



Ministerul Sănătății
Comisia de Obstetrică
și Ginecologie



SOCIETATEA DE
OBSTETRICA SI GINECOLOGIE
DIN ROMANIA



Colegiul Medicilor din
România
Comisia de Obstetrică
și Ginecologie

Boala trofoblastică gestațională

Publicat de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România și Colegiul Medicilor din România

Editori: Prof. Dr. Manuela Cristina Russu, Șef Lucrări Dr. Șerban Nastasia

© Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România; Colegiul Medicilor din România, 2019.

Grupul de Coordonare al procesului de elaborare a ghidurilor încurajează schimbul liber și punerea la dispoziție în comun a informațiilor și dovezilor cuprinse în acest ghid, precum și adaptarea lor la condițiile locale.

Orice parte din acest ghid poate fi copiată, reprodusă sau distribuită, fără permisiunea autorilor sau editorilor, cu respectarea următoarelor condiții: (a) materialul să nu fie copiat, reprodus, distribuit sau adaptat în scopuri comerciale; (b) persoanele sau instituțiile care doresc să copieze, reproducă sau distribuie materialul, să informeze Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România și Colegiul Medicilor din România; și (c) Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România și Colegiul Medicilor din România să fie menționate ca sursă a acestor informații în toate copiile, reproducerile sau distribuțiile materialului.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătății prin Ordinul cu modificările și completările ulterioare și avizat favorabil de Colegiul Medicilor din România și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România.

PRECIZĂRI

Ghidurile clinice pentru Obstetrică și Ginecologie sunt elaborate sistematic la nivel național cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacienților cu afecțiuni ginecologice și obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi și de alte specialități, precum și de cadrele medicale auxiliare implicate în îngrijirea pacienților cu afecțiuni ginecologice și obstetricale.

Deși ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenționează să înlocuiască raționamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanțele individuale și opțiunea pacientei, precum și resursele, caracteristicile specifice și limitările instituțiilor de practică medicală. Este de așteptat ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raționament medical independent în contextul circumstanțelor clinice individuale, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcție de particularitățile acesteia, opțiunile diagnostice și curative disponibile.

Instituțiile și persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informația conținută în ghid să fie corectă, redată cu acuratețe și susținută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane și/sau progresele cunoștințelor medicale, ele nu pot și nu garantează că informația conținută în ghid este în totalitate corectă și completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absența dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experților din cadrul specialității. Totuși, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere și opiniile tuturor clinicienilor și nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientei. Variații ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanțelor individuale și opțiunii pacientei, precum și resurselor și limitărilor specifice instituției sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale și documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituțiile și persoanele care au elaborat acest ghid își declină responsabilitatea legală pentru orice inacuratețe, informație percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu își asumă responsabilitatea nici pentru informațiile referitoare la produsele farmaceutice menționate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente și să confirme că informația conținută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului față de altele similare care nu sunt menționate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire și actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin internet la adresa www.sogr.ro.

CUPRINS

1 Introducere	6
2 Scop	7
3 Metodologie de elaborare.....	7
3.1 Etapele procesului de elaborare	7
3.2 Principii	8
3.3 Data reviziei.....	8
4 Structură	8
5 Evaluare și diagnostic	8
5.1 Screening	8
5.2 Diagnostic, bilanț preterapeutic și stadializare.....	9
5.2.1 <i>Diagnostic, bilanț preterapeutic și stadializare în boala trofoblastică gestațională (sarcina molară)</i>	9
5.2.2 <i>Diagnostic, bilanț preterapeutic și stadializare în neoplaziile trofoblastice gestaționale</i>	10
6 Conduită	11
6.1 Tratamentul BTG (mola hidatiformă, completă și parțială).....	11
6.2 Tratamentul NTG	13
6.2.1 <i>Tratamentul NTG încadrate în grupa de risc SCĂZUT</i>	13
6.2.2 <i>Tratamentul NTG încadrate în grupa de risc ÎNALT</i>	13
6.2.3 <i>Tratamentul tumorilor trofoblastice gestaționale intermediare (TTSP și TTE)</i>	14
7 Urmărire și monitorizare.....	16
7.1 Urmărire și monitorizare BTG	16
7.2 Urmărire și monitorizare NTG cu risc scăzut	17
7.3 Urmărire și monitorizare NTG cu risc înalt.....	17
7.4 Urmărire și monitorizare tumori trofoblastice intermediare	18
8 Aspecte administrative.....	18
9 Bibliografie	20
Anexa 1. Lista participanților la Reuniunea de Consens de la București, 29 – 30 Martie 2019	24
Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor.....	25
Anexa 3. Criteriile FIGO pentru stabilirea prezenței TTG în timpul urmăririi postevacuare sarcină molară ^(1,2)	26
Anexa 4. Stadializarea FIGO a tumorilor trofoblastice gestaționale.....	26
Anexa 5. Scorul prognostic combinat FIGO/OMS.....	26
Anexa 6. Scheme de chimioterapie indicate în BTG și TTG:.....	27
Anexa 6.1 <i>Scheme de monochimioterapie indicate în BTG și TTG</i>	27
Anexa 6.2 <i>Scheme de polichimioterapie indicate în BTG și TTG</i>	27
Anexa 7. Factori de prognostic nefavorabil în cazul tumorilor trofoblastice gestaționale intermediare, TTSP și TTE	29
Anexa 8. Criteriile NCCN de apreciere a răspunsului NEFAVORABIL la tratament în cazul TTG.....	30

Grupul de Coordonare a reviziei ghidurilor

Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, președinte

Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății

Profesor Dr. Nicolae Suciu, președinte

Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiului Medicilor din România

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, președinte

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonatori

Profesor Dr. Manuela Cristina Russu

Șef Lucrări Dr. Șerban Nastasia

Scriitor

Șef Lucrări Dr. Șerban Nastasia

Integrator

Dr. Alina-Gabriela Marin

Evaluatori externi

Profesor Dr. Vlad Tica

Profesor Dr. Claudia Mehedințu

ABREVIERI

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (Revizia Ghidurilor pentru Cercetare & Evaluare)
APTT	Timp parțial de tromboplastină
BTG	Boala trofoblastică gestațională
COC	Contraceptive orale combinate
CT	Tomografie computerizată
EMA/CO	Chimioterapie combinată (E – etoposid; M – metotrexat; A – actinomicină; C – ciclofosamidă; O – oncovin (vincristină))
EMA/EP	Chimioterapie combinată (E – etoposid; M – metotrexat; A – dactinomicină; E – etoposid; C – cisplatină)
FIGO	Federația Internațională a Obstetricienilor și Ginecologilor
FSH	Hormon foliculostimulant
GTE	Grupul Tehnic de Elaborare
GTR	Grupul Tehnic de Revizie
HCG	Gonadotropina corionică umană
HLG	Hemoleucograma completă
im	Intramuscular
Ig	Imunoglobulină
INR	International Normalized Ratio
IRM	Imagistică prin rezonanță magnetică
iv	Intravenos
LH	Hormon luteinizant
MAC	Chimioterapie combinată (M – metotrexat; A – actinomicină; C - cytoxan)
ml	Mililitru
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NTG	Neoplazie trofoblastică gestațională (Gestational trophoblastic neoplasia)
OG	Obstetrică Ginecologie
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PET CT	Tomografie cu emisie de pozitroni
Rh	Factor Rhesus
sc	Subcutanat
SOGR	Societatea de Obstetrică-Ginecologie din România
TQ	Timp Quick
TS	Timp de sângerare
TTE	Tumără trofoblastică epitelioidă (Epithelioid trophoblastic tumor)
TTSP	Tumără trofoblastică de situs placentar (Placental site trophoblastic tumour)
TTI	Tumori trofoblastice intermediare (TTE și TTSP) (forme rare ale NTG)
mUI	Miliunități Internaționale

1 INTRODUCERE

Boala trofoblastică gestațională (BTG) cuprinde un spectru larg de afecțiuni ale trofoblastului care variază de la mola hidatiformă (sarcina molară), completă sau parțială, cu evoluție până la **neoplaziile trofoblastice gestaționale (NTG)**, care includ mola invazivă, tumora de situs placentar și coriocarcinomul. ^(1,2)

Mola completă reprezintă forma histopatologică cea mai frecvent întâlnită și apare prin fertilizarea unui ovul gol, căruia îi lipsește materialul genetic matern. Spermatozoidul care a fecundat ovulul gol se divide ulterior, restabilind garnitura diploidă de cromozomi, care vor fi exclusiv de origine paternă. ^(1,2) Degenerarea veziculară a placentei este totală, neexistând amnios sau embrion.

Mola parțială se deosebește din punct de vedere genetic de mola completă prin faptul că ovulul fecundat își păstrează garnitura cromozomială (maternă) la care se adaugă însă două garnituri cromozomiale de origine paternă, rezultând o garnitură triploidă de cromozomi. Din punct de vedere histologic, degenerarea veziculară a placentei este parțială, țesutul amniotic este prezent, putând exista chiar și un embrion, de obicei cu malformații grave, asociate triploidiei. ^(2,3)

Creșterea placentară excesivă are caracter benign, însă, atât în cazul moli parțiale, cât și în cazul celei complete, lăsată netratată, poate metastaza.

Neoplaziile trofoblastice gestaționale includ **mola invazivă, coriocarcinomul și tumorile trofoblastice intermediare (TTE și TTSP – forme rare ale NTG)**.

