

## LEČENJE GESTACIJSKIH TROFOBLASTNIH BOLESTI

Biljana Lazović i Vera Milenković

Gestacijske trofoblastne bolesti su neoplazme trofoblasta i stanja koja su predispozicija za neoplazmu. To su: hidatiformna mola (kompletna i parcijalna), invazivna mola, gestacijski horiokarcinom i trofoblastni tumor placentnog ležišta. U skladu sa kriterijumima i preporukama Svetske zdravstvene organizacije (WHO) i Internacionalnog udruženja za ginekologiju i akušerstvo (FIGO) vrši se klasifikacija i stratifikacija bolesti, na osnovu čega se sprovodi lečenje po već utvrđenim protokolima. Benigne forme se leče hirurški, dok je kod malignih, terapija izbora hemioterapija - jedan hemioterapeutik kod nemetastatske bolesti sa niskim rizikom ili kombinacija hemioterapeutika kod visoko rizičnih metastatskih formi. Sa odgovarajućim protokolom, stepen preživljavanja je 100% u grupi bolesnica sa niskim skorom, odnosno 80% sa visoko rizičnim skorom. Primenom do sada najboljih stečenih znanja i iskustava ne sme se dozvoliti da život i jedne žene bude izgubljen zbog gestacijskih trofoblastnih bolesti. *Acta Medica Medianae 2010;49(1):64-69.*

**Ključne reči:** hemioterapija, gestacijske trofoblastne bolesti, radijaciona terapija, hirurška terapija

Medicinski fakultet, Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije

Kontakt: Biljana Lazović  
Milutina Milankovića 122, 11070 Beograd  
E mail: lazovic.biljana@gmail.com

### Uvod

Gestacijske trofoblastne bolesti mogu biti benigne ili maligne. Histološki, klasifikuju se na hidatiformnu molu, invazivnu molu, horiokarcinom i trofoblastni tumor placentnog ležišta. Grupno su poznate kao gestacijske trofoblastne neoplazije, izuzev trofoblastnog tumora placentnog ležišta, koji se opisuje kao poseban entitet, jer su klinička slika, način lečenja i prognoza različiti. Hidatiformna mola je najčešći oblik ove bolesti. Dok su invazivna mola i horiokarcinom isključivo maligne forme, hidatiformna mola može biti i benigna i maligna (1).

Tokom godina, stvoreni su različiti sistemi klasifikacije trofoblastnih bolesti. Na XVI FIGO svetskom kongresu ginekologije i opstetricije 2000. godine u Vašingtonu, za klasifikaciju gestacijskih trofoblastnih neoplazija prihvaćen je kombinovani staging/scoring sistem, poznatiji kao FIGO/WHO sistem (International Federation of Gynecology and Obstetrics/ World Health Organisation). 'Staging' sistem zasnovan je na anatomske kriterijumima koji ove bolesti razvrstava u četiri stadijuma (2):

- Stadijum I - bolest je ograničena samo na telo uterusa
- Stadijum II – obuhvata i druge genitalne organe
- Stadijum III - metastaze na plućima
- Stadijum IV - druge metastaze

Svaki stadijum je dalje podeljen na osnovu prognostičkog scoring indeksa na podstadijum A ili B. Ukoliko faktori rizika nisu poznati, nema podele na podstadijume. Ako je prognostički skor 7 ili manje, podstadijum je A, dok podstadijum B odgovara prognostičkom skor 8 ili više.

Prognostički scoring indeks zasnovan je na bodovnom sistemu od 0 do 4, a u zavisnosti od prisustva prognostičkih faktora:

Tabela 1. Kombinovani FIGO staging i WHO scoring system

	0	1	2	4
Godine	≤ 39	≥ 39		
Prethodna trudnoća	Hidatiformna mola	Abortus	Terminska trudnoća	
Interval od indeksne trudnoće (meseći)	4	4 - 6	7 - 12	> 12
Beta hCG pre tretmana (iu/ml)	10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>	>10 <sup>5</sup>
Najveći tumor uključujući uterus		3- 4cm	5cm	
Mesta metastaza		Slezina, bubreg	GIT	Mozak, jetra
Broj identifikovanih metastaza		1 - 4	4 - 8	> 8
Prethodno neuspela hemioterapija			Singl	Dva ili više lekova

Za bolest niskog rizika smatra se stanje sa skorom 6 ili manje, a visokog rizika sa skorom 7 ili više.

