

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

Pregledni članci
Review article
 UDK 618.1/3-006.2-092
 DOI: 10.2298/MPNS1104188M

GESTACIJSKE TROFOBLASTNE BOLESTI – PREGLED LITERATURE

GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE – LITERATURE REVIEW

Vera MILENKOVIĆ i Biljana LAZOVIĆ

Sažetak – Gestacijske trofoblastne bolesti čine neoplazme trofoblasta i stanja koja su predispozicija za neoplazmu. U ovu grupu bolesti ubrajamo hidatiformnu molu, invazivnu molu, gestacijski horiokarcinom i trofoblastni tumor placentnog ležišta. Veoma je bitno razumeti patofiziologiju i prirodu nastanka ovih bolesti, radi bržeg prepoznavanja i efikasnijeg lečenja. U svim slučajevima, prisustvo i praćenje bolesti može se pratiti kroz kvantitativno određivanje nivoa humanog horionskog gonadotropina. Klinički znaci i simptomi su često nedovoljni za postavljanje dijagnoze i predviđanje stepena bolesti. Zahvaljujući savremenoj tehnologiji, danas su gestacijske trofoblastne bolesti najbolje lečeni ginekološki malignitet.

Cljučne reči: Gestacijske trofoblastne neoplazme; Trofoblastne neoplazme; Horiokarcinom; Horionski gonadotropin; Žensko

Istorijat

Gestacijske trofoblastne bolesti poznate su još od davnina. Hipokrat je, četiri veka pre nove ere, opisao hidatiformnu molu (HM) kao vodenu bolest uterusa i njen nastanak pripisao nezdravoj vodi [1]. U šestom veku nove ere, Aetius iz Amide, prvi je upotrebio izraz *hydatis*. Grofica od Heneberga, Margaret, 1276. godine rodila je „365-oro dece” na Veliki petak. U vreme kada je bišop hteo svaku vezikulu da krsti kao Josip ili Marija, grofica je umrla od masivne hemoragije. Ovo je bio jasan primer kompletne hidatiformne mole [2]. Međutim, kasnije, sve do srednjeg veka, vrlo je malo podataka o ovim oboljenjima. Pariska babica, Marie Anne Victoire Boivin (1773-1841), prva je jasno tvrdila da je hidatiformna mola horionskog porekla.

Najverovatnije je Hans Chiari iz Beča, 1871. godine opisao prve prave primere horiokarcinoma, za koje se do tada mislilo da su neuobičajeni primeri primarnog karcinoma uterusa kod mladih žena, udruženi sa skorašnjom trudnoćom. Chiari je ove lezije prepoznao kao epitelijalne tumore, različite od sarkoma, ali nije znao da one vode poreklo od trofoblasta [1].

Tek 1898. godine, Felix Marchand, profesor patologije iz Marburga, opisuje i ilustruje poreklo ovih tumora, tvrdeći da oni ne nastaju iz decidue, već iz trofoblasta [3]. Marchandovo mišljenje brzo je prihvaćeno u Evropi.

Ubrzo posle otkrića gonadotropnih hormona, 1920. godine, postalo je jasno da pituitarni gonadotropini nisu sasvim isti kao horionski. Uskoro je uveden i čuveni Asheim-Zondekov test za utvrđivanje trudnoće, za koji se kasnije pokazalo da je i prvi test za prisustvo tumorskog markera – humanog horionskog gonadotropina (hCG), u gestacijskim trofoblastnim bolestima (GTB). Uvođenje tehnike merenja beta subjedinice hCG 1972. godine, dovelo je do napretka u otkrivanju i praćenju efekata lečenja GTB [3].

Posle mnogo decenija, doprinos morfologiji trofoblastnih bolesti dao je 1976. godine Kurman sa sa-

radnicima, identifikujući trofoblastni tumor placentnog ležišta.

Krajem sedamdesetih godina, Szulman i Surtia definisali su dva jasna oblika HM: parcijalnu, u kojoj postoji fetus i triploidni kariotip i kompletnu molu bez embriona ili fetusa, sa diploidnim kariotipom [1].

Sve do sredine pedesetih godina 20. veka, kada su Li i saradnici opisali prvu kompletnu i produženu remisiju kod pacijentkinje 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 [1,3].

