

Magdalena Miedzińska

Oddział Onkologii Klinicznej/Chemioterapii, Szpital Elbląska, MAGODENT Sp. z o.o. w Warszawie

Konferencja EOTTD w Berlinie, 5–6 lipca 2019 roku

EOTTD Meeting in Berlin, July 5–6, 2019

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Miedzińska M. EOTTD Meeting in Berlin, July 5–6, 2019. *Oncol Clin Pract* 2019; 15: 339–341. DOI: 10.5603/OCP.2019.0037.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Magdalena Miedzińska
 Oddział Onkologii Klinicznej/Chemioterapii
 Szpital Elbląska, MAGODENT Sp. z o.o.
 ul. Szamocka 6, 01–748 Warszawa
 e-mail: miedzinska.magda@gmail.com

STRESZCZENIE

W dniach 5–6 lipca 2019 roku odbyła się kolejna międzynarodowa konferencja EOTTD (*The European Organisation for Treatment of Trophoblastic Disease*). Miejscem spotkania był jeden z największych szpitali uniwersyteckich w Europie, czyli szpital Charité w Berlinie. Główny postulat tegorocznej konferencji EOTTD stanowiło podkreślenie roli szybkiej i poprawnej diagnozy klinicznej, biochemicznej, patomorfologicznej, immunohistochemicznej oraz genetycznej, prowadzenia intensywnego, zgodnego z zaleceniami leczenia oraz konieczności oceny jakości życia chorych. Do osiągnięcia powyższych celów powinny służyć narodowe rejestry, tworzenie ośrodków referencyjnych oraz ich współpraca.

Słowa kluczowe: ciążowa choroba trofoblastyczna, nowotwory trofoblastu

ABSTRACT

At the beginning of July 2019 international conference of the European Organization for the Treatment of Trophoblastic Disease (EOTTD) took place in the one of the largest university hospitals in Europe, the Charité hospital in Berlin. The main goal of this year's EOTTD conference was to emphasize the role of instant and correct clinical, biochemical, pathomorphological, immunohistochemical and genetic diagnosis, conducting intensive, compliant with recommendations treatment and the need to assess the quality of life of patients. National registers, the set-up of reference centers and their cooperation should serve to achieve these goals.

Key words: gestational trophoblastic disease, gestational trophoblastic neoplasm

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450–1646

Onkol Prakt Klin Edu 2019; 5: 425–427

W dniach 5–6 lipca 2019 roku odbyła się kolejna międzynarodowa konferencja EOTTD (*The European Organisation for Treatment of Trophoblastic Disease*). Miejscem spotkania był jeden z największych szpitali uniwersyteckich w Europie, czyli szpital Charité w Berlinie, a jego gospodarzem ginekolog onkolog — profesor Jalid Sehoul. Jak zawsze, obradom przewodniczył prof. Michael Seckl z Londynu. W konferencji brało udział 52 lekarzy i naukowców, w tym czworo z Polski. Jedynym doniesieniem z Polski było wystąpienie doktora Grzegorza Szewczyka w drugim dniu konferencji podczas sesji *New GTD centre updates what is working and what needs fixing?*

Pierwszy dzień konferencji wypełniły sesje wykładowe, a drugi był przeznaczony na spotkania warsztatowe. Działalność grupy EOTTD rozpoczęła się w 2009 roku. Jej głównym celem było zacieśnienie współpracy specjalistów zajmujących się ciążową chorobą trofoblastyczną (GTD, *gestational trophoblastic disease*) i nowotworami trofoblastu (GTN, *gestational throphoblastic neoplasm*) oraz tworzenie aktualnych zaleceń [1]. Choroba dotyczy przede wszystkim młodych kobiet i pomimo często znacznego zaawansowania powinna być zawsze traktowana jako potencjalnie wyleczalna. Jednak mimo dobrego rokowania szacuje się, że rocznie na świecie umiera około 2100 chorych z rozpoznaniem GTN

z powodu niewłaściwej opieki medycznej, co wynika głównie z nieznamości biologii i przebiegu choroby oraz ograniczonego grona specjalistów zajmujących się jej diagnostyką i leczeniem.

W czasie wykładów powtórzono obecne zalecenia i możliwości leczenia GTN znanymi od dawna cytostatykami i ich skojarzeniami w zależności od wyliczonych punktów ryzyka [2]. W grupie niskiego ryzyka (0–6 pkt) zalecana jest chemioterapia monolekowa: metotreksat lub daktynomycyna. W grupie wysokiego ryzyka (od 7 pkt) rekomenduje się chemioterapię wielolekową schematem EMA-CO (etopozyd, metotreksat, daktynomycyna — cyklofosfamid, winkrystyna) z ewentualnymi 2–3 wprowadzającymi kursami EP (etopozyd, cisplatyna) czy schematem EP-EMA (etopozyd, cisplatyna — etopozyd, metotreksat, daktynomycyna). Szczególną uwagę należy zwrócić na chore z grupy tzw. *ultra-high risk* (powyżej 12 pkt), u których czas podwojenia guza wynosi zaledwie kilka dni i niezbędne jest włączenie natychmiastowego, intensywnego leczenia. Dostępną i wykorzystywaną w szczególnych przypadkach opcję stanowi chemioterapia wysokodawkowa z przeszczepem komórek macierzystych krwi obwodowej, która mimo swojej skuteczności wymaga ogromnej ostrożności ze względu na możliwe powikłania, ze zgonem łącznie [3].