Mola invazivă rezultă din invazia locală a miometrului și a structurilor adiacente, secundară unei mole hidatiforme, parțială sau totală. ^(1,2) Din punct de vedere clinic și histologic, mola invazivă prezintă un potențial malign de tip borderline între mola hidatiformă și coriocarcinom. ⁽⁴⁾

Coriocarcinomul reprezintă o tumoră malignă (prezintă potențial de metastazare la distanță) atât din punct de vedere clinic, cât și din punct de vedere histopatologic. ⁽²⁾ Coriocarcinomul apare secundar unei sarcini molare, unei sarcini fiziologice, după avort și mai rar, fără legătură cu sarcina. ^(1,2,3)

Tumora trofoblastică de situs placentar (TTSP – placental site trophoblastic tumour) reprezintă o formă histopatologică rară și malignă a NTG, reprezentând 0,23-3% din totalul cazurilor de NTG. ⁽⁴⁾ TTSP apare din trofoblastul intermediar, având o garnitură diploidă de cromozomi de origine paternă. ^(4,5) TTSP debutează la distanță de luni sau ani după o naștere la termen (cel mai frecvent), avort sau sarcină molară ^(2,6) și se caracterizează, comparativ cu coriocarcinomul, prin evoluția către metastazare locală sau la distanță mult mai lentă, niveluri serice ale β hCG mult mai mici și rezistență mare la chimioterapie. ⁽⁶⁾ Aproximativ 30% dintre paciente prezintă boală metastazantă. ^(1,2)

Tumora trofoblastică epitelioidă (TTE) este o neoplazie trofoblastică gestațională rară, ^(5,10) dar distinctă din punct de vedere histologic, care se dezvoltă din trofoblastul extravilozitar intermediar de tip corionic, care apare după orice tip de sarcină. ⁽⁶⁾ TTE se prezintă ca leziuni chistice hemoragice cu localizare la nivelul fundului uterin, endocervixului sau la nivelul segmentului uterin inferior. ⁽¹¹⁾ TTE apare la femeile de vârstă reproductivă, care prezintă sângerări vaginale anormale și istoric gestațional anterior la distanță în timp de momentul diagnosticului. Tabloul clinic este similar cu TTSP, iar diagnosticul este tardiv. ^(10,11) Din această cauză, la momentul diagnosticului, aproximativ 50% din cazuri, pacientele prezintă metastaze. ⁽¹²⁾ Metastazele pot fi: pulmonare 80%, vaginale 30%, cerebrale 10%, hepatice 10%, renale sau de tract digestiv. ^(13,14)

Deoarece este o afecțiune a trofoblastului, BTG se pot diagnostica, monitoriza și urmări postterapeutic prin intermediul β hCG-ului.

Factorii de risc asociați moli complete sunt dieta deficitară în caroten și grăsimi animale, ⁽¹⁵⁾ vârsta maternă avansată, ⁽¹⁶⁾ antecedente de avort spontan și de infertilitate. ⁽¹⁷⁾ Mola parțială prezintă unele caracteristici etiologice diferite. Riscul de mola parțială se asociază cu utilizarea contraceptivelor orale combinate (COC) și cu antecedente de menstruații neregulate, dar nu cu factori de dietă. ⁽¹⁸⁾ De asemenea, riscul de NTG, în special coriocarcinom, este mai mare la pacientele care au utilizat COC. ⁽¹⁸⁾

Incidența în România a BTG și NTG nu este cunoscută, ⁽¹⁹⁾ în parte din cauza faptului că țesuturile rezultate în urma unui avort spontan sau la cerere nu sunt trimise de rutină la examenul histopatologic. Studiul irlandez al lui Jeffers, ⁽²⁰⁾ care a trimis în toate cazurile la examen histopatologic țesuturi rezultate în urma unui avorturilor de trimestru I și II, a găsit o incidență a moli complete de 1:1.945, iar a moli parțiale de 1:695.

2 Scop

Scopul acestui ghid este de a standardiza managementul bolii trofoblastice gestaționale, pentru a prezerva fertilitatea acestor paciente, cât și pentru a evita apariția formelor maligne ale bolii trofoblastice gestaționale (NTG).

Prezentul ghid clinic pentru boala trofoblastică gestațională se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, dar și personalului medical din alte specialități (medicină de familie, oncologie, chirurgie, radiologie) ce se confruntă cu problematica bolii trofoblastice gestaționale.

Prezentul ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creșterea calității unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variațiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidențelor în practica medicală; diseminarea unor noutăți științifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creșterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punct de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici și de asistente
- ghidul permite structurarea documentației medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informație pentru analize și comparații
- armonizarea practicii medicale românești cu principiile medicale internațional acceptate.

Acest ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie este conceput pentru aplicare la nivel național. Ghidul clinic precizează standardele, principiile și aspectele fundamentale ale managementului particularizat unui caz concret clinic, care trebuie respectate de practicieni, indiferent de nivelul unității sanitare în care activează.

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivelul secțiilor de obstetrică și ginecologie sub forma unor protocoale. Ghidurile clinice sunt mai rigide decât protocoalele, ele fiind realizate la nivel național de grupuri tehnice de elaborare respectând nivele de dovezi științifice, tărie a afirmațiilor, grade de recomandare. Protocoalele reprezintă modalitatea de aplicare a ghidurilor clinice naționale în context local și specifică exact într-o situație clinică anume ce anume trebuie făcut, de către cine și când. Ele permit un grad mai mare de flexibilitate și reflectă circumstanțele și variațiile locale datorate diferitelor tipuri de îngrijire clinică la un anumit nivel.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

În luna Februarie 2018, conducerea Societății de Obstetrică și Ginecologie (SOGR) a inițiat primii pași pentru revizia ghidurilor clinice pentru obstetrică și ginecologie, stabilindu-se o listă a revizorilor. În cadrul celui de al 17-lea Congres Național de Obstetrică-Ginecologie, din 20-22 Septembrie 2018, s-a luat decizia ca noua conducere să aibă ca prioritate revizia imediată a ghidurilor clinice, precum și elaborarea de noi ghiduri, cum este acesta.

Astfel, noua conducere a SOGR a definitivat și aprobat coordonatorii Grupului Tehnic de Revizie (GTR) și de Elaborare (GTE), pentru fiecare subiect. Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componența GTR și GTE, incluzând un scriitor și o echipă de redactare, precum și un număr de experți externi pentru recenzie ghidului. Pentru facilitarea și integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor, SOGR a contractat un integrator.

Ghidul elaborat, odată finalizat de coordonator, a fost trimis pentru revizia externă la 2 experți selectați. De asemenea, ghidul a fost postat pentru transparență, propuneri și comentarii pe site-ul SOGR: <https://sogr.ro/ghiduri-clinice>. Coordonatorul a luat în considerare și a încorporat după caz comentariile și propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi și de pe site și au redactat versiunea finală a ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înțelege medicul de specialitate Obstetrică-Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunțată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilității actului medical.

Această versiune a fost prezentată și supusă discuției în cadrul unei Reuniuni de Consens care a avut loc la București, 29-30 martie 2019, organizată și finanțată de SOGR. Ghidul a fost dezbătut și agreat prin consens din punct de vedere al conținutului tehnic, gradării recomandărilor și al formulării. Participanții la Reuniunea de Consens sunt prezentați în Anexa 1.

Evaluarea finală a elaborării ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul AGREE. Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății, Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiul Medicilor din România și Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România, inițiatorul.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătății Publice prin Ordinulși de Colegiul Medicilor prin documentul și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România în data de 30 Martie 2019.

3.2 Principii

Ghidul clinic pe tema „Boala trofoblastică gestațională” a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică și ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a Elaborării ghidurilor și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi științifice, iar pentru fiecare afirmație a fost furnizată o explicație bazată pe nivelul dovezilor și a fost precizată puterea științifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmație a fost precizată alături de tărnia afirmației (Standard, Recomandare sau Opțiune) conform definițiilor din Anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2022 sau în momentul în care apar dovezi științifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:

- Evaluare și diagnostic
- Conduită
- Urmărire și monitorizare
- Aspecte administrative.

5 EVALUARE ȘI DIAGNOSTIC

5.1 Screening

Recomandare	Se recomandă ca produsul de concepție obținut în urma evacuării unei sarcini să fie trimis pentru examinare histopatologică.	B
Argumentare	Studiul irlandez al lui Jeffers, ^(1,2,3) care a trimis în toate cazurile la examen histopatologic țesuturi rezultate în urma avorturilor de trimestru I și II, a găsit o incidență a molei complete de 1:1.945, iar a molei parțiale de 1:695.	III
Recomandare	Indiferent de vârsta de gestație, atunci când există suspiciunea macroscopică sau ecografică de sarcină molară, se recomandă medicului să efectueze dozarea cantitativă a β hCG-ului seric după evacuarea sarcinii intrauterine.	B
Argumentare	Determinarea cantitativă a β hCG-ului seric la momentul ecografiei ajută în diferențierea unei sarcini molare de un avort incomplet de prim trimestru. ⁽⁴⁾ Mai mult de 50% dintre pacientele cu sarcină molară prezintă la momentul diagnosticului valori ale β hCG-ului seric > 100.000 mUI/ml. ⁽⁵⁾ Testele urinare de sarcină pot da rezultate fals negative / slab pozitive când valorile β hCG-ului seric depășesc 500.000 mUI/ml („hook effect”). ^(5,6,7)	III