Epidemiologija

Gestacijske trofoblastne bolesti doskora su nedovoljno privlačile pažnju epidemiologa. Međutim, veliki broj studija sprovedenih tokom poslednjih nekoliko decenija, doprineo je da se utvrdi geografska distribucija ovih oboljenja i istovremeno veliki broj potencijalnih faktora rizika. Najveći podsticaj za ponovnu aktivnost na ovom polju dala su nova otkrića mehanizma nastanka ovih oboljenja [4].

Razumevanje epidemiologije gestacijskih trofoblastnih bolesti ni danas nije potpuno. Najznačajniji metodološki problemi, koji u dosad objavljenim radovima, ograničavaju interpretaciju podataka o incidenciji su: definicija oboljenja, registrovanje slučajeva oboljenja i identifikacija rizične populacije.

Incidencija hidatiformne mole je najviša u Jugoistočnoj Aziji i kreće se od 1-2/1 000 trudnoća u Japanu i Kini, do 12/1 000 trudnoća u Indoneziji, Indiji i Turskoj [5,6]. Incidencija HM u Severnoj Americi [7], Evropi [8] i Okeaniji [9,10] približno se kreće 0,5-1/1 000 trudnoća. Podaci iz Južne Amerike [11] i Afrike, osim Nigerije [12,13] prilično su oskudni. Nedavne studije su pokazale značajan pad incidencije GTB u Koreji, sa 4,4/1 000 trudnoća u šezdesetim go-

Skraćenice

hCG	– humani horionski gonadotropin
GTB	– gestacijska trofoblastna bolest
HM	– hidatiformna mola
FIGO	– <i>International Federation of Gynecology and Obstetric</i>

dinama ovoga veka na 1,6/1 000 u devedesetim [14, 15]. Podaci iz Japana su slični, incidencija je sa 4,9/1 000 000 stanovnika 1974. godine opala na 1,9/1 000 000 u 1993. godini [16]. Tendencija opadanja broja obolelih približna je i u Tajvanu.

Incidencija horiokarcinoma izražena je kao procenat incidencije HM i varira od 19,1/1 000 trudnoća u Indiji, do 0,2-0,7/1 000 trudnoća u Severnoj Americi, Evropi i Aziji [17]. Slično kao i HM, incidencija horiokarcinoma ima opadajući katakter, što se pripisuje poboljšanju socijalno-ekonomskih uslova života.

Veliki broj autora pokušao je da definiše faktore rizika GTB. Jedan od najpostojanijih nalaza je starost majke. Incidencija HM je povećana na granicama reproduktivnog perioda. Najrizičnije grupe su pacijentkinje mlađe od 20 godina i starije od 40 godina, koje čak imaju petostruko veći rizik od žena koje imaju 35 godina. Abnormalna gametogeneza i starenje jajne ćelije može biti objašnjenje povećanog rizika kod starijih pacijentkinja [18,19].

Tvrđnja da ishrana siromašna proteinima predstavlja faktor rizika za GTB je odbačena [20].

Dugo je smatrano da se HM češće javlja kod žena sa većim brojem porođaja. Međutim, ispostavilo se da je povezanost bila više privremena nego povezana sa porođajima [21].

Žene sa prethodnom molarnom trudnoćom su pod 4-50 puta većem riziku da je imaju sa sledećom trudnoćom. Veći broj molarnih trudnoća povećava rizik. Rizik se smanjuje ukoliko posle molarne trudnoće sledi normalna, kao i ukoliko je veći razmak između trudnoća [22].

Citogenetika HM je dobro poznata. Triploidija, kao postojanje jednog ekstrahaploidnog seta hromozoma, očevo je porekla. Stoga, dispermija vodi abnormalnoj trudnoći, uključujući HM. Zbog toga se u uslovima *in vitro* fertilizacije, nastoji smanjiti količina sperme radi inseminacije [23,24].