W związku z przesłankami biologicznymi [4] i wstępnymi zachęcającymi wynikami w zakresie stosowania immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej, najczęściej pembrolizumabu [5], ośrodek francuski rozpoczął w 2017 roku wielośrodkowe badanie II fazy TROPHIMMUN, w którym ocenie poddaje się skuteczność i toksyczność leczenia chorych z GTN opornym na chemioterapię, które otrzymują awelumab, czyli przeciwciało monoklonalne anty-PD-L1 (*programmed death ligand 1*) w dawce 10 mg/kg co 2 tygodnie, aż do normalizacji stężenia ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG, *human chorionic gonadotropin*) z następowymi dodatkowymi 3 cyklami konsolidującymi. Prezentacja wstępnych wyników badania ma nastąpić w czasie kongresu ISSTD (*The International Society for the Study of Trophoblastic Diseases*) w Toronto w październiku tego roku.

Kolejnym szeroko omawianym zagadnieniem były najrzadsze podtypy GTN, czyli guz miejsca łożyskowego (PSTT, *placental site trophoblastic tumor*) i nabłonkowy guz trofoblastu (ETT, *epithelioid trophoblastic tumor*). Cechą charakterystyczną tych chorób, stanowczo utrudniającą i opóźniającą właściwe rozpoznanie, jest zwykle długi odstęp czasu od poprzedzającej ciąży, liczony w miesiącach czy nawet w latach. Przedstawiono szczegółowy algorytm postępowania w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu oraz głównego czynnika rokowniczego, jakim jest właśnie czas od poprzedzającej ciąży (wartość odcięcia ustalono na 48 miesięcy), a także chęci zachowania płodności. Z uwagi na zwykle

znaczoną chemooporność preferowaną opcję leczenia stanowi chirurgia, a w przypadku konieczności zastosowania chemioterapii — schemat wielolekowy EP/EMA lub TP/TE (paklitaksel, cisplatyna/paklitaksel, etopozyd) [6, 7]. Zarekomendowano zgłaszanie przypadków PSTT i ETT do międzynarodowego rejestru, w którym zgromadzono już dane dotyczące ponad 300 chorych z 13 państw (<http://stdc.group.shef.ac.uk/psttuhr>).

Jedną z sesji poświęcona była jakości życia pacjentek oraz szeroko pojętym kwestiom psychospołecznym. Znalazły się tu bardzo interesujące wykłady poświęcone zagadnieniom płodności po leczeniu GTN oraz zaburzeniom funkcji poznawczych po chemioterapii. Jednak z największym zainteresowaniem spotkały się prezentacje przygotowane przez dwie chore po przebytym leczeniu GTN. Uświadomiły one nam — lekarzom, w jaki sposób proces diagnostyczny i w końcu rozpoznanie oraz następowe leczenie wpływają nie tylko na zdrowie chorej, ale także na całe jej funkcjonowanie w rodzinie i społeczeństwie oraz jej bliskich. Z drugiej strony bardzo budujące było bezpośrednie spotkanie ze zdrowymi obecnie kobietami z rozpoznanym w przeszłości GTN, po przebyciu przez nie bardzo intensywnej, wieloetapowej i długotrwałej terapii. Jedna chora należała do grupy wysokiego ryzyka, a druga — do grupy *ultra-high risk* z przerzutami do mózgu. Urzeczywistnienie — jak mogłoby się wydawać — niemożliwego, czyli uzyskanie całkowitego wyleczenia u chorych z bardzo zaawansowaną chorobą i licznymi zmianami przerzutowymi, dodaje motywacji do działania i kontynuacji leczenia mimo kolejnych progresji i toksyczności terapii. Lecząc chorą z GTN, na każdym etapie choroby należy zawsze traktować ją jako potencjalnie wyleczalną.

