



National Comprehensive  
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)  
(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

# 妊娠性絨毛性腫瘍

2019年2版 — 2019年5月6日

NCCN.org

監訳：日本婦人科腫瘍学会  
作成：医療イノベーション推進センター



\*Nadeem R. Abu-Rustum, MD Ω/Chair  
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Catheryn M. Yashar, MD §/Vice Chair  
UC San Diego Moores Cancer Center

Sarah Bean, MD ≠  
Duke Cancer Institute

Kristin Bradley, MD §  
University of Wisconsin  
Carbone Cancer Center

Susana M. Campos, MD, MPH, MS †  
Dana-Farber/Brigham and Women's  
Cancer Center

Hye Sook Chon, MD Ω  
Moffitt Cancer Center

Christina Chu, MD Ω  
Fox Chase Cancer Center

David Cohn, MD Ω  
The Ohio State University Comprehensive  
Cancer Center - James Cancer Hospital and  
Solove Research Institute

Marta Ann Crispens, MD Ω  
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Shari Damast, MD §  
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Oliver Dorigo, MD, PhD Ω  
Stanford Cancer Institute

Patricia J. Eifel, MD §  
The University of Texas  
MD Anderson Cancer Center

Christine M. Fisher, MD, MPH §  
University of Colorado Cancer Center

Peter Frederick, MD Ω  
Roswell Park Cancer Institute

David K. Gaffney, MD, PhD §  
Huntsman Cancer Institute  
at the University of Utah

Ernest Han, MD, PhD Ω  
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Warner K. Huh, MD Ω  
University of Alabama at Birmingham  
Comprehensive Cancer Center

\*John R. Lurain, III, MD Ω  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer  
Center of Northwestern University

Andrea Mariani, MD Ω  
Mayo Clinic Cancer Center

\*David Mutch, MD Ω  
Siteman Cancer Center at Barnes-  
Jewish Hospital and Washington  
University School of Medicine

Christa Nagel, MD Ω  
Case Comprehensive Cancer Center/  
University Hospitals Seidman Cancer  
Center and Cleveland Clinic Taussig Cancer  
Institute

Larissa Nekhlyudov, MD, MPH  
Dana-Farber/Brigham and Women's  
Cancer Center

Amanda Nickles Fader, MD Ω  
The Sidney Kimmel Comprehensive  
Cancer Center at Johns Hopkins

Steven W. Remmenga, MD Ω  
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

\*R. Kevin Reynolds, MD Ω  
University of Michigan Rogel Cancer Center

Rachel Sisodia Ω  
Massachusetts General Hospital

Todd Tillmanns, MD Ω  
St. Jude Children's Research Hospital/  
The University of Tennessee  
Health Science Center

Stefanie Ueda, MD Ω  
UCSF Helen Diller Family  
Comprehensive Cancer Center

Emily Wyse ¥  
Patient Advocate

**NCCN**

Nicole McMillian, MS  
Jillian Scavone, PhD

Ω	婦人科腫瘍学
†	腫瘍内科学
§	放射線療法/放射線腫瘍学
≠	病理学
¥	患者擁護団体
*	考察セクション執筆委員会



**妊娠性絨毛性腫瘍小委員会**

**David Mutch, MD Ω/Lead**  
**Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital**  
**and Washington University School of Medicine**

**John R. Lurain, III, MD Ω**  
**Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University**

**R. Kevin Reynolds, MD Ω**  
**University of Michigan Rogel Cancer Center**



[NCCN 妊娠性絨毛性腫瘍委員会メンバー](#)

[NCCN GTN 小委員会メンバー](#)

**胞状奇胎（侵入奇胎以外）**

[精査、初回治療、モニタリング、所見および追加評価（HM-1）](#)

[持続性の奇胎後 GTN、治療（HM-2）](#)

**妊娠性絨毛性腫瘍（GTN）**

[精査（GTN-1）](#)

[Low-risk GTN の確定診断、治療、モニタリング、フォローアップ/サーベイランス（GTN-2）](#)

[Low-risk GTN の治療効果判定（GTN-3）](#)

[High-risk GTN の確定診断；治療（GTN-4）](#)

[中間型トロホブラスト腫瘍の確定診断、治療、モニタリングおよびサーベイランス（GTN-5）](#)

[全身療法原則（GTN-A）](#)

[病期分類（ST-1）](#)

**臨床試験**：NCCNは、すべてのがん患者にとって最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちらから](http://nccn.org/clinical_trials/clinicians.aspx)：  
[nccn.org/clinical\\_trials/clinicians.aspx](http://nccn.org/clinical_trials/clinicians.aspx).

**NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリ**：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

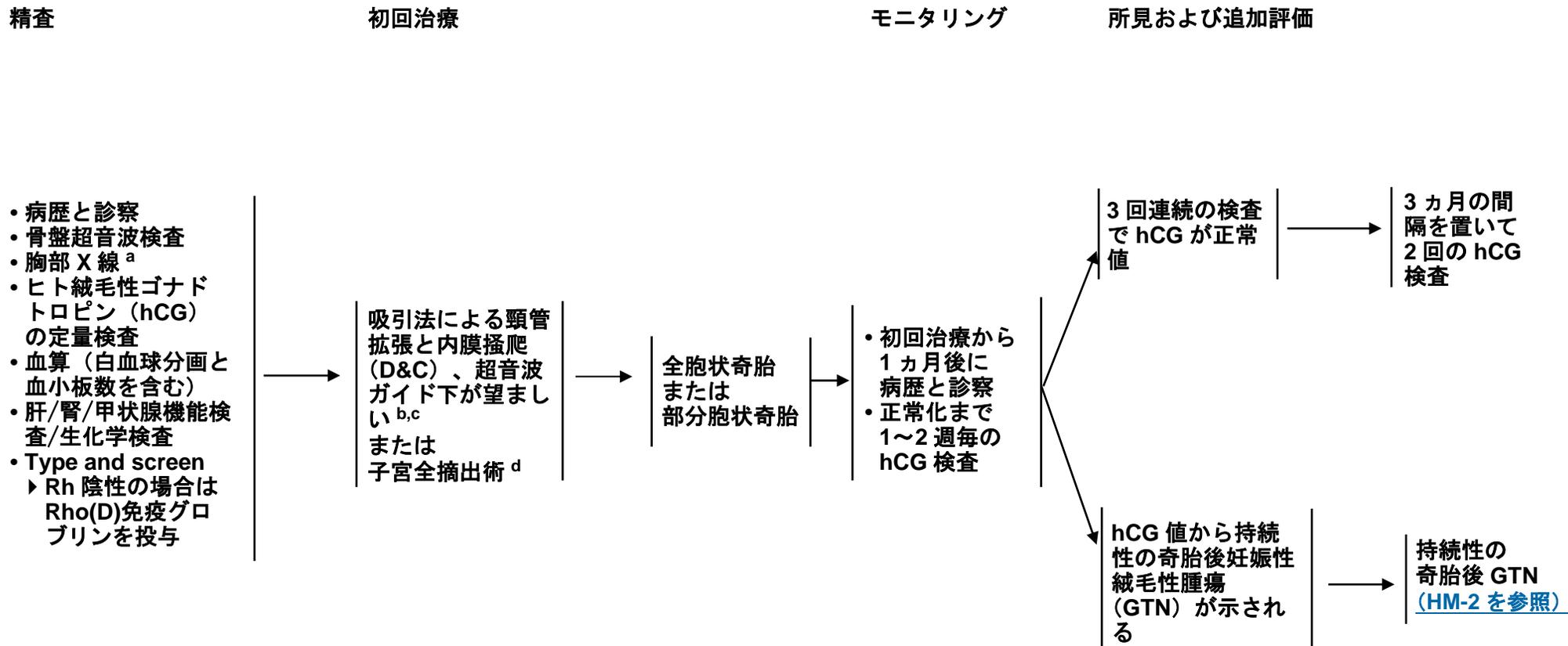
[NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリ](#)を参照

NCCN GUIDELINES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。NCCNガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCNガイドラインの著作権はNational Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCNの明示の書面による許諾なく、NCCNガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。©2019



NCCN 妊娠性絨毛性腫瘍ガイドライン 2019 年第 1 版から 2019 年第 2 版への更新内容は以下の通りである：

- アルゴリズムの変更点に対応させるべく考察が追加された [\(MS-1\)](#)



<sup>a</sup> 胸部 X 線で転移陽性であった場合、最初の子宮内容除去術後に GTN として管理すること。

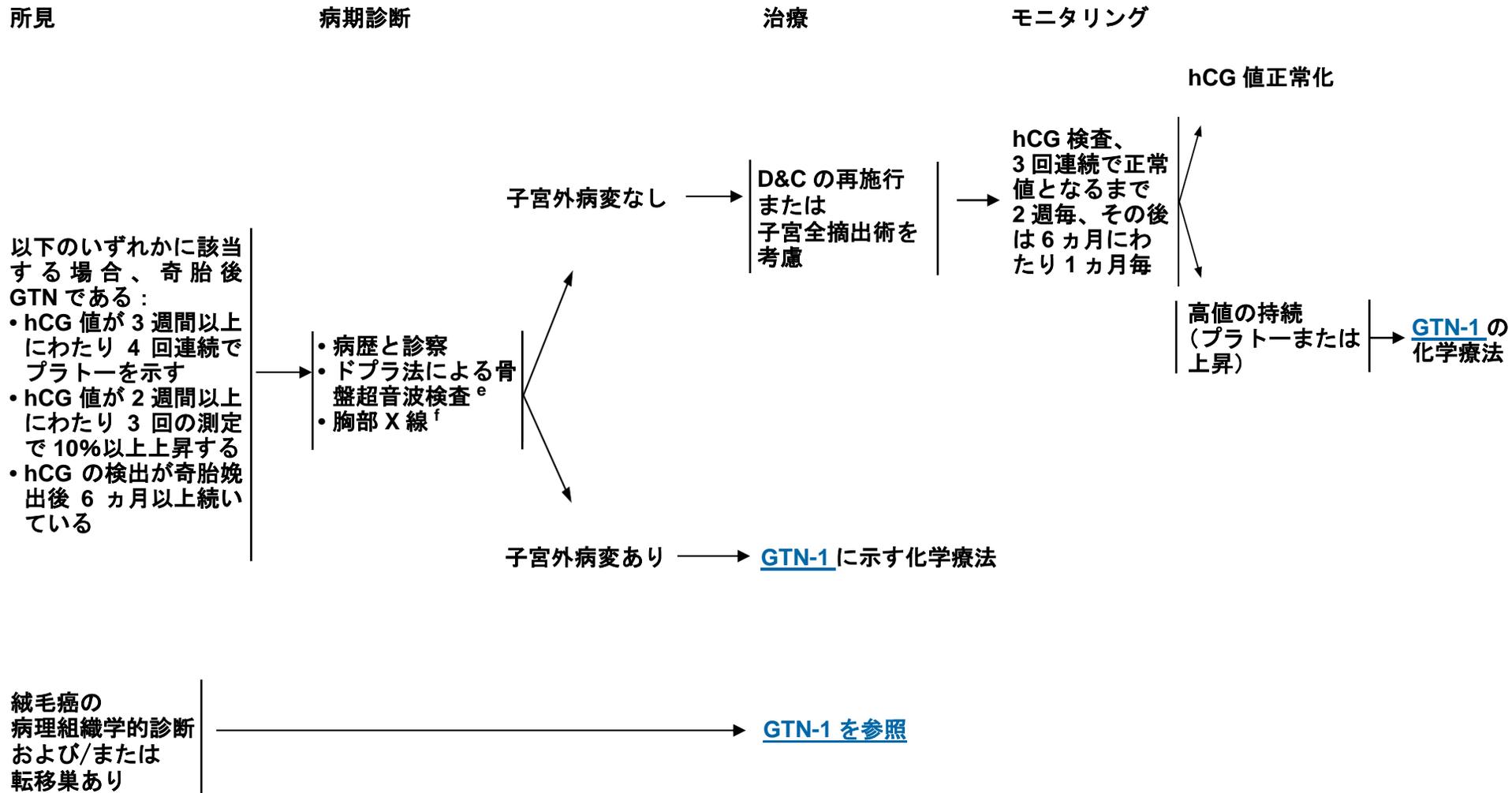
<sup>b</sup> 使用可能な最も大きいキュレットを使用すること。吸引後に搔爬を行う。子宮内容除去術の開始後に子宮収縮薬を用いる。オキシトシン受容体がない場合もある。

<sup>c</sup> hCG 値のフォローアップができないか信頼性が低い場合は、奇胎後妊娠性絨毛性腫瘍のリスクが高い患者（年齢 40 歳以上、hCG 値 >100,000mIU/mL、過度の子宮腫大、6cm を超えるルテイン嚢胞）における胞状奇胎の除去時に、メトトレキサートまたはアクチノマイシン D による予防的化学療法を考慮してもよい (Wang Q, Fu J, Hu L, et al. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia. Cochrane Database Syst Rev 2017 Sep 11;9:CD007289)。

<sup>d</sup> 高齢患者と妊孕性温存を希望しない患者では、胞状奇胎の初回治療として子宮全摘出術を考慮してもよい。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



<sup>e</sup> ドプラ法による骨盤超音波検査の目的は、妊娠の除外、子宮サイズの測定、ならびに子宮内にある腫瘍の体積および血管構造の特定である。

<sup>f</sup> 胸部X線所見が正常の場合、治療開始前にそれ以上の画像検査は適応とならない。胸部X線で転移を認める場合は、腹部/骨盤CTおよび脳MRIの適応となる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

