunghe remissioni.

EP-EMA è una terapia molto tossica e richiede un accurato controllo della tossicità renale e midollare. Se l'utilizzo dei fattori di crescita non consente di mantenere un adeguato dosaggio di terapia, è indicato passare allo schema TE-EP (Wang et al. 2008).

## **PROGNOSI**

Il WHO-FIGO-SCORE non si è dimostrato utile per la prognosi di tale patologia, tranne per il dato che riguarda il tempo trascorso dalla precedente gravidanza.

Da dati riportati da un'analisi multivariata (ESMO 2013), il valore predittivo per la sopravvivenza è il tempo dalla precedente gravidanza.

E' caratterizzato da una mortalità del 100% e una sopravvivenza del 98% per un tempo dalla precedente gravidanza  $\geq$  a 48 mesi o  $<$  48 mesi, rispettivamente.

Il Regno Unito riporta i dati di uno studio retrospettivo su 62 Pazienti con PSTT, che è al momento la casistica più numerosa. La sopravvivenza a 10 anni è stata del 90% (range 77-100%) per il I stadio trattate con sola chirurgia, 52% per il II stadio e 49% per il III e IV stadio che vennero trattate con chirurgia e chemioterapia. Il 21% ha presentato una recidiva a 5 anni dalla diagnosi con un intervallo mediano di 13 mesi; di queste solo il 33% raggiunse una remissione a lungo termine.



## RACCOMANDAZIONI RIASSUNTIVE (ESMO 2013)

Le raccomandazioni sono basate su studi non randomizzati, retrospettivi, ottenuti da esperienze di singoli Centri Nazionali o Internazionali, con Livello di evidenza IV (LOE).

Dato il beneficio quantizzabile ottenuto dalle Pazienti, il Grado di Raccomandazione (GOR) è molto alto (A). LOE E GOR sono segnalati in parentesi:

- ❖ Il trattamento del GTN è ottimizzato se la SEDE di cura, revisione anatomopatologica e monitoraggio HCG è centralizzata (IV, A).
- ❖ La terapia della Mola Gestazionale singola si conclude, generalmente, con un'unica revisione della cavità uterina (IV, A). Una seconda RCU, per recidiva, non previene la necessità successiva di chemioterapia e dovrebbe essere discussa con un Centro di riferimento per GTD (IV, A).
- ❖ La profilassi anti-D è obbligatoria dopo RCU per aborti spontanei in pazienti Rhesus-negative.
- ❖ Il sistema FIGO score dovrebbe essere utilizzato per determinare il rischio dei GTN resistenti alla mono-CHT, ma non è utile per PSTT/ETT (IV, A).
- ❖ Pazienti con FIGO-score 0-6 possono essere trattate con un singolo chemioterapico. Nella maggior parte dei Centri Europei si preferisce: MTX/FA per la minor tossicità rispetto al MTX da solo o Actinomycina-D e quasi tutte le Pazienti sono passibili di cura, anche se la prima linea fallisce (II-IV, A).
- ❖ La CHT, per casi a basso rischio, deve essere continuata per 6 settimane di mantenimento dopo la normalizzazione del HCG (IV, A).
- ❖ Pazienti con FIGO score  $\geq 7$ , devono ricevere poli-CHT e la maggior parte dei Centri oggi utilizza EMA-CO (IV, A).
- ❖ Pazienti con FIGO score  $\geq 7$  devono ricevere CHT di mantenimento per 6 settimane, estese a 8 settimane nei casi a prognosi peggiore (come mts epatiche o cerebrali), (IV, A).
- ❖ La mortalità precoce, in casi GTN ad alto rischio, può essere ridotta con CHT di induzione con Etoposide e Cisplatino a basso dosaggio (IV,A). Queste Pazienti possono beneficiare anche della sostituzione dell'EMA-CO con EP/EMA (IV, A).
- ❖ Masse uterine o polmonari residue dopo CHT, in casi sia a basso che ad alto rischio, non sono predittivi di recidiva e non vanno rimossi chirurgicamente (IV, A).



