

## TERAPIJA I PROTOKOLI PRAĆENJA GESTACIJSKIH TROFOBLASTNIH BOLESTI

Vera Milenković, Biljana Lazović

Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Medicinski fakultet, Klinički centar Srbije, Beograd

## TREATMENT AND MONITORING PROTOCOLS FOR GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE

Vera Milenkovic, Biljana Lazovic

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

### SAŽETAK

Gestacijske trofoblastne bolesti (GTB) obuhvataju invazivnu, hidatiformnu molu, horiokarcinom i tumor placentalnog ležišta. Sve forme mogu da perzistiraju ali i da metastaziraju lokalno kao i u udaljena tkiva i organe. Njihova retkost nameće imperativ da se ovi pacijenti leče u specijalizovanim centrima. Izbor terapije zavisi od vrste tumora, da li je isti metastazirao, kao i od opšteg stanja pacijenta. Benigne mole leče se hirurški, evakuacijom materice ili histerektomijom uz kontinuirano praćenje humanog horionskog gonadotropina. Iako su sukciona dilatacija i evakuacija prvi izbor u lečenju, histerektomija je primenljiva kod starijih pacijentkinja koje su završile svoju reprodukciju. Kod malignih formi hemioterapija je tretman izbora, dok hirurgija i radioterapija kao dodatne metode poboljšavaju stopu preživljavanja. Histerektomija može smanjiti količinu potrebne hemioterapije kod GTB niskog rizika, dok su hirurške resekcije, uključujući histerektomiju, plućne resekcije i druge ekscirpativne procedure od neprocenjive vrednosti u lečenju pacijentkinja sa perzistentnim oblikom bolesti. Ukupna stopa izlečenja kod GTB je preko 90%. Većina obolelih žena može da se izleči i očuva svoju reproduktivnu sposobnost, ukoliko je inicijalno lečenje i praćenje bolesnica pravovremeno i primereno. Ovim radom načinjen je prikaz mogućih terapijskih modaliteta GTB, kao i protokol praćenja njihovih efekata.

**Ključne reči:** specijalnosti, hirurške; ginekologija; gestacijska trofoblastna bolest; dijagnoza; terapija.

### UVOD

Gestacijske trofoblastne bolesti (GTB) postale su izlečive zahvaljujući efikasnoj hemioterapiji, identifikaciji faktora rizika koji omogućavaju individualizaciju inicijalne terapije i upotrebi senzitivnog testa za određivanje humanog horionskog gonadotropina (hCG). Do uvođenja hemioterapije, 1956. godine, pacijentkinje obolele od GTB lečene su hirurški ili zračnom terapijom (1, 2). Stopa preživljavanja kod ovih bolesti bila je veoma niska, a većina bolesnica umirala je zbog brzog napredovanja oboljenja, u periodu manjem od godinu dana od postavljanja dijagnoze. Sa stalnim usavršavanjem hemioterapije, stope izlečenja pacijentkinja sa nemetastatskom i metastatskom trofoblastnom bolešću

### ABSTRACT

Gestational trophoblastic disease (GTD) includes invasive, hydatidiform mole, choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor. All these have the potential to persist and to metastasize to local or distant structures. Their rarity makes it imperative that these patients are treated in special centers. The choice of treatment depends on the type of tumor, whether it has spread to other places, and the patient's general health. Benign moles are treated surgically with evacuation of the uterus or hysterectomy followed by human chorionic gonadotropin level monitoring. Although suction dilatation and evacuation are the most frequent techniques, hysterectomy is a viable option in older patients who do not wish to preserve fertility. In malignant disease chemotherapy is the treatment of choice whereas surgery and radiotherapy, as additional options, improve the survival. Hysterectomy can reduce the amount of chemotherapy required to treat low-risk disease, whereas surgical resections, including hysterectomy, pulmonary resections, and other extirpative procedures, can be invaluable for treating patients with persistent disease. Overall, cure rate in treating these tumors is over 90%. Most women with GTD can be cured and their reproductive function can be preserved if initial management and follow-up of patients are timely and appropriate. This review summarizes all treatment options for GTD and protocols for assessment of their effects.

**Keywords:** specialties, surgical; gynecology; gestational trophoblastic disease; diagnosis; therapeutics.

dobre prognoze dostigle su i 100%. Čak i pacijentkinje obolele od metastatske bolesti loše prognoze, kombinacijom agresivne hemioterapije uz dodatnu radijaciju i hirurgiju, danas se mogu izlečiti u 60–84% slučajeva (3).