Velike razlike u incidenciji HM utvrđene su među različitim etničkim grupama. Studija sprovedena na Havajima, pokazala je da je incidencija HM viša kod Japanki i Filipinki, a niža kod pripadnica bele rase i nativnih Havajki [25]. U SAD 1970-1977. godine incidencija HM bila je upola manja kod crnkinja u odnosu na žene ostalih rasa [6]. U Singapuru je za period 1963-1965. godine utvrđeno da su žene evroazijskog porekla imale dva puta veću incidenciju mole nego Kineskinje, Malajke ili Indijke [26], a prema istraživanjima iz Izraela, 1955-1965. godine Jevrejke stare 45 godina i više, rođene u Evropi, značajno češće su obolevale od ove bolesti, nego one rođene u Aziji, Africi ili Izraelu [27].

Do veoma sličnih nalaza došlo se prilikom ispitivanja povezanosti između etničke pripadnosti i nastanka horiokarcinoma [28].

Dostupnost kontraceptivnih sredstava smanjio je broj neželjenih trudnoća, a samim tim i učestalost

HM. Ovaj podatak navodi na povezanost oralnih kontraceptiva i nastanka GTB. Relativni rizik je 1,9 (interval poverenja je 1,2-3) s najvećim rizikom kod žena koje koriste oralne kontraceptive.

Povezanost intrauterinih kontraceptivnih sredstava i GTB oprečnih je mišljenja [29,30].

Etiologija i patogeneza

Fundamentalna znanja o GTB postavila su klinička i patohistološka istraživanja, ali tek razvojem i primenom novih tehnika iz oblasti citogenetike, olakšano je razumevanje posebnih molarnih entiteta [31]. Ipak, patogeneza ovih bolesti, a posebno HM, ostaje kontroverzna tema.

Park i Lees [32] etiologiju GTB pripisuju prekomernom rastu viloznog trofoblasta, čija sekrecija vodi daljem bubrežju resica, vaskularne obliteracije i oštećenju ovuma. Hertig i Edmonds [33] tvrde da je inicijalni proces u nastanku GTB rana smrt embriona, a nemogućnost razvoja fetalne cirkulacije dovodi do prekomernog bujanja horionskih resica kod HM [33,34].

Analiza kariotipa HM otkrila je očevo poreklo lezije i pomogla u klasifikaciji molarnih trudnoća na kompletne i parcijalne [35].

Kompletna HM je konceptus bez embriona ili fetusa, sa generalizovanim edemom placentarnih resica i izraženom trofoblastnom hiperplazijom. Nastaje kao produkt složene greške u vreme fertilizacije. Jedno „prazno jajašce“ koje je izgubilo maternalni haploidni set hromozoma, oplodeno je normalnim spermatozoidom koji nosi 23 X set hromozoma. Ovaj paternalni set hromozoma duplikuje se bez udružene ćelijske citokineze, kako bi se obezbedio zigot s potrebnim brojem od 46 hromozoma. Tako formiran genom potpuno je homozigotan i sastav hromozoma u njemu je uvek XX, jer fertilizacija sa jednim Y hromozomom daje ćeliju YY koja ne može da opstane. Za oko 4-8% kompletnih mola utvrđeno je da poseduju kariotip 46 XY, koji je nastao kada su „prazno jajašce“ oplodila dva spermatozoida (dispermija) koji nose X, odnosno Y hromozom. Izuzetno retko, oplodjenje mogu izvršiti tri spermatozoida (trispermija) i kariotip ovakve mole biće 69 XXY [35-37].

Parcijalna HM je konceptus sa utvrđenim fetusom, delimičnom hidatiformnom promenom i blagom fokalnom trofoblastnom hiperplazijom. Kao i kod kompletne mole, genetska greška se javlja u fertilizaciji. Jajašce koje sadrži uobičajen maternalni haploidni set hromozoma 23 X, oplodila su dva, umesto jedan spermatozoid, što daje ukupno 69 hromozoma. Tipične parcijalne mole, imaju triploidni kariotip XXY u 59% slučajeva, XXX u 40% i XYY u 2% slučajeva [35,36]. Opisano je i nekoliko slučajeva tetraploidnih konceptusa (92 hromozoma) sa morfologijom parcijalne mole, koji su bili triandrični, odnosno imali su tri paternalna i jedan maternalni haploidni set hromozoma. Pretpostavlja se da je mehanizam nastanka ovih mola trispermija [35,36].