Ipak, radi efikasnijeg lečenja, sa aspekta ginekologa – praktičara, najznačajnija je klinička klasifikacija prema prognostičkim faktorima. Ovaj

sistem je osnova na kojoj većina velikih centara za trofoblastne bolesti u Americi određuje način lečenja i vrši procenu postignutih rezultata. Bolesnice za gestacijskim trofoblastnim tumorima su podeljene u tri grupe:

- 1) Sa nemetastatskom bolešću;
- 2) Metastatskom bolešću niskog rizika;
- 3) Metastatskom bolešću visokog rizika.

Visoki rizik se odnosi na one bolesnice za koje nije verovatno da će biti izlečene singl-agens hemioterapijom i koje su sa najvećim rizikom za neuspeh lečenja.

Pre određivanja prognostičkih faktora i uspostavljanja kriterijuma za lečenje, neophodno je identifikovati grupu bolesnica sa komplikacijama koje ugrožavaju život. Najčešće je to teško vaginalno ili intraperitonealno krvarenje ili respiratorni poremećaji do kojih dovode pulmonalne metastaze. Ove komplikacije je neophodno odmah isključiti, pre određivanja hemioterapijskog režima (3-4).

Posle isključivanja komplikacija koje ugrožavaju život, neophodno je napraviti strategiju koja pruža najviše izgleda za eradikaciju tumora u najkraćem vremenskom periodu, sa minimumom toksičnosti. Osnova ovakvog pristupa je svrstavanje bolesnica u odgovarajuće kategorije rizika. Trajanje terapije će biti različito za svaku bolesnicu; kod nekih dolazi i do nastanka rezistencije na lekove, što zahteva promenu hemioterapeutika.

Merenje serumskog hCG-a dva puta nedeljno obezbeđuje osnovu za odlučivanje u svakom pojedinačnom slučaju. Određuje se stopa pada hCG-a i kada njegove vrednosti postanu normalne, vrši se proračun koliko dugo je još potrebno davati hemioterapiju, u cilju redukcije broja tumorskih ćelija na nulu. Na osnovu pretpostavke, kada vrednosti hCG-a padnu na granicu detektabilnosti u najsenzitivnijim testovima, još uvek postoji 104-105 vitalnih tumorskih ćelija. Normalno, hCG bi trebalo da pada oko pola logaritma sa svakim ciklusom hemioterapije. Svaki pad manji od navedenog ukazuje na određeni stepen rezistencije prema lekovima. Veoma spor pad vrednosti hCG-a ili neprekidan porast, indikacija su za promenu terapije (5-6).

#### Lečenje nemetastatskih trofoblastnih tumora

Nemetastatska bolest je najčešća trofoblastna bolest. Prema definiciji, ona je ograničena na uterus i prema FIGO klasifikaciji, ona obuhvata bolesnice sa prvim stadijumom bolesti.

Oko 75% bolesnica ima invazivnu molu, a 25% horiokarcinom.

Histerektomija se može savetovati kao inicijalni tretman ukoliko nije potrebno sačuvati fertilitet ili je dijagnostifikovan trofoblastni tumor placentnog ležišta. Adjuvantna singl-agens hemioterapija je indikovana u vreme operacije da bi se eradicalo bilo kakve okultne metastaze, smanjila verovatnoća rasejavanja vitalnih ćelija i održali citotoksični nivoi hemioterapeutika u tkivima i plazmi, za slučaj da dođe do diseminacije vitalnih ćelija tokom histerektomije. Histerektomija je radi lečenja neophodna u manje od 5% slučajeva, što

rezultuje očuvanjem reproduktivne funkcije u oko 95% bolesnica.