Iako je važnost hirurgije kao primarnog metoda lečenja malignih GTB u današnje vreme manja nego ranije, primena hirurških postupaka ostala je vredna dopuna modernoj terapiji ovih oboljenja (4). Operativni tretman ima važnu ulogu kod trofoblastne bolesti rezistentne na hemioterapiju. Lečenjem različitim hemioterapijskim protokolima tokom nekoliko meseci može se eliminisati većina rezidualnih žarišta (5). Na prisustvo perzistentne bolesti i posle lečenja hemioterapeutima ukazuju povišene vrednosti hCG-a. Identifikacija fokusa perzistentne

bolesti može se izvršiti ultrasonografski, kompjuterizovanom tomografijom ili nuklearnom magnetnom rezonancom. Takođe, korisne podatke o lokalizaciji fokusa perzistentne trofoblastne bolesti pruža imunoscintigrafija, metoda kojom se mogu otkriti mali fokusi tumora, kao i postaviti razlika između vijabilnih i nevijabilnih žarišta (6). Tumori rezistentni na hemioterapiju obično su lokalizovani na plućima i mozgu, tako da uklanjanje ovih rezidualnih fokusa može da spasi život pacijentkinjama (7).

Među faktore koji utiču na nastanak rekurentne trofoblastne bolesti svrstavaju se: metastatska bolest loše prognoze, neadekvatno inicijalno stadiranje i terapija, nedostatak adekvatne hemioterapije održavanja posle prvog negativnog titra hCG-a, i dugi intervali između ciklusa hemioterapije. Pacijentkinje sa GTB mogu biti lošeg opšteg stanja, hipertiroidne, hemodinamski i biohemijski nestabilne, i/ili mogu imati visok rizik za nastanak infekcije. Zbog toga je ovim bolesnicama neophodna adekvatna pre, intra i postoperativna nega. Kako opšte stanje pacijentkinja kod kojih se planira hirurška intervencija zavisi od slučaja do slučaja, neophodno je individualizovati i modifikovati opšte principe i postupke koji prethode hirurškom tretmanu, a koji obuhvataju: korekciju volumena krvi, anemije, elektorila i acidobaznog statusa, koagulacionog profila, ispitivanje tiroidnog statusa i prevenciju infekcije (8, 9). Posle potpune preoperativne pripreme, hirurški postupak mora biti pažljivo isplaniran. Ipak, ne treba zaboraviti da se u toku operacije, u zavisnosti od intraoperativnog nalaza, može ukazati potreba za modifikacijom planiranog hirurškog zahvata, za šta se uvek mora biti spreman.

Indikacije za hirurški postupak u slučaju hidatiformne mole su evakuacija uterusu kod intaktne mole ili inkompletnog abortusa i histerektomija. Histerektomija se sprovodi: kod intaktne mole kod pacijentkinja starijih od 45 godina, invazivne mole kod odabranih pacijentkinja zbog perforacije uterusu u slučajevima kod kojih nije neophodno održanje reproduktivne funkcije, kod teškog uterinog krvarenja bilo vaginalnog ili intraperitonealnog i radi ekcizija i zbrinjavanja izolovane perforacije uterusu invazivnom molom tamo gde je poželjno očuvanje reproduktivne funkcije. Hirurške tehnike za evakuaciju molarne trudnoće uključuju dilataciju i kiretažu, histerotomiju i histerektomiju (10).

### ***Kiretaža***

Sukciona kiretaža je metod izbora za evakuaciju uterusu u svim slučajevima hidatiformne mole, bilo intaktne bilo posle inkompletnog pobačaja. Ovaj način evakuacije je siguran, brz i efikasan. Tokom sukcionne kiretaže gubitak krvi je najmanji, kao i mogućnost embolizacije ili širenja trofoblastnog tkiva. Intervenciju treba izvoditi uz infuziju oksitocina, koju treba započeti posle dilatacije i uklanjanja manje količine molarog tkiva

(11). Posle sukcionne kiretaže treba nastaviti sa nežnom, oštrom kiretažom. Oštra kireta treba da bude korišćena isključivo posle evakuacije uterusu sukcionom kiretažom i ne treba je koristiti za primarnu evakuaciju mole zbog mogućih komplikacija kao što su: neadekvatna evakuacija uterusu, perforacija zida uterusu, teško uterino krvarenje i diseminacija trofoblastnog tkiva. Primena oštre kiretaže posle sukcije korisna je jer omogućava potpuno odstranjivanje tkiva priljubljenog uz zid uterusu i osigurava kompletnu evakuaciju. Deo tkiva dobijenog evakuacijom i oštrom kiretažom (dobijeno tkivo decidue bazalis), neophodno je poslati na histopatološki pregled (11, 12).