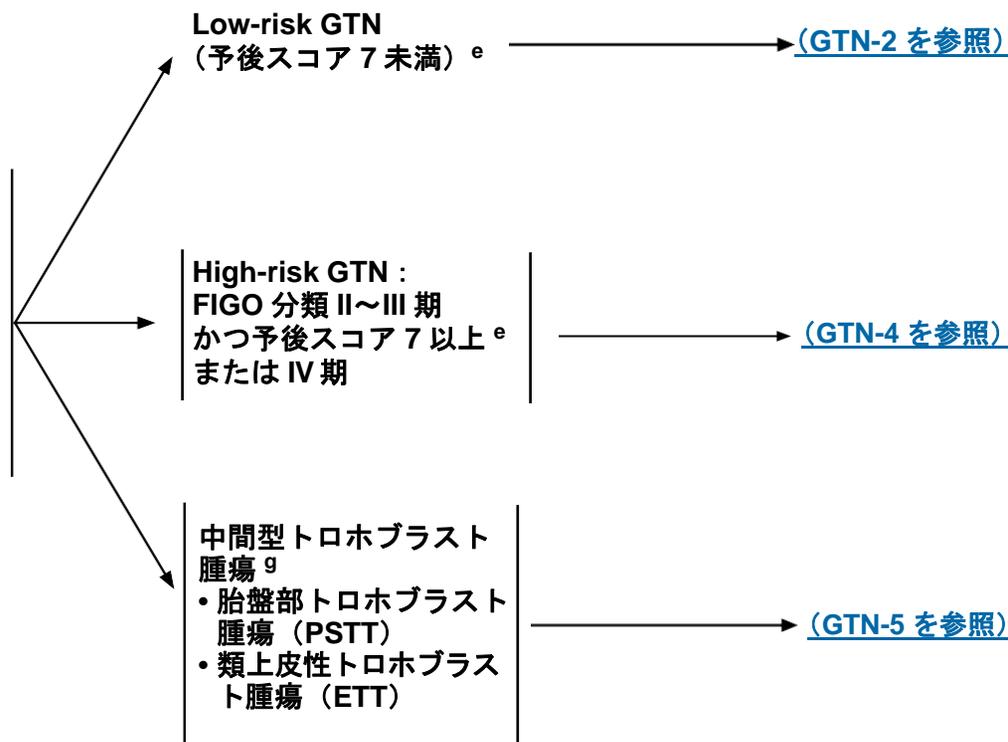
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

精査<sup>a</sup>  
(未施行の場合)

- 病歴と診察
- 血算 (白血球分画と血小板数を含む) の再施行
- 肝/腎/甲状腺機能検査/生化学検査の再施行
- 画像検査
  - ▶ 胸部/腹部/骨盤造影 CT<sup>b</sup>
    - ◇ 肺転移の場合は脳 MRI (望ましい) または造影 CT
  - ▶ 骨盤の超音波検査または MRI
- hCG 検査<sup>c,d</sup>
- FIGO 分類および予後スコアの判定<sup>e</sup>

所見<sup>f</sup>

治療



<sup>a</sup> 下部生殖器に視認可能な病変を認める場合、出血のリスクがあるため生検を施行してはならない。

<sup>b</sup> 造影剤が禁忌である場合、MRI など別の画像検査法を考慮してもよい。

<sup>c</sup> hCG 値の上昇を認め、かつ画像検査で病変の所見を認めない場合は、phantom hCG の可能性を考慮すること。臨床検査室/病理医にコンサルトして、連続希釈法もしくは血清 hCG 値と尿中 hCG 値の比較によって phantom hCG の可能性を検討すること。

<sup>d</sup> hCG 値の上昇を認めるが、hyperglycosylated hCG が正常値である場合は、quiescent GTN と診断して、治療を行わなくてもよい。

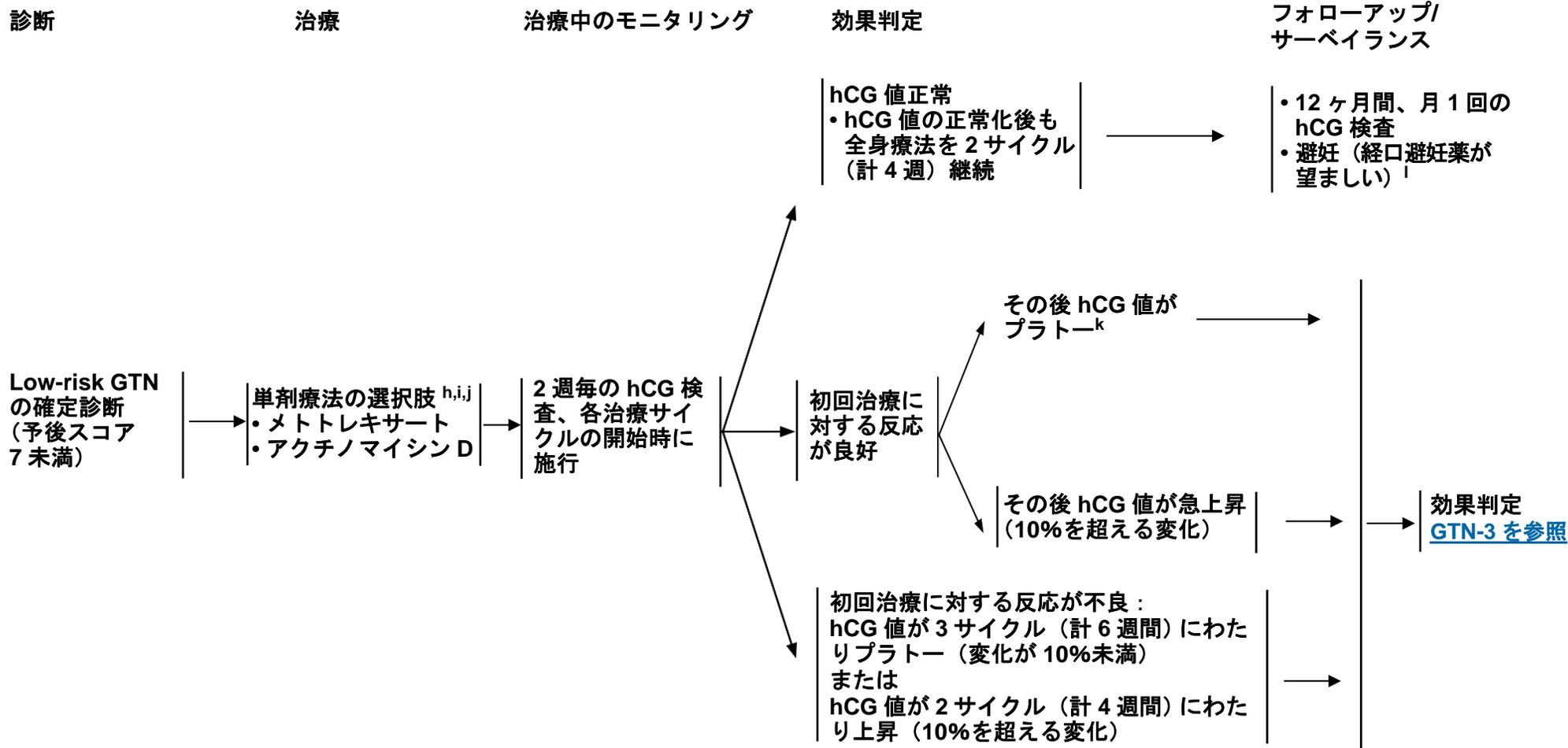
<sup>e</sup> [GTN の FIGO 分類 \(ST-1\)](#) および [予後予測スコア \(ST-2\)](#) を参照のこと。

<sup>f</sup> 妊娠性絨毛性腫瘍の管理経験が豊富な医師または医療機関へのコンサルテーションを考慮すること。

<sup>g</sup> 予後スコアは中間型腫瘍に対しては無効である。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



<sup>h</sup> hCG値の正常化後も2サイクル分の期間が経過するまでレジメンを継続すること。

<sup>i</sup> 病変が子宮に限局しており、患者が妊孕性温存を希望しない場合は、子宮全摘出術および卵管摘出術を考慮してもよい。卵巣はそのまま残し、ルテイン嚢胞が存在する場合も同様である。

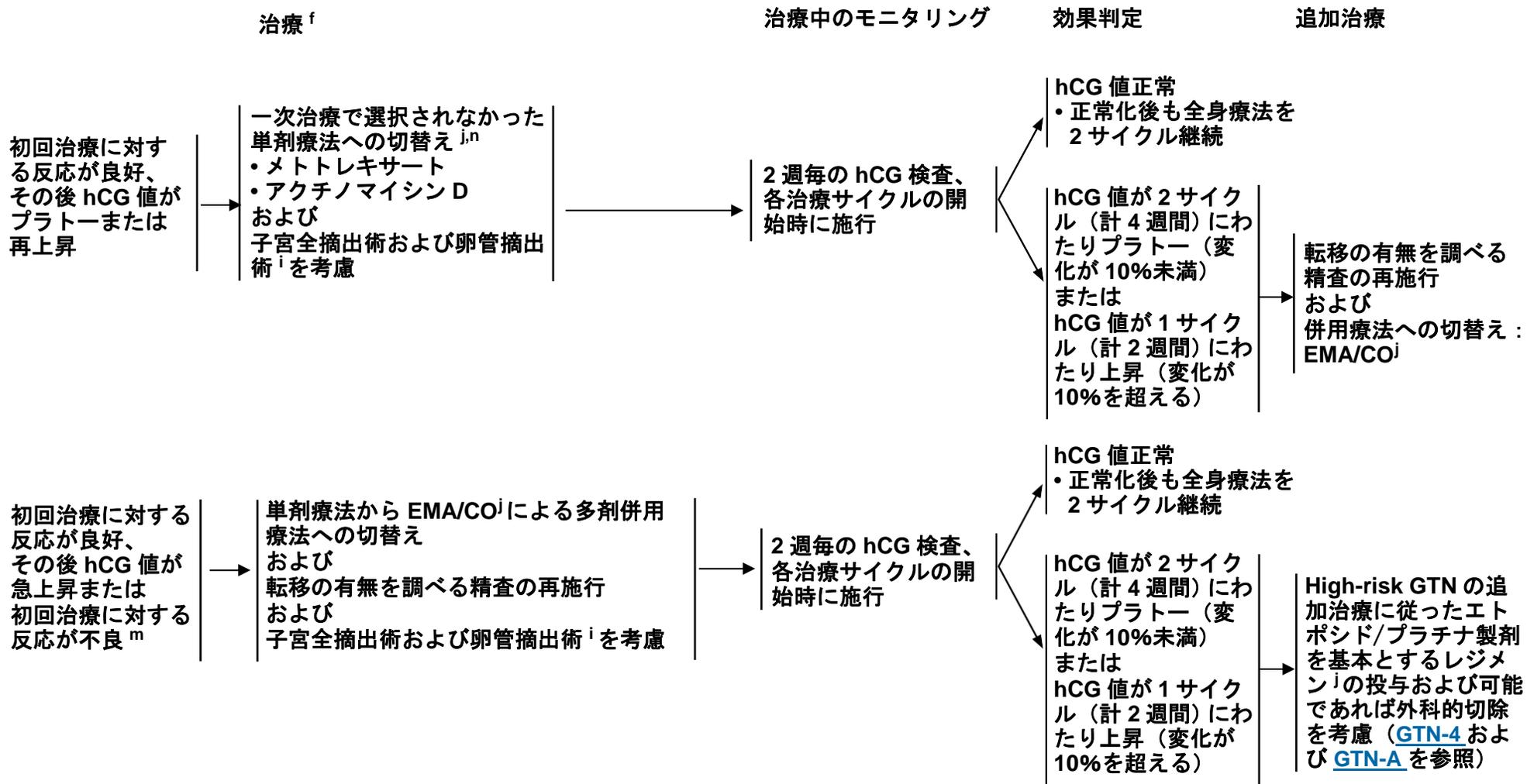
<sup>j</sup> 具体的な推奨については、[全身療法の原則\(GTN-A\)](#)を参照のこと。

<sup>k</sup> 治療中のhCG値のプラトーは、2サイクル(計4週間)にわたるhCG値の低下幅が10%未満である場合と定義することができる。

<sup>l</sup> 経口避妊薬が望ましい理由は、低レベルの範囲でhCG値の測定に干渉する可能性がある内因性の黄体形成ホルモン(LH)/卵胞刺激ホルモン(FSH)を抑制できるためである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



<sup>f</sup> 妊娠性絨毛性腫瘍の管理経験が豊富な医師または医療機関へのコンサルテーションを考慮すること。

<sup>i</sup> 病変が子宮に局限しており、患者が妊孕性温存を希望しない場合は、子宮全摘出術および卵管摘出術を考慮してもよい。卵巣はそのまま残し、ルテイン嚢胞が存在する場合も同様である。