Osnovna razlika između kompletne i parcijalne mole je perzistencija maternalnog hromozomskog seta u par-

cijalnoj moli, koji verovatno sa kliničkog i morfološkog aspekta, dovodi do nastanka „blaže” forme molarne trudnoće.

Zbog androgenog porekla HM, Kajii i Ohama [38] su ukazali na recesivnu mutaciju. Kada je mutacija homozigotna, mehanizam kontrole nad ćelijskim rastom se gubi. Ova hipoteza je potvrđena prilikom proučavanja faktora rizika GTB. Hidatiformna mola se najčešće javlja pre dvadesete i posle četrdesete godine, a obično joj prethodi spontani pobačaj. Isto tako, žene koje su prethodno imale HM, pod većim su rizikom za ponovljenu molaru trudnoću, za razliku od onih sa terminskom trudnoćom i živorođenim detetom. Ova opservacija podržava hipotezu da je HM trudnoća sa hromozomskim anomalijama [39].

Patogeneza horiokarcinoma je veoma raznovrsna. Horiokarcinom najčešće nastaje iz prethodne kompletne HM u 50% slučajeva, dok ostalih 50% čine abortusi, terminska ili ektopična trudnoća. Za etiologiju postmolarog horiokarcinoma navode se dve mogućnosti: metastaza neprepoznatog intramolarnog fokusa horiokarcinoma, ili da on može nastati direktno iz maligne promene implantiranog trofoblasta oplodjenog ovuma [40]. Horiokarcinom histološki karakteriše anaplastični citotrofoblast i sinciotrofoblast, bez horionskih resica [41].

Trofoblastni tumor placentnog ležišta može nastati iz HM, parcijalne i kompletne, kao i iz terminske trudnoće. Citološke analize Lathropa i saradnika, pokazale su diploidan kariotip. Tumor je pretežno sastavljen od intermedijalnog trofoblasta. Histološki, razlikuje se od horiokarcinoma po odsustvu uobičajenog bifaznog izgleda sinciotrofoblasta i citotrofoblasta. Celije porekla citotrofoblasta infiltrišu deciduu, miometrijum i spiralne arterije, lučeći humani placentalni laktogen (HPL) u višim koncentracijama od hCG-a [42].

Ostale gestacijske trofoblastne neoplazije zabeležene su samo u nekoliko slučajeva, pa je teško suditi o njihovom biološkom poreklu i malignom ponašanju.

Klasifikacija

Tokom godina stvarani su različiti sistemi klasifikacija GTB. Sa novim saznanjima revidirane su i dopunjavane, a sve radi efikasnijeg lečenja obolelih pacijentkinja [43].

Prema klasifikaciji koju je 1983. godine dala Svetska zdravstvena organizacija (*World Health Organization* - WHO), pod terminom GTB podrazumevaju se četiri kliničko-patološke forme poremećaja rasta humanog trofoblasta:

1. hidatiformna mola (kompletna i parcijalna),
2. invazivna mola,
3. horiokarcinom,
4. trofoblastni tumor placentnog ležišta.

Svetska zdravstvena organizacija u saradnji sa Međunarodnim udruženjem za ginekološku patologiju, 1994. godine revidirala je gorenavedenu klasifikaciju na:

1. hidatiformna mola:
 - a) parcijalna hidatiformna mola,
 - b) kompletna hidatiformna mola;
2. invazivna mola;

3. horiokarcinom;
4. epiteloidni trofoblastni tumor;
5. trofoblastni tumor placentnog ležišta;
6. trofoblastne lezije:
 - a) prenaplašena reakcija placentnog ležišta,
 - b) nodus ili plak placentnog ležišta;
 - c) neklasifikovane trofoblastne lezije.

Sistem klasifikacije *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) (*staging*), koji datira iz 1982. godine, zasnovan je na anatomskim kriterijumima i prilagođen je sistemima klasifikacije koji se koriste za sve ostale maligne tumore ginekološke lokalizacije. Ipak, prema nekim analizama stadijum klasifikacije prema FIGO klasifikaciji u oko 13% slučajeva nije odgovarao kategoriji rizika bolesti prema prognostičkom skoru.

