

AGGIORNAMENTI IN TEMA DI TERAPIA DELLA MALATTIA TROFOBLASTICA

M. MARCHETTI, T. MAGGINO,
S. VALENTE

Università degli Studi di Padova
Clinica Ostetrico-Ginecologica
(Direttore: Prof. A. Onnis)

I progressi ottenuti negli ultimi anni nel trattamento medico della malattia trofoblastica sono tali da aver determinato un radicale cambiamento nella prognosi della malattia stessa.

Nonostante tali progressi una certa percentuale di gestocorionepiteliomi sfugge però alla guarigione. Se teniamo conto di alcuni fattori quali: 1) durata della malattia $> 0 <$ di 4 mesi; 2) tasso di H.C.G. $> 0 <$ di 100.000 U.I.; 3) presenza o meno di metastasi epatiche e/o cerebrali, vediamo che i casi di gestocorionepitelioma che non rispondono alla monochimioterapia sono quelli ad « alto rischio » (1, 2, 3, 4).

L'esame della letteratura ci ha consentito di raccogliere una ampia casistica sulla scorta della quale abbiamo ricavato i dati di cui alla tabella 1.

La differenza di remissioni totali di ben il 20% tra le forme a basso rischio e quelle ad alto rischio è altamente significativa.

Un altro argomento che deve essere esaminato è quello della terapia tradizionale; chirurgia da sola od in associazione alla chemioterapia? Ormai è opinione diffusa tra tutti gli Autori che la terapia chirurgica si rende necessaria solamente in casi di gravi metrorragie irrefrenabili, oppure quando un focolaio corionepiteliomatoso, allogato nel miometrio, possa aver sviluppato una chemioresistenza (5, 6).

La terapia radiante nella malattia trofoblastica non ha alcuna ragione di essere. Secondo taluno (7) potrebbe essere impiegata solo nelle metastasi cerebrali, contemporaneamente a chemioterapia in associazione tripla, alla dose di 200 rads/die per cinque giorni alla settimana.

Oggi si può concludere in accordo con la maggioranza degli Autori (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14), che gli attuali protocolli di chemioterapia e chemioprolifassi hanno definitivamente superato l'esigenza di associazione con le terapie tradizionali chirurgica e radiante.

SUMMARY

Advances in chemotherapy of trophoblastic disease.

The examination of the literature has helped us to obtain a wide casuistry of data in respect of the therapy of trophoblastic disease.

It has been shown that by using chemotherapy (whether monochemotherapy or sequential or polichemiotherapy) the remission of the disease was obtained in 100% of the cases of low risk and in a good percentage of cases of high risk.

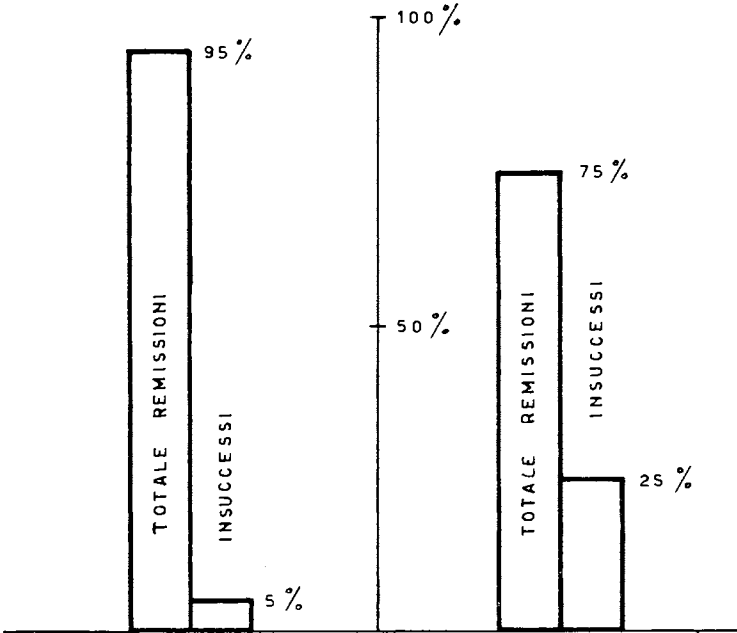
TAB. 1 — Prognosi del gestocorionepitelioma.

