

18. GESTAČNÍ TROFOBLASTICKÁ NEMOC (C58)

Diagnostika a monitorování hCG u premaligních forem probíhá na jednotlivých gynekologických pracovištích dle doporučení Onkogynekologické sekce ČGPS. Perzistence nebo vzestup hCG po evakuaci premaligních forem a léčba a sledování pacientek s maligními formami GTN probíhá v centrech specializovaných na tuto diagnózu – Gynekologicko-porodnická klinika, FNKV Praha, 3. LF a Ústav péče o matku a dítě, Praha – Podolí.

18.1. Premaligní formy GTN – mola hydatidosa partialis, mola hydatidosa completa, mola invasiva (proliferans, destruens).

Standardní léčbou je evakuace děložní dutiny (chirurgický výkon). Následuje monitorování hladiny hCG. Chemoterapie není standardní součástí primární léčby. Perzistence hCG, vzestup hCG vyžadují okamžitou konzultaci a referování do specializovaných center.

18.2 Maligní formy GTN – PTN (perzistující trofoblastická nemoc), choriokarcinom, PSTT/ETT (placental site trophoblastic tumor/epitheloid trophoblastic tumor)

Základní léčebnou modalitou je chemoterapie. Chemoterapie jako součást primární i sekundární léčby je vždy kurativní. Terapie indikována na základě zhodnocení rizikových faktorů (FIGO2018, scoring system for GTN). Operační výkon je indikován výjimečně (rezistence k chemoterapii – PSTT/ETT, komplikace).

18.2.1 Low-risk skupina pacientek (0-6 dle FIGO2018)

Monoterapie – aktinomycin D, metotrexát, MTX/FA (rescue leukovorin)

18.2.2 High-risk skupina pacientek (≥7 dle FIGO2018), rezistentní pacientky

Kombinovaná terapie, možné následující režimy:

- EMA-MO – etoposid, metotrexát*, aktinomycin D – metotrexát, vincristin.
 - EMA-CO – etoposid, metotrexát*, aktinomycin D – CFA, vincristin.
 - MAC – MTX, aktinomycin D, CFA,
- * Dávka MTX dle skóre (300 mg – 1000 mg) + leukovorin.

18.2.3. Ultra high – risk skupina (>12 bodů)

Indukční chemo EP (etoposid, cisplatina).

Následují high dose MTX režimy:

- EMA – CO (etoposid, HD MTX, aktinomycin D – CFA)
- EMA – PE (etoposid, HD MTX, aktinomycin D – Cisplatina, etoposid).

18.2.4 Rezistentní onemocnění

Progrese onemocnění po 1. linii asi u 20 % pacientek s high-risk GTN.

Salvage terapií dosahováno remise asi u 75–80 %, salvage chirurgie, radioterapie součástí managementu.

Užívané režimy:

- EMA – PE (etoposid, HD MTX, aktinomycin D – Cisplatina, etoposid).
- TP/TE paklitaxel+cisplatina/ paklitaxel+etoposid.

BEP ev. experimentální režimy včetně imunoterapie. Imunoterapie (Pembrolizumab) prokázala dobrý efekt u selhání primární léčby i chemorezistentních onemocnění. Stále je ale experimentálním postupem u rezistentních onemocnění (6,7).

18.2.5 PSTT/ETT

Chemorezistentní varianty GTN – vždy nutno zvažovat dle parity, lokalizace ložiska možnost chirurgického debulkingu jako první možnost léčby. U PSTT je indikována pánevní lymfadenektomie a kombinovaná chemoterapie – EP/EMA nebo TE/TP. Při residuálním onemocnění možno volit chirurgický výkon bez ohledu na fertilitu. Při pozitivitě PD-L1 v nádorové tkáni a perzistenci hCG je indikována konsolidační terapie Pembrolizumabem na 6 měsíců (6,7).

Literatura:

1. SECKL, M. J., N. J. SEBIRE, R. A. FISHER, F. GOLFER, L. MASSUGER, C. SESSA a On behalf of the ESMO Guidelines Working GROUP. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013, vol. 24, suppl 6, vi39-vi50. DOI: 10.1093/annonc/mdt345.
2. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfer F, Sekharan PK, et al. FIGO cancer report 2018. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143:79–85. Doi: 10.1002/ijgo.12615
3. Soper TJ. Gestational Trophoblastic Disease: Current Evaluation and Management. *Obstet Gynecol*, 2021 Feb 1;137(2):355-370. doi: 10.1097/AOG.0000000000004240.
4. Ghorani E. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet*. 2017;390(10110):2343–2345. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32894-5
5. Angiolo G., Silvestro C., Guerrieri M.E., Damiano A.G. Placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor: Clinical and pathological features, prognostic variables and treatment strategy. *Gynecol. Oncol.* 2019;153(3):684–693. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.03.011.
6. Lok, C.; van Trommel, N.; Massuger, L.; Golfer, F.; Seckl, M. Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease. *Eur. J. Cancer* 2020, 130, 228–240. [Google Scholar] [CrossRef]
7. Abu-Rustum, N.R.; Yashar, C.M.; Bradley, K.; Brooks, R.; Campos, S.M.; Chino, J.; Chon, H.S.; Cohn, D.; Chu, C.; Cohn, D.; et al. Gestational Trophoblastic Neoplasia, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Online to NCCN.org. Available online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1489> (accessed on 20 May 2022).