5.2 Diagnostic, bilanț preterapeutic și stadializare

5.2.1 Diagnostic, bilanț preterapeutic și stadializare în boala trofoblastică gestațională (sarcina molară)

Standard	La toate pacientele cu sângerare vaginală și test de sarcină pozitiv, medicul trebuie să investigheze starea sarcinii prin: – Ecografie (transvaginală) – Dozare cantitativă a β hCG (când există suspiciunea sarcinii molare) – Examen clinic genital – Examen clinic general.	B
Argumentare	BTG prezintă ecografic un aspect vezicular caracteristic. ⁽⁸⁾ Sângerarea vaginală este simptomul cel mai frecvent în mola completă, apărând în 89% - 97% din cazuri. ^(9,10) Chisturile ovariene teca-luteinice (> 5cm diametru), cunoscute și sub numele de <i>hyperreactio luteinalis</i> , sunt secundare excesului de β hCG. Se întâlnesc la 50% dintre pacientele cu sarcină molară, la 10% dintre pacientele cu coriocarcinom, precum și la pacientele cu sarcini complicate de izoimunizare sau în sarcina gemelară. ^(11,12,13) Volumul uterin mai mare comparativ cu vârsta de gestație se întâlnește la 38%-51% dintre pacientele cu molă completă ^(14,15) și la 8% dintre pacientele cu molă parțială. ¹⁶ Înainte de utilizarea largă a ecografiei, preeclampsia era prezentă la 12%-27% dintre pacientele cu sarcină molară. ^(17,18) Semne de insuficiență respiratorie pot apărea la 2%-27% dintre pacientele cu sarcină molară, atunci când diagnosticul se face tardiv, după săptămâna 16 de gestație. ^(18,19)	IIa
Standard	Atunci când există suspiciunea sarcinii molare, medicul trebuie să indice dozarea cantitativă a β hCG-ului la toate pacientele cu sângerare vaginală și test de sarcină pozitiv.	B
Argumentare	Determinarea cantitativă a β hCG-ului seric, la momentul ecografiei, ajută în diferențierea unei mole complete de un avort incomplet de prim trimestru. ⁽⁴⁾	IIa
Standard	În suspiciunea de sarcină molară, medicul trebuie să indice ca bilanțul pre-terapeutic să cuprindă ca investigații minime obligatorii: – ecografia transvaginală – dozarea cantitativă a β hCG – ecografia abdomenului superior și inferior – radiografia pulmonară – analize de laborator: – HLG completă – teste de coagulare (TQ, INR, APTT, TS) – glicemia, transaminaze, bilirubină, creatinină, uree.	B
Argumentare	Aceste investigații sunt utile pentru determinarea statusului biologic al pacientei, dar și a eventualelor metastaze. ⁽⁴⁾	III
Standard	După stabilirea diagnosticului de sarcină molară, medicul trebuie să recomande	B

	următoarele examene suplimentare: - examen clinic general, inclusiv examen neurologic, examenul fundului de ochi și măsurarea tensiunii arteriale - radiografie pulmonară - analize de laborator: - HLG completă - teste de coagulare (TQ, INR, APTT, TS) - glicemia, transaminaze, bilirubină, creatinină, uree - dozarea cantitativă a β hCG, înainte și după evacuarea sarcinii molare - pulsoximetrie, determinarea gazelor sangvine, scintigrafie pulmonară sau examen tomografic atunci când se suspicionează embolie pulmonară sau metastaze pulmonare care nu se pot evidenția pe radiografia pulmonară.	
Argumentare	Aceste investigații sunt utile pentru determinarea statusului biologic al pacientei, dar și a eventualelor metastaze. ⁽²⁰⁾	III
Opțiune	În funcție de simptomatologie, medicul poate indica IRM și CT cerebral, torace, abdomen și pelvis.	C
Argumentare	Aceste investigații sunt utile în evidențierea unor metastaze și pentru aprecierea corectă a extensiei bolii. ⁽²⁰⁾	IV

5.2.2 Diagnostic, bilant preterapeutic și stadializare în neoplaziile trofoblastice gestaționale

Standard	Medicul trebuie să stabilească diagnosticul de neoplazie trofoblastică gestațională (NTG), la pacientele la care, în timpul urmăririi postevacuare a sarcinii molare, se îndeplinește cel puțin unul dintre următoarele criterii: - patru sau mai multe măsurători ale β HCG, care staționează în platou după evacuarea unei sarcini molare, determinate într-o perioadă de cel puțin 3 săptămâni - o creștere a nivelurilor de β HCG de 10 % sau mai mult, determinată prin 3 sau mai multe măsurători, într-o perioadă de cel puțin 2 săptămâni - persistența unor nivele măsurabile de β HCG la 6 luni după evacuarea unei sarcini molare - prezența de metastaze - diagnostic histopatologic de coriocarcinom.	B
Argumentare	La pacientele care îndeplinesc unul dintre criteriile FIGO, incidența tumorilor NTG este de 9-10 % (vezi Anexa 3). ^(20, 21)	III
Standard	Orice pacientă care prezintă sângerare vaginală persistentă după evacuarea unei sarcini non-molare, trebuie investigată pentru existența unei neoplazii trofoblastice gestaționale.	C
Argumentare	Neoplaziile trofoblastice gestaționale se pot dezvolta după o sarcină molară, avort, sarcină extrauterină sau după o naștere la termen. ⁽⁴⁾	IV
Standard	Procesul diagnostic al unei paciente cu neoplazie trofoblastică gestațională include obligatoriu radiografie pulmonară și ecografie transvaginală.	B
Argumentare	Dacă radiografia pulmonară este normală, se poate pune diagnosticul de NTG non-	III

	metastatică. Ecografia transvaginală poate stabili extensia bolii uterine. ⁽²²⁾	
Recomandare	Dacă pacienta are radiografie pulmonară normală și există suspiciunea clinică a prezenței metastazelor pulmonare, medicul poate recomanda efectuarea unui examen CT pulmonar.	B
Argumentare	Examenul CT pulmonar relevă prezența metastazelor pulmonare la 41% dintre pacientele cu radiografie pulmonară normală. ⁽²³⁾	III
Standard	Dacă radiografia pulmonară arată prezența metastazelor pulmonare, se va proceda la examenul CT cerebral, examenul CT abdominal și ecografie hepatică.	C
Argumentare	Este, de asemenea, necesară evaluarea tomografică cerebrală și abdominală pentru o stadializare corectă a bolii. ⁽²³⁾	III
Standard	Înainte de inițierea tratamentului, pacientele cu neoplazie trofoblastică gestațională trebuie stadializate și încadrate în grupele de risc, conform clasificării mixte FIGO – OMS, prezentate în Anexele 4 și 5.	B
Argumentare	În vederea inițierii unui tratament corespunzător. ⁽²⁰⁾	III

6 CONDUITĂ

6.1 Tratamentul BTG (mola hidatiformă, completă și parțială)

Standard	Medicul trebuie să efectueze evacuarea uterului prin aspirație.	C
Argumentare	Aspirația sarcinii molare se asociază cu un risc mai mic de diseminare la distanță a materialului trofoblastic și cu un risc mai mic de evoluție la NTG. ^(1,2,3)	IV
Opțiune	Medicul poate opta, după realizarea aspirației, pentru controlul instrumental al cavității uterine.	E
Opțiune	În situația în care aspirația conținutului uterin nu este disponibilă și aceasta este impusă de urgență, evacuarea conținutului uterin se poate efectua prin curetaj.	E
Recomandare	Se recomandă ca procedura să se efectueze în prezența, sau de către un ginecolog cu experiență, mai ales în situațiile în care dimensiunea uterului este mare.	E
Recomandare	Se recomandă ca perfuzia ocitocică să fie evitată pe cât posibil în timpul evacuării conținutului uterin.	C
Argumentare	Contracțiile miometrice induse de către perfuzia ocitocică cresc riscul de embolie și de diseminare a țesutului trofoblastic în sistemul venos. Pacientele la care evacuarea sarcinii molare se efectuează prin mijloace medicamentoase, au un risc crescut de a prezenta ulterior boală trofoblastică persistentă (tumoră trofoblastică gestațională). ^(4,5,6) În sângerările care pun în pericol viața pacientei este acceptată folosirea perfuziei	IV

	ocitocice. ^(4,5,6)	
Recomandare	O a doua evacuare (aspirație/curetaj) a cavității uterine se poate face în cazuri selecționate: - Molă hidatiformă după chiuretajul inițial - Niveluri persistent crescute de β hCG - Absența metastazelor - Scor FIGO 0-4.	C
Argumentare	Scade riscul de a institui chimioterapia la 40% dintre pacientele la care se practică a doua evacuare a uterului. ^(6,16)	IV
Standard	Sarcinile molare cu vârsta gestațională peste 16 săptămâni trebuie evacuate într-un centru terțiar, cu un serviciu de terapie intensivă adecvat.	C
Argumentare	La evacuarea sarcinilor molare cu vârstă gestațională peste 16 săptămâni există un risc crescut de embolie pulmonară cu țesut molar. ^(3,4,5,6,7)	IV
Recomandare	În cazul în care pacienta nu dorește preservarea fertilității, se recomandă medicului să efectueze histerectomie totală cu aspirarea intraoperatorie a chisturilor teca-luteinice (dacă există). Preoperator se recomandă investigații extinse pentru a exclude metastazele la distanță.	B
Argumentare	Histerectomia totală previne riscul de invazie locală (dar nu previne metastazele). ^(6,8)	IIa
Recomandare	La toate pacientele Rh negative fără izoimunizare în sistem Rh, medicul trebuie să recomande imunoprofilaxie cu Ig anti-D.	B
Argumentare	Factorul Rh D este exprimat pe suprafața trofoblastului, putând determina apariția izoimunizării Rh.	IIa
Opțiune	Medicul OG împreună cu medicul oncolog pot lua în considerare chimioterapia profilactică la pacientele diagnosticate cu sarcină molară care aparțin grupei de risc cu evoluție spre NTG, conform stadializării FIGO, definită printr-unul dintre criteriile de mai jos: ^(8,9,10,11) - nivel hCG > 100.000 mUI/mL la momentul diagnosticului - mărimea uterului mai mare decât cea corespunzătoare vârstei gestaționale, la momentul diagnosticului - chisturi teca-luteinice > 6 cm, la momentul diagnosticului - paciente cu vârsta peste 40 ani.	B
Argumentare	După evacuarea unei sarcini molare, invazia locală uterină și metastazele la distanță apar la 15 %, respectiv 4 % dintre paciente. ^(8,9,10,11,12) Sarcina molară la pacientele mai vârstnice este mai frecvent aneuploidă, această corelație putând explica potențialul crescut pentru invazie locală și metastazare la distanță. ^(8,9) Chimioterapia profilactică reduce incidența tumorilor trofoblastice persistente (NTG) de la 47% la 14%. ^(13,14)	III