- ❖ Non risposte alla CHT nei casi ad alto rischio, possono rispondere a CHT di salvataggio e la maggior parte dei Centri utilizza EP/EMA o TE/TP (IV, A).
- ❖ La chirurgia può essere di beneficio in casi isolati di persistenza di malattia singola, resistente alla CHT (IV, A).
- ❖ PSTT/ETT è trattato in accordo allo stadio e i fattori di rischio, il più importante dei quali è il tempo trascorso dall'ultima gravidanza ( $> 0 < 48$  mesi).
- ❖ Per malattia al I stadio, che si presenti entro 4 anni dalla gravidanza precedente, è raccomandata l'isterectomia con biopsia linfonodale (IV, A). Per la malattia metastatica è raccomandata poli-CHT, per esempio: EP/EMA (IV, A). Per malattia che si presenta oltre i 4 anni può essere utile poli-CHT e successivamente CHT ad alte dosi (IV, B).

## BIBLIOGRAFIA

- ❖ Altieri A. et al.: Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic disease. *Lancet Oncology* 2003; 4:670-8.
- ❖ Berkowitz BW et al: Recent advances in the management of gestational trophoblastic disease symposium. *J. Reprod. Med.* 2002; 47 (5): 335-336.
- ❖ Cancey ME: Treatment of low-risk gestational trophoblastic disease. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2003; 46 (3): 579-592.
- ❖ Deng L. Yan X. et al. Combination chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic tumor. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009 April 15; (2): CDOO5196.
- ❖ Hancock BW. Staging and classification of gestational trophoblastic disease. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* 2003; 17 (6): 869-883.
- ❖ Jones WB et al.: Management of High-risk gestational trophoblastic disease- The Memorial Hospital experience. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2003; 7 (1): 27-33.
- ❖ Kim SJ. Placental site trophoblastic tumor. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* 2003; 17 (6): 969-984.
- ❖ Kohorn EI, Goldstein DP et al: Combining the staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring system of the World Health organization for the Trophoblastic Neoplasia. Report working Committee of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease and the International Gynecologic Cancer Society. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2000; 10 (1): 84-88.
- ❖ Lock CA, Van Der Houen C et. al. Pregnancy after EMA-CO for gestational trophoblastic disease: a report from the Netherlands. *BJOG* 2003; 110 (6): 560-566.
- ❖ Lurain JR et al. Actinomycin-D for Methotrexate-failed low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J. Reprod. Med.* 2012; 57: 283-287.
- ❖ Lybol C. et al. Relaps rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol. Oncol.* 2012; 125:576-579
- ❖ McNeish IA et al. Low-risk persistent gestational disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid, 1992 to 2000. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1838-1844.
- ❖ M.J. Seckl et al. Gestational Trophoblastic Disease: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann. Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi 30-vi50.

- ❖ Ngana, Kohornb, et al., Trophoblastic disease, International Journal of Gynecology and Abstertrics, 119S2 (2012) S130-S136.
- ❖ Newlands ES. The management of recurrent and drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia (GTN). Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol. 2003; 17 (6): 906-923.
- ❖ Sebire NJ. Et al. Risk of recurrent hydatiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete and partial hydatyform molar pregnancy. BJOG 2003; 110:22-26.
- ❖ Seckl MJ et al. Gesational trophoblastic disease. Lancet 2010; 376: 717-729.
- ❖ Seckl M.J. et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guyidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann, Onco. 24 (Suppl. 6) vi39-vi50, 2013, Publishedonline 1 Sept. 2013.
- ❖ Schimd P. et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site tophoblastic tumors: a retrospective observational study. Lancet 2009; 374-:48-55.
- ❖ Sita-Lumsden A. et al. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumors following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009; 107:1810-1814.
- ❖ Soper JT. Role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol. 2003; 17 (6): 943-957.
- ❖ Wang J. Et al. Salvage Chemotherapy of relapsed or high risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alteranating with paclitaxel/etoposide (TP/TE). Ann. Oncol. 2008; 191578\_1583.
- ❖ Wenzel L. et al. Quality of life after gestational trophoblastic disease. J. Reprod. Med. 2002; 47 (5): 387-394.