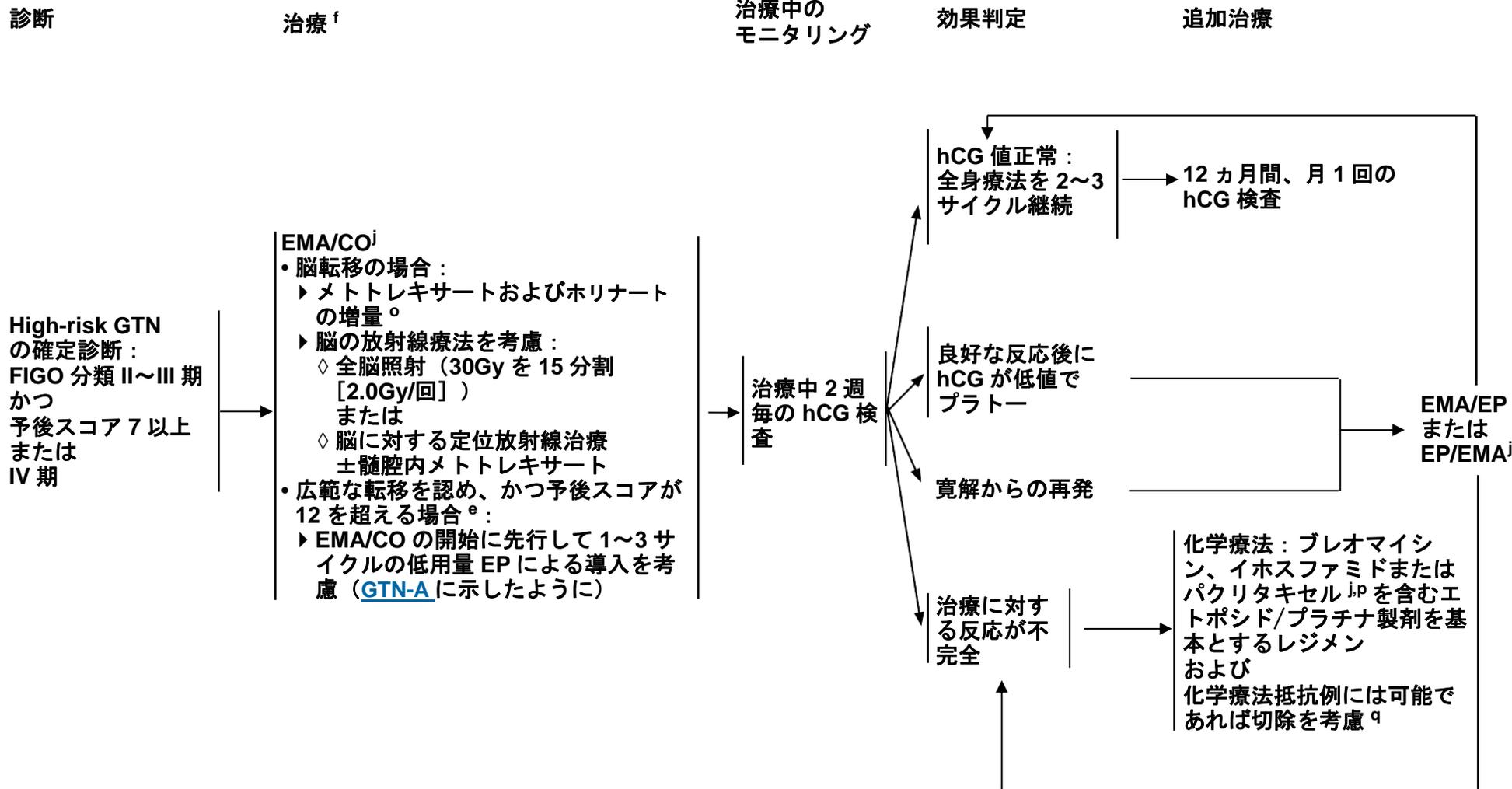
<sup>j</sup> 具体的な推奨については、[全身療法原則 \(GTN-A\)](#) を参照のこと。

<sup>m</sup> hCG 値が 2 サイクル (計 4 週間) にわたりプラトー (変化が 10%未満) または hCG 値が 1 サイクル (計 2 週間) にわたり上昇 (10%を超える変化)。

<sup>n</sup> 白血球数が 3.0 未満または好中球数が 1.5 未満であった場合あるいはグレード 1 を超える粘膜炎が持続している場合は、メトトレキサートおよびアクチノマイシン D のサイクルを開始してはならない。化学療法のサイクル中に血算および生化学検査の確認を行ってはならず、確認を行うのは各サイクルの開始時点のみとするべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



<sup>e</sup> GTN の FIGO 分類 (ST-1) および予後予測スコア (ST-2) を参照のこと。

<sup>f</sup> 妊娠性絨毛性腫瘍の管理経験が豊富な医師または医療機関へのコンサルテーションを考慮すること。

<sup>j</sup> 具体的な推奨については、全身療法の原則 (GTN-A) を参照のこと。

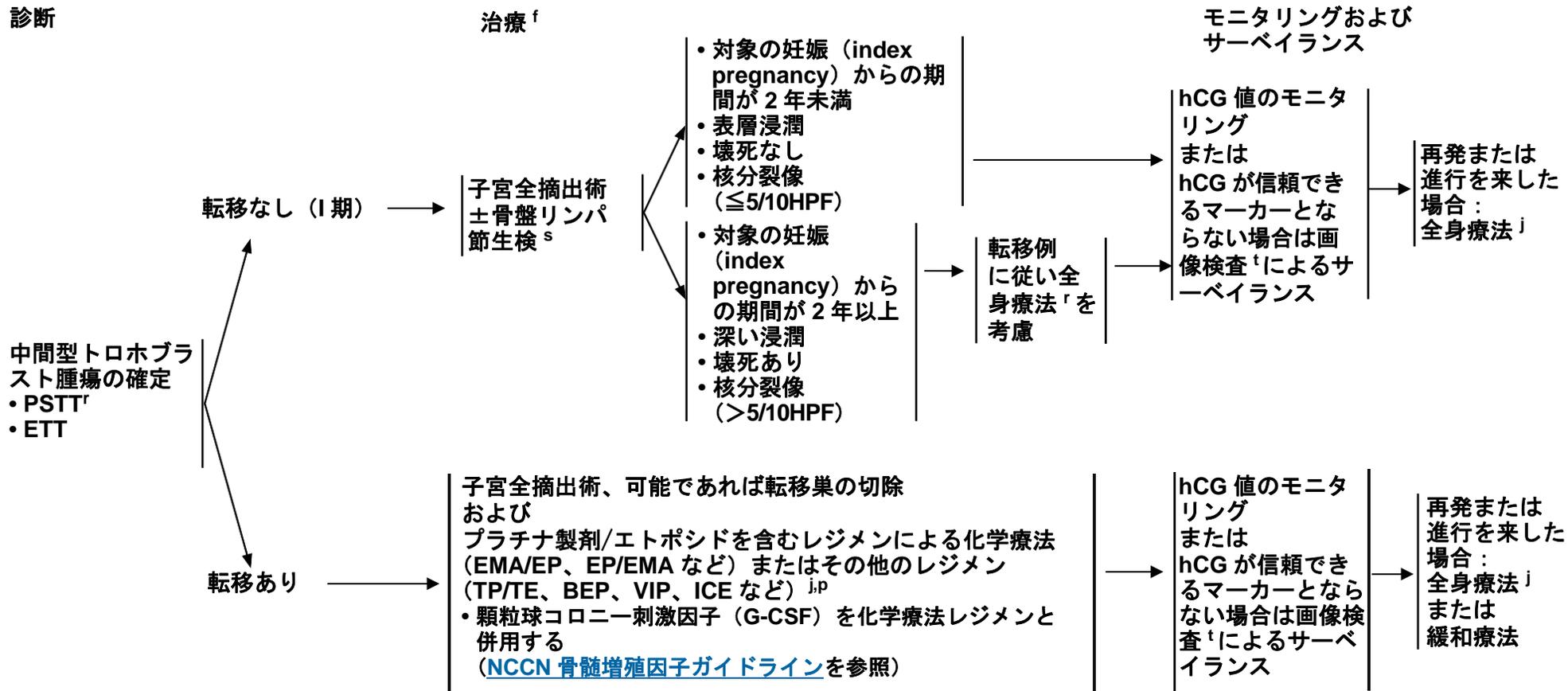
<sup>o</sup> EMA/CO のプロトコルにおけるメトトレキサートの投与量を 1000mg/m<sup>2</sup> に増量し、投与開始の 32 時間後から 3 日間にわたり 12 時間毎にホリナート 30mg を投与する。

<sup>p</sup> 上記以外で治療抵抗性 high-risk GTN の治療としていくらかの活性が示されている薬剤 (GTN-A) も参照のこと。

<sup>q</sup> 化学療法抵抗例では手術、特に子宮全摘出術と肺切除術を考慮すること。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



<sup>f</sup> 妊娠性絨毛性腫瘍の管理経験が豊富な医師または医療機関へのコンサルテーションを考慮すること。

<sup>j</sup> 具体的な推奨については、[全身療法の原則 \(GTN-A\)](#) を参照のこと。

<sup>p</sup> 上記以外で治療抵抗性 high-risk GTN の治療としていくらかの活性が示されている薬剤 ([GTN-A](#)) も参照のこと。

<sup>f</sup> PSTT の予後不良因子として報告されているものは、高い核分裂数 (>5/10HPF)、深い筋層浸潤、広範な凝固壊死、脈管侵襲、および先行妊娠からの期間が2年以上である。(Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, et al. Placental site trophoblastic tumors: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. Gynecol Oncol 2006;100:511-520)

<sup>g</sup> PSTT/ETT における骨盤リンパ節転移の発生率は、臨床病期がI期の腫瘍で5~15%と推定されている。したがって、子宮全摘出術の際に骨盤リンパ節生検を考慮するべきであり、浸潤が深い大きな腫瘍の場合には特に考慮すること。

<sup>l</sup> 化学療法の完了時とその後2~3年間の6~12ヵ月毎に、フォローアップを目的としたPET/CTの施行を考慮すること。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

全身療法の原則

Low-risk GTN に対するレジメン

レジメン	備考/考慮事項
<p><u>メトトレキサート</u> 0.4mg/kg/日、静注または筋注（最大 25mg/日）、連日×5 日間； 14 日毎に繰り返す (カテゴリー1)</p> <p>または</p> <p>1mg/kg、筋注、隔日×計 4 日間（1、3、5、7 日目） 交互にロイコボリン 15mg、経口、隔日 メトトレキサートの各投与から 30 時間後の 2、4、6、8 日目； 14 日毎に繰り返す (カテゴリー1)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• low-risk GTN の一次治療としては、一般的にメトトレキサートの複数日投与レジメンが用いられる。アクチノマイシン D は、その毒性プロファイルのために、多くの場合、メトトレキサートによる毒性またはメトトレキサートの禁忌となる体液貯留がみられる患者に対する二次治療として用いられている。</li> </ul> <p><u>推奨されない</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• メトトレキサート 30~50mg/m<sup>2</sup>、筋注、週 1 回 またはメトトレキサート点滴静注（例、300mg/m<sup>2</sup> を 12 時間かけて投与/ロイコボリン）；有効性が低下するため</li> </ul>
<p><u>アクチノマイシン D</u> 10~12µg/kg（または固定 0.5mg）、静注、連日×5 日間； 14 日毎に繰り返す (カテゴリー1)</p> <p>または</p> <p>1.25mg/m<sup>2</sup>（最大 2mg）、静注、パルス； 14 日毎に繰り返す (カテゴリー1)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• アクチノマイシン D のパルス投与は、メトトレキサート抵抗例に対する二次治療としても、絨毛癌患者に対する一次治療としても用いてはならない。</li> </ul>

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

続く

### 全身療法の原則

#### High-risk GTN : 一次治療の選択肢<sup>a</sup>

レジメン	備考/考慮事項
<p><b>EMA/CO : エトポシド、メトトレキサート、アクチノマイシン D/シクロホスファミド、ビンクリスチン</b> (hCG 値が正常化するまで 2 週毎に繰り返し、その後さらに 6~8 週継続する)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>エトポシド 100mg/m<sup>2</sup>/日を 1 日目と 2 日目に静注</li> <li>アクチノマイシン D 0.5mg を 1 日目と 2 日目に静注</li> <li>メトトレキサート 300mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に 12 時間かけて点滴静注 ; 100mg/m<sup>2</sup> を静注後、直ちに 200mg/m<sup>2</sup> を 12 時間かけて点滴静注してもよい</li> <li>ロイコボリン 15mg を経口または筋注で、メトトレキサート開始の 24 時間後から 12 時間毎に 4 回投与</li> <li>シクロホスファミド 600mg/m<sup>2</sup> を 8 日目に静注</li> <li>ビンクリスチン 1mg/m<sup>2</sup> (最大 2mg) を 8 日目に 5~10 分かけて静注</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺、腹腔内または頭蓋内出血のリスクが有意に高い広範な転移を認める患者 (予後スコア &gt; 12) では、EMA/CO の開始に先行して、低用量の導入化学療法 (エトポシド 100mg/m<sup>2</sup> 静注 + シスプラチン 20mg/m<sup>2</sup> 静注を 7 日毎の 1 および 2 日目に投与を 1~3 コース) を考慮すること。</li> <li>好中球減少性発熱の二次予防のため、または治療の遅れに対して : フィルグラスチム、300µg を EMA/CO の各サイクルの 9~14 日目に皮下投与する。</li> <li>脳転移がある患者では、EMA/CO のプロトコルにおけるメトトレキサートの投与量を 1000mg/m<sup>2</sup> に増量し、投与開始の 32 時間後から 3 日間にわたり 12 時間毎にロイコボリン 30mg を投与する。</li> </ul>

<sup>a</sup> エトポシド/シスプラチンまたはエトポシド/カルボプラチンベースのレジメンを選択する場合は、G-CSF を一次予防として使用すること。[NCCN 骨髄増殖因子ガイドラインを参照のこと。](#)

注意 : 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験 : NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[続く](#)