Doporučení pro sledování onkogynekologických pacientek

Obecná doporučení:

1. Pacientky musí být pečlivě informovány o klinických příznacích recidivy a komplikacích předchozí onkologické léčby.
2. Spolupráce s registrujícím gynekologem zůstává nepřerušena během péče v onkogynekologickém centru.
3. Předání zpět do plné péče registrujícímu gynekologovi je možné podle posouzení individuálního rizika recidivy.
4. Mamografický screening zajišťuje praktický lékař nebo registrující gynekolog.
5. Screening kolorektálního karcinomu zajišťuje praktický lékař nebo registrující gynekolog.
6. Běžná gynekologická péče je zajišťována podle doporučení ČGPS registrujícím gynekologem.
7. U pacientek po fertilitu šetřící léčbě gynekologických malignit je těhotenství doporučeno nejdříve za 6 měsíců od ukončení chemoterapie nebo od operační léčby.
8. ERT/HRT není po léčbě jakéhokoliv gynekologického nádoru kontraindikována s výjimkou EST (endometriálního stromálního sarkomu).
9. Doporučení pro sledování je možné individualizovat s ohledem na prognostické faktory, léčebnou modalitu a riziko či přítomnost nežádoucích účinků léčby, včetně dřívějšího předání do péče registrujícího gynekologa.
10. Vyšetření, jejichž rutinní provádění není níže doporučeno (např. cytologie, sérové tumorové markery, další zobrazovací vyšetření) nebo nejsou doporučena ošetřujícím onkogynekologem či onkologem, jsou nadbytečná a neměla by se provádět.
11. U pacientek léčených primárně operační léčbou je hlavním dispenzarizujícím pracovištěm onkogynekologické centrum. U žen s adjuvantní pooperační radioterapií konzultačně radioterapeut dle managementu jednotlivých onkogynekologických center. U pacientek léčených primární (chemo) radioterapií je hlavním dispenzárním pracovištěm oddělení radiační onkologie, konzultačně abnormální nálezy onkogynekologické centrum, expertní kolposkopie.
12. Při podezření na recidivu onemocnění je pacientka neprodleně referována na pracoviště, kde probíhá nebo probíhala dispenzarizace.

Pozn.: Expertní UZ vyšetření provádí lékař v onkogynekologickém centru s erudicí ve vyšetřování pacientek se zhoubnými gynekologickými nádory.

Karcinom zevních rodidel – vulvy (C51)

- 1.–2. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**
 - à 3–4 měsíce
 - Gynekologické vyšetření + vulvoskopie
- 3.–5. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**
 - à 6 měsíců
 - Gynekologické vyšetření
 - Dále dle charakteru kožních změn interval 6–12 měsíců.

Karcinom děložního hrdla (C53)

Po radikální chirurgické léčbě (hysterektomie či radikální hysterektomie)

1. a 2. rok – *možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem*

- à 3–6 měs.
- Gynekologické vyšetření včetně kolposkopie pochvy
- UZ ledvin během 1. roku sledování
- Stěr z pochvy na cytologii neprovádět!

3.–5. rok – *možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem*

- à 6–12 měs
- Gynekologické vyšetření

Po primární (chemo)radioterapii

- U pacientek po primární (chemo)radioterapii sledování na oddělení radiační onkologie, abnormální nálezy konziliárně onkogynekologické centrum.
- U lokálně pokročilých nádorů ke zhodnocení efektu léčby zobrazovací vyšetření nejdříve za 3 měsíce po skončení RT
- Stěr z pochvy na cytologii neprovádět!

Po fertilitu šetřící léčbě

1. a 2. rok

- à 3 měs.
- Gynekologické vyšetření + kolposkopie + cytologie
- HPV test nejdříve za 6 měsíců, při negativitě kontrolní HPV za 24 měsíců, při negativitě obou odběrů dále à 3–5 let
- Expertní UZ či MRI pánve za 6–12 měsíců

3.–5. rok – *možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem*

- à 6–12 měs.
- Gynekologické vyšetření
- HPV test každých 3–5 let (viz výše)

Karcinom endometria (C54)

Po hysterektomii:

1.–2. rok – *možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem*

- à 3–6 měsíců
- Gynekologické vyšetření

3.–5. rok – *možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem*

- à 6–12 měsíců
- Gynekologické vyšetření

Po fertilitu šetřící léčbě:

Kontrola efektu po 6 měsících léčby:

- Ultrazvuk pánve
 - HSK + Kyretáž
 - Dle odpovědi:
 - Perzistence onemocnění – doporučit hysterektomii
 - Parciální odpověď (karcinom – atypická hyperplázie – hyperplázie) – pokračování v hormonální léčbě s kontrolou za další 3 měsíce
 - Kompletní odpověď (není přítomen karcinom ani atypická hyperplázie):
 - ukončení hormonální léčby, snaha o těhotenství, odeslání pacientky do CAR, nadále kontroly (UZ + HSK s kyretáží) à 6 měsíců do otěhotnění
 - neplánuje-li pacientka těhotenství, pak pokračování v hormonální léčbě, kontroly á 6 měsíců (UZ + HSK s kyretáží)
- Po porodu doporučit časnou operační léčbu (hysterektomii +/- BSO).

Zhoubné nádory ovária (C56)

Karcinom ovária – invazivní epiteliální karcinom

- Intervaly vyšetření a strategie sledování (prováděná vyšetření) je stanoveno individuálně
- Hlavním parametrem ve sledování po skončení léčby může být hodnota Ca125 (pokud vstupně zvýšeno) nebo pouze sledování symptomů
- U pacientek s negativní hodnotou Ca125 před léčbou je sledování na základě symptomů
- U LG (low-grade) karcinomů a u pacientek po fertilitu šetřící léčbě je vhodné zařadit zobrazovací vyšetření (primárně expertní UZ ev. CT) v uvedených intervalech viz výše
- **Sledování možno ve spolupráci s ošetřujícím gynekologem**

Border-line nádory ovária

Stádium I

Po kompletní operaci

1.–5. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**

- à 6 měsíců
- Gynekologické vyšetření

5.–10. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**

- à 1 rok
- Gynekologické vyšetření

Po fertilitu šetřící léčbě

1.–3. rok

- à 6 měsíců
- Gynekologické vyšetření + expertní UZ

4.–10. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**

- à 1 rok
- Gynekologické vyšetření + UZ pánve

Vyšší stádia

1. a 2. rok

- à 3–6 měsíců
- Gynekologické vyšetření + Ca125 (pokud vstupně zvýšeno) + expertní UZ

3.–5. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**

- à 6–12 měsíců
- Gynekologické vyšetření + Ca125 (pokud vstupně zvýšeno) + UZ pánve

6.–10. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**

- à 1 rok
- Gynekologické vyšetření + UZ pánve

Gonadostromální nádory ovária

1.–5. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**

- à 6–12 měsíců
- Gynekologické vyšetření + UZ pánve

6. – 10. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**

- à 1 rok
- Gynekologické vyšetření + UZ pánve

Nádory ze zárodečných buněk

1. a 2. rok

- à 3 měsíce
- Gynekologické vyšetření
- **Tumor markery** (AFP, LDH, hCG, CA 125 pokud bylo zvýšeno)

- 1.–6. měsíc à 4 týdny
- 7.–24. měsíc à 3 měsíce
- Pokud sérové markery nebyly zvýšené, zobrazovací vyšetření dle rozhodnutí klinika
- 3.–5. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**
 - à 1 rok
 - Gynekologické vyšetření

Sarkomy

Leiomyosarkom (LMS), High grade endometriální stromální sarkom (HG-ESS), Nediferencovaný sarkom (UUS), Adenosarkom (dle typu maligní mezenchymální komponenty)

- 1. a 2. rok
 - à 3–4 měsíce
 - Gynekologické vyšetření
 - CT hrudník, břicho, pánev à 6–12 měsíců
- 3. – 5. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**
 - à 6–12 měsíců
 - Gynekologické vyšetření

Low-grade endometriální stromální sarkom (LG-ESS), Adenosarkom (dle typu maligní mezenchymální komponenty)

- 1. a 2. rok
 - à 3–4 měsíce
 - Gynekologické vyšetření
 - Expertní UZ à 6 měsíců
- 3.–5. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**
 - à 6–12 měsíců
 - Gynekologické vyšetření
 - Expertní UZ à 12 měsíců
- 6.–10. rok – **možno ve spolupráci s registrujícím gynekologem**
 - à 1 rok
 - Gynekologické vyšetření + UZ pánve

Literatura:

1. Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P, Bidzinski M, Brännström M, Landoni F, Mahner S, Mahantshetty U, Mirza M, Petersen C, Querleu D, Regauer S, Rob L, Rouzier R, Ulrikh E, van der Velden J, Vergote I, Woelber L, van der Zee AGJ. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients With Vulvar Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 May;27(4):832-837.
2. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, Köhler C, Landoni F, Lax S, Lindegaard JC, Mahantshetty U, Mathevet P, McCluggage WG, McCormack M, Naik R, Nout R, Pignata S, Ponce J, Querleu D, Raspagliesi F, Rodolakis A, Tamussino K, Wimberger P, Raspollini MR. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 May;28(4):641-655.
3. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol*. 2015 Dec;117(3):559-81.