BASSO RISCHIO

H.C.G. <100'000 U.I./24 h
 DURATA MALATTIA < 4 MESI
 NON METASTASI EPATICHE
 CEREBRALI

ALTO RISCHIO

H.C.G. > 100'000 U.I./24 h
 DURATA MALATTIA > 4 MESI
 METASTASI EPATICHE CEREBRALI



TAB. 2 — Terapia del gestocorionepitelioma (sintesi della letteratura).

anni	solo chemioterapia				chemioterapia + terapie tradizionali				totale			
	n° casi	risultati			n° casi	risultati			n° casi	risultati		
		+	±	-		+	±	-		+	±	-
sino al 1963* %	107	49 45,7	21 19,6	37 34,5	113	63 47,3	9 6,7	59 44,3	240	112 46,6	30 12,5	96 40
1963-66* %	283	166 58,6	49 17,3	61 21,5	245	131 53,4	32 13	76 31	528	297 56,2	81 15,3	137 25,9
1966-75 %	443	398 89,8	19 4,2	26 5,8	165	111 67,2	6 3,6	33 20	608	509 83,7	25 4,1	59 9,7
totale %	883	613 73,5	89 10,6	124 14,8	523	305 58,3	47 8,9	168 32,1	1376	918 66,7	136 9,8	292 21,2

* da Vecchiotti-Onnis

I farmaci antiblastici correntemente usati per la chemioterapia nella malattia trofoblastica sono il Methotrexate e l'Actinomicina D. Il farmaco di elezione, nei casi di gestocorionepitelioma, è il Methotrexate; recentemente è stata caldeggiata

l'Actinomicina D come farmaco primario nelle forme a basso rischio^(15, 16).

L'Actinomicina D avrebbe, secondo questi Autori, il vantaggio di causare raramente alterazioni della funzionalità epatica, di attraversare la barriera emato-en-