### ***Histerotomija***

U modernom tretmanu GTB nema mesta ovoj intervenciji, jer su komplikacije velike (veći gubitak krvi, veći postoperativni morbiditet, ožiljak na uterusu). Međutim, histerotomija sa uklanjanjem fokalnih nodusa nekada se može sprovesti kod pacijentkinja sa malignim trofoblastnim tumorima koje iskazuju želju za očuvanjem reproduktivne funkcije. Svaki pojedinačni fokus malignog trofoblastnog tumora obično je nodus dijametra 1–4 cm. Procenat trudnoća posle histerotomije je 80% (13).

### ***Histerektomija***

Do uvođenja sukcionne kiretaže, kod pacijentkinja sa hidatiformnom molom sa uterusom većim od 12–14 nedelja gestacije, često je korišćena histerektomija. Danas, primarna histerektomija ostaje metod izbora za završavanje molarne trudnoće kod pacijentkinja starijih od 40 godina, koje su završile svoju reproduktivnu funkciju (14). Ukoliko se prilikom histerektomije pronađu tela luteinske ciste, smatra se da jajnici treba da ostanu intaktni, zbog toga što će do regresije na normalnu veličinu doći sa smanjenjem vrednosti hCG-a. Međutim, ukoliko su ove ciste izuzetno velike može doći do njihove torzije, infarkcije ili rupture, tako da ooforektomija može biti od vitalne važnosti. Histerektomija smanjuje incidencu trofoblastnih sekvela, koja posle evakuacije mole sukcionom kiretažom iznosi 20% na 3,5%, ali ipak ne može zaštititi svaku pacijentkinju od razvoja malignih sekvela, tako da je neophodno njihovo pažljivo dalje praćenje.

Histerektomija može biti neophodna radi zbrinjavanja komplikacija hidatiformne mole, kada su drugi oblici lečenja neuspešni ili kontraindikovani (15). Ove komplikacije obuhvataju: perforaciju uterusu prilikom evakuacije HM koja nije pogodna za drugačije zbrinjavanje, perforaciju uterusu invazivnom molom ukoliko je neophodno održavanje reproduktivne funkcije, tešku formu septičkog uterusu neophodnu za drugu vrstu terapije i teško uterino krvarenje koje se ne može zbrinuti na drugi način.

## NEMETASTATSKA GESTACIJSKA TROFOBLASTNA BOLEST

Postmolarna gestacijska trofoblastna bolest dijagnostikuje se kod pacijentkinja kod kojih vrednosti hCG-a rastu ili održavaju plato posle evakuacije mole (perzistentna bolest), ili kod slučajeva sa histopatološkom dijagnozom invazivne mole ili horiokarcinoma. Pacijentkinje bez jasnih metastaza klasifikovane su kao one sa nemetastatskom bolešću (4).

Rutinska upotreba kiretaže pre hemioterapije se ne preporučuje, zbog velikog rizika od perforacije uterusu, krvarenja ili infekcije. Iako ponovljena kiretaža može smanjiti uterusnu masu otklanjanjem intrauterine bolesti i obezbediti tkivo za histopatološku analizu, isto tako se može desiti da se kiretažom ne dobije nikakvo trofoblastno tkivo, što može biti posledica male površine zahvaćene trofoblastom (16). Laparoskopija kod ovih bolesti može biti korisna da bi se isključile ektopične trudnoće kod pacijentkinja koje imaju povišene vrednosti hCG-a u odsustvu metastaza ili intrauterine bolesti. Kod malog broja pacijentkinja sa rezistentnim uterinim horiokarcinomom ili invazivnom molom kod kojih je očuvanje reproduktivne funkcije bilo neophodno, dolazi u obzir primena konzervativnih hirurških postupaka (lokalna ekscizija). Preporučuje se u slučajevima rezistentne uterine bolesti ili perforacije uterusu kod pacijentkinja koje žele kasnije trudnoću (4, 16, 17).