Opțiune	Medicul OG împreună cu medicul oncolog pot opta pentru chimioterapie profilactică după evacuarea unei sarcini molare la pacientele aparținând grupului cu risc înalt, atunci când urmărirea hormonală (β HCG) postevacuare nu poate fi efectuată în condiții optime.	C
Argumentare	La pacientele cu risc înalt, chimioterapia reduce incidența tumorilor trofoblastice persistente de la 39,8% la 11%. ^(13,14)	IV

6.2 Tratamentul NTG

Standard	Înainte de inițierea tratamentului, pacientele cu neoplazie trofoblastică gestațională (NTG) trebuie stadializate și încadrate în grupele de risc, conform clasificării mixte FIGO – OMS, prezentate în Anexele 4 și 5.	B
Argumentare	În vederea inițierii unui tratament corespunzător. ^(7,10,11,16)	III

6.2.1 Tratamentul NTG încadrate în grupa de risc SCĂZUT

Standard	Pacientele cu TTG încadrate în grupa de risc scăzut (<u>stadiile FIGO I, II și III PLUS scor OMS < 7</u>) se vor trata primar cu monochimioterapie (vezi Anexa 6.1), în colaborare cu medicul oncolog.	B
Argumentare	La pacientele cu NTG cu risc scăzut, monochimioterapia are rezultate foarte bune. ⁽⁷⁾	III
Recomandare	În cazul lipsei de răspuns la dozele „pulse” de monochimioterapie (Metotrexat 50 mg/m ² săptămânal, Metotrexat 250 mg, Actinomycin-D 1,25 mg/m ²) se recomandă administrarea aceluiași chimioterapic, în dozele indicate pentru curele de 5 zile.	C
Argumentare	Se consideră că frecvența eșecului primar al monochimioterapiei este mai mare în administrările „pulse”, din cauza expunerii insuficiente la medicament a celulelor tumorale în faza S a ciclului celular. ⁽⁷⁾	IV
Recomandare	În cazul în care pacienta nu dorește preservarea fertilității, medicului i se recomandă să efectueze histerectomie totală.	C
Argumentare	Histerectomia totală previne riscul de invazie locală (dar nu previne metastazele). ⁽⁸⁾	IV

6.2.2 Tratamentul NTG încadrate în grupa de risc ÎNALT

Standard	Medicul OG trebuie să trateze pacientele cu NTG cu risc înalt (<u>stadiile FIGO I, II, și III, PLUS scor OMS ≥ 7, respectiv stadiul FIGO IV</u>) în mod primar cu chimioterapie combinată, EMA-CO sau MAC (polichimioterapie), în cicluri repetate secvențial, până când se obține remisia (vezi Anexa 6.2), în colaborare cu medicul oncolog.	B
Argumentare	La pacientele cu NTG cu risc înalt, monochimioterapia are rezultate nesatisfăcătoare. ^(3,7,15,16)	III
Standard	Pacientele cu NTG cu risc înalt sunt tratate primar cu secvența de chimioterapie combinată EMA-CO, în colaborare cu medicul oncolog.	B
Argumentare	Secvența EMA-CO este mai puțin toxică și mai ușor de suportat de către pacientă.	III

Opțiune	În colaborare cu medicul oncolog, medicul poate opta pentru secvența de chimioterapie combinată MAC.	C
Argumentare	Mai multe centre de oncologie din lume se reîntorc la secvența MAC, din cauza riscurilor crescute de leucemie, asociate cu administrarea a mai mult de 6 cicluri de EMA-CO. ^(14,15)	IV
Standard	După obținerea primului nivel nedetectabil de β hCG se vor administra cel puțin trei cicluri de chimioterapie, dintre care primul este cel de chimioterapie combinată sub care s-a obținut remisia (în colaborare cu medicul oncolog).	B
Argumentare	Titrurile nedetectabile de β HCG înseamnă că numărul celulelor tumorale din organism este mai mic de 10. Primul titru nedetectabil de β hCG nu înseamnă că boala a fost complet eradicată. ^(6,7)	III
Opțiune	În cazul în care pacienta nu dorește preservarea fertilității, medicul poate efectua histerectomie totală.	C
Argumentare	Histerectomia totală previne riscul de invazie locală (dar nu previne metastazele). ^(8,16)	IV
Standard	Medicul trebuie să abordeze în echipă multidisciplinară cazurile de NTG cu localizări metastatice, eventual procedându-se la modificarea dozelor standard de chimioterapie combinată.	C
Argumentare	Metastazele cerebrale pot necesita: – doze crescute de metotrexat – intervenție chirurgicală sau radioterapie externă totală a creierului (25 – 30 Gy), în funcție de numărul de metastaze. Metastazele hepatice pot necesita: – iradiere externă cu dozele până la 20 Gy – injectarea intraarterială în artera hepatică de chimioterapice. Metastazele localizate în creier, plămâni, ficat și alte organe, care nu răspund la chimioterapia combinată, pot necesita excizie chirurgicală. ^(15,16)	IV

6.2.3 Tratamentul tumorilor trofoblastice gestaționale intermediare (TTSP și TTE)

Standard	Tumora trofoblastică de situs placentar și tumora trofoblastică epitelioidă, forme rare ale NTG, trebuie tratate într-un centru terțiar, prin abordare duală și individualizată: histerectomie totală și limfadenectomie pelvină +/- chimioterapie combinată.	C
Argumentare	În cazul TTSP, titrurile de β hCG nu reflectă încărcarea tumorală, deoarece, spre deosebire de mola invazivă și de coriocarcinom, TTSP secretă nivele foarte scăzute de β hCG. ^(15,16,17,18,19,20,21) TTSP răspunde nesatisfăcător la chimioterapie combinată, de aceea histerectomia totală este indicată (în special când boala este limitată la uter) pentru a reduce masa tumorală. ^(19,20,21,22) TTE se aseamănă clinic cu TTSP, diagnosticul fiind tardiv. ⁽¹²⁾ Din această cauză, la momentul diagnosticului, pacientele prezintă metastaze în aproximativ 50% din	IV

cazuri. (22,23)

Standard	În cazul tumorilor trofoblastice gestaționale intermediare, TTSP și TTE, ÎN ABSENȚA metastazelor și a factorilor de prognostic nefavorabil (vezi Anexa 7), se practică histerectomie totală, cu limfadenectomie pelvină.	C
Argumentare	Incidența metastazelor în ganglionii limfatici pelvini în cazul TTSP/TTE în stadiul I al bolii este de aproximativ 5-15%, de aceea limfadenectomia pelvină este obligatorie, mai ales în cazul tumorilor de dimensiuni mari și cu invazie profundă a miometrului. (15,16)	IV
Standard	În cazul tumorilor trofoblastice gestaționale intermediare, TTSP și TTE, ÎN ABSENȚA metastazelor și ÎN PREZENȚA factorilor de prognostic nefavorabil (vezi Anexa 7), se practică histerectomie totală cu limfadenectomie pelvină și se inițiază chimioterapia, în colaborare cu medicul oncolog, similar cu tratamentul TTI în prezența metastazelor.	C
Argumentare	TTSP răspunde nesatisfăcător la chimioterapie combinată, de aceea histerectomia totală este indicată (în special când boala este limitată la uter) pentru a reduce masa tumorală. (15,16,19,20,21,22) TTE se aseamănă clinic cu TTSP, diagnosticul fiind tardiv. (12) Din această cauză, la momentul diagnosticului, pacientele prezintă metastaze în aproximativ 50% din cazuri. (22,23)	IV
Standard	În cazul tumorilor trofoblastice gestaționale intermediare, TTSP și TTE, ÎN PREZENȚA metastazelor (boala extinsă dincolo de corpul uterin), se indică histerectomie totală și limfadenectomie pelvină, cu excizia bolii metastatice, dacă este posibil și, în colaborare cu medicul oncolog, se inițiază chimioterapie de tipul EMA/EP (vezi Anexa 6).	C
Argumentare	În cazul TTSP, titrurile de β hCG nu reflectă încărcarea tumorală, deoarece, spre deosebire de mola invazivă și de coriocarcinom, TTSP secretă nivele foarte scăzute de β hCG. (15,16,18,19,20,21) TTSP răspunde nesatisfăcător la chimioterapie combinată, de aceea histerectomia totală este indicată (în special când boala este limitată la uter) pentru a reduce masa tumorală. (19,20,21,22) TTE se aseamănă clinic cu TTSP, diagnosticul fiind tardiv. (18,19,20) Din această cauză, la momentul diagnosticului, pacientele prezintă metastaze în aproximativ 50% din cazuri. (17,18,19,20,23)	IV
Standard	Schema de chimioterapie în TTI, prescrisă de medicul oncolog, în colaborare cu medicul ginecolog, va fi EMA/EP.	C
Argumentare	În cazul TTSP, titrurile de β hCG nu reflectă încărcarea tumorală, deoarece, spre deosebire de mola invazivă și de coriocarcinom, TTSP secretă nivele foarte scăzute de β hCG. (16,17,18,19,20,21) TTSP răspunde nesatisfăcător la chimioterapie combinată, de aceea histerectomia totală este indicată (în special când boala este limitată la uter) pentru a reduce masa tumorală. (19,20,21,22) TTE se aseamănă clinic cu TTSP, diagnosticul fiind tardiv. (12) Din această cauză, la momentul diagnosticului, pacientele prezintă metastaze în aproximativ 50% din cazuri. (22,23)	IV