Singl-agens hemioterapija je tretman izbora za bolesnice koje žele da očuvaju reproduktivnu sposobnost. Koristi se nekoliko hemioterapijskih protokola i sa svima se postižu odlične i komparabilne stope remisije (6).

Metotreksat 0,4mg/kg (maksimalno 30 mg) i.v. ili i.m. dnevno tokom 5 dana u jednom terapijskom ciklusu predstavlja tretman izbora. Takođe se primenjuje alternativni režim, kojim se daje nešto viša doza metotreksata, 1,0-1,5mg/kg i.m. svakog drugog dana četiri puta, sa folinskom kiselinom 0,1-0,15 mg/kg i.m. datom 24 sata posle svake doze metotrexata. Prednost ovog protokola je jednostavnost primene i smanjena toksičnost. Metotreksat se može davati i u singl nedeljnim dozama od 30mg/m<sup>2</sup> i.m. a rezultati postignuti ovim postupkom su nešto slabiji. Metotreksat se metaboliše u jetri, pa je stoga njegova primena kod postojećeg oboljenja jetre ili poremećene bubrežne funkcije kontraindikovana. Prilikom primene metotreksata ne dolazi do pojave alopecije, a ulceracije u ustima se javljaju retko i to obično kod bolesnica koje unose manje od 2-3 l tečnosti dnevno. Kod nekih bolesnica se javlja pleuralni bol, vaginalne i retko perinealne ulceracije. Alergijske manifestacije su veoma retke. Metotreksat izaziva fotosenzitivnost, pa se bolesnicama koje ga primaju savetuje izbegavanje sunčanja.

Aktinomycin-D 10-12 mikog/g i.v. dnevno tokom pet dana u jednom ciklusu svake druge nedelje, alternativno se primenjuje i predstavlja odgovarajući terapijski režim za bolesnice sa bolestima jetre ili bibrega, kod kojih je kontraindikovana primena metotreksata. Takođe, aktinomycin-D može biti dat kao singl doza od 1,25 mikog/m<sup>2</sup> i.v. svake dve nedelje, čime se postižu zadovoljavajući rezultati. Sistemski nuzefekti ovog leka su slični onima kod primene metotreksata. Aktinomycin-D treba davati polako, tokom 5-10 minuta kroz dobro prolaznu vensku liniju, jer ekstravazacija dovodi do nekroze i demarkacije tkiva.

Često se primenjuje i kombinacija pojedinih hemioterapeutika (sekvencijalna singl-agens hemioterapija), što podrazumeva naizmenično davanje različitih lekova, čime se izbegava kumulativna toksičnost jednog leka i usporava nastanak rezistencije (7-8).

Lečenje se nastavlja dok se ne postignu tri uzastopna normalna titra hCG-a, a još dva ciklusa se daju posle postizanja prvog normalnog nivoa hCG-a. Bilo koji lek da se primenjuje, sledeći terapijski ciklus treba primeniti u zavisnosti od laboratorijskih analiza koje treba vršiti svakih 7-14 dana. Tokom terapije treba određivati nivo hCG-a, krvnu sliku, broj leukocita, broj trombocita i SGOT. Novi ciklus hemioterapije ne treba započinjati ukoliko je broj leukocita manji od 3000/ml, broj granulocita manji od 1500/ml, broj trombocita ispod 1 000 000/ml ili su vrednosti SGOT veće od 50 jedinica.

Promena hemioterapeutika se vrši ukoliko se nivo hCG-a održava ili toksičnost ne dopušta adekvatne doze leka. Ako postoji znatno povećanje nivoa hCG-a ili se pojave metastaze, obično se prelazi na kombinovanu (multiagensnu) terapiju.