Kada se koristi sama u tretmanu nemetastatske bolesti hemioterapija je najčešće veoma uspešna, a očuvanje reproduktivnih funkcija ostaje odlično. Zbog toga je primarna histerektomija indikovana samo kod onih pacijentkinja koje ne žele očuvanje svoje reproduktivne sposobnosti. Potreba sa odloženom (sekundarnom) histerektomijom se može razmatrati kod onih pacijentkinja koje nisu povoljno reagovala na inicijalnu terapiju, čime se postiže produžena remisija. I primarna i odložena histerektomija izvode se pod zaštitom hemioterapije, da bi se smanjila mogućnost specifične trofoblastne embolizacije u vreme izvođenja hirurške intervencije. Među pacijentkinjama lečenim na ovaj nije utvrđen povećan postoperativni morbiditet (18, 19).

## METASTATSKA GESTACIJSKA TROFOBLASTNA BOLEST

Pacijentkinjama sa metastatskom bolešću može biti neophodna hirurška intervencija zbog komplikacija bolesti ili odstranjivanja fokusa bolesti rezistentne na hemioterapiju. Indikacije za hirurško lečenje moraju se pažljivo ispitati, a probleme eventualnih komplikacija ekscizivne hirurgije treba uporediti sa prednostima očekivanog efekta, naročito kada se radi o prisustvu

metastatske bolesti na udaljenim organima. Odlični rezultati hemioterapije daju hirurgiji važnu dodatnu ulogu u lečenju metastatskih gestacijskih trofoblastnih bolesti striktno ograničavaju njenu primenu na sledeće indikacije (4, 16, 18): lečenje specifičnih hirurških komplikacija (gastrointestinalne opstrukcije, opstrukcije urinarnog trakta), kontrolu progresivnog značajno povišenog intrakranijalnog pritiska, kontrolu teške hemoragije koja se ne može zaustaviti konzervativnim tretmanom i hemioterapijom, eksciziju izolovane masivne bolesti, odnosno histerektomiju posle inicijalne hemioterapije, histerektomiju zbog izolovane intramuralne bolesti, torakotomiju zbog izolovanih plućnih metastaza, kraniotomiju zbog izolovanih metastaza u mozgu.

### *Histerektomija*

Čak i u metastatskoj bolesti histerektomija ima svoju ulogu, naročito kod pacijentkinja sa malom ekstrauterinom proširenošću, mada nije toliko korisno kao kod pacijentkinja sa nemetastatskom bolešću. Histerektomija se izvodi radi: zbrinjavanja teškog i nekontrolisanog uterine krvarenja, odstranjivanja rezistentne lokalne bolesti u uterusu posle upotrebe efektivne hemioterapije, elektivnog odstranjivanja velike mase u uterusu kod pacijentkinja kod kojih nije potrebno dalje očuvanje reproduktivne funkcije (izvodi se posle inicijalne hemioterapije). Ova intervencija se obavezno planira i izvodi pod zaštitom hemioterapije kako bi se smanjila mogućnost diseminacije bolesti za vreme operacije (18).

### *Torakotomija*

Plućne metastaze su česte kod pacijentkinja sa horiokarcinomom. U 70% slučajeva javljaju se u jednoj od sledeće tri forme: diskretne okrugle lezije, milijarni ili embilizirajući tip. Izbor lečenja je hemioterapija, na koju većina ovih lezija odgovara brzo i nestaje čak pre nego što titrovi hCG-a padnu na normalne vrednosti. Za neke od plućnih lezija potrebno je da prođe i više od 12 meseci da bi nestale i one su evidentne čak i kada nivoi hCG-a padnu na normalne vrednosti (20). Indikacije za hiruršku intervenciju ograničene su na resekciju plućnih lezija koje su rezistentne na hemioterapiju. Torakotomija je indikovana samo u sledećim situacijama: postojanje rezistentnih izolovanih lezija u odsustvu metastatske bolesti, što je potvrđeno potpunim ispitivanjem, postojanje komplikacija koje zahtevaju hirurško lečenje, npr. traheo-efozofagealne fistule i empijema, u retkim slučajevima radi potvrde dijagnoze bolesti u prisustvu negativnih vrednosti hCG-a. Nema opravdanja za eksciziju pulmonalnih metastaza koje perzistiraju tokom hemioterapije, ukoliko vrednosti hCG-a konstantno padaju (21). Specifična komplikacija torakotomije je što može prouzrokovati diseminaciju lezije, naročito u mozak.