7 URMĂRIRE ȘI MONITORIZARE

7.1 Urmărire și monitorizare BTG

Standard	După evacuarea unei sarcini molare, pacientele vor fi monitorizate prin dozări săptămânale ale β hCG-ului seric, până când valorile β hCG vor fi normale 3 săptămâni consecutiv, ulterior dozări lunare până când valorile β hCG vor fi normale 6 luni consecutiv, după care o dată la 2 luni, pentru încă 6 luni.	B
Argumentare	După ce valorile β hCG ajung la nivele nedetectabile, riscul recidivei bolii trofoblastice este foarte mic. ^(1,2) Dacă după evacuarea unei sarcini molare valorile β hCG-ului seric se mențin pozitive dar în titru mic, în ciuda terapiei corecte chirurgicale / chimioterapice se va lua în considerare existența unei reacții fals pozitive (datorită reacției încrucișate cu anticorpii heterofili sau LH). ^(1,3,4,5,6)	III
Recomandare	Pentru diferențierea reacțiilor încrucișate se recomandă medicului să efectueze test de sarcină.	B
Argumentare	Anticorpii heterofili nu se elimină prin urină, iar testul de sarcină va fi negativ, la pacientă cu β HCG pozitiv. ^(3,4,5,6)	III
Standard	Pacientelor cu boală trofoblastică gestațională trebuie să li se recomande o metodă contraceptivă eficientă pe durata monitorizării nivelelor de β hCG.	B
Argumentare	Nivele crescute de β hCG asociate unei sarcini ulterioare nu pot fi diferențiate de creșteri ale β hCG datorate persistenței sau recidivei bolii trofoblastice gestaționale. ^(1,2,7)	III
Recomandare	Se recomandă medicului să prescrie pacientelor cu boală trofoblastică gestațională contracepție orală.	C
Argumentare	Utilizarea contraceptivelor orale (COC) care conțin doze mici de estrogeni (< 50 μ g) sau exclusiv progestativ nu se asociază cu creșterea riscului de tumori postmolare. ^(1,2,8,9,10,11) Contraceptivele orale combinate produc supresia LH / FSH, care poate interfera cu determinarea serică a β hCG, la titruri serice mici. ⁽¹²⁾	IV
Recomandare	Contracepția cu dispozitive intrauterine este contraindicată până la normalizarea pattern-ului menstrual și a nivelurilor de β hCG.	C
Argumentare	Pentru a evita perforația uterină. ⁽¹³⁾	IV
Standard	Pacientele cu boală trofoblastică gestațională pot obține o nouă sarcină, după 6 – 12 luni de la negativarea nivelelor de β hCG.	C
Argumentare	Nivele crescute de β hCG asociate unei sarcini ulterioare nu pot fi diferențiate de creșteri ale β hCG datorate persistenței sau recidivei bolii trofoblastice gestaționale. ^(1,2,7) La pacientele cu BTG la care scăderea titrurilor de β hCG s-a făcut logaritmic (foarte rapid), sarcina poate fi obținută după 6 luni de titruri negative. La pacientele cu BTG la care scăderea titrurilor de β hCG s-a făcut lent, sarcina	IV

trebuie amânată o perioadă mai lungă.

Standard	Pacientele care prezintă persistența sau creșterea titrurilor de β hCG în timpul urmăririi post-evacuare sarcină molară se consideră a prezenta tumoră trofoblastică gestațională, conform criteriilor FIGO (vezi Anexa 3). Aceste paciente trebuie tratate conform cu tratamentul TTG.	B
Argumentare	La pacientele care îndeplinesc unul dintre criteriile de mai sus, incidența tumorilor trofoblastice persistente variază între 9 – 10 %. ^(12,13,14)	III

7.2 Urmărire și monitorizare NTG cu risc scăzut

Standard	Urmărirea ÎN TIMPUL TRATAMENTULUI se face prin dozarea β hCG la fiecare 2 săptămâni, înaintea fiecărei cure de chimioterapie.	B
Argumentare	Pentru a constata evoluția bolii, respectiv eficiența tratamentului administrat. ^(1,14)	III

Standard	După tratamentul NTG cu risc scăzut (scor prognostic < 7), în cazul normalizării titrurilor de β hCG , pacientele vor fi monitorizate prin dozări săptămânale ale β hCG, până când valorile β hCG vor fi normale 3 săptămâni consecutiv, ulterior dozări lunare până când valorile β hCG vor fi normale 6 luni consecutiv, după care o dată la 2 luni, pentru încă 6 luni.	C
Argumentare	Pentru a constata evoluția bolii, respectiv eficiența tratamentului administrat. ^(1,14)	IV

Standard	Pacientele cu tumoră trofoblastică gestațională trebuie să amâne o nouă sarcină 12 luni de la negativarea nivelelor de HCG. Contracepția este de preferat a se face cu contraceptive orale combinate.	C
Argumentare	Niveluri crescute de β hCG asociate unei sarcini ulterioare nu pot fi diferențiate de creșteri ale HCG datorate persistenței sau recidivei bolii trofoblastice gestaționale. Contraceptivele orale combinate produc supresia LH / FSH, care poate interfera cu determinarea serică a HCG, la titruri serice mici. ^(1,12,14)	IV

Standard	În cazul prezenței criteriilor de răspuns nesatisfăcător la tratament (vezi Anexa 8) la pacientele cu NTG cu risc scăzut (scor prognostic < 7), medicul trebuie să le încadreze în grupa NTG cu risc înalt (scor prognostic ≥ 7).	C
Argumentare	Acestea vor necesita tratament și monitorizarea corespunzătoare grupei de risc înalt. ⁽¹²⁾	IV

7.3 Urmărire și monitorizare NTG cu risc înalt

Standard	Încadrarea unor paciente, anterior neîncadrate, în grupa NTG cu risc înalt (scor prognostic ≥ 7), trebuie însoțită de o reevaluare pentru prezența metastazelor.	C
Argumentare	Pentru reevaluarea oportunității histerectomiei cu salpingectomie și îndrumarea ulterioară către polichimioterapie efectuată în colaborare cu medicul oncolog. ^(1,12)	IV
Standard	Urmărirea ÎN TIMPUL TRATAMENTULUI se face prin dozarea β hCG la fiecare 2 săptămâni, înaintea fiecărei cure de chimioterapie.	B

Argumentare	Pentru a constata evoluția bolii, respectiv eficiența tratamentului administrat. ^(1,14)	III
Standard	După terminarea tratamentului NTG cu risc înalt (scor prognostic ≥ 7), în cazul normalizării titrurilor de β hCG , pacientele vor fi monitorizate prin dozări săptămânale ale HCG, până când valorile β hCG vor fi normale 3 săptămâni consecutiv, ulterior dozări lunare până când valorile β hCG vor fi normale 6 luni consecutiv, după care o dată la 2 luni, pentru încă 6 luni	B
Argumentare	Pentru a constata evoluția bolii, respectiv eficiența tratamentului administrat. ^(1,12,14)	III
Recomandare	La pacientele cu NTG cu risc înalt (scor prognostic ≥ 7), în cazul răspunsului nesatisfăcător la tratament , se recomandă medicului să ia în considerare: – schimbarea regimului de polichimioterapie, în colaborare cu medicul oncolog – rezecția metastazelor, dacă este posibil.	B
Argumentare	Reevaluarea cazului rezistent la tratamentul medicamentos inițiat permite stabilirea unei conduite terapeutice mai eficiente cu posibilitatea asocierii unui tratament chirurgical în cazurile selecționate. ^(1,7,8)	III
7.4 Urmărire și monitorizare tumori trofoblastice intermediare		
Standard	Urmărirea pacientelor cu TTI (TTSP și TTE) ÎN TIMPUL TRATAMENTULUI și DUPĂ TERMINAREA TRATAMENTULUI se face similar cu a celorlalte paciente cu TTG.	B
Opțiune	În cazul în care β hCG nu constituie un marker adecvat pentru urmărirea pacientei cu TTI, se poate lua în considerare monitorizarea imagistică.	B
Argumentare	TTI se caracterizează printr-o secreție redusă a β HCG. ^(15,16,17,18,19) Recomandarea NCCN ⁽¹²⁾ este de a se efectua PET CT la terminarea chimioterapiei și ulterior la fiecare 6-12 luni, timp de 2-3 ani.	III

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală în care se efectuează tratamentul pacientelor cu boală trofoblastică gestațională, să își redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E
Standard	Pentru tratamentul bolii trofoblastice gestaționale este necesară colaborarea dintre medicul ginecolog și medicul oncolog (chimioterapeut, radioterapeut), respectiv medicul anatomopatolog.	E
Standard	Medicul trebuie să îndrume pacientele diagnosticate cu boală trofoblastică gestațională către consiliere psihologică.	E
Recomandare	Se recomandă ca medicul ginecolog / chirurg generalist să dețină supraspecializare în oncologie pentru a trata chirurgical complet pacientele diagnosticate cu tumoră trofoblastică gestațională.	E
Standard	Spitalele în care se realizează evacuarea unei sarcini molare și tratamentul pacientelor diagnosticate cu boală trofoblastică gestațională trebuie să aibă un	E

	laborator anatomo-patologic funcțional. Laboratorul de anatomie patologică trebuie să asigure: – examenul extemporaneu – examinarea la parafină a piesei tumorale și a ganglionilor – Imunohistochimie.	
Standard	În cazul în care în spitalul în care s-a practicat evacuarea unei sarcini molare nu există laborator de anatomie patologică, medicul trebuie să trimită piesele chirurgicale către un laborator anatomopatologic, să obțină rezultatul și să informeze pacienta asupra acestuia.	E
Standard	În cazul în care în spitalul în care s-a practicat evacuarea unei sarcini molare nu există posibilitatea chimioterapiei postoperatorii, medicul trebuie să îndrume pacienta către o unitate specializată.	E