Lečenje metastatskih trofoblastnih tumora niskog rizika

Terapija jednim agensom (singl-agens terapija) sa metotreksatom ili aktinomycinom-D sprovodi se na isti način kao što je navedeno za nemetastatsku bolest. Prednost terapije jednim agensom je njena manja toksičnost i smanjena mogućnost nastanka ireverzibilnih posledica, u odnosu na terapiju sa više agenasa. Ukoliko se razvije rezistencija na singl-agens terapiju, uvodi se kombinovana hemioterapija, kao za bolest visokog rizika. Histerektomija može biti neophodna da bi se eradicala perzistentna, na hemioterapiju rezistentna bolest uterusa, ili se može uraditi kao adjuvantni tretman istovremeno sa uvođenjem hemioterapije, kako bi se smanjilo trajanje lečenja. Primećeno je da je bolesnicama sa metastatskom bolešću i dobrom prognozom, kojima je urađena histerektomija, uz kombinovani tretman hemioterapijom, bilo potrebno kraće vreme i manje ciklusa hemioterapije da dođu u stanje remisije, u odnosu na bolesnice lečene hemioterapijom uz dodatnu sekundarnu hemioterapiju ili one lečene samo hemioterapijom (9-11).

Ukoliko je primenjen pravilan tretman, stopa izlečenja u ovoj grupi bolesnica treba da dostigne 100%. Kod 40-50% ovih bolesnica javlja se rezistencija na prvi hemioterapijski agens i tada je potreban alternativni tretman. Zbog toga je važno pažljivo pratiti bolesnice koje su pod hemioterapijom, da bi se uočila rezistentnost na lek, tako da pređe na drugi agens čim se za to ukaže potreba. Oko 10-20% bolesnica lečenih zbog metastatske bolesti niskog rizika sekvencijalnom singl-agens hemioterapijom, da bi se postigla remisija, zahteva kombinovanu hemioterapiju, sa ili bez operativnog zahvata (9).

Lečenje metastatskih trofoblastnih tumora visokog rizika

Lečenje metastatskih gestacijskih trofoblastnih tumora visokog rizika sprovodi se multiagensnom terapijom. Postoji više protokola za njenu primenu (12-14):

1. MAC. Multiagensni režim koji je sastavljen od 15mg metotrexata i.v. ili i.m., 0,5mg aktinomicina-D i ciklofosfamida 3mg/kg i.v. ili hlorambucila 10mg (MAC). Uz metotreksat se uvodi zaštitni faktor - folinska kiselina. Interval između ciklusa je 9-14 dana. Korišćenjem inicijalnog MAC protokola za lečenje visoko rizičnih bolesnica, zabeležene su stope izlečenja od 63-80%.

2. CHAMOCA. Sredinom sedamdesetih godina, Bagshawe je za lečenje visokog rizika uveo protokol koji se sastoji od sedam lekova: hidroksiuree, aktinomicina-D, metotrexata sa folinskom kiselinom, ciklofosfamida, vinkristina (onkovina) i doxorubicina (adriamicina) (CHAMOCA). Korišćenjem ovog protokola, neki autori su postigli stopu izlečenja od 82% kod bolesnica primarno lečenih zbog bolesti visokog rizika. Kliničkim poređenjem MAC i CHAMOCA protokola pokazano je da je stopa izlečenja veća kod bolesnica koje su inicijalno lečene MAC (95%) u odnosu na bolesnice lečene CHAMOCA (70%) protokolom, kao i da je

toksičnost mnogo manja prilikom primene prvog protokola.

3. EMA-CO. Posle otkrića da je etopozid (VP 16-213) veoma efikasan način za lečenje gestacijskih trofoblastnih bolesti, Bagshawe je formulisao EMA-CO protocol, koji je sastavljen od: etopozida, infuzije visokih doza metotrexata sa folinskom kiselinom, aktinomicina -D, ciklofosfamida i vinkristina. Kada se utvrdi postojanje metastaza na mozgu, doza metotreksata u ovome režimu se povećava na 1 g/m<sup>2</sup> zajedno sa folinskom kiselinom (30 mg) svakih 12 sati, tokom tri dana od početka infuzije metotreksatom. Ovaj protokol se pokazao izuzetno efikasnim i relativno netoksičnim. Njegovom primenom se postiže preživljavanje visoko rizičnih bolesnica primarno lečenih ovom kombinacijom u 83% slučajeva. Danas je EMA-CO protokol tretman izbora za bolesnice visokog rizika. Hemioterapija se nastavlja sve dok se ne postignu tri uzastopna normalna titra hCG-a i obično se daje posle prvog normalnog titra u još najmanje dva do tri ciklusa.