Kolejną sesję stanowiły sprawozdania przedstawicieli nowo powstałych narodowych centrów leczenia chorób trofoblastu. Ośrodek polski, tak jak w zeszłym roku, przedstawił doktor Grzegorz Szewczyk z Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie, gdzie za zgodą Krajowego Konsultanta Ginekologii Onkologicznej i z poparciem Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej w 2017 roku powstało Centrum Leczenia Chorób Trofoblastu, do którego zgłasza się coraz więcej kobiet, zwykle po samodzielnym wyszukaniu informacji na temat ośrodka w internecie. Na podstawie szacunków epidemiologicznych ocenia się, że w Polsce co roku występuje około 600 przypadków zachorowań na GTD i 60–80 na GTN. Ta nieduża liczba skutkuje dużym rozproszeniem chorych oraz wynikającym stąd małym praktycznym doświadczeniem poszczególnych lekarzy. Grzegorz Szewczyk, poza przedstawieniem danych statystycznych i planów rozwoju Centrum, zaprezentował niedawno powstały rejestr dotyczący chorych z GTD, dzięki któremu będzie można w przyszłości bardziej precyzyjnie ocenić zarówno zachorowalność, jak i wyniki leczenia GTN w naszym kraju (www.trofoblast.imid.med.pl). Poza

Polską o swoich ośrodkach mówili prelegenci z Irlandii, Serbii, Szwecji i Ukrainy.

Drugiego dnia, tradycyjnie, odbyły się warsztaty w podgrupach: klinicystów oraz stanowczo mniej licznie zgromadzonych patomorfologów, biochemików i pielęgniarek. W grupie klinicystów, do której należała autorka niniejszego sprawozdania, poza sprawami organizacyjnymi skupiono się na uzgodnieniu zaleceń leczenia pacjentek z progresją lub nawrotem choroby po leczeniu chemioterapią wielolekową EMA-CO (postulowany schemat II linii to TP/TE, a leczenie III linii to pembrolizumab, który miałby zastąpić wysokodawkową chemioterapię z przeszczepem komórek macierzystych krwi obwodowej) oraz algorytmu postępowania w przypadku rozpoznania nietypowych guzków trofoblastu (APSN, *atypical placental site nodule*), które to zmiany wcześniej uznawane były za łagodne, a jak się okazuje, w aż 10–15% mogą się wiązać z rozwojem PSTT i ETT. W każdej podgrupie podkreślono rolę integracji środowiska osób zajmujących się chorymi z rozpoznaniem GTD w celu wymiany doświadczeń oraz stworzenia możliwości prowadzenia badań. Efektem końcowym warsztatów mają być rekomendacje, które po uzgodnieniach z ESGO (*The European Society of Gynaecological Oncology*) i IGCS (*The International Gynecologic Cancer Society*) mają zostać opublikowane pod koniec tego roku i następnie aktualizowane co 3 lata.

Głównym postulatem tegorocznej konferencji EOTTD było podkreślenie roli szybkiej i poprawnej diagnozy klinicznej, biochemicznej, patomorfologicznej, immunohistochemicznej oraz genetycznej, prowadzenia intensywnego, zgodnego z zaleceniami leczenia oraz

konieczności oceny jakości życia chorych. Osiągnięciu tych celów powinny służyć narodowe rejestry, tworzenie ośrodków referencyjnych oraz ich współpraca.

Przyszłoroczna konferencja EOTTD będzie miała miejsce w Porto, kolejna — w 2021 roku — planowana jest w Warszawie.

Piśmiennictwo

1. Bolze PA, Attia J, Massardier J, et al. EOTTD group. Formalised consensus of the European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases on management of gestational trophoblastic diseases. *Eur J Cancer*. 2015; 51(13): 1725–1731, doi: [10.1016/j.ejca.2015.05.026](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.026), indexed in Pubmed: [26092638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26092638/).
2. FIGO Oncology Committee report: FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynecol Obstet*. 2002; 77(3): 285–287, doi: [10.1016/s0020-7292\(02\)00063-2](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(02)00063-2).
3. Frijstein MM, Lok CAR, Short D, et al. The results of treatment with high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support for gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Cancer*. 2019; 109: 162–171, doi: [10.1016/j.ejca.2018.12.033](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.033), indexed in Pubmed: [30731277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30731277/).
4. Bolze PA, Patrier S, Massardier J, et al. PD-L1 expression in premalignant and malignant trophoblasts from gestational trophoblastic diseases is ubiquitous and independent of clinical outcomes. *Int J Gynecol Cancer*. 2017; 27(3): 554–561, doi: [10.1097/IGC.0000000000000892](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000892), indexed in Pubmed: [28060141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28060141/).
5. Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet*. 2017; 390(10110): 2343–2345, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32894-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32894-5), indexed in Pubmed: [29185430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29185430/).
6. Frijstein MM, Lok CAR, van Trommel NE, et al. Management and prognostic factors of epithelioid trophoblastic tumors: Results from the International Society for the Study of Trophoblastic Diseases database. *Gynecol Oncol*. 2019; 152(2): 361–367, doi: [10.1016/j.ygyno.2018.11.015](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.11.015), indexed in Pubmed: [30473257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30473257/).
7. Gadducci A, Carinelli S, Guerrieri ME, et al. 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](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.03.011), indexed in Pubmed: [31047719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31047719/).