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Fox H, Sebire NJ. Pathology of the placenta, 3rd ed, Elsevier, Philadelphia 2007
2. Hassadia A, Gillespie A, Tidy J, et al. Placental site trophoblastic tumour: clinical features and management. *Gynecol Oncol* 2005; 99:603.
3. Sano R, Moriya T, Suzuki S, Saito W, Shimoya K, Shiota M. Primary non-gestational uterine choriocarcinoma mimicking leiomyoma. *Pathol Int*. 2019 Feb 18. doi: 10.1111/pin.12763. [Epub ahead of print]
4. De Nola R, Schönauer LM, Fiore MG, Loverro M, Carriero C, Di Naro E. Management of placental site trophoblastic tumor: Two case reports.. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(48):e13439. doi: 10.1097/MD.00000000000013439
5. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecol Oncol*. 2017 Jan;144(1):208-214. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.10.024
6. Zhao S, Sebire NJ, Kaur B, Seckl MJ, Fisher RA. Molecular genotyping of placental site and epithelioid trophoblastic tumours; female predominance. *Gynecol Oncol*. 2016 Sep;142(3):501-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.05.033.
7. Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foscett M, Newlands ES. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles *Lancet*. 2000 Jul 1;356(9223):36-9.
8. Osborne R, Dodge J. Gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012; 39:195.
9. Zhao J, Lv WG, Feng FZ, et al. Placental site trophoblastic tumor: A review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment. *Gynecol Oncol* 2016; 142:102.
10. Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1998 Nov;22(11):1393-403. PubMed PMID: 9808132.
11. Allison KH, Love JE, Garcia RL. Epithelioid trophoblastic tumor: review of a rare neoplasm of the chorionic-type intermediate trophoblast. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1875.
12. Zhang X, Lü W, Lü B. Epithelioid trophoblastic tumor: an outcome-based literature review of 78 reported cases. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23:1334.
13. Berkowitz RS, Goldstein DP. Pathogenesis of gestational trophoblastic neoplasms. *Pathobiol Annu* 1981; 11:391.
14. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol* 2009; 112:654.
15. Parazzini F, La Vecchia C, Mangili G, et al. Dietary factors and risks of trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:93.
16. Bracken MB. Incidence and aetiology of hydatiform mole: an epidemiologic review. *Br J Obstet Gynecol* 1987;94:1123.
17. Parazzini F, Mangili G, La Vecchia C, et al. Risk factors for gestational trophoblastic disease: a separate analysis of complete and partial hydatidiform moles. *Obstet Gynecol* 1991;78:1039.
18. Palmer JR, Driscoll SG, Rosenberg L, et al. Oral contraceptive use and risk of gestational trophoblastic tumors. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:635.
19. Centrul de Calcul, Statistică Sanitară și Documentare Medicală: Registrul Național de Cancer, MSP, București.2004.
20. Jeffers MD, O'Dwyer P, Curran B, et al. Partial hydatidiform mole: a common, but underdiagnosed condition. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:315.

Evaluare și diagnostic

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Early Pregnancy Loss. Green-top Guideline No.25. 2nd ed. London. RCOG; 2006 [www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/management-early-pregnancy-loss-green-top-25].
2. Gestational Trophoblastic Disease: New Zealand Gynaecologic Cancer Group guidelines <https://www.health.govt.nz/publication/gestational-trophoblastic-disease-new-zealand-gynaecologic-cancer-group-guidelines>.
3. Jeffers MD, O'Dwyer P, Curran B, et al. Partial hydatidiform mole: a common, but underdiagnosed condition. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:315.
4. Romero R, Horgan JG, Kohorn EI, et al. New criteria for the diagnosis of gestational trophoblastic

disease. *Obstet Gynecol* 1985;66:553.

5. Winder AD, Mora AS, Berry E, Lurain JR. The "hook effect" causing a negative pregnancy test in a patient with an advanced molar pregnancy. *Gynecol Oncol Rep*. 2017 Jun 7;21:34-36. doi: 10.1016/j.gore.2017.06.008.
6. Lobo Antunes I, Curado J, Quintas A, Pereira A. Negative β hCG and molar pregnancy: the hook effect. *Acta Med Port*. 2017 Sep 29;30(9):656-658. doi: 10.20344/amp.8603.
7. Johnson S, Eapen S, Smith P, Warren G, Zinaman M. Significance of pregnancy test false negative results due to elevated levels of β -core fragment hCG. *J Immunoassay Immunochem*. 2017;38(4):449-455. doi: 10.1080/15321819.2017.1329152
8. Benson CB, Genest DR, Bernstein MR, et al. Sonographic appearance of first trimester for complete hydatidiform moles. *J Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:188.
9. Soto-Wright V, Bernstein MR, Goldstein BP, Berkowitz R. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;86:775.
10. Berkowitz RS, Goldstein BP. Presentation and management of molar pregnancy. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, eds. *Gestational trophoblastic disease*. London: Chapman and Hall, 1997:127.
11. Montz FJ, Schlaerth JB, Morrow CP. The natural history of theca lutein cysts. *Obstet Gynecol* 1988;72:247.
12. Santos-Ramos R, Forney JP, Schwartz BE. Sonographic findings and clinical correlations in molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980;56:186.
13. Malinowski AK, Sen J, Sermer M. Hyperreactio Luteinalis: Maternal and Fetal Effects. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015 Aug;37(8):715-723. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30176-6.
14. Berkowitz RS, Goldstein BP, Bernstein MR. Evolving concepts of molar pregnancy. *J Reprod Med* 1991;36:40.
15. Kohorn EI. Hydatiform mole and gestational trophoblastic disease in southern Connecticut. *Obstet Gynecol* 1982;59:78.
16. Czernobilsky B, Barash A, Lancet M. Partial mole: a clinicopathologic study of 25 cases *Obstet Gynecol* 1982;59:75.
17. Curry SL, Hammond CB, Tyrey L, et al. Hydatidiform mole: diagnosis, management and long-term follow up of 347 patients. *Obstet Gynecol* 1975;45:1.
18. Berkowitz RS, Goldstein BP. Pathogenesis of gestational trophoblastic neoplasms. *Pathobiol Ann* 1981;11:391.
19. Twiggs LB, Morrow CP, Schlaerth JB. Acute pulmonary complications of molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:189.
20. Benedet JL, Pecorelli S, Ngan HYS, Hacker N. Trophoblastic Disease. In: *Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynecological Cancers*. A Collaboration between FIGO and IGCS. 3rd Edition. 2006;122-145.
21. Lurain JR, Brewer JI, Torok EE, Halpern B. Natural history of hydatidiform mole after primary evacuation. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:591-5.
22. Newlands ES. Presentation and management of persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumours. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, editors. *Gestational trophoblastic disease*. London: Chapman and Hall; 1997. p. 143-56.
23. Mutch DG, Soper JT, Baker ME, Brandy LC, Cox EB, Clarke-Pearson DL, et al. Role of computed axial tomography of the chest in staging patients with non-metastatic gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1986;68:348-52.

Conduita

1. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *N Engl J Med* 1996;335:1740.
2. Hancock BW, Tidy JA. Current management of molar pregnancy. *J Reprod Med* 2002;47:347-354.
3. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol* 2009; 112:654.
4. Newlands ES. Presentation and management of persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumours. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, editors. *Gestational trophoblastic disease*. London: Chapman and Hall; 1997. p. 143-56.
5. Attwood HD, Park WW. Embolism to the lungs by trophoblast. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1961;68:611-17.
6. Gestational Trophoblastic Disease: New Zealand Gynaecologic Cancer Group guidelines <https://www.health.govt.nz/publication/gestational-trophoblastic-disease-new-zealand-gynaecologic-cancer-group-guidelines>.