Toksičnost je prilikom primene kombinovane hemioterapije značajno veća u odnosu na singl-agens hemioterapiju. Leukopenija i trombocitopenija su nekada veoma izražene. Vinkristin ima neurotoksično delovanje, takođe, može dovesti i do nastanka oštećenja tkiva ukoliko dođe do ekstravaskularne aplikacije ovog leka. Mogu se javiti nauzeja i povraćanje umerene težine.

Sekundarna hemioterapija daje loše rezultate. Cisplatinum i bleomicin su drugi hemioterapijski agensi sa dokazanom aktivnošću za trofoblastne tumore. Kombinacija ovih agenasa sa etopozidom i vinblastinom je rezultovala izlečenjem nekih bolesnica kod kojih inicijalna kombinovana hemioterapija bolesti visokog rizika nije uspeła.

4. ICE. Novi hemioterapijski protokoli koji sadrže etopozid, carboplatinum i ifosfamid uz resekcije žarišta rezistentnih na hemioterapiju u najvećem broju slučajeva dovode do izlečenja.

Nove tehnologije, kao što je primena faktora koji stimuliše rast kolonija, skraćuje odlaganje hemioterapijskog tretmana i redukciju doze lekova i uz autologu transplantaciju koštane srži, imaju važnu ulogu u budućem lečenju bolesnica kod kojih se ispoljava rezistencija na lekove. Pronalaženje novih hemioterapijskih protokola cilj je kome se danas teži u lečenju trofoblastnih bolesti refraktarnih na konvencionalnu hemioterapiju.

Važnost primene odgovarajuće inicijalne terapije zasnovane na proceni rizika za nastanak rezistencije tumora na terapiju je jasna ako se uporede stope remisije od 70% kod bolesnica sa lošom prognozom, inicijalno lečenih kombinovanom hemioterapijom i svega 14% kod bolesnica koje su kombinovanu terapiju dobile tek posle nastanka rezistencije na singl-agens hemioterapiju.

#### Radijaciona terapija

Kod bolesnica sa metastatskom bolešću loše prognoze, u toku 10-14 dana, uz hemioterapiju treba sprovesti i radijacionu terapiju celog mozga, do ukupne doze od 3 000 rad-a i/ili radijaciju cele jetre do ukupne doze od 2 000 rad-a.

## Hirurški tretman

Danas je hirurgija uz hemioterapiju važan dodatni način lečenja. Primenom sve savremenijih hemioterapijskih protokola još više će se izmeniti uloga hirurgije u ovim bolestima, ali ona još uvek ostaje suverena kod bolesnica sa refraktarnom trofoblastnom bolešću koja slabo reaguje na hemioterapiju.

Hirurške tehnike za evakuaciju molarne trudnoće uključuju kiretažu, histerotomiju i histerektomiju. Osnovne indikacije za hirurški postupak u slučajevima hidatiformne mole su: evakuacija uterusa kod intaktne mole ili inkompletnog abortusa, dok se histerektomija vrši kod intaktne mole kod bolesnica starijih od 40 godina, kod invazivne mole u odabranim slučajevima, zbog perforacije uterusa u slučajevima kod kojih nije neophodno održavanje reproduktivne funkcije, kod teškog uterusnog krvarenja, bilo vaginalnog ili intraperitonealnog, i radi ekscizije i zbrinjavanja izolovane perforacije uterusa invazivnom molom tamo gde je poželjno očuvanje reproduktivne funkcije.

Adjuvantni hirurški postupci, posebno histerotomija i torakotomija, mogu biti korisni za odstranjivanje poznatih fokusa bolesti rezistentne na hemioterapiju, kontrolu krvarenja, otklanjanje opstrukcije creva ili urinarnih puteva, lečenje infekcije ili tretman komplikacija koje ugrožavaju život bolesnice. U lečenju trofoblastnih tumora placentnog ležišta hirurgija ima primarnu ulogu.