全身療法の原則

High-risk GTN : 一次治療の選択肢<sup>a</sup>—続き

最も高リスクの患者に対して考慮する : EMA/EP または EP/EMA	
<p>• EMA/EP (または EP/EMA) レジメンは、EMA/CO で奏効が得られたものの hCG が低値でプラトーとなっている患者および EMA/CO で完全奏効が得られた後に hCG 値の再上昇を来した患者に対して、最も適切な治療法と考えられている。</p>	
レジメン	備考/考慮事項
<p><b>EMA/EP : エトポシド、メトトレキサート、アクチノマイシン D/エトポシド、シスプラチン (2 週毎に繰り返す)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• エトポシド 100mg/m<sup>2</sup>/日を 1 日目と 2 日目に静注</li> <li>• メトトレキサート 100mg/m<sup>2</sup> を静注後、200mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に 12 時間かけて点滴静注 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ ロイコボリン 15mg を経口または筋注で、メトトレキサート開始の 24 時間後から 12 時間毎に 4 回投与</li> </ul> </li> <li>• アクチノマイシン D 0.5mg を 1 日目と 2 日目に静注</li> <li>• エトポシド 100mg/m<sup>2</sup> を 8 日目に静注</li> <li>• シスプラチン 75mg/m<sup>2</sup> を 8 日目に静注</li> <li>• フィルグラスチム 300μg を各サイクルの 9~14 日目に皮下注</li> </ul>	<p>まれに、骨髄抑制 (通常はフィルグラスチムの初回使用で克服できる) によってコース間の間隔が延長するのを回避するために、2 日目のエトポシドおよびアクチノマイシン D 投与の省略による EMA の減量が必要になる場合がある。</p>
<p><b>EP/EMA : エトポシド、シスプラチン/エトポシド、メトトレキサート、アクチノマイシン D (2 週毎に繰り返す)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• エトポシド 150mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に投与</li> <li>• シスプラチン 75mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に静注</li> <li>• エトポシド 100mg/m<sup>2</sup> を 8 日目に静注</li> <li>• メトトレキサート 300mg/m<sup>2</sup> を 8 日目に 12 時間かけて静注 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ ロイコボリン 15mg を経口または筋注で、メトトレキサート投与開始の 24 時間後から 12 時間毎に 4 回投与</li> </ul> </li> <li>• アクチノマイシン D 0.5mg を 8 日目に静注</li> <li>• フィルグラスチム 300μg を各サイクルの 3~6 および 10~13 日目に皮下注</li> </ul>	<p>脳転移がある患者では、EP/EMA のプロトコルにおけるメトトレキサートの投与量を 24 時間かけて 1000mg/m<sup>2</sup> 投与まで増量し、メトトレキサートの投与開始の 32 時間後から 6 時間毎にロイコボリン 15mg を 12 回にわたり投与する。</p>

<sup>a</sup> エトポシド/シスプラチンまたはエトポシド/カルボプラチンベースのレジメンを選択する場合は、G-CSF を一次予防として使用すること。NCCN 骨髄増殖因子ガイドラインを参照のこと。

注意 : 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験 : NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

続く

### 全身療法の原則

#### High-risk GTN : メトトレキサート抵抗性 GTN に対する治療<sup>a</sup>

<p><b>TP/TE : パクリタキセル、シスプラチン/パクリタキセル、エトポシド</b> (2週毎に繰り返す)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>パクリタキセル 135mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に静注</li> <li>シスプラチン 75mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に静注</li> </ul> <p><b>2週毎に交互投与:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>パクリタキセル 135mg/m<sup>2</sup> を 15 日目に静注</li> <li>エトポシド 150mg/m<sup>2</sup> を 15 日目に静注</li> <li>ペグフィルグラスチム 6mg を 2 および 16 日目に皮下注</li> </ul>	<p><b>TIP : パクリタキセル、イホスファミド、シスプラチン</b> (3週毎に繰り返す)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>パクリタキセル 250mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に静注</li> <li>イホスファミド 1500mg/m<sup>2</sup> を 2~5 日目に静注</li> <li>メスナ 300mg/m<sup>2</sup> をイホスファミド投与前とその後 2~5 日目の各回のイホスファミド投与開始の 4 および 8 時間後に静注</li> <li>シスプラチン 25mg/m<sup>2</sup>/日を 2~5 日目に静注</li> </ul>
<p><b>BEP : プレオマイシン、エトポシド、シスプラチン</b> (3週毎に繰り返す)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>プレオマイシン 30 単位を 1、8 および 15 日目に静注</li> <li>エトポシド 100mg/m<sup>2</sup>/日を 1~4 日目に静注</li> <li>シスプラチン 20mg/m<sup>2</sup>/日を 1~4 日目に静注</li> <li>ペグフィルグラスチム 6mg を 8 日目に皮下注</li> <li>またはフィルグラスチム 300µg を 6~14 日目に皮下注</li> </ul> <p><b>備考/考慮事項</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>プレオマイシンの生涯投与量が 270 単位を超えてはならない。</li> <li>治療開始前とその後は 4 回の投与毎に肺機能検査を施行すべきである。</li> </ul>	<p><b>ICE : イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド</b> (3週毎に繰り返す)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>イホスファミド 1.2g/m<sup>2</sup>/日を 1~3 日目に静注</li> <li>メスナ 120mg/m<sup>2</sup>/日をイホスファミド投与前に急速静注、その後 1.2g/m<sup>2</sup>/日を 1~3 日目のイホスファミド投与後に 12 時間かけて静注</li> <li>カルボプラチン AUC 4 で 1 日目に静注</li> <li>エトポシド 75mg/m<sup>2</sup>/日を 1~3 日目に静注</li> <li>ペグフィルグラスチム 6mg を 4 日目に皮下注 ; またはフィルグラスチム 300µg を 6~14 日目に皮下注</li> </ul>
<p><b>VIP : エトポシド、イホスファミド、シスプラチン</b> (3週毎に繰り返す)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>エトポシド 75mg/m<sup>2</sup>/日を 1~4 日目に静注</li> <li>イホスファミド 1.2g/m<sup>2</sup>/日を 1~4 日目に静注</li> <li>メスナ 120mg/m<sup>2</sup>/日をイホスファミド投与の直前に急速静注、その後 1.2g/m<sup>2</sup>/日を 1~4 日目のイホスファミド投与後に 12 時間かけて静注</li> <li>シスプラチン 20 mg/m<sup>2</sup>/日を 1~4 日目に静注</li> <li>ペグフィルグラスチム 6mg を 5 日目に皮下注 またはフィルグラスチム 300µg を 6~14 日目に皮下注</li> </ul>	<p><b>上記以外で治療抵抗性 GTN の治療としていくらかの活性が示されている薬剤/レジメン :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PD-1/PD-L1 阻害薬 (例えば、ペムブロリズマブ、ニボルマブ)</li> <li>フルオロウラシル/カペシタビン</li> <li>ゲムシタビン±カルボプラチン</li> <li>大量化学療法+末梢血造血幹細胞移植</li> </ul>

<sup>a</sup> エトポシド/シスプラチンまたはエトポシド/カルボプラチンベースのレジメンを選択する場合は、G-CSF を一次予防として使用すること。[NCCN 骨髄増殖因子ガイドラインを参照のこと。](#)

注意 : 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験 : NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[続く](#)

### 全身療法の原則

#### 中間型トロホプラスト腫瘍 (PSTT および ETT) <sup>a</sup>

レジメン	備考/考慮事項
<p><u>用量については HIGH-RISK GTN の節を参照</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EMA/EP : エトポシド、メトトレキサート、アクチノマイシン D/エトポシド、シスプラチン</li> <li>• EP/EMA : エトポシド、シスプラチン/エトポシド、メトトレキサート、アクチノマイシン D</li> <li>• TP/TE : パクリタキセル、シスプラチン/パクリタキセル、エトポシド</li> <li>• BEP : プレオマイシン、エトポシド、シスプラチン</li> <li>• VIP : エトポシド、イホスファミド、シスプラチン</li> <li>• ICE : イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド</li> </ul>	<p><u>上記以外で治療抵抗性 GTN の治療としていくらかの活性が示されている薬剤/レジメン :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PD-1/PD-L1 阻害薬 (例えば、ペムブロリズマブ、ニボルマブ)</li> <li>• フルオロウラシル/カペシタビン</li> <li>• ゲムシタビン±カルボプラチン</li> <li>• 大量化学療法+末梢血造血幹細胞移植</li> </ul>

<sup>a</sup> エトポシド/シスプラチンまたはエトポシド/カルボプラチンベースのレジメンを選択する場合は、G-CSF を一次予防として使用すること。[NCCN 骨髄増殖因子ガイドラインを参照のこと。](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

GTN の FIGO 分類<sup>a</sup>

病期	基準
I 期	腫瘍が子宮に局限している
II 期	腫瘍が転移または直接進展により他の生殖器（卵巣、卵管、腔、子宮広間膜）に進展している
III 期	肺転移を認める
IV 期	肺以外への遠隔転移を認める

[続く](#)

<sup>a</sup> イリノイ州シカゴの American College of Surgeons の許可を得て使用。この情報の出典は、Springer International Publishing 発行の AJCC Cancer Staging Manual 第 8 版（2017 年）である。

GTNの予後予測スコア<sup>a</sup>

予後因子	リスクスコア			
	0	1	2	4
年齢（歳）	<40	≥40	--	--
先行妊娠	胎状奇胎	流産	正期産	--
対象とする妊娠（index pregnancy）からの期間（月）	<4	4~6	7~12	>12
治療前のhCG値（IU/L）	<10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> ~<10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> ~10 <sup>5</sup>	≥10 <sup>5</sup>
腫瘍最大径（cm）（子宮を含む）	<3	3~5	>5	
転移部位	肺	脾臓、腎臓	消化管	脳、肝臓
転移巣の数	0	1~4	5~8	>8
過去に不成功に終わった化学療法	--	--	1剤	2剤以上
合計スコア	--	--	--	--

- 各患者の合計スコアは、各予後因子の個別スコアを合算して算出する。
- FIGO 予後スコア
  - ▶ Low risk : 7 未満
  - ▶ High risk : 7 以上

<sup>a</sup> イリノイ州シカゴの American College of Surgeons の許可を得て使用。この情報の出典は、Springer International Publishing 発行の AJCC Cancer Staging Manual 第 8 版（2017 年）である。

### 考察

#### NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

**カテゴリー1**：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

**カテゴリー2A**：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

**カテゴリー2B**：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

**カテゴリー3**：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。

### 目次

概要.....	MS-2
妊娠性絨毛性疾患の病型.....	MS-2
胞状奇胎.....	MS-3
臨床像および精査.....	MS-3
治療.....	MS-3
フォローアップ.....	MS-4
奇胎後 GTN.....	MS-4
妊娠性絨毛性腫瘍.....	MS-4

臨床像と精査.....	MS-4
Low-risk GTN.....	MS-5
一次治療.....	MS-5
二次療法.....	MS-6
多剤併用療法.....	MS-7
High-risk GTN.....	MS-7
一次化学療法.....	MS-7
Ultra-high-risk 例に対する導入化学療法.....	MS-8
中枢神経系転移の管理.....	MS-8
補助療法としての手術.....	MS-8
救済化学療法.....	MS-8
治療抵抗性 GTN に有効となる可能性があるその他の薬剤/レジメン.....	MS-9
中間型トロホブラスト腫瘍.....	MS-9
治療アプローチ.....	MS-10
参考文献.....	MS-11

## 概要

妊娠性絨毛性疾患（gestational trophoblastic disease : GTD）とは、子宮内で胎盤組織から発生する一群の良性および悪性腫瘍を指す。GTD の病理発生は、母体由来の腫瘍が妊娠組織から発生し、それが局所浸潤や転移を起こす可能性があるという点で独特である。GTD の発生率に関する過去のデータには大きな地域差があり、アジアにおいて欧州および北米と比較して高い発生率が報告されている。これらの差については、診断基準、報告の方法、疫学データの質、食事と栄養などの相違が少なくとも部分的に起因していると考えられる。米国において報告されている GTD の発生率は、妊娠 1000 例当たり約 1 例である<sup>1-3</sup>。

GTD の最も一般的な病型は胞状奇胎であり、これは奇胎妊娠としても知られている。胞状奇胎は良性かつ前癌性の疾患と考えられている。悪性の GTD は妊娠性絨毛性腫瘍（gestational trophoblastic neoplasia : GTN）と総称され、侵入奇胎、絨毛癌、胎盤部トロホプラスト腫瘍（PSTT）、類上皮性トロホプラスト腫瘍（ETT）がこれに含まれる。胞状奇胎が GTD 全体の 80% を、侵入奇胎が 15% を占め、絨毛癌および他のよりまれな病型の GTN が残る 5% を占める<sup>4</sup>。治癒率は 100% に近づいており、典型的には治療により妊孕性の温存が可能である<sup>4,5</sup>。

## 妊娠性絨毛性疾患の病型

胞状奇胎は、異常な受精の結果として生じるもので、形態、核型および悪性度の相違に基づき全奇胎と部分奇胎に分けられる。全奇胎は、その大半（80%）が核 DNA を欠いた卵の異常な受精の結果として生じ、単一の精子の半数体ゲノムが複製されてできた父親由来の 2 つの同一の染色体要素を有する。残る 20% は二精子受精（2 つの精子による受精）によって生じる。部分奇胎は、卵が核を保持している状態で、1) 単一の精子が受精した後に父親の染色体が複製されるか、2) 二精子受精が起きるこ

とによって異常な受精が生じた場合に発生する。部分胞状奇胎には胎児組織が含まれることがあるが、全胞状奇胎には含まれない。

奇胎後 GTN（侵入奇胎と絨毛癌が含まれる）は、全奇胎の約 15~20% に発生するが、部分奇胎での発生率は 1~5% に過ぎない<sup>2,3,6,7</sup>。奇胎妊娠後の GTN の発生率は 18~29% と報告されている<sup>2,3,8,9</sup>。この発生率は、全胞状奇胎の診断の早期化が進んでいるにもかかわらず安定しているようである<sup>9</sup>。侵入奇胎は、胞状奇胎が組織または静脈を介して子宮筋層内に進展することにより生じる。約 15% の侵入奇胎が肺または腔に転移する。奇胎妊娠の子宮内容除去術後にヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）の高位が持続する場合、大半が侵入奇胎の診断に至る<sup>2</sup>。絨毛癌は絨毛栄養膜細胞から発生する。この悪性上皮性腫瘍の特徴としては、栄養膜細胞の異常な過形成および退形成、hCG の分泌、絨毛構造の欠如、出血、壊死などが挙げられる<sup>2,3</sup>。絨毛癌は様々な先行妊娠に伴って発生すると報告されており、具体的には胞状奇胎（50%）、正期産または早期産（25%）、卵管妊娠または流産（25%）などがある。約 2~3% の胞状奇胎が絨毛癌に進行する。