7. Benedet JL, Pecorelli S, Ngan HYS, Hacker N. Trophoblastic Disease. In: Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynecological Cancers. A Collaboration between FIGO and IGCS. 3rd Edition. 2006;122-145.
8. Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational trophoblastic diseases. In: Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 4th Edition. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2005:1055.
9. Tsuji K, Yagi S, Nakano RI. Increased risk of malignant transformation of hydatiform moles in older gravidas: a cytogenetic study. *Obstet Gynecol* 1981;58:351.
10. Wang Q, Fu J, Hu L, et al. Prophylactic chemotherapy for hydatiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Sep 11;9:CD007289.
11. Berkowitz RS, Goldstein BP. Presentation and management of molar pregnancy. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, eds. *Gestational trophoblastic disease*. London: Chapman and Hall, 1997:127
12. Berkowitz RS, Goldstein DP. Management of molar pregnancy and gestational trophoblastic tumours. In: Knapp RC, Berkowitz RS, eds. *Gynecologic Oncology*. New York, McGraw-Hill, 1993:328.
13. Kim DS, Moon H, Kim KT, Moon YJ, Hwang YY. Effects of prophylactic chemotherapy for persistent trophoblastic disease in patient with complete hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1986;67:690-4.
14. Berkowitz RS, Goldstein DP, Dubeshter B, Bernstein MR. Management of complete molar pregnancy. *J Reprod Med* 1987;32:634-9.
15. Deng L, Yan X, Zhang J, Wu T. Combination chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD005196. doi: 10.1002/14651858.CD005196.pub3. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD005196. PubMed PMID: 19370618.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Gestational Trophoblastic Neoplasia Version 1.2019-November 6, 2018
17. Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1998 Nov;22(11):1393-403. PubMed PMID: 9808132.
18. Lanjewar S, Gupta R. Epithelioid trophoblastic tumor. PathologyOutlines.com website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/placentaETT.html>. Accessed March 13th, 2019.
19. Zhao J, Lv WG, Feng FZ, et al. Placental site trophoblastic tumor: A review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment. *Gynecol Oncol* 2016; 142:102.
20. De Nola R, Schönauer LM, Fiore MG, Loverro M, Carriero C, Di Naro E. Management of placental site trophoblastic tumor: Two case reports.. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(48):e13439. doi: 10.1097/MD.00000000000013439.
21. Zhao S, Sebire NJ, Kaur B, Seckl MJ, Fisher RA. Molecular genotyping of placental site and epithelioid trophoblastic tumours; female predominance. *Gynecol Oncol*. 2016 Sep;142(3):501-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.05.033.
22. Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, Osann K, Scully RE. Placental site trophoblastic tumor: A study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol*. 2006 Mar;100(3):511-20. Epub 2005 Oct 21. PubMed PMID: 16246400.
23. Hassadia A, Gillespie A, Tidy J, et al. Placental site trophoblastic tumour: clinical features and management. *Gynecol Oncol* 2005; 99:603.

Urmărire și monitorizare

1. RCOG Green-top Guideline No. 38. The Management of Gestational Trophoblastic Disease 2010.
2. Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational trophoblastic diseases. In: Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 4th Edition. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2005:1055.
3. Esfandiari N, Goldberg JM. Heterophile antibody blocking agent to confirm false positive serum human chorionic gonadotropin assay. *Obstet Gynecol* 2003;101:1144 – 6.
4. Butler SA, Cole LA. The use of heterophilic antibody blocking agent (HBT) in reducing false positive hCG results. *Clin Chem* 2001;47: 1332 – 3.
5. Cole LA, Khanlian SA. Easy fix for clinical laboratories for the false-positive defect with the Abbott AxSym total β -hCG test. *Clin Biochem*. 2004 May;37(5):344-9.
6. González Aguilera B, Syrios P, Gadisseur R, Luyckx F, Cavalier E, Beckers A, Valdes-Socin H. Persistent low levels of serum hCG due to heterophilic mouse antibodies: an unrecognized pitfall in the diagnosis of trophoblastic disease. - *Gynecol Endocrinol*. 2016 Jun;32(6):439-41. doi: 10.3109/09513590.2015.1132303.
7. Feltmate CM, Bartofi J, Fulop V, et al. Human chorionic gonadotropin follow-up in patients with molar pregnancy: a time for re-evaluation. *Obstet Gynecol* 2003;101:732.

8. Berkowitz RS, Goldstein DP, Marean AR, Bernstein MR. Oral contraceptives and postmolar trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1981;58:474.
9. Curry SL, Schlaerth JB, Kohorn EI, et al. Hormonal contraception and trophoblastic sequelae after hydatidiform mole (A Gynecologic Oncology Group Study). *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:805.
10. Deicas RE, Miller DS, Rademaker AW, Lurain JR. The role of contraception in the development of postmolar gestational trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol* 1991;78:221.
11. Dantas PRS, Maestá I, Filho JR, Junior JA, Elias KM, Howoritz N, Braga A, Berkowitz RS. Does hormonal contraception during molar pregnancy follow-up influence the risk and clinical aggressiveness of gestational trophoblastic neoplasia after controlling for risk factors? *Gynecol Oncol*. 2017 Nov;147(2):364-370. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.09.007.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Gestational Trophoblastic Neoplasia Version 1.2019-November 6, 2018.
13. Gestational Trophoblastic Disease: New Zealand Gynaecologic Cancer Group guidelines <https://www.health.govt.nz/publication/gestational-trophoblastic-disease-new-zealand-gynaecologic-cancer-group-guidelines>.
14. Benedet JL, Pecorelli S, Ngan HYS, Hacker N. Trophoblastic Disease. In: Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynecological Cancers. A Collaboration between FIGO and IGCS. 3rd Edition. 2006;122-145.
15. Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1998 Nov;22(11):1393-403. PubMed PMID: 9808132.
16. Allison KH, Love JE, Garcia RL. Epithelioid trophoblastic tumor: review of a rare neoplasm of the chorionic-type intermediate trophoblast. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1875.
17. Zhang X, Lü W, Lü B. Epithelioid trophoblastic tumor: an outcome-based literature review of 78 reported cases. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23:1334.
18. Berkowitz RS, Goldstein DP. Pathogenesis of gestational trophoblastic neoplasms. *Pathobiol Annu* 1981; 11:391.
19. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol* 2009; 112:654.

Anexe

1. Benedet JL, Pecorelli S, Ngan HYS, Hacker N. Trophoblastic Disease. In: Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynecological Cancers. A Collaboration between FIGO and IGCS. 3rd Edition. 2006;122-145.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Gestational Trophoblastic Neoplasia Version 1.2019-November 6, 2018.
3. RCOG Green-top Guideline No. 38. The Management of Gestational Trophoblastic Disease 2010.
4. Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, Osann K, Scully RE. Placental site trophoblastic tumor: A study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol*. 2006 Mar;100(3):511-20. Epub 2005 Oct 21. PubMed PMID: 16246400.

10 ANEXE

Anexa 1. Lista participanților la Reuniunea de Consens de la București, 29 – 30 Martie 2019

Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor.

Anexa 3. Criteriile FIGO pentru stabilirea prezenței TTG în timpul urmăririi postevacuare sarcină molară

Anexa 4. Stadializarea FIGO a tumorilor trofoblastice gestaționale

Anexa 5. Scorul prognostic combinat FIGO/OMS

Anexa 6. Scheme de chimioterapie indicate în BTG și TTG

Anexa 7. Factori de prognostic defavorabil în cazul tumorilor trofoblastice gestaționale intermediare, TTSP și TTE

Anexa 8. Criteriile NCCN de apreciere a răspunsului NEFAVORABIL la tratament în cazul TTG

Anexa 1. Lista participanților la Reuniunea de Consens de la București, 29 – 30 Martie 2019

Prof. Dr. Radu Vlădăreanu, București
Prof. Dr. Daniel Mureșan, Cluj-Napoca
Prof. Dr. Nicolae Suci, București
Prof. Dr. Gabriel Băncănu, București
Prof. Dr. Elvira Bratilă, București
Prof. Dr. Ștefan Buțureanu, Iași
Prof. Dr. Crîngu Ionescu, București
Prof. Dr. Claudiu Mărginean, Târgu Mureș
Prof. Dr. Claudia Mehedințu, București
Prof. Dr. Dan Mihu, Cluj-Napoca
Prof. Dr. Marius Moga, Brașov
Prof. Dr. Mircea Onofriescu, Iași
Prof. Dr. Gheorghe Peltecu, București
Prof. Dr. Lucian Pușcașiu, Târgu-Mureș
Prof. Dr. Liana Pleș, București
Prof. Dr. Manuela Russu, București
Prof. Dr. Demetra Socolov, Iași

Prof. Dr. Răzvan Socolov, Iași
Prof. Dr. Florin Stamatian, Cluj-Napoca
Prof. Dr. Anca Stănescu, București
Prof. Dr. Vlad Tica, Constanța
Conf. Dr. Costin Berceanu, Craiova
Conf. Dr. Elena Bernad, Timișoara
Conf. Dr. Iuliana Ceașu, București
Conf. Dr. Radu Chicea, Sibiu
Conf. Dr. Alexandru Filipescu, București
Conf. Dr. Gheorghe Furău, Arad
Conf. Dr. Dominic Iliescu, Craiova
Conf. Dr. Laurentiu Pirtea, Timișoara
Conf. Dr. Ștefania Tudorache, Craiova
ȘL Dr. Șerban Nastasia, București
Dr. Marius Calomfirescu, București
Asist. Univ. Dr. Mihaela Boț, București
Dr. Alina Marin, București

Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța Standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiune	Opțiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenții sunt posibile și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii științifice gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puțin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existența unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obținute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experți sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obținute din meta-analiza unor studii randomizate și controlate
Nivel Ib	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput
Nivel IIa	Dovezi obținute din cel puțin un un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine concepute
Nivel IIb	Dovezi obținute din cel puțin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare
Nivel III	Dovezi obținute de la studii descriptive, bine concepute
Nivel IV	Dovezi obținute de la comitete de experți sau experiență clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu

Anexa 3. Criteriile FIGO pentru stabilirea prezenței TTG în timpul urmăririi postevacuare sarcină molară
(1,2)

Patru sau mai multe măsurători ale β hCG, care staționează în platou după evacuarea unei sarcini molare, determinate într-o perioadă de cel puțin 3 săptămâni
Creșterea nivelurilor de β hCG de 10 % sau mai mult, determinată prin 3 sau mai multe măsurători, într-o perioadă de cel puțin 2 săptămâni
Persistența unor nivele măsurabile de β hCG la 6 luni după evacuarea unei sarcini molare
Prezența de metastaze
Diagnosticul histopatologic de coriocarcinom

Anexa 4. Stadializarea FIGO a tumorilor trofoblastice gestaționale (1,2,3)

Stadiul I	Tumora trofoblastică gestațională strict limitată la corpul uterin
Stadiul II	Tumora trofoblastică gestațională invadând anexa și/sau vaginul, dar invazia limitată la structurile genitale
Stadiul III	Tumora trofoblastică gestațională metastazată în plămâni, cu sau fără afectarea organelor genitale
Stadiul IV	Orice altă localizare metastatică

Conform recomandărilor FIGO, mola hidatiformă trebuie înregistrată, dar nu se va clasifica drept stadiul 0. Pentru a stadializa o pacientă și a o încadra într-o grupă de risc, se notează cu cifre romane stadiul, alături de care se notează separat (despărțit printr-o bară sau două puncte), prin cifre arabe, scorul prognostic; de exemplu: stadiul II:4, stadiul IV:9.