Tabela 1. Anatomiska (FIGO) klasifikacija gestacijskih trofoblastnih bolesti

Table 1. Anatomic (FIGO) classification of gestational trophoblastic diseases

Stadijum/Stage	Definicija/Definition
I	Bolest ograničena striktno na telo uterusa <i>The disease is limited strictly to the body of the uterus</i>
II	Bolest proširena na genitalne strukture <i>The disease is spread to the genital structures</i>
III	Metastaze u plućima, sa ili bez zahvaćenosti genitalnog sistema/ <i>Metastases in the lungs, with or without involving the genital system</i>
IV	Udaljene metastaze/ <i>Distant metastases</i>

Međunarodno udruženje za ginekološku kancerologiju (IGCS) i Međunarodno udruženje za proučavanje trofoblastnih bolesti (ISSRD) predložilo je da se WHO i FIGO sistem, kao kombinovani, uvede u upotrebu, što je kao doktrinu prihvatio *FIGO Staging Commity* [44]. Prognostički skoring indeks zasnovan je na bodovnom sistemu 0-4, a u zavisnosti od prisustva prognostičkih faktora:

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. *Staging* sistem zasnovan je na anatomskim kriterijumima koji ove bolesti razvrstava u četiri stadijuma, a svaki stadijum je dalje podeljen na osnovu prognostičkog skoring indeksa na podstadijum A ili B. Ukoliko faktori rizika nisu poznati, nema podele na podstadijume. Ako je prognostični skor 4 ili manje, podstadijum je A, dok podstadijum B odgovara prognostičnom skoru 5 ili više.

WHO/FIGO sistem upotpunjen je i kliničkom klasifikacijom prema prognostičkim faktorima na grupu sa niskim i visokim rizikom. Za bolest niskog rizika smatra se stanje sa WHO skorom 4 ili manje, a visokog rizika sa skorom 5 ili više. Klinička klasifikacija je osnova na kojoj većina velikih centara za trofoblastne bolesti u Americi određuje način lečenja i vrši procenu postignutih rezultata [43,44]. Prema ovoj klasifikaciji pacijentkinje sa gestacijskim trofoblastnim tumorima su podeljene u tri grupe:

Tabela 2. Kombinovani FIGO staging i WHO scoring sistem
Table 2. Combined FIGO staging and WHO scoring system

	0	1	2	4	□
Godine/Age	39	39			
Prethodna trudnoća/Previous pregnancy	Hidatiformna mola <i>Hydatidiform mole</i>	Abortus/Abortion	Terminska trudnoća <i>Full term pregnancy</i>		
Interval od indeksne trudnoće (meseci) <i>Interval from the index pregnancy (months)</i>	4	4 - 6	7 - 12	> 12	
Beta hCG pre tretmana (iu/ml)/Beta hCG before the treatment (iu/ml)	10 ³	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	>10 ⁵	
Najveći tumor uključujući uterus/The biggest tumour including the uterus		3-4cm	5 cm		
Mesta metastaza/Sites of metastases		Slezina, bubreg <i>Spleen kidney</i>	GIT	Mozak, jetra <i>Brain, liver</i>	
Broj identifikovanih metastaza/Number of identified metastases		1 - 4	4 - 8	> 8	
Prethodno neuspela hemioterapija/Previous unsuccessful chemotherapy			Singl/Single	Dva ili više lekova <i>Two or more drugs</i>	

- 1) sa nemetastatskom bolešću,
- 2) sa metastatskom bolešću niskog rizika,
- 3) sa metastatskom bolešću visokog rizika.

Visoki rizik se odnosi na one pacijentkinje za koje nije verovatno da će biti izlečene *singl-agens* hemioterapijom i koje su pod najvećim rizikom od neuspeha lečenja [44,45].

Kriterijumi za dijagnostikovanje postmolarog trofoblastnog tumora uključuju sledeće [45]:

1. Plato održavanja vrednosti hCG tokom tri uzastopna određivanja u toku dve nedelje;

Rastuće nivoa hCG-a u dva uzastopna određivanja u razmaku od nedelju dana;

Nivoa hCG-a veće od 20 000 iu/ml četiri nedelje posle evakuacije;

Perzistentno povišen nivo hCG-a šest meseci posle evakuacije;

Detekciju metastaza;

Histopatološku dijagnozu horiokarcinoma ili trofoblastnog tumora placentnog ležišta.