Vrednost beta subjedinica hCG-a, najpouzdaniji parametar za praćenje ishoda lečenja bolesnica obolelih od gestacijskih trofoblastnih bolesti, pokazuju značajan pad kako posle operativnog tretmana (kiretaža i histerektomija) tako i posle primene hemioterapije. Zapaža se da je terapijski učinak bolji posle primene hemioterapije u odnosu na operativno lečenje kod bolesnica kod kojih je urađena histerektomija i da je neophodno hirurški tretman kombinovati sa hemioterapijom. U tretmanu nemetastatske bolesti, sama hemioterapija je najčešće veoma uspešna (12,14).

Praćenje bolesnica sa gestacijskim trofoblastnim bolestima

## Hidatiformna mola

Posle evakuacije mole, sve bolesnice moraju biti praćene određivanjem vrednosti hCG-a da bi se sa sigurnošću potvrdila remisija bolesti. Vrednosti serumskog hCG-a posle normalne trudnoće postaju nemerljive posle dve nedelje. Smatra se da u oko 80% bolesnica dolazi do spontane regresije nivoa hCG-a posle evakuacije mole. Prosečno vreme dostizanja nemerljivih vrednosti iznosi 73 dana. U 2% slučajeva dolazi do regresije već u prvih deset dana posle evakuacije. Međutim, može proći i do šest meseci, tokom kojih vrednosti hCG-a sporo opadaju, da bi se vratile u okvire normalnih.

Vrednosti hCG-a se određuju svake dve nedelje sve do postizanja dva uzastopno negativna titra, a posle toga kontrolu treba vršiti na mesec dana, do isteka jedne godine od evakuacije mole. Ukoliko su vrednosti negativne, interval između kontrola se može produžiti na dva meseca.

Fizikalni pregled je potrebno vršiti na dve nedelje do postizanja remisije, a posle toga svaka tri meseca, do završetka perioda praćenja. Prvi uzorak za ispitivanje vrednosti hCG-a treba uzeti nedelju dana posle evakuacije mole. Posle inicijalnog rentgenskog pregleda grudnog koša, ponovno snimanje treba uraditi samo ukoliko hCG pokazuje plato ili porast. Kod bolesnica koje su imale molu, 6-12 nedelja posle svake sledeće trudnoće treba odrediti nivo hCG-a, zbog rizika za nastanak horiokarcinoma koji je prisutan kod ovih žena. Bolesnice kod kojih nivoi hCG-a ne padaju na normalu, posle isteka osam nedelja od evakuacije, treba pratiti dve godine. Kada se dostigne negativan titar hCG-a u prvoj godini, ovaj marker treba pratiti na mesec dana u prvoj, a na tri meseca u drugoj godini.

Hemioterapiju treba započeti odmah ukoliko:

- 1) titar hCG-a pokazuje plato ili porast,
- 2) u bilo kom periodu tokom praćenja se detektuju metastaze.

## Gestacijski trofoblastni tumori

Zbog potencijalne opasnosti od pojave recidiva horiokarcinoma posle nekoliko godina, neophodno je nastaviti kontinuirano praćenje bolesnica lečenih zbog gestacijskih trofoblastnih tumora do kraja života, s tim što se frekvencija praćenja postepeno smanjuje.

Kvantitativno određivanje nivoa hCG-a u serumu treba raditi mesečno tokom prvih šest meseci, zatim svakog drugog meseca do isteka prve godine, svaka tri meseca tokom druge dve godine i na šest meseci od isteka druge godine posle tretmana.

Recidiv bolesti u toku prva tri meseca je obično posledica perzistencije bolesti nego recidiva, dok se pravi recidiv javlja tokom prve godine od tretmana. Izlečenje se smatra potpunim ukoliko se bolest ne pojavi ponovo u periodu od pet godina od tretmana.