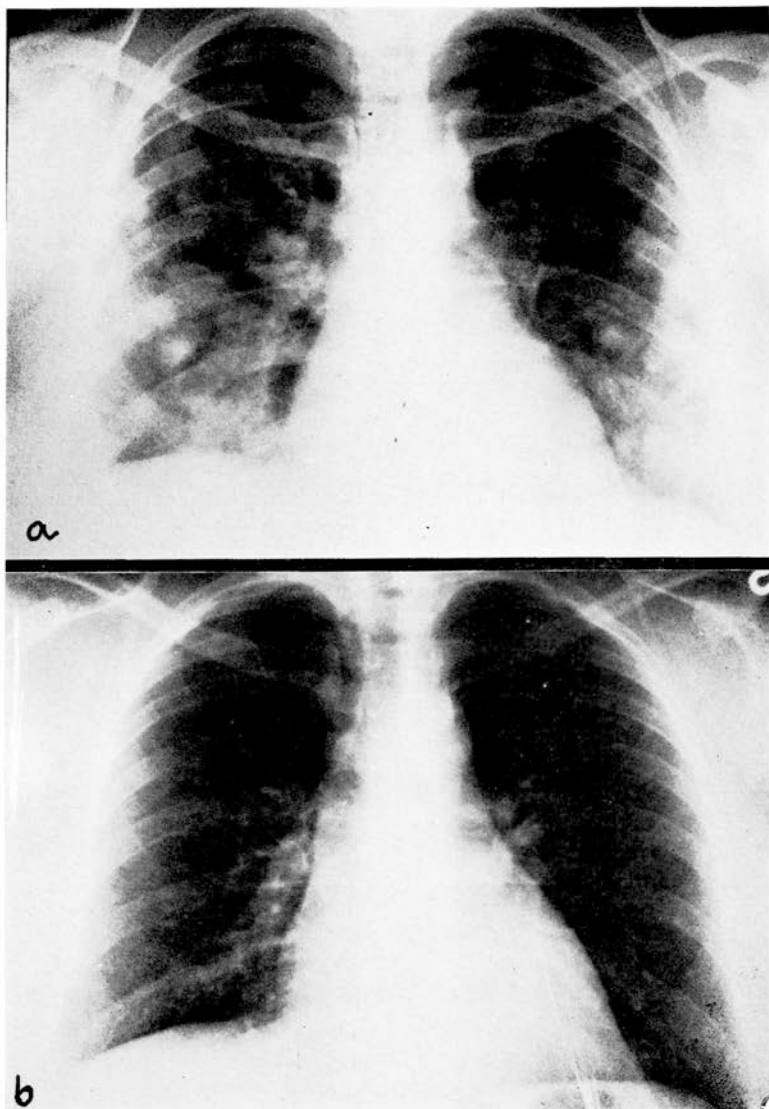


Fig. 1 — Caso di Corionepitelioma con metastasi polmonari diffuse; a) prima della terapia; b) dopo la terapia.

cefalica e di avere la stessa potenzialità citotossica del Methotrexate sul trofoblasto.

Allo stato attuale dell'esperienza riferita nella letteratura possiamo schematizzare alcuni protocolli di trattamento in rapporto alle condizioni cliniche ed al grado di rischio della malattia.

1) Nei casi di chemioproliferazione dopo mola vescicolare o di malattia trofoblastica a basso rischio si ricorre alla monochimioterapia con Methotrexate:

a) per via intramuscolare, alle dosi di mg 0,3-0,4/Kg per cicli di cinque giorni^(2, 3);

b) per via venosa (fleboclisi) alla dose complessiva di mg 3-4/Kg in cinque giorni, con intervalli di sette giorni, e somministrazione, dopo due giorni, di mg 0,3-0,4/Kg di acido folinico per via intramuscolare;

c) per via endoarteriosa loco regionale, alla dose di mg 30-40/die^(17, 18).

2) Nei casi invece di malattia ad alto rischio o di chemioresistenza al Methotrexate si ricorre alla polichimioterapia:

a) associazione sequenziale di Methotrexate con Actinomomicina D alle dosi di: MTX = mg 20-25/die i.m. o e.v.; D-Act. = mg 0,5/die per cicli di cinque giorni^(19, 20).

Tra i vari protocolli di triplice associazione chemioterapica ricordiamo:

a) somministrazione simultanea endovenosa di MTX = 0,3 mg/Kg; D-Act. = 10 mcg/Kg e Ciclofosfamide = 3 mg/Kg; per cicli di cinque giorni^(21, 22);

b) somministrazione di MTX e D-Act., alle stesse dosi del precedente protocollo ma associate con Clorambucil alla dose di mg 10/die per os^(23, 24);

c) associazione di MTX e D-Act. con Melphalan alla dose di mg 1/Kg e.v. il primo giorno di trattamento⁽²⁵⁾.

Nella nostra Clinica, oltre ai protocolli sopradescritti, in un caso particolare è stata impiegata la monochimioterapia con Methotrexate ad alte dosi (g 1) per via endovenosa a som-

ministrazione lenta (6-8 ore), seguita da somministrazione di acido folinico (15 mg. i.m. ogni sei ore per tre, quattro giorni), per ripetuti cicli di trattamento. La paziente, affetta da corionepitelioma, era in trattamento da più di un anno, ed era giunta alla nostra osservazione con metastasi polmonari diffuse bilateralmente (fig. 1). Dopo il trattamento sopradescritto si è ottenuta la scomparsa completa delle metastasi polmonari (fig. 2).

Il monitoraggio continuo con le β sub unità dell'hCG ha rilevato valori inferiori ai 10 ng/ml nei 3 mesi successivi.

Nonostante tali valori ai limiti della norma la paziente è stata sottoposta ad isterectomia per metropatia disfunzionale non controllabile con terapia medica.

In seguito la paziente non si è più presentata ai programmati controlli per gli eventuali trattamenti di mantenimento; abbiamo avuto notizie del suo exitus dopo oltre un anno dalla completa remissione del quadro clinico.