中間型トロホプラスト腫瘍（ITT）（PSTT と ETT が含まれる）は、GTN のまれな病型であり、その発生率は妊娠 100,000 例当たり約 1 例で、GTN の全症例の約 1% を占める<sup>10</sup>。ほとんどの PSTT は、奇胎妊娠ではない妊娠後にみられ、先行妊娠から数ヵ月から数年後に明らかになる。まれに、PSTT が胞状奇胎の除去後に生じる<sup>4</sup>。PSTT は胎盤着床部の中間型栄養膜細胞から発生し、大部分が単核の中間型栄養膜細胞で構成され、絨毛構造は欠如し、子宮筋層線維間を層状または索状に浸潤する。絨毛癌と比較して、脈管侵襲、壊死、出血を伴うことは少ない。

ETT は、PSTT のまれな亜型であり上皮性の癌に似た形態を示す。形態学および組織化学的特徴に基づけば、絨毛型の中間型栄養膜細胞が腫

瘍化することによって生じるようである。ETT は典型的には正期産から何年も経過した後には明らかになる。

## 胞状奇胎

### 臨床像および精査

胞状奇胎患者は、典型的には妊娠 6~16 週ごろに、性器出血で受診するのが一般的である。妊娠早期の超音波検査によるスクリーニングの普及と正確な hCG 検査により、大半の胞状奇胎症例は、妊娠日から予想される大きさを超える子宮腫大、妊娠高血圧腎症、妊娠悪阻、貧血、卵巣のルテイン嚢胞など、付随する徴候が現れる前に検出される<sup>2-4</sup>。部分胞状奇胎は増殖が比較的遅い傾向があり、妊娠第 1 三半期後期または第 2 三半期早期にみられ、しばしば不全流産または稽留流産の症状を伴い、搔爬検体の組織学的検査によって診断される<sup>2,3</sup>。

最初に胞状奇胎を疑うのは、臨床症状および hCG 値とともに特定の超音波所見を認めることによる場合が多い。全胞状奇胎では栄養膜細胞の過形成によって、多くの患者で hCG 値の著明な上昇がみられ、ときには 100,000IU/L を超えることもある。しかしながら、部分胞状奇胎の患者でそのような hCG 値の上昇がみられる割合は 10%に満たない。全胞状奇胎の特徴的な超音波所見としては、不均一な腫瘍を伴う子宮腫大 (snowstorm pattern) がある。水腫様ないし腫大した絨毛が小さな嚢胞のように見えるようになり、vesicular pattern を呈する。ただし、この特徴的所見は、妊娠第 1 三半期早期に胞状奇胎が診断された場合には容易に観察できないことがある。奇胎妊娠が進むにつれて、これらの嚢胞領域は大きくなり、さらに数が増える。部分胞状奇胎の超音波画像上で認められる特徴としては、胎盤内の局所にみられる嚢胞領域、空虚であるか横軸方向に延長している胎嚢、胎児異常または胎児死亡などがある<sup>2-4,8,11</sup>。

当 NCCN 委員会は、胞状奇胎患者の精査に病歴聴取と身体診察、骨盤超音波検査、hCG の定量、血小板数を含む血算、肝、腎および甲状腺機能検査、さらに血液の type and screen を含めることを推奨している。推奨される画像検査には胸部 X 線も含まれている。

### 治療

妊孕性温存を希望する患者における胞状奇胎の初回治療は、吸引法を用いる頸管拡張と搔爬 (D&C) であり、子宮穿孔のリスクを低減するために超音波ガイド下で施行することが望ましい<sup>8,12</sup>。血液型が Rh 陰性の患者には、子宮内容除去術の際に Rho(D) 免疫グロブリンを投与すべきである<sup>8</sup>。大出血のリスクを低減するため、術中に子宮収縮薬 (メチルエルゴメトリンおよび/またはプロスタグランジンなど) を投与し、術後数時間にわたり継続すべきである<sup>2,13</sup>。高齢患者と妊孕性温存を希望しない患者に対しては、代替案として子宮全摘出術を考慮することができる<sup>14</sup>。病理組織学的検討と場合により可能ならば遺伝学的検査によって診断を確定する。

子宮内容除去術施行時点での予防的化学療法については議論があり、奇胎後 GTN の発生率を 3~8%低減できる可能性がある。Cochrane データベースのレビュー (3 つのランダム化比較試験 [RCT]、n=613) では、奇胎後 GTN の予防を目的とした予防的化学療法の標準的な投与に十分なエビデンスがあるという結論は下されなかったが、悪性化のリスクが高い全胞状奇胎の患者では予防的化学療法によって GTN に進行するリスクが低減する可能性がエビデンスから示唆された<sup>15</sup>。本 NCCN ガイドラインでは、奇胎後 GTN のリスクが高いと判断された患者にはメトトレキサートまたはアクチノマイシン D の予防的投与を考慮できると記載している。奇胎後 GTN の危険因子としては、年齢 40 歳以上、hCG

値>100,000mIU/mL、過度の子宮腫大、6cm を超えるルテイン嚢胞などがある<sup>2,8,15,16</sup>。

### フォローアップ

胞状奇胎の初回治療後には、hCG 値が正常化したことを確認するための hCG 値のモニタリングが不可欠である。GTD でみられる hCG 分子は、正常妊娠でみられるものより不均一で分解が進んでいる<sup>2,17</sup>。したがって、モニタリングは  $\beta$ hCG、core hCG、nicked-free $\beta$ 、 $\beta$  コア、hyperglycosylated 型など、あらゆる形態の hCG を検出できる定量検査で行うべきである<sup>4,18,19</sup>。奇胎後 GTN は全奇胎の約 15~20%で発生するが、部分奇胎での発生率は 0.1~5%に過ぎない。したがって、綿密なモニタリングによって持続性の GTN の早期検出が容易となる。再発リスクは 1 回目の奇胎妊娠後では低い(2%未満)、1 回でも再発を経験した患者では有意に上昇する<sup>2,3,6,12,13,20</sup>。

hCG 値が正常化した後の再上昇が報告されている患者の割合は 1%未満である<sup>20,21</sup>。hCG 値正常化後の GTN の発生は、正常化後の hCG 値モニタリングを推奨期間である 6 ヶ月行った後ではまれである<sup>22</sup>。最近の研究では、子宮内容除去術から正常化までの期間が 56 日を超えた全胞状奇胎患者では奇胎後 GTN の発生リスクが 3.8 倍高いことが示されている<sup>20</sup>。

当 NCCN 委員会は、hCG レベルの正常化(本ガイドラインでは 3 回連続で正常値になった場合と定義)まで 1~2 週毎の hCG 検査によるモニタリングを推奨している。最初に正常値が得られた後は、3 ヶ月の期間を空けて 2 回測定を行い、正常化が維持されていることを確認する。hCG 高値が持続する場合は、奇胎後 GTN のアルゴリズムに従って治療を行う。

### 奇胎後 GTN

奇胎後 GTN は、典型的には hCG 値のサーベイランスによって診断される。本 NCCN ガイドラインでは、FIGO 分類の基準を採用し、胞状奇胎に対する治療後に hCG 値のモニタリングによって以下の基準のいずれかを満たすことが示された場合を奇胎後 GTN としている<sup>23</sup>：

- hCG 値が 3 週間以上にわたり 4 回連続でプラトーを示す
- hCG 値が 2 週間以上にわたり 3 回の測定で 10%以上上昇する
- hCG の検出が奇胎娩出後 6 ヶ月以上続いている

奇胎後 GTN の評価および病期診断には、病歴聴取と身体診察、ドプラ法による骨盤超音波検査、転移病変を検索するための胸部 X 線を含めるべきである。ドプラ法による骨盤超音波検査の目的は、妊娠の除外、子宮サイズの測定、腫瘍の体積および血管構造の描出である。胸部 X 線で転移所見を認めない場合、治療前にそれ以上の画像検査は推奨されない。

持続性の奇胎後 GTN に対しては、D&C の再施行または子宮全摘出術を考慮することができる<sup>24-26</sup>。10 年にわたり実施された観察研究において、持続性の GTD に対して 2 回目の子宮内容除去術を受けた患者 544 例が検討された<sup>26</sup>。再掻爬の後、68%でさらなる所見と化学療法の必要性が認められなかった。しかしながら、持続性の絨毛性疾患が組織学的に確認されている患者と 2 回目の子宮内容除去時に尿中 hCG 値が 1500IU/L を超える患者では、化学療法が必要となる割合が高かった<sup>26</sup>。いくつかのグループが子宮内容除去術再施行の適応を判断する上での最適な特徴について議論している<sup>26-30</sup>。

外科的治療の再施行後には、2 週間毎の hCG 値モニタリングを 3 回連続で正常値が得られるまで継続し、その後も 1 ヶ月毎の hCG 値モニタリングを 6 ヶ月にわたり行うべきである。転移所見、絨毛癌の病理組織学的診断または hCG 高値の持続(すなわちプラトーまたは上昇)がみられる場合は、GTN のアルゴリズムにある病期診断および治療の推奨に従うこと。

## 妊娠性絨毛性腫瘍

### 臨床像と精査

GTN の臨床像は先行妊娠と疾患の病型および重症度に応じて異なる。侵入奇胎と絨毛癌を含む奇胎後 GTN では、奇胎妊娠に対する初回治療後の

不正出血、腫大した不整な子宮、両側性の卵巣腫大を認めることがある。しかしながら、正常妊娠や奇胎以外の妊娠後に発生した絨毛癌の患者では、これらの徴候がみられないことがある。絨毛性腫瘍は脆弱な血管を含んでおり、そのため転移病変からしばしば出血が生じる。出血に加えて、転移病変に関連して神経症状や肺症状がみられることもある。ETT および PSTT の典型的な臨床像は、先行妊娠から一定期間が経過してから生じる不正子宮出血である<sup>2,3,31</sup>。

GTN の精査には、病歴聴取と身体診察および画像検査による転移巣の精査が含まれ、胸部/腹部/骨盤造影 CT（または造影剤の禁忌がある場合は MRI）のほか、肺転移の場合は脳 MRI（望ましい）または脳 CT を施行する。下部生殖器の視認可能な病変には、出血のリスクがあるため生検を施行してはならない。さらに当 NCCN 委員会は、血算（白血球分画と血小板数を含む）の再施行、肝、腎および甲状腺機能検査、ならびに hCG 検査を推奨している。hCG 値の上昇を認め、かつ画像検査で病変の所見を認めない場合は、phantom hCG の可能性を考慮すること<sup>32</sup>。hCG 値の上昇を認め、かつ hyperglycosylated hCG が正常値である場合は、迅速な治療やさらなる治療を必要としない quiescent GTN の可能性が示唆される<sup>33</sup>。

以上の知見に基づき、GTN には最新の FIGO 分類および予後予測スコアリングシステムに従って病期診断とスコアリングを行うべきである<sup>23,34</sup>。GTN の病期分類は腫瘍の部位と進展度に基づいており、I 期は子宮に限局する場合、II 期は他の生殖器への直接進展または転移を伴う場合であり、III 期は肺転移により判定され、IV 期は肺以外の遠隔転移を伴う場合である。現行の FIGO スコアのシステムは、Bagshawe のスコアリングシステムから予後因子を組み込んだ WHO 分類を改変したものである<sup>35,36</sup>。FIGO スコアは、単剤化学療法に抵抗性を示す GTN の予測因子であることが示された個々の危険因子に基づいており、その例として年齢、先行妊娠、対象とする妊娠（index pregnancy）からの期間、治療前の hCG 値、腫瘍の最大径（子宮を含む）、転移巣の部位および数、過去に不成功に終

わった化学療法レジメンなどがある。個々のスコアの合計によって、low-risk GTN（7未満）または high-risk GTN（7以上）の FIGO 予後スコアが表される<sup>23,34,37</sup>。この予後予測スコアは、ETT および PSTT を含む ITT に対しては無効である<sup>10</sup>。

## Low-risk GTN

### 一次治療

Low-risk GTN は、FIGO 予後スコアが 6 以下の場合である。Low-risk GTN に対する標準の一次治療は、メトトレキサートまたはアクチノマイシン D を用いた単剤化学療法である。これらの薬剤は多数の研究で評価されているが、研究間で選択基準や投与レジメンが異なることから、より優れたレジメンの決定は困難となっている。メトトレキサートの方が有害事象プロファイルが良好と考える者もいるが、アクチノマイシン D でも投与頻度を減らすことで同等あるいはそれ以上の有効性が得られる可能性がある<sup>4,18,37-39</sup>。Low-risk GTN の RCT を対象として 2016 年に行われた Cochrane Database のレビューにより、一次治療としてのメトトレキサートはアクチノマイシン D より不成功に終わる可能性が高いことが中程度の確実性で示された（リスク比 [RR] = 3.55 ; 95%信頼区間 [CI] 1.81~6.95 ; 6 試験、被験者 577 例 ; I(2) = 61%）<sup>39</sup>。同様に著者は、アクチノマイシン D はメトトレキサートより一次治療で治癒に至る可能性が高いと結論付けた（RR = 0.65 ; 95%CI, 0.57~0.75 ; 6 試験、被験者 577 例 ; I(2) = 26%）<sup>39</sup>。しかしながら、55%のデータがメトトレキサートを週 1 回筋肉内投与した試験に由来しており、この用法は 5 日間または 8 日間投与するレジメンより有効性が劣るとみられる。アクチノマイシン D パルス療法をメトトレキサートの複数日投与と比較した第 III 相 RCT（[NCT01535053](#)、募集状況不良のため現在では締め切られている）では、初回治療寛解率がアクチノマイシン D パルス療法では 75%であったのに対し、メトトレキサートの複数日投与では 88.5%（5 日間>8 日間）であった。全体的な QOL スコアは同程度であった。アクチノマイシン D 群では脱毛症が、メトトレキサート群では粘膜炎が多くみられ、寛解を