Kontracepciju treba održavati tokom jedne godine posle završetka hemioterapije. Barijerni vid kontracepcije i oralni kontraceptivi su prihvatljiviji, ali se prednost daje oralnim kontraceptivima jer vrše supresiju pituitarnog luteinizirajućeg hormona koji može interferirati sa preciznim merenjem hCG-a.

Kod kasnijih trudnoća potrebno je ultrazvučnim pregledima tokom prvog trimestra utvrditi razvoj normalne gestacije, jer su ove bolesnice sa povećanim rizikom za pojavu gestacijske trofoblastne bolesti u sledećem graviditetu. Takođe, produkti koncepcije ili placenta iz budućih trudnoća, treba da budu pregledani histološki, a nivo hCG-a praćen šest nedelja i tri meseca posle završetka trudnoće (15-16).

## Reprodukcija

Uspešan tretman gestacijskih trofoblastnih tumora hemioterapijom je omogućio velikom broju žena da, uprkos izloženosti lekovima koji imaju teratogena svojstva, očuvaju svoj reproduktivni potencijal. U ovoj grupi bolesnica, zabeleženo je 83% uspešnih trudnoća, a prema Wulsu (Woolas) nema razlike između onih koje su primale singl agens i kombinovanu hemioterapiju (17).

Takođe, kod ovih bolesnica nije utvrđena povećana incidenca abortusa, mrtvorođenosti, kongenitalnih anomalija, prematuriteta ili većih opstetričkih komplikacija. Ipak, savetuje se odlaganje trudnoće godinu dana posle hemioterapije kod bolesnica sa GTB niskom rizika i 2 godine kod onih sa visokim rizikom, zbog teoretskog rizika teratogenog efekta hemioterapije (14). Odlaganje trudnoće omogućava DNA reparaciju i eventualnu apoptozu oštećenih ćelija jajnika. Studije su pokazale da bolesnice lečene hemioterapijom ulaze u menopauzu sa 45 godina (18).

#### Kasniji maligniteti

Zbog toga što su mnogi antikancerski lekovi poznati karcinogeni, postoji uverenje da hemioterapija koja se koristi da bi se indukovale dugotrajne remisije ili izlečio jedan kancer, može dovesti do pojave drugog maligniteta (19). Nema potvrda postojanja povećane sklonosti za nastanak drugog maligniteta posle uspešnog lečenja trofoblastnog tumora, najverovatnije zbog relativno kratke izloženosti ovih bolesnica hemioterapeutima i retkoj primeni alkilirajućih lekova (20).

Sve do sredine pedesetih godina 20. veka, kada su Li i saradnici opisali prvu kompletnu i produženu remisiju kod bolesnice sa horiokarcinomom, lečene metotreksatom, prognoza ovih bolesti bila je veoma loša, čak fatalna kod 90-95% slučajeva. Od tada su stečena mnoga znanja i iskustva koja su gestacijske trofoblastne bolesti svrstale među najuspešnije lečeni ginekološki malignitet (22).

Primenom do sada najboljih stečenih znanja i iskustava, ne sme se dozvoliti da život i jedne žene bude izgubljen zbog gestacijskih trofoblastnih bolesti (18, 21).

#### Zaključak

Sa odgovarajućim protokolom, stepen preživljavanja kod hidatidne mole je 100% u grupi bolesnica sa niskim skorom, odnosno 80% sa visoko rizičnim skorom, zbog toga su gestacijske trofoblastne bolesti svrstane među najuspešnije lečene ginekološke malignitete. Primenom do sada stečenih znanja i iskustava, ne sme se dozvoliti da život i jedne žene bude izgubljen zbog gestacijskih trofoblastnih bolesti.