CONCLUSIONI

In base a quanto fin qui esaminato possiamo affermare che la malattia trofoblastica è praticamente dominabile nella quasi totalità dei casi. Se poi riusciamo ad assommare tutte le condizioni favorevoli (basso rischio - protocollo rispettato), allora arriviamo alla guarigione del 100% dei casi.

Le nostre speranze saranno però soddisfatte quando saremo in grado di poter dominare anche quella percentuale di casi ad alto rischio che ancora oggi sfugge ad ogni tentativo di terapia.

RIASSUNTO

L'esame della letteratura ci ha permesso di ricavare un'ampia casistica di dati in fatto di terapia della malattia trofoblastica.

Si è visto che con la chemioterapia (sia monochimioterapia, sia sequenziale o polichimioterapia) si ha la remissione della malattia nel 100% dei casi a basso rischio e in una buona percentuale di casi ad alto rischio.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Goldstein D. P.: *J.A.M.A.*, 220, 209-213, 1972.
- 2) Hammond C. B., Borchert L. G., Tyrey L.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 115, 451-457, 1973.

- 3) Gasparri F., Buzzoni P., Mazzei T., Severi S., Berti L., Periti P.: *Tumori*, 61, 433, 1975.
- 4) Disaia P.J., Morrow C.P., Townsend D. E.: *Synopsis of Gynecologic Oncology*, John Wiley and Sons Ed., New York, 1975.
- 5) Onnis A.: *Clin Exp. Obst. Gyn.*, 1, 11, 1974.
- 6) Abbow S., Loffredo V., Lemoine J.P.: *J. Gyn. Obst. Biol. Rep.*, 4, 117-132, 1975.
- 7) Kirkland C.B.: *Radiology*, 91, 540-544, 1968.
- 8) Vecchietti G., Onnis A.: *Attual Ost. Gin.*, 9, 513-525, 1973.
- 9) Vecchietti G., Onnis A.: *Min Gin. (Atti)*, 14, 232, 1965.
- 10) Vecchietti G., Onnis A.: *Gli Antimetaboliti nel trattamento delle neoplasie genitali femminili*, Ed. Cedam, Padova, 1967.
- 11) Teoh B. S., Ratnam S. S., Dowood H. Y.: *Acta Obst. Gyn. Scand.*, 50, 247, 1971.
- 12) Bagshawe H.D.: *Treatment of Trophoblastic Tumors*, in «Gynecologic Cancer», T. I. Deely Ed., New York, 1971.
- 13) Lemis J.L. Jr.: *Cancer*, 30, 1517-1525, 1972.
- 14) Li M.C.: *Ann. Int. Med.*, 74, 102-112, 1971.
- 15) Goldstein D.P.: *Obst. Gyn.*, 38, 817-822, 1971.
- 16) Osathanondh R., Goldstein D.P., Pastoreine G.B.: *Cancer*, 36, 863-866, 1975.
- 17) Vecchietti G., Onnis A.: *Attualità in Oncologia Ginecologica*, Ed. Cedam, Padova, 1968.
- 18) Gamberre M., Martin P.: *Rev. Franc. Gyn. Obst.*, 11, 623-627, 1975.
- 19) Ross G.T., Goldstein D.P., Hertz R., Lipsett M.B., Odell W.D.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 93, 223-229, 1965.
- 20) Kolstad P., Hoeg K., Norman N.: *Acta Obst. Gyn. Scand.*, 51, 275, 1972.
- 21) Brewer J. I., Eckman T. R., Dolkart R. E.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 109, 337-340, 1971.
- 22) Stilp T. J., Bucy P. C., Brewer J. I.: *J.A.M.A.*, 221, 276, 1972.
- 23) Hammond C. B., Parker R. T.: *Obst. Gyn.*, 35, 132-143, 1970.
- 24) Wider J. A., Marshall J. R., Bardin C. W.: *Obst. Gyn Surv.*, 25, 379-381, 1970.
- 25) Wiquist N., Lundstrom V., Eneroth P.: *Acta Obst. Gyn. Scand.*, 55, 275-278, 1976.