達成するのに多剤併用化学療法や救済手術が必要となる患者はいなかった<sup>40</sup>。

現在支持されているアクチノマイシン D のレジメンとしては、5 日間レジメン (10~12µg/kg または 0.5mg 固定、静注、2 週毎) またはアクチノマイシン D パルス療法レジメン (1.25mg/m<sup>2</sup>、静注、2 週毎) などがある<sup>18</sup>。アクチノマイシン D の 5 日間投与による初回治療寛解率は 77~94%で、アクチノマイシン D パルス療法では 69~90%である<sup>37</sup>。メトトレキサートの現在支持されているレジメンとしては、メトトレキサートの 5 日間投与 (0.4mg/kg、静注または筋注×5 日間、2 週毎) や、ロイコボリンのレスキュー投与と交互にメトトレキサートを 8 日間投与するレジメン (1.0~1.5mg/kg、筋注、隔日×4 日間、これと交互にロイコボリン 15mg、経口、2 週毎)<sup>18</sup> などがある。メトトレキサートの複数日投与による初回治療寛解率は、5 日間プロトコルで 87~93%、8 日間のメトトレキサート+ロイコボリンレスキュー投与で 74~93%である<sup>37</sup>。

有効性が劣るためにもはや推奨されないメトトレキサートのレジメンとして、メトトレキサートの週 1 回筋肉内投与 (30~50mg/m<sup>2</sup>) やメトトレキサートの点滴静注によるパルス投与などがある<sup>37,41,42</sup>。メトトレキサートの週 1 回筋肉内投与は、予後スコアが 0~1 の患者では 70%で成功していたが、予後スコアが 2~4 および 5~6 の場合は成功率がそれぞれ 40%と 12%に低下していた<sup>4,41</sup>。大規模な症例集積研究 (n=618) において、予後スコアによるサブグループ化を行って解析した場合には、メトトレキサート 8 日間投与の成功率は比較的高かった<sup>43</sup>。

本ガイドラインでは、複数日投与によるメトトレキサートのレジメンが、一般に毒性プロファイルが良好であることから、一次治療として一般的に用いられることに言及している。アクチノマイシン D は、メトトレキサートによる毒性またはメトトレキサートが禁忌となる体液貯留を有する患者に対する二次治療として用いられることが多い。Low-risk GTN の

治療における代替として主にアジアで用いられている単剤の選択肢として、エトポシドやフルオロウラシルなどがある<sup>37,44,45</sup>。

化学療法に対する反応のモニタリングとして、当 NCCN 委員会のコンセンサスに基づく推奨は、少なくとも 1~2 週毎の hCG 検査である<sup>38</sup>。hCG 値が正常化した場合、再発リスクを最小限に抑えるために正常化後も追加で 2~3 サイクル治療を継続することが推奨される<sup>3,5,18</sup>。サーベイランスには、1 年間にわたる月 1 回の hCG 測定と避妊 (経口避妊薬が望ましい) を含めるべきである。3 サイクル連続で hCG 値のプラトーが続く場合、または 2 サイクル連続で hCG の上昇がみられる場合は、化学療法抵抗性である<sup>4,38</sup>。その場合は二次化学療法の適応となる。

#### 二次療法

現在、low-risk GTN の二次治療に関する RCT のデータはないが、一般的なエビデンスとコンセンサスから、化学療法に対する最初の反応が良好であったが hCG 値がプラトーとなった患者と用量または投与頻度を制限する毒性がみられる患者に対して、別の単剤化学療法への切替えが支持される<sup>4,18,46</sup>。病変が子宮に限局しており、妊娠性温存を希望しない患者では、補助療法としての子宮全摘出術および卵管摘出術を考慮することができる。卵巣はそのまま残し、ルテイン嚢胞が存在する場合も同様である。

二次治療としてのアクチノマイシン D は、hCG が低値の患者では許容可能な奏効率をもたらすと考えられているが、hCG 値が特定の閾値を超える患者に対する二次治療では、多剤併用化学療法の方が望ましい可能性がある<sup>43,47,48</sup>。アクチノマイシン D か多剤併用レジメンのいずれかを考慮すべき hCG 値の閾値については、長年にわたり議論と変更が繰り返されている<sup>3,18,43,48,49</sup>。

アクチノマイシン D については、メトトレキサートに抵抗性を示す GTN 患者の大規模な症例集積研究において約 75%の完全奏効率が報告されている<sup>50,51</sup>。Low-risk GTN 患者 358 例を対象とした後ろ向きレビューに

において、メトトレキサートの 5 日間投与を受けて抵抗例と判定された患者 68 例が同定された (n=68)。二次治療としてのアクチノマイシン D の完全奏効率は 75%で、三次治療として多剤併用化学療法±手術が必要となった患者では全例で永続的な寛解が得られていた。臨床病理学的に診断された絨毛癌は (奇胎後 GTN との比較で) 二次治療としてのアクチノマイシン D に対する抵抗性と有意な関連が認められた<sup>50</sup>。最初に 8 日間のメトトレキサート投与を受けた GTN 患者 877 例を対象とした最近の後ろ向きレビューでは、103 例で二次治療が必要となり、アクチノマイシン D の 5 日間投与が行われていた<sup>51</sup>。75.7%の患者で二次治療としてのアクチノマイシン D による完全奏効が観察された (n=78)。抵抗性または再発のために三次治療が必要になった 25 例における全生存率は 100%であった<sup>51</sup>。

#### 多剤併用療法

単剤化学療法に抵抗性を示す患者では、転移に対する精査を再度行い、多剤併用化学療法に移行する。多剤併用レジメンへの切替えが必要と判断する基準は、初回治療に対する反応不良、hCG 値の有意な上昇、転移の発生、または複数の単剤化学療法レジメンに対する抵抗性である<sup>3,5</sup>。この状況で最も頻用されているレジメンは EMA/CO (エトポシド+メトトレキサート+アクチノマイシン D とシクロホスファミド+ビンクリスチンを交互に投与) である<sup>43,46,52</sup>。この状況での EMA/CO の使用は、high-risk GTN の管理における有効性に基づくものである<sup>53</sup>。EMA/CO での治癒率は、再発/抵抗性の low-risk GTN を含む場合でさえ 100%に近い<sup>3,5,52</sup>。EMA/CO 併用療法の施行後に持続または再発する場合は、high-risk GTN のアルゴリズムに従い、エトポシド/プラチナ製剤を基本とするレジメンと可能であれば外科的切除による治療を行う。

#### High-risk GTN

High-risk GTN は、FIGO 分類 II~III 期かつ予後スコア 7 以上または FIGO 分類 IV 期の場合と定義される<sup>23,34</sup>。奇胎後 GTN での high-risk 例は比較的まれであり、大規模な症例集積研究ではわずか 6% (39/618) と推定さ

れている<sup>43</sup>。High-risk GTN の治療は多剤併用化学療法で行うべきである。補助療法として手術または放射線療法を含めてもよい。集学的アプローチを用いた場合の治癒率は約 90%に達しており、肺/腔転移のみを有する患者ではほぼ全例、IV 期患者では 70%で治癒が得られる<sup>5</sup>。予後不良と関連する因子としては、肝および脳転移 (特に併発した場合) などがある。それでも、これに該当する患者の予後も改善してきている<sup>54-56</sup>。

#### 一次化学療法

EMA と CO を週替わりで交互に投与する EMA/CO は、high-risk 例に対する初回治療として最も頻用されている。既存のエビデンスに基づき、このレジメンは、high-risk GTN 患者の治療において許容可能な毒性で有効性が最も高い多剤併用療法であると考えられている。複数のグループが EMA/CO の有効性を確認しており、完全奏効率は 62~78%、長期生存率は 85~94%と報告されている<sup>52,53,57-64</sup>。

High-risk GTN の一次治療に用いられている上記以外のレジメンとして、以下のものが挙げられる：

- EMA/EP (エトポシド+メトトレキサート+アクチノマイシン D とエトポシド+シスプラチンを交互に投与)<sup>65,66</sup> または EP/EMA (エトポシド+シスプラチンとエトポシド+メトトレキサート+アクチノマイシン D を交互に投与)<sup>67</sup>
- MEA (メトトレキサート+エトポシド+アクチノマイシン D)<sup>68</sup>
- MAC (メトトレキサート+アクチノマイシン D+クロラムブシル)<sup>69</sup>
- FA (5-FU+アクチノマイシン D)<sup>70</sup>
- MEF (メトトレキサート+エトポシド+5-FU)<sup>71</sup>
- CHAMOCA (メトトレキサート+アクチノマイシン D+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+メルファラン+ヒドロキシカルバミド+ビンクリスチン)<sup>69</sup>

この状況での RCT がいないため、high-risk GTN の初回治療として優れた併用レジメンについて系統的レビューにより結論を出すことはできない<sup>46,72</sup>。EMA/EP (または EP/EMA) は、非常に活性が高く、ultra-high-risk 例では EMA/CO より優れていると考える者もいるが、毒性が強く、抵抗例/再発例で必要になった場合に十分な救済化学療法を行えないことから、標準の初回治療としての使用には限界がある<sup>4,67</sup>。

#### Ultra-high-risk 例に対する導入化学療法

広範な転移を伴う GTN 患者は、予後スコアが 12 を超えることから明らかかなように予後不良である<sup>73,74</sup>。このような患者に対して標準の多剤併用化学療法を開始すると、腫瘍の崩壊とそれに伴う出血、代謝性アシドーシス、敗血症、多臓器不全などにつながり、早期死亡 (4 週間以内) に至る可能性がある<sup>18,52,74</sup>。この ultra-high-risk 集団の治療成績を改善する試みとして、EMA/CO に先行するエトポシド+シスプラチンによる導入化学療法がある<sup>52,74</sup>。High-risk GTN 患者 140 例の症例集積研究では、腫瘍量が多い (すなわち ultra-high-risk GTN) と判定された 33 例が EMA/CO 療法に先行してエトポシド/シスプラチンによる低用量の導入化学療法 (エトポシド 100mg/m<sup>2</sup>、静注とシスプラチン 20mg/m<sup>2</sup>、静注、1 および 2 日目、7 日毎で 1~3 コース) を受けた。High-risk GTN コホートにおける全生存率と早期死亡率はそれぞれ 94.3%と 0.7%で、導入化学療法を受けなかった既存コホートで報告されていた成績と比べて、かなりの改善が認められた<sup>52</sup>。

#### 中枢神経系転移の管理

中枢神経系転移がある患者では、頭蓋内出血と頭蓋内圧亢進症を管理するために緊急の介入が必要になる可能性があり、追加治療を考慮することが推奨される<sup>4,75</sup>。中枢神経系転移の頻度は奇胎後 GTN では低いが、絨毛癌患者では約 20%で中枢神経系転移がみられる<sup>75</sup>。多剤併用の全身化学療法に加えて、全脳照射、定位手術的照射、開頭による外科的切除

など、追加の治療法を採用してもよい<sup>4,55,76-79</sup>。さらに、EMA/CO を改変して高用量メトトレキサート (1g/m<sup>2</sup>) またはメトトレキサートの髄腔内投与を追加し、血液脳関門の十分な通過を促すべきである<sup>18,78</sup>。脳転移例の治癒率は、患者にみられる症状と脳病変の数、大きさ、部位に応じて 50~80%と報告されている<sup>55,75,76,78,80-83</sup>。

#### 補助療法としての手術

化学療法抵抗性の high-risk 例の管理には、補助療法として外科手術が必要となることがある。病変が孤立性 (特に子宮または肺での孤立性) である一部の患者は、外科的切除の適応となる可能性がある<sup>84-86</sup>。標的を絞った手術 (targeted surgery) が適用できる孤立性の転移部位の検出に PET/CT が有用となる可能性がある<sup>87</sup>。加えて、出血を予防または制御するための介入手技は、high-risk GTN の管理において重要な構成要素である<sup>4</sup>。子宮/腔または他の腫瘍部位からの出血を管理するために選択的動脈塞栓術を用いることができる<sup>88-90</sup>。ある症例集積研究では、50%近くの high-risk 患者が治療コース中に治癒に影響を及ぼす目的で何らかの外科的処置を受けていた<sup>91</sup>。

#### 救済化学療法

多剤併用療法による初回治療を行っても、約 30~40%の high-risk 患者では一次治療の不完全奏効または寛解からの再発がみられる<sup>92,93</sup>。このような患者の大半は、肺および腔以外の部位に複数の転移を有しており、その多くは不適切な初回治療を受けている<sup>94,95</sup>。エトポシドとシスプラチンを用いたレジメンによる救済化学療法 (残存腫瘍の外科的切除を併用することが多い) により、high-risk 患者の 80~90%で治癒が得られる<sup>96</sup>。

EMA/CO で奏効が得られたものの hCG 値が低値でプラトーとなっている患者と EMA/CO で完全奏効が得られた後に hCG 値の再上昇がみられた患者に対しては、EMA/EP または EP/EMA レジメンが最も適切な治療法と考えられている<sup>97,98</sup>。EMA/CO 抵抗例に対する EMA/EP の完全奏効/寛解率は、75~85%と報告されている<sup>63,97-100</sup>。

エトポシドとプラチナ製剤を含むさらなる薬剤の組合せが、メトトレキサートを含むレジメンに対して抵抗性となった患者において有効であることが報告されている。具体的には、TP/TE（パクリタキセル+シスプラチンとパクリタキセル+エトポシドを交互に投与）、BEP（ブレオマイシン+エトポシド+シスプラチン）、VIP（エトポシド+イホスファミド+シスプラチン）、ICE（イホスファミド+カルボプラチン+エトポシド）などである<sup>46,96,99,101,102</sup>。さらに、TIP（パクリタキセル+イホスファミド+シスプラチン）が、絨毛癌成分を伴うものを含む胚細胞腫瘍の救済化学療法として使用されている<sup>103-106</sup>。

これらのエトポシドとプラチナ製剤を含むレジメンでは、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を用いて好中球減少症による合併症と治療の遅延を予防する必要がある<sup>96,101,107</sup>。この患者集団全体での救済療法の成功率は約 80%である。生存期間の短縮と関連する因子として、救済療法開始時点の hCG 高値、転移部位が多いこと、肺および膣以外への転移（IV 期）、FIGO スコア > 12 などがある。