### **Kraniotomija**

Metastaze mozga klinički se mogu manifestovati u 8–15% pacijentkinja sa metastatskom trofoblastnom bolešću i udružene su sa lošijom prognozom nego nalaz plućnih ili metastaza u vagini. Zbog izražene vaskularizacije ovih metastaza i njihove tendencije razvoja centralne nekroze i hemoragije, lako se mogu razviti akutni neurološki poremećaji. Važna je rana detekcija ovih metastaza radiografskim i biohemijskim ispitivanjima (odnos vrednosti hCG-a u plazmi u cerebrospinalnoj tečnosti manji od 1:60). Uporedo sa hemioterapijom, preporučuje se iradijacija celog mozga dozom od 3000 rada s ciljem sprečavanja akutnog krvarenja u CNS-u. Na ovaj način, preživljava i do 50%. Kraniotomija sa resekcijama rezistentnih lezija mozga, opravdana je samo kod izabranih pacijentkinja u slučajevima (22, 23): iznenadne teške intracerebralne hemoragije, što se najčešće dešava kao posledica tumorske nekroze izazvane hemioterapijom, iznenadnog povišenja intrakranijalnog pritiska koji zahteva brzu redukciju tumorske mase, postojanje pojedinačne metastaze mozga koja ne odgovara na hemioterapiju. Kraniotomija, kao ni torakotomija radi biopsije nije indicirana samo radi postavljanja patološke dijagnoze metastatske bolesti. Rana dijagnoza postavljena kompjuterizovanom tomografijom glave uz agresivnu, multiagensnu hemioterapiju značajno poboljšava prognozu kod pacijentkinja sa metastazama u mozgu (22).

### **Hirurška terapija jetre**

Najčešće ova vrste terapije nije neophodna, naročito kada je odgovor na hemioterapiju dobar. Hepatična hirurgija preporučuje se kao dodatna vrsta terapije radi kontrole krvarenja kod tumorske nekroze i za resekciju fokusa koji ne odgovaraju na hemioterapiju, mada je treba izbegavati, jer laparotomija uklanja efekat tamponade prednjeg trbušnog zida, čime se favorizuje dalji gubitak krvi. Za kontrolu krvarenja, kod izvesnih pacijentkinja, može da pomogne selektivna arterijska embolizacija dovodnih krvnih sudova (4, 16, 24).

### **Hirurška terapija zbog uretralnih opstrukcija**

Ekstenzivna pelvična i parametrijalna bolest može da dovede do opstrukcije uretera i da rezultuje insuficijencijom bubrega. Mada ova komplikacija nije česta, treba na nju misliti u slučajevima poremećaja funkcija urinarnog trakta. Oslobođanje opstrukcije uretera može se postići nefrostomijom. Urinarna funkcija normalizovaće se kada se postigne efikasna regresija tumora odgovarajućom hemioterapijom i uspostavi normalan protok urina (25).

### **Hirurška terapija kod metastaza gastrointestinalnog trakta**

Većina gastrointestinalnih metastaza povoljno reaguje na hemioterapiju i u njima se mogu javiti povremena krvarenja, koja se smanjuju sa regresijom tumora tokom hemioterapije. Nekada je potrebno uraditi resekciju tankog i debelog creva radi kontrole teškog krvarenja. Hirurška intervencija indicirana je samo iz sledećih razloga (24, 25): krvarenje u lumen creva koje je perzistentno i jako, ekscizija lezija i reanastomoza može biti efikasna intervencija, perforacija creva, može uzrokovati peritonitis, opstrukcija creva uzrokovana ekstenzivnom intraabdominalnom bolešću.

### **Tamponada genitalnog trakta**

Tamponada predstavlja efikasan postupak u kontroli krvarenja kod metastaza u vagini. Profilaktička antibiotska terapija takođe mora biti primenjena. Ukoliko već nije primenjena hemioterapija, treba je započeti. Ovim postupkom hemostaza se obično postiže pre otklanjanja tampona koje se vrši 24-48 h kasnije. Ukoliko je potrebno tamponada se može ponoviti. Kod velikih vaginalnih lezija ovim postupkom obično se ne može postići hemostaza, i u tim slučajevima preporučuje se selektivna embolizacija dovodnih krvnih sudova. Hirurška ekscizija vaginalnih metastaza se ne preporučuje zbog opasnosti od nekontrolisanog krvarenja, koje može dovesti do iskrvarenja sa smrtnim ishodom (22, 23, 24).