#### Literatura

- Ngan S, Seckl MJ. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. *Curr Opin Oncol* 2007;19(5): 486-91.
- Matsuura Y, Kashimura M, Shinohara M, Baba S, Kondo M, Kashimura Y. The follow-up of trophoblastic disease by using an hCG-CTP enzyme immunoassay. *Gan No Rinsho* 1990; 36(15): 2559-62.
- Ng TY, Wong LC. Diagnosis and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17(6): 893-903.
- Bower M, Newlands ES, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJ, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15(7): 2636-43.
- Escobar PF, Lurain JR, Singh DK, Bozorgi K, Fishman DA. Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia with etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, and vincristine chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2003; 91(3): 552-7.
- Lurain JR, Nejad B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2005; 97(2): 618-23.
- Turan T, Karacay O, Tulunay G, Boran N, Koc S, Bozok S, et al. Results with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) chemo-therapy in gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(3): 1432-8.
- Ng TY, Wong LC. Diagnosis and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17(6):893-903.
- Hossain N, Muzzafar N, Soomro N. Partial hydatidiform mole. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005; 15(1):50-1.
- El-Helw LM, Hancock BW. Treatment of metastatic gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet Oncol* 2007; 8(8): 715-24.
- Jeremić K, Gojnic M, Bosković V, Argirović R, Milenković V, Jeremić J. Treatment of choriocarcinoma metastases by surgery and polychemotherapy - case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27(2): 162-4.
- Behtash N, Ghaemmaghami F, Hasanzadeh M. Long term remission of metastatic placental site trophoblastic tumor (PSTT): Case report and review of literature. *World J Surg Oncol* 2005; 3(1):34.
- McNeish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GJ, Foskett M, Seckl MJ, 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(7): 1838-44.
- Lu WG, Ye F, Shen YM, Fu YF, Chen HZ, Wan XY, et al. EMA-CO chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: a clinical analysis of 54 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(2): 357-62.
- Kendall A, Gillmore R, Newlands E. Chemotherapy for trophoblastic disease: current standards. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003; 3(1):48-54.
- Jeremic K, Gojnic M, Milenkovic V, Boskovic V, Berisavac M, Zecevic N. Placental site trophoblastic tumor: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27(1): 98-100.
- Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJ. 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(4):854-9.
- Powles T, Savage PM, Stebbing J, Short D, Young A, Bower M, et al. A comparison of patients with relapsed and chemo-refractory gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer* 2007; 96(5): 732-7.
- Milenković V, Sparić R, Atanacković J. Screening methods for malignant ovarian tumors in adult women. *Srp Arh Celok Lek* 2005; 133(1-2):72-5.
- Milošević J, Đorđević B, Tasić M. Uticaj menopausalnog statusa na učestalost i patohistološke karakteristike hiperplazije i karcinoma endometrijuma kod bolesnica sa neoneormalnim uterusnim krvarenjem. *Acta Medica Medianae* 2008; 47(2): 33-7.
- Lurain JR, Nejad B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2005; 97(2): 618-23.
- Kohorn EI. Dynamic staging and risk factor scoring for gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Cancer* 2007 Sep-Oct; 17 (5): 1124-30.

## TREATMENT OF GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE - REVIEW OF LITERATURE

*Biljana Lazović and Vera Milenković*

Gestational trophoblastic disease (GTD) is characterized by abnormal proliferation of pregnancy-associated trophoblastic tissue with malignant potential. GTD covers a spectrum of tumors and tumor-like conditions and may occur in a benign form as hydatiform mole or as malignancy in the form of invasive mole or choriocarcinoma. GTD has become a curable malignant disease since the introduction of chemotherapy. Optimal therapy in this group of diseases rests in the correct diagnosis, assessing their risk for malignant behavior using prognostic scoring systems and administering appropriate treatment. Their rarity makes it imperative that these patients are treated in special centres by experts. Benign moles are treated surgically with evacuation of the uterus or hysterectomy. In malignant gestational trophoblastic disease, chemotherapy is the treatment of choice; single agent for non-metastatic and low-risk metastatic disease and a combination chemotherapy for high-risk metastatic disease. Judicious use of surgery and radiotherapy in these cases will improve the survival rate. With appropriate treatment, the cure rates approach 100% in the low-risk group, and 80% to 85% in the high risk group. By applying the acquired knowledge and experiences, we could not accept to lose any patient because of gestational trophoblastic diseases. Acta Medica Medianae 2010; 49(1):64-69.

**Key words:** chemotherapy, gestational trophoblastic disease, surgical treatment, radiation therapy