#### 治療抵抗性 GTN に有効となる可能性があるその他の薬剤/レジメン

さらにいくつかの治療レジメンについて、治療抵抗性 GTN に対する一定の有効性が示されており、具体的には大量化学療法と末梢血造血幹細胞移植、免疫療法、その他の化学療法レジメンなどがある。多剤併用化学療法の施行にもかかわらず抵抗性となった患者集団に対して、大量化学療法と自家造血幹細胞移植により持続的な完全奏効が得られたと報告されている<sup>108-112</sup>。大量化学療法と末梢血造血幹細胞移植を受けた難治性絨毛癌患者と予後不良の PSTT/ETT 患者計 32 例を対象とした後ろ向き研究では、大量化学療法±追加治療を終えた後の解析時点で、7 例が完全奏効を維持し、32 例中 13 例が無病状態であったことが報告された<sup>110</sup>。

ペムブロリズマブは、潜在的な抗腫瘍活性を有する T 細胞を含む様々な免疫細胞の調節に関わるチェックポイント蛋白として機能する PD-1（programmed cell death 1）を阻害するモノクローナル抗体である<sup>113-115</sup>。

GTN では PD-L1（programmed death-ligand 1）の強い発現がみられる<sup>116,117</sup>。ペムブロリズマブの投与を受けた薬剤抵抗性 GTN 患者 4 例（2 例が転移性絨毛癌、2 例が転移性 PSTT または mixed PSTT/ETT）の成績が最近報告された<sup>118</sup>。全例で腫瘍に PD-L1 の高発現が認められた。4 例中 3 例では、ペムブロリズマブに対する持続的な反応がみられた。ペムブロリズマブに対し反応が得られなかった患者では、腫瘍の PD-L1 発現が強かったが、腫瘍浸潤リンパ球がみられなかった<sup>118</sup>。

この状況の GTN の治療には、ゲムシタビン、カペシタビンおよびフルオロウラシルも有効となる可能性がある。限られたデータから、ゲムシタビン±プラチナ製剤の活性が示唆されている<sup>119</sup>。GTN でこれらのレジメンが有効となる可能性については、胚細胞腫瘍の治療データにさらなる裏付けを見出すことができる。カペシタビンを単剤の救済化学療法として使用して成功した例が報告されている<sup>120,121</sup>。フルオロウラシルについても、主にアクチノマイシン D との併用でアジアのグループから報告がある<sup>70</sup>。

#### 中間型トロホプラスト腫瘍

奇胎妊娠と絨毛癌は絨毛栄養膜細胞（すなわち細胞性栄養膜細胞 [cytotrophoblast] と合胞体栄養膜細胞 [syncytiotrophoblast]）に由来する一方、ITT（PSTT と ETT が含まれる）は絨毛外栄養膜細胞（すなわち中間型栄養膜細胞 [intermediate trophoblast]）から発生する。ITT が GTN 症例に占める割合は約 1%であるため、その生物学的挙動や治療法は十分に確立されていない。これらの腫瘍は、典型的には正常妊娠の数ヵ月後から数年後に発生するが、あらゆる先行妊娠の後に発生する可能性がある。ITT 62 症例を対象とした最近の症例集積研究により、ETT は PSTT より先行妊娠から発症までの期間が長い可能性が示唆された<sup>122</sup>。

PSTT と ETT は、一般に緩やかに増殖する腫瘍で、最初の原因の発生から数ヵ月ないし数年後に転移する可能性があり、性器出血または無月経が受診理由となる場合が多い。大多数の ITT は hCG を分泌するが、他

の病型の GTN と比較して、その濃度は著しく低い。そのため、これらの病型の GTN に対する腫瘍マーカーとしての hCG の信頼性は低い。30～50%の症例において診断時点で転移が認められ、最も多いのは肺転移である。他の GTN とは異なり、リンパ行性に進展する傾向が強い。現在、International Society for the Study of Trophoblastic Disease (ISSTD) の取組みを通じて PSTT および ETT のグローバルデータベースへのデータ収集が進められている<sup>10,123-128</sup>。

ITT は病理組織学的特徴によって他の病型の GTN と鑑別できる<sup>10</sup>。PSTT では、免疫組織化学染色 (IHC) でサイトケラチン、Mel-CAM およびヒト胎盤性ラクトゲン (hPL) の発現が認められる一方、hCG は巣状の染色にとどまる。細胞遺伝学的な研究により、PSTT は異数体より二倍体であることの方が多くことが明らかにされている<sup>129</sup>。血清 hPL 値の測定は、疾患経過のモニタリングや臨床的管理の指針として臨床的に有用ではない<sup>126,127,130,131</sup>。ETT は、細胞が小さく、かなり単形性で、増殖パターンが胞巣状、結節状、境界明瞭という特徴で PSTT と鑑別される。IHC で p63 の強い発現が認められるが、Mel-CAM および hPL の発現は巣状ないし弱い発現にとどまる<sup>132</sup>。ETT では子宮下部と頸管内膜が侵される頻度が高く、また、類上皮様の組織学的外観と p63 およびサイトケラチンの発現のために扁平上皮癌と混同される可能性がある<sup>10,132,133</sup>。

この種の腫瘍はまれであるため、一般にコホートが小さく、そのため ITT における危険因子について厳密な統計解析は行えていない。GTN の FIGO 予後スコアは、PSTT および ETT の転帰とはあまり関連しない<sup>10</sup>。存在する最大のデータベースから得られた知見に基づけば、PSTT および ETT は GTD 症例 54,743 例のうち 125 例を占め (0.23%)、治療後の 5 年および 10 年生存率はそれぞれ 80% および 75% と推定されている。最も重要な予後因子として、病期が進行していることや、判明している先行妊娠から 48 ヶ月以上経過していることなどがある<sup>124,127,128,134</sup>。予後不良と関連するその他の危険因子は、加齢、深い筋層浸潤、腫瘍壊死、大きな腫瘍、および核分裂指数である<sup>10,128,135</sup>。

#### 治療アプローチ

ITT は比較的化学療法抵抗性であるため、侵入奇胎や絨毛癌とはいくらか異なる治療の枠組みに従うことになり、外科的介入がより重要な役割を担う。PSTT および ETT の治療法は、高リスク因子をいくらか考慮した上で、主に転移巣の有無に基づいて決定される。限局例の治療には子宮全摘出術とリンパ節郭清術が推奨される。孤立性の遠隔転移病変 (特に肺転移) に対しては、転移巣切除術を採用すべきである。化学療法は転移例で施行するほか、前述の予後不良因子を認める非転移例でも考慮すべきである<sup>136</sup>。

PSTT および ETT に対する至適な化学療法レジメンは依然として確立されていないが、現在の臨床における印象としては、EMA/EP や TP/TE など、プラチナ製剤/エトポシドを含むレジメンが第一選択の治療法である。生存率は非転移例でほぼ 100%、転移例では 50～60% である。プラチナ製剤を基本とする大量化学療法の施行が増えてきたことで、全体として予後不良 (判明している先行妊娠からの期間が 48 ヶ月以上) であった ITT 患者群の全生存期間が改善されている<sup>124,126-128</sup>。

## 参考文献

1. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, et al. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol* 2003;4:670-678. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14602247>.
2. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:531-539. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20728069>.
3. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010;376:717-729. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20673583>.
4. Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol* 2017;144:200-207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27743739>.
5. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:11-18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20739008>.
6. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 2013;128:3-5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846466>.
7. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *N Engl J Med* 1996;335:1740-1748. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8929267>.
8. Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med* 2009;360:1639-1645. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19369669>.
9. Sun SY, Melamed A, Goldstein DP, et al. Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol* 2015;138:46-49. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25969351>.
10. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecol Oncol* 2017;144:208-214. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27789086>.
11. Shaaban AM, Rezvani M, Haroun RR, et al. Gestational Trophoblastic Disease: Clinical and Imaging Features. *Radiographics* 2017;37:681-700. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28287945>.
12. Hancock BW, Tidy JA. Current management of molar pregnancy. *J Reprod Med* 2002;47:347-354. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12063873>.
13. Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131 Suppl 2:S123-126. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26433668>.
14. Zhao P, Lu Y, Huang W, et al. Total hysterectomy versus uterine evacuation for preventing post-molar gestational trophoblastic neoplasia in patients who are at least 40 years old: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19:13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30612545>.
15. Wang Q, Fu J, Hu L, et al. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD007289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28892119>.
16. Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease. *Cancer* 1995;76:2079-2085. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635004>.

17. Cole LA. Human chorionic gonadotropin and associated molecules. *Expert Rev Mol Diagn* 2009;9:51-73. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19099349>.
18. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143 Suppl 2:79-85. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30306586>.
19. Muller CY, Cole LA. The quagmire of hCG and hCG testing in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 2009;112:663-672. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007977>.
20. Coyle C, Short D, Jackson L, et al. What is the optimal duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following evacuation of a molar pregnancy? A retrospective analysis on over 20,000 consecutive patients. *Gynecol Oncol* 2018;148:254-257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29229282>.
21. Schmitt C, Doret M, Massardier J, et al. Risk of gestational trophoblastic neoplasia after hCG normalisation according to hydatidiform mole type. *Gynecol Oncol* 2013;130:86-89. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523617>.
22. Braga A, Maesta I, Matos M, et al. Gestational trophoblastic neoplasia after spontaneous human chorionic gonadotropin normalization following molar pregnancy evacuation. *Gynecol Oncol* 2015;139:283-287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26383828>.
23. Committee FO. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77:285-287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065144>.
24. Eysbouts YK, Massuger L, IntHout J, et al. The added value of hysterectomy in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2017;145:536-542. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28390821>.
25. Doll KM, Soper JT. The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Surv* 2013;68:533-542. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23803756>.
26. Pezeshki M, Hancock BW, Silcocks P, et al. The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 2004;95:423-429. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581942>.
27. Garner EI, Feltmate CM, Goldstein DP, Berkowitz RS. The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey. *Gynecol Oncol* 2005;99:3-5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16139344>.
28. van Trommel NE, Thomas CM, Massuger LF, Sweep FC. Second curettage in persistent trophoblastic disease (PTD): the need for univocal definition of PTD. *Gynecol Oncol* 2005;99:250-251; author reply 251. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16224821>.
29. Osborne RJ, Filiaci VL, Schink JC, et al. Second Curettage for Low-Risk Nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Obstet Gynecol* 2016;128:535-542. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27500329>.
30. Savage P, Seckl MJ. The role of repeat uterine evacuation in trophoblast disease. *Gynecol Oncol* 2005;99:251-252; author reply 252-253. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137746>.
31. May T, Goldstein DP, Berkowitz RS. Current chemotherapeutic management of patients with gestational trophoblastic neoplasia. *Chemother Res Pract* 2011;2011:806256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312558>.
32. Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. *Lancet* 2000;355:712-715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10703803>.

33. Cole LA, Muller CY. Hyperglycosylated hCG in the management of quiescent and chemorefractory gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol* 2010;116:3-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822356>.
34. Ngan HY, Bender H, Benedet JL, et al. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;83 Suppl 1:175-177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14763174>.
35. Gestational trophoblastic diseases. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1983;692:7-81. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6318459>.
36. Bagshawe KD. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer* 1976;38:1373-1385. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/182354>.
37. Goldstein DP, Berkowitz RS, Horowitz NS. Optimal management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15:1293-1304. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26517533>.
38. Mangili G, Lorusso D, Brown J, et al. Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S109-116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341573>.
39. Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, et al. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD007102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27281496>.
40. Schink JC, Filiaci V, Huang H, et al. A phase III randomized trial of pulse actinomycin-D versus multi-day methotrexate for the treatment of low risk gestational trophoblastic neoplasia [abstract]. Presented at the XIX World Congress of the International Society for the Study of Trophoblastic Diseases; September 21-24, 2017; Amsterdam, The Netherlands.
41. Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC, et al. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2011;29:825-831. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263100>.
42. Kohorn EI. Is lack of response to single-agent chemotherapy in gestational trophoblastic disease associated with dose scheduling or chemotherapy resistance? *Gynecol Oncol* 2002;85:36-39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11925117>.
43. Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I, et al. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009. *Br J Cancer* 2012;107:1810-1814. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23059744>.
44. Hitchins RN, Holden L, Newlands ES, et al. Single agent etoposide in gestational trophoblastic tumours. Experience at Charing Cross Hospital 1978-1987. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:1041-1046. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2842160>.
45. Sung HC, Wu PC, Yang HY. Reevaluation of 5-fluorouracil as a single therapeutic agent for gestational trophoblastic neoplasms. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:69-75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6089563>.
46. Alazzam M, Tidy J, Osborne R, et al. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD008891. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26760424>.
47. Covens A, Filiaci VL, Burger RA, et al. Phase II trial of pulse dactinomycin as salvage therapy for failed low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;107:1280-1286. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16900525>.

48. McNeish IA, Strickland S, Holden L, et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol* 2002;20:1838-1844. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919242>.

49. McGrath S, Short D, Harvey R, et al. The management and outcome of women with post-hydatidiform mole 'low-risk' gestational trophoblastic neoplasia, but hCG levels in excess of 100 000 IU l(-1). *Br J Cancer* 2010;102:810-814. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20160727>.

50. Lurain JR, Chapman-Davis E, Hoekstra AV, Schink JC. Actinomycin D for methotrexate-failed low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2012;57:283-287. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22838241>.

51. Prouvot C, Golfier F, Massardier J, et al. Efficacy and Safety of Second-Line 5-Day Dactinomycin in Case of Methotrexate Failure for Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:1038-1044. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29629964>.

52. Alifrangis C, Agarwal R, Short D, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol* 2013;31:280-286. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233709>.

53. Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Primary treatment of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia with EMA-CO chemotherapy. *J Reprod Med* 2006;51:767-772. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17086804>.