### **Selektivna embolizacija krvnih sudova**

Perkutanom transkateterskom embolizacijom mogu se specifično direktno okludirati sudovi koji krvare. Selektivna embolizacija krvnih sudova predstavlja vrlo efikasan metod u kontroli teških krvarenja iz uterinih, cervikalnih, vaginalnih i ovarijalnih metastaza. Prednosti ove metode su izbegavanje opšte anestezije i velikih hirurških zahvata, kratak period oporavka i očuvanje fertilitnosti. Intervenciju je poželjno vršiti pod zaštitnom hemioterapijom (27).

## **PROTOKOLI PRAĆENJA EFEKATA TERAPIJE GESTACIJSKIH TROFOBLASTNIH BOLESTI**

Sve pacijentkinje sa GTB zahtevaju doživotno praćenje (tabela 1). Nadzor je na početku praćenja intenzivniji, a kontrole do postizanja regresije, određene u odnosu na stanje pacijentkinje i prethodnu bolest, potrebne su u intervalu od dve ili više godina. Incidenca trofoblastnih sekvela posle molarne trudnoće iznosi 7–31%. Čak i pacijentkinje kojima je urađena histerektomija posle benigne hidatiformne mole, moraju biti praćene, jer se u oko 20% slučajeva mogu razviti maligne sekvele (27, 28).

Tabela 1. Program praćenja posle evakuacije hidatiformne mole.

1. Određivanje hCG-a 1–2 nedelje do postizanja dva uzastopna negativna titra
a) posle toga na 1–2 meseca tokom godinu dana
b) primena kontracepcije tokom godinu dana
2. Fizikalni pregled koji uključuje pregled pelvisa svake 2 nedelje do postizanja remisije
a) posle toga svaka 3 meseca tokom godinu dana
3. Inicijalni radiogram grudnog koša
a) ponavljati samo ukoliko titrovi hCG-a pokazuju plato ili porast
4. Započinjanje hemioterapije
a) hCG titar pokazuje plato ili raste tokom praćenja
b) ako se metastaze detektuju bilo kada tokom praćenja
5. Nakon godinu dana kontrolni pregledi
a) na 6 meseci tokom 5 godina
b) jednom godišnje posle 5 godina

koraci od 1–4 tokom perioda od 12 meseci.

Smatra se da kod oko 80% pacijentkinja posle evakuacije hidatiformne mole dolazi do spontane regresije nivoa hCG-a. U 1,8% slučajeva dolazi do regresije u prvih 10 dana posle evakuacije, u 20,8% od 11–30. dana, u 42,8% 31–60. dana, a u 34,6% 61–170. dana posle intervencije. Vreme potpune eliminacije hCG-a zavisi od inicijalnih vrednosti ovog hormona, količine vitalnog trofoblastnog tkiva koje ostaje posle evakuacije, ekskrecije i serumskog života hCG-a, kao i senzitivnosti testova za određivanje hCG-a koji se koriste. Ekskrecija hCG-a vrši se putem bubrega prilično konstantnom stopom. Poluživot hCG-a u serumu posle intravenske aplikacije iznosi 23,9, a posle normalnog terminskog porođaja 37,2 časa (29–31).

Dijagnoza, postupak i praćenje pacijentkinja obolelih od GTB postali su tokom poslednjih godina standardizovani. Na taj način povećana je mogućnost ranog prepoznavanja sekvela posle evakuacije hidatiformne mole, kao i recidiva posle lečenjem postignute remisije kod ostalih formi GTB, što je rezultovalo visokim procentom izlečenja ovih pacijentkinja.

## ZAKLJUČAK

Gestacijske trofoblastne bolesti, zbog niske incidence, treba da se leče u specijalizovanim centrima. Izbor terapije zavisi od vrste tumora i od opšteg stanja pacijenta. Terapijski modaliteti su: hirurške intervencije, hemioterapija i radioterapija. Pravovremena dijagnoza i terapija može većini obolelih žena da omogući očuvanje reproduktivne sposobnosti. Sastavni deo programa brige o bolesnicama jeste dugotrajno praćenje efekata terapije prema predloženom algoritmu.