Anexa 5. Scorul prognostic combinat FIGO/OMS (1,2,3)

Pacientele cu scor 6 sau mai mic sunt încadrate în categoria de risc scăzut, tratabil prin monochimioterapie; Pacientele cu scor 7 sau mai mare sunt încadrate în categoria de risc înalt, care necesită polichimioterapie (chimioterapie combinată).

Scorul de risc FIGO/OMS	0	1	2	4
Vârsta	< 40 ani	≥ 40 ani	-	-
Sarcina precedentă	Sarcină molară	Avort	Sarcină la termen	-
Intervalul în luni de la sarcina inițială (index)	< 4	4 – 6	7 – 13	> 13
Nivelul β HCG înainte de tratament (UI/)	< 1.000	1.000 – 10.000	10.000 – 100.000	> 100.000
Dimensiunea celei mai mari tumori (inclusiv uterul)	-	3 – 4 cm	≥ 5 cm	-
Localizarea metastazelor (inclusiv uterul)	Plămân	Splină Rinichi	Tractul gastrointestinal	Creier Ficat
Numărul metastazelor identificate	-	1 – 4	5 – 8	> 8
Eșecul chimioterapiei anterioare	-	-	Monochimioterapie	Polichimioterapie

Anexa 6. Scheme de chimioterapie indicate în BTG și TTG:

Anexa 6.1 Scheme de monochimioterapie indicate în BTG și TTG ^(1,2,3)

Medicamentele și dozele, administrate în vederea monochimioterapiei, sunt următoarele:

• Metotrexat 0,4 mg/kg IM, timp de 5 zile, repetat la 2 săptămâni. Acesta este protocolul standard la Yale University și Brewer Trophoblast Center Chicago

- Metotrexat 50 mg/m², săptămânal
- Doză-pulse unică de Metotrexat, 250 mg, administrat IV, într-o perfuzie cu durată de 12 ore
- Actinomicină-D 1,25 mg/m², administrat la două săptămâni
- Actinomicină-D 12 µg/kg IV zilnic, timp de 5 zile, administrare repetată după două săptămâni.

Administrarea va continua măcar un ciclu (cel mai adesea 2-3 cicluri), după negativarea nivelelor serice ale β HCG.

Anexa 6.2 Scheme de polichimioterapie indicate în BTG și TTG ^(1,2,3)

Substanța	Doza	Calea de administrare	Momentul administrării
Tratamentul sistemic de intenție primară în TTG			
EMA/CO: E – etoposid; M – metotrexat; A – actinomicină; C – ciclofosfamidă; O – oncovin (vincristină) (Se repeta la fiecare 2 săptămâni până HCG se normalizează, apoi se continuă încă 3 cicluri)			
Etoposide	100 mg/m ²	IV	Zilele 1,2
Metotrexat	300 mg/m ²	IV în 12 ore	Ziua 1
Dactinomycin	0,5 mg	IV bolus	Zilele 1,2
Acid folinic	15 mg la fiecare 12 ore, în total 4 doze	PO / IM	La 24 ore după administrarea metotrexatului
Ciclofosfamidă	600 mg/m ²	IV în 30 min	Ziua 8
Vincristina (Oncovin)	0,8 mg/m ² (max 2mg)	IV bolus	Ziua 8
EMA/EP: E – etoposid; M – metotrexat; A – dactinomycină; E – etoposid; C – cisplatină			
Etoposide	100 mg/m ²	IV	Zilele 1,2
Metotrexat	300 mg/m ²	IV 100 mg/m ² în bolus, urmat de 200 mg/m ² IV în 12 ore	Ziua 1
Dactinomycin	0,5 mg	IV bolus	Zilele 1,2
Acid folinic	15 mg la fiecare 12 ore, în total 4 doze	PO / IM	La 24 ore după administrarea metotrexatului
Etoposide	100 mg/m ²	IV	Ziua 8
Cisplatin	75 mg/m ²	IV	Ziua 8
Filgrastim	300 mcg	SC	Zilele 9 – 14 ale fiecărui ciclu de tratament
EP/EMA: E – etoposid; C – cisplatină; E – etoposid; M – metotrexat; A – dactinomycină			

Etoposide	150 mg/m ²	IV	Ziua 1
Cisplatin	75 mg/m ²	IV	Ziua 1
Etoposide	100 mg/m ²	IV	Ziua 8
Metotrexat	300 mg/m ²	IV în 12 ore	Ziua 8
Acid folinic	15 mg la fiecare 12 ore, în total 4 doze	PO / IM	La 24 ore după administrarea metotrexatului
Dactinomycin	0,5 mg	IV	Ziua 8
Filgrastim	300 mcg	SC	Zilele 3 – 6 și 10 – 13 ale fiecărui ciclu de tratament
Terapia sistemică în TTG pentru cazurile cu rezistență la Metotrexat			
TP/TE: T – Paclitaxel; P – cisplatina; T – paclitaxel; E – etoposide			
Paclitaxel	135 mg/m ²	IV	Ziua 1
Cisplatin	75 mg/m ²	IV	Ziua 1
alternativ la fiecare 2 săptămâni cu:			
Paclitaxel	135 mg/m ²	IV	Ziua 15
Etoposide	150 mg/m ²	IV	Ziua 15
Pegfilgrastim	6 mg	SC	Zilele 2 și 16 ale fiecărui ciclu de tratament
BEP: B – bleomicina; E – etoposide; P – cisplatin (se repetă la fiecare 3 săptămâni)			
Bleomicina N.B. Doza pe viața = 270 UI	30 UI	IV	Zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de tratament
Etoposide	100 mg/m ²	IV	Zilele 1 – 4
Cisplatin	20 mg/m ²	IV	Zilele 1 – 4
Filgrastim sau Pegfilgrastim	300 mcg 6 mg	SC	Zilele 6 – 14 Ziua 8
VIP: V – etoposide; I – ifosfamida; P – cisplatin (se repetă la fiecare 3 săptămâni)			
Etoposide	75 mg/m ²	IV	Zilele 1 – 4
Ifosfamida	1,2 g/m ²	IV	Zilele 1 – 4
Mesna	120 mg/m ²	IV bolus	Ziua 1, înainte de ifosfamida
Mesna	1,2 mg/m ²	IV perfuzie în 12 ore	Zilele 1 – 4, după doza de ifosfamida
Cisplatin	20 mg/m ²	IV	Zilele 1 – 4
Filgrastim sau Pegfilgrastim	300 mcg 6 mg	SC	Zilele 6 – 14 Ziua 5
TIP: T – paclitaxel; I – ifosfamida; P – cisplatin (se repetă la fiecare 3 săptămâni)			

Paclitaxel	250 mg/m ²	IV	Ziua 1
Ifosfamida	1,5 g/m ²	IV	Zilele 2 – 5
Mesna	300 mg/m ²	IV bolus	Înainte de ifosfamida, apoi la 4 și la 8 ore de la debutul perfuziei fiecărei doze de ifosfamida, zilele 2 – 5
Cisplatin	25 mg/m ²	IV	Zilele 2 – 5
ICE: I – ifosfamida; C – carboplatin; E – etoposide (se repetă la fiecare 3 săptămâni)			
Ifosfamida	1,2 g/m ²	IV	Zilele 1 – 3
Mesna	120 mg/m ²	IV bolus	Ziua 1, înainte de ifosfamida
Mesna	1,2 mg/m ²	IV perfuzie în 12 ore	Zilele 1 – 3, după doza de ifosfamida
Carboplatin	AUC 4	IV	Ziua 1
Etoposide	75 mg/m ²	IV	Zilele 1 – 3
Filgrastim sau Pegfilgrastim	300 mcg 6 mg	SC	Zilele 6 – 14 Ziua 4
Alte tipuri de tratament sistemic, utile în tratamentul TTG cu rezistență la Metotrexat			
Inhibitori PD-1/PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab)			
5-fluorouracil/capecitabina			
Gemcitabina ± carboplatin			
Polichimioterapie în doze mari cu transplant de celule stem periferice			

Anexa 7. Factori de prognostic nefavorabil în cazul tumorilor trofoblastice gestaționale intermediare, TTSP și TTE ⁽⁴⁾

–	Rată mitotică înaltă (mai mult de 5 mitoze / 10 câmpuri microscopice de rezoluție înaltă)
–	Invazie miometrială profundă
–	Necroză extensivă
–	Invazia spațiului limfovacular (LVSI)
–	Intervalul de la gestația precedentă > 2 ani

Anexa 8. Criteriile NCCN ⁽²⁾ de apreciere a răspunsului NEFAVORABIL la tratament în cazul TTG

Răspuns bun la terapia inițială, urmat de:	Persistența unui nivel seric al HCG în platou (definit ca scăderea HCG seric cu < 10% în timpul a două cicluri de tratament, în timp de 4 săptămâni)
	Creșterea rapidă a HCG seric (> 10%)
Răspuns nefavorabil la terapia inițială:	Persistența unui nivel seric al HCG persistent în platou (definit ca scăderea HCG seric cu < 10% în primele trei cicluri de tratament, în timp de 6 săptămâni)
	Creșterea HCG seric (> 10%) în primele două cicluri de tratament, în timp de 4 săptămâni