54. Ahamed E, Short D, North B, et al. Survival of women with gestational trophoblastic neoplasia and liver metastases: is it improving? *J Reprod Med* 2012;57:262-269. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22696824>.

55. Newlands ES, Holden L, Seckl MJ, et al. Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. *J*

*Reprod Med* 2002;47:465-471. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12092015>.

56. Crawford RA, Newlands E, Rustin GJ, et al. Gestational trophoblastic disease with liver metastases: the Charing Cross experience. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:105-109. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8988707>.

57. Newlands ES, Bagshawe KD, Begent RH, et al. Results with the EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high risk gestational trophoblastic tumours, 1979 to 1989. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:550-557. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1651757>.

58. Bolis G, Bonazzi C, Landoni F, et al. EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor (GTT). *Gynecol Oncol* 1988;31:439-444. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2846414>.

59. Kim SJ, Bae SN, Kim JH, et al. Risk factors for the prediction of treatment failure in gestational trophoblastic tumors treated with EMA/CO regimen. *Gynecol Oncol* 1998;71:247-253. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9826467>.

60. Matsui H, Suzuka K, Iitsuka Y, et al. Combination chemotherapy with methotrexate, etoposide, and actinomycin D for high-risk gestational trophoblastic tumors. *Gynecol Oncol* 2000;78:28-31. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10873405>.

61. Escobar PF, Lurain JR, Singh DK, et al. Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia with etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, and vincristine chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2003;91:552-557. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14675675>.

62. Turan T, Karacay O, Tulunay G, et al. Results with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1432-1438. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16803542>.

63. Lu WG, Ye F, Shen YM, et al. EMA-CO chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: a clinical analysis of 54 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:357-362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17711444>.

64. Cagayan MS. High-risk metastatic gestational trophoblastic neoplasia. Primary management with EMA-CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine) chemotherapy. *J Reprod Med* 2012;57:231-236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22696818>.

65. Cyriac S, Rajendranath R, Sridevi V, Sagar TG. Etoposide, cisplatin-etoposide, methotrexate, actinomycin-D as primary treatment for management of very-high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;115:37-39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802685>.

66. Ghaemmaghami F, Modares M, Arab M, et al. EMA-EP regimen, as firstline multiple agent chemotherapy in high-risk GTT patients (stage II-IV). *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:360-365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15086738>.

67. Han SN, Amant F, Leunen K, et al. EP-EMA regimen (etoposide and cisplatin with etoposide, methotrexate, and dactinomycin) in a series of 18 women with gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:875-880. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22635033>.

68. Dobson LS, Lorigan PC, Coleman RE, Hancock BW. Persistent gestational trophoblastic disease: results of MEA (methotrexate, etoposide and dactinomycin) as first-line chemotherapy in high risk disease and EA (etoposide and dactinomycin) as second-line therapy for low risk disease. *Br J Cancer* 2000;82:1547-1552. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10789722>.

69. Curry SL, Blessing JA, DiSaia PJ, et al. A prospective randomized comparison of methotrexate, dactinomycin, and chlorambucil versus methotrexate, dactinomycin, cyclophosphamide, doxorubicin, melphalan, hydroxyurea, and vincristine in "poor prognosis" metastatic gestational

trophoblastic disease: a Gynecologic Oncology Group study. *Obstet Gynecol* 1989;73:357-362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2536911>.

70. Zhao Y, Zhang W, Duan W. Management of gestational trophoblastic neoplasia with 5-fluorouracil and actinomycin D in northern China. *J Reprod Med* 2009;54:88-94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19301571>.

71. Wang S, An R, Han X, et al. Combination chemotherapy with 5-fluorouracil, methotrexate and etoposide for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors: a report based on our 11-year clinical experiences. *Gynecol Oncol* 2006;103:1105-1108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16870237>.

72. Deng L, Yan X, Zhang J, Wu T. Combination chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD005196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370618>.

73. Kong Y, Yang J, Jiang F, et al. Clinical characteristics and prognosis of ultra high-risk gestational trophoblastic neoplasia patients: A retrospective cohort study. *Gynecol Oncol* 2017;146:81-86. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28461032>.

74. Bolze PA, Riedl C, Massardier J, et al. Mortality rate of gestational trophoblastic neoplasia with a FIGO score of  $\geq 13$ . *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:390 e391-398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26433171>.

75. Savage P, Kelpandides I, Tuthill M, et al. Brain metastases in gestational trophoblast neoplasia: an update on incidence, management and outcome. *Gynecol Oncol* 2015;137:73-76. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25598530>.

76. Gavanier D, Leport H, Massardier J, et al. Gestational trophoblastic neoplasia with brain metastasis at initial presentation: a retrospective study. *Int J Clin Oncol* 2019;24:153-160. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30242539>.

77. Piura E, Piura B. Brain metastases from gestational trophoblastic neoplasia: review of pertinent literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014;35:359-367. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25118474>.
78. Neubauer NL, Latif N, Kalakota K, et al. Brain metastasis in gestational trophoblastic neoplasia: an update. *J Reprod Med* 2012;57:288-292. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22838242>.
79. Soper JT, Spillman M, Sampson JH, et al. High-risk gestational trophoblastic neoplasia with brain metastases: individualized multidisciplinary therapy in the management of four patients. *Gynecol Oncol* 2007;104:691-694. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17137617>.
80. Rustin GJ, Newlands ES, Begent RH, et al. Weekly alternating etoposide, methotrexate, and actinomycin/vincristine and cyclophosphamide chemotherapy for the treatment of CNS metastases of choriocarcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7:900-903. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2472471>.
81. Evans AC, Jr., Soper JT, Clarke-Pearson DL, et al. Gestational trophoblastic disease metastatic to the central nervous system. *Gynecol Oncol* 1995;59:226-230. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7590478>.
82. Small W, Jr., Lurain JR, Shetty RM, et al. Gestational trophoblastic disease metastatic to the brain. *Radiology* 1996;200:277-280. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8657926>.
83. Bakri Y, Berkowitz RS, Goldstein DP, et al. Brain metastases of gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 1994;39:179-184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7518516>.
84. Alazzam M, Hancock BW, Tidy J. Role of hysterectomy in managing persistent gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2008;53:519-524. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18720927>.
85. Fleming EL, Garrett L, Growdon WB, et al. The changing role of thoracotomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med* 2008;53:493-498. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18720924>.
86. Kanis MJ, Lurain JR. Pulmonary Resection in the Management of High-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:796-800. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26905332>.
87. Mapelli P, Mangili G, Picchio M, et al. Role of 18F-FDG PET in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:505-513. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23314259>.
88. Lim AK, Agarwal R, Seckl MJ, et al. Embolization of bleeding residual uterine vascular malformations in patients with treated gestational trophoblastic tumors. *Radiology* 2002;222:640-644. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11867779>.
89. Tse KY, Chan KK, Tam KF, Ngan HY. 20-year experience of managing profuse bleeding in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2007;52:397-401. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17583238>.
90. McGrath S, Harding V, Lim AK, et al. Embolization of uterine arteriovenous malformations in patients with gestational trophoblastic tumors: a review of patients at Charing Cross Hospital, 2000-2009. *J Reprod Med* 2012;57:319-324. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22838248>.
91. Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2006;51:773-776. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17086805>.
92. Powles T, Savage PM, Stebbing J, et al. A comparison of patients with relapsed and chemo-refractory gestational trophoblastic neoplasia. *Br J*

Cancer 2007;96:732-737. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17299394>.

93. Hoekstra AV, Lurain JR, Rademaker AW, Schink JC. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes. *Obstet Gynecol* 2008;112:251-258. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18669719>.

94. Lurain JR, Casanova LA, Miller DS, Rademaker AW. Prognostic factors in gestational trophoblastic tumors: a proposed new scoring system based on multivariate analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:611-616. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1847005>.

95. Lurain JR, Hoekstra AV, Schink JC. Results of treatment of patients with gestational trophoblastic neoplasia referred to the Brewer Trophoblastic Disease Center after failure of treatment elsewhere (1979-2006). *J Reprod Med* 2008;53:535-540. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18720930>.

96. Lurain JR, Schink JC. Importance of salvage therapy in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2012;57:219-224. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22696816>.

97. Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, et al. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. *J Clin Oncol* 2000;18:854-859. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673528>.

98. Mao Y, Wan X, Lv W, Xie X. Relapsed or refractory gestational trophoblastic neoplasia treated with the etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EP-EMA) regimen. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;98:44-47. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17481633>.

99. Arpitha A, Pallavi VR, Bafna UD, et al. Role of salvage therapy in chemo resistant or recurrent high-risk gestational trophoblastic neoplasm. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:547-553. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30700567>.

100. Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Management of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia: FIGO stages II-IV: risk factor score > or = 7. *J Reprod Med* 2010;55:199-207. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20626175>.

101. Wang J, Short D, Sebire NJ, et al. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE). *Ann Oncol* 2008;19:1578-1583. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18453518>.

102. Essel KG, Bruegl A, Gershenson DM, et al. Salvage chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: Utility or futility? *Gynecol Oncol* 2017;146:74-80. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28473205>.

103. Feldman DR, Hu J, Dorff TB, et al. Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Efficacy for First-Line Treatment of Patients With Intermediate- or Poor-Risk Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 2016;34:2478-2483. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27185842>.

104. Mardiak J, Rejlekova K, Mego M, et al. Determination of efficacy of TIP combination (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin) as first salvage therapy for patients with relapsed germ cell tumors in a poor prognosis group. 2009;27:e16049-e16049. Available at:

[http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15\\_suppl.e16049](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.e16049).

105. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:6549-6555. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170162>.

106. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ

cell cancer. J Clin Oncol 2000;18:2413-2418. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856101>.

107. Lurain JR, Nejad B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. Gynecol Oncol 2005;97:618-623. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863169>.

108. Benigno BB. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support as salvage therapy in recurrent gestational trophoblastic disease. Int J Gynecol Cancer 2013;23:1331-1333. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23970157>.

109. El-Helw LM, Seckl MJ, Haynes R, et al. High-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support in refractory gestational trophoblastic neoplasia. Br J Cancer 2005;93:620-621. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16222307>.

110. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30731277>.

111. van Besien K, Verschraegen C, Mehra R, et al. Complete remission of refractory gestational trophoblastic disease with brain metastases treated with multicycle ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) and stem cell rescue. Gynecol Oncol 1997;65:366-369. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9159354>.

112. Yamamoto E, Niimi K, Fujikake K, et al. High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation for choriocarcinoma: A case report and literature review. Mol Clin Oncol 2016;5:660-664. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27900108>.

113. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. Am J Clin Oncol 2016;39:98-106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26558876>.

114. Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. Clin Cancer Res 2012;18:6580-6587. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23087408>.

115. Wherry EJ. T cell exhaustion. Nat Immunol 2011;12:492-499. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21739672>.

116. 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;27:554-561. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28060141>.

117. Veras E, Kurman RJ, Wang TL, Shih IM. PD-L1 Expression in Human Placentas and Gestational Trophoblastic Diseases. Int J Gynecol Pathol 2017;36:146-153. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27362903>.

118. Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. Lancet 2017;390:2343-2345. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29185430>.

119. Pandian Z, Seckl MJ, Smith R, Lees DA. Gestational choriocarcinoma: an unusual presentation with response to gemcitabine and surgery. BJOG 2004;111:382-384. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008778>.

120. Bianconi MI, Otero S, Storino C, Jankilevich G. Role of Capecitabine in the Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Drug for Two Settings. J Reprod Med 2017;62:250-256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30027717>.

121. Bianconi M, Jankilevich G, Otero S, et al. Successful salvage of a relapsed high risk gestational trophoblastic neoplasia patient using capecitabine. Gynecol Oncol 2007;106:268-271. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17493670>.

122. Zhang Y, Zhang S, Huang W, et al. Intermediate trophoblastic tumor: the clinical analysis of 62 cases and prognostic factors. Arch Gynecol Obstet 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30607597>.

123. Lan C, Li Y, He J, Liu J. Placental site trophoblastic tumor: lymphatic spread and possible target markers. Gynecol Oncol 2010;116:430-437. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910023>.

124. 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;152:361-367. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30473257>.

125. Kurman RJ, Shih le M. Discovery of a cell: reflections on the checkered history of intermediate trophoblast and update on its nature and pathologic manifestations. Int J Gynecol Pathol 2014;33:339-347. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24901393>.

126. Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. Lancet 2009;374:48-55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19552948>.

127. 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;142:102-108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27168005>.

128. Froeling FEM, Ramaswami R, Papanastasopoulos P, et al. Intensified therapies improve survival and identification of novel prognostic factors for placental-site and epithelioid trophoblastic tumours. Br J Cancer 2019;120:587-594. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30792530>.

129. Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, et al. Placental site trophoblastic tumor: A study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. Gynecol Oncol

2006;100:511-520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16246400>.

130. Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, et al. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. J Reprod Med 2002;47:460-464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12092014>.

131. Hassadia A, Gillespie A, Tidy J, et al. Placental site trophoblastic tumour: clinical features and management. Gynecol Oncol 2005;99:603-607. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16085293>.

132. Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. Am J Surg Pathol 1998;22:1393-1403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9808132>.

133. 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;130:1875-1877. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17149967>.

134. Yang J, Zong L, Wang J, et al. Epithelioid Trophoblastic Tumors: Treatments, Outcomes, and Potential Therapeutic Targets. J Cancer 2019;10:11-19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30662520>.

135. Hancock B, Froeling FEM, Ramaswami R, et al. The ISSTD global placental site and epithelioid trophoblastic tumor (PSTT/ETT) database – an analysis of 326 patients. ISSTD XVIII World Congress on Gestational Trophoblastic Disease. Bali, Indonesia; 2015.

136. Sobocki-Rausch J, Winder A, Maniar KP, et al. Surgery and Platinum/Etoposide-Based Chemotherapy for the Treatment of Epithelioid Trophoblastic Tumor. Int J Gynecol Cancer 2018;28:1117-1122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29757875>.