## LITERATURA

1. Milenkovic V, Lazovic B. Gestational trophoblastic disease-literature review. *Med Pregl* 2011; 64: 188–93.
2. Lazović B, Milenković V, Mirković L. Morbidity and mortality of patients suffering from gestational trophoblastic diseases at the Clinic of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Serbia in the period from 2000 to 2007. *Med Pregl* 2011; 64: 579–82.
3. Palmer JR. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1994; 39: 55–162.
4. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 11–8.
5. Patel SM, Desai A. Management of drug resistant gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2010; 55: 296–300.
6. Hanna RK, Soper JT. The role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *Oncologist* 2010; 15: 593–600.
7. Feng F, Xiang Y. Surgical management of chemotherapy-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10: 71–80.
8. 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: 162–4.
9. Petersen RW, Ung K, Holland C, Quinlivan JA. The impact of molar pregnancy on psychological symptomatology, sexual function, and quality of life. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 535–42.

10. Clark RM, Nevadunsky NS, Ghosh S, Goldstein DP, Berkowitz RS. The evolving role of hysterectomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med* 2010; 55: 194–8.
11. Dy Echo AV, Soriano-Estrella AS. Gestational trophoblastic tumor in pregnancy: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 875–81.
12. 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.
13. Petronijevic A, Kesic V, Petronijevic M. Gestacijske trofoblastne bolesti. II izmenjeno i dopunjeno izdanje. Beograd: Draganić, 1995.
14. Khoo SK, Sidhu M, Baartz D, Yip WL, Tripcony L. Persistence and malignant sequelae of gestational trophoblastic disease: Clinical presentation, diagnosis, treatment and outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010; 50: 81–6.
15. Pongsaranantakul S, Kietpeerakool C. Hysterectomy in gestational trophoblastic neoplasia: Chiang Mai University Hospital's experience. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009; 10: 311–4.
16. Morgan JM, Lurain JR. Gestational trophoblastic neoplasia: an update. *Curr Oncol Rep* 2008; 10: 497–504.
17. 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: 162–4.
18. Hanna RK, Soper JT. The role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *Oncologist* 2010; 15: 593–600.
19. Jeremic K, Gojnic M, Milenkovic V, Boskovic V, Berisavac M, Zecević N. Placental site trophoblastic tumor: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27: 98–100.
20. Milenkovic V, Lazovic B. Pulmonary metastasis in patients with gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 112: 145.
21. 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: 493–8.
22. Behtash N, Behnamfar F, Hamed B, Ramezanzadeh F. Term delivery following successful treatment of choriocarcinoma with brain metastases, a case report and review of literature. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279: 579–81.
23. Soper JT, Spillman M, Sampson JH, Kirkpatrick JP, Wolf JK, Clarke-Pearson DL. High-risk gestational trophoblastic neoplasia with brain metastases: individualized multidisciplinary therapy in the management of four patients. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 691–4.
24. Mousavi SA, Behnamfar F. Gestational trophoblastic tumor with liver metastasis after misoprostol abortion. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279: 587–90.
25. Rasool N, Rose PG. Fertility-preserving surgical procedures for patients with gynecologic malignancies. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 804–14.
26. Ong C, Low SY, Thirugnanam A, Loh A, Eng P. Metastatic trophoblastic disease masquerading as pulmonary embolism. *Thorax* 2008; 63: 1030.
27. Andrijono A, Muhilal M. Prevention of post-mole malignant trophoblastic disease with vitamin A. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11: 567–70.
28. Lybol C, Thomas CM, Bulten J, van Dijck JA, Sweep FC, Massuger LF. Increase in the incidence of gestational trophoblastic disease in The Netherlands. *Gynecol Oncol* 2011; 121: 334–8.
29. Noal S, Joly F, Leblanc E. Management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Obstet Fertil* 2010; 38: 193–8.
30. Banerjee AK, Gyesi-Appiah A, McCullough WL. Complete molar pregnancy with very low serum hCG. *J Obstet Gynaecol* 2009; 29: 268–9.
31. Lazovic B, Milenkovic V. Treatment of gestational trophoblastic disease – review of literature. *Acta Medica Medianae* 2010; 49: 64–9.