Utvrđeni su i kriterijumi za postavljanje dijagnoze metastaza [45]:

1. Rendgenski snimak grudnog koša za utvrđivanje metastaze na plućima, kao i za brojanje plućnih metastaza radi evaluacije rizičnog skora (*risk score*);

2. Metastaze na jetri se dijagnostikuju ultrazvukom ili kompjuterizovanom tomografijom;

3. Metastaze na mozgu se utvrđuju nuklearnom magnetnom rezonancijom (MRI) ili kompjuterizovanom tomografijom.

Kliničke manifestacije

Iako postoje izvesne kliničke sličnosti među gestacijskim trofoblastnim bolestima, ova oboljenja imaju i svoje posebne kliničke znake i simptome.

Kod najvećeg broja pacijentkinja, parcijalna mola se klinički manifestuje spontanom pobačajima. Do pobačaja dolazi između 9. i 22. nedelje, prosečno sa 14,5 nedelja. Oko 45% parcijalnih mola (sem onih utvrđenih na selektivnim abortusima) prolazi nedijagnostifikovano do drugog trimestra trudnoće jer je uterino krvarenje slabo i javlja se kasno, a uterus je uvek "mali za datum". Klinički i sonografski ovakve trudnoće se dijagnostikuju kao *missed abortion* [46,47].

Osnovna klinička odlika kod kompletne mole je uterino krvarenje koje se javlja između 6. i 16. nedelje gestacije, kod više od 95% pacijentkinja. Uterus je uvećan više nego što se očekuje po amenoreji. Samo jedna trećina pacijentkinja ima spontani pobačaj, jer obično jednostavno postavljanje dijagnoze ultrazvučnim pregledom omogućava i ranu terapijsku intervenciju. Toksemija i hiperemeza se u prvom i drugom trimestru javljaju kod četvrtine pacijentkinja [47,48].

Uterino krvarenje posle evakuacije mole je najčešći simptom invazivne mole. Izračunato je da oko 15% do 40% invazivnih mola daje metastaze. One najčešće zahvataju pluća, vaginu, cerviks, vulvu i široku materičnu vezu, što je posledica lakoće kojom molarne resice ulaze u velike, u trudnoći prisutne, venske pleksuse miometrija i male karlice [49]. Zna se da pre ere hemioterapije, smrtni slučajevi kod invazivne mole uglavnom nisu bili posledica metastatske ili maligne bolesti, već sepse, krvarenja, perforacije uterusa, ili komplikacija posle hiruških intervencija [47]. I u uterusu i u metastatskim ognjištima, invazivna mola ima tendenciju spontane regresije i retko dovodi do smrtnog ishoda.

Horiokarcinom može nastati iz bilo kog tipa trudnoće; u 50% slučajeva prethodi mu molarna trudnoća, 25% abortus, 23% terminska trudnoća i 3% ektopična trudnoća [49]. Klinička prezentacija horiokarcinoma može varirati, ali u većini slučajeva povezana je sa destrukcijom tkiva ili krvarenjem. Stoga je u 64% slučajeva, abnormalno uterino krvarenje, posle bilo koje trudnoće, osnovni znak i simptom bolesti. Nekada su simptomi povezani sa metastazama, jer tumorske ćelije iz primarne uterine lezije lako ulaze u venske kanale miometrija i kreću se uterinim i ovarijalnim venama. Pluća su najčešće mesto lezija čija se diseminacija odigrava hematogenim putem. Smrt kod horiokarcinoma najčešće nastaje zbog krvarenja i/ili pulmonalne insuficijencije. Fatalne hemoragije obično nastaju u centralnom nervnom sistemu ili plućima (43%), jetri (94%), gastrointestinalnom traktu (4%) i peritoneumu (3%). Pulmonalna insuficijencija može biti uzrokovana velikom tumorskom masom, kao i efektima iradijacije i citotoksične hemioterapije [49-51].

Trofoblastni tumor placentnog ležišta (*placental site trophoblastic tumor - PSTT*) obično je benignan, ali može postati i visoko maligna neoplazma. Osnovni klinički simptomi su amenoreja ili abnormalno vaginalno krva-

renje, često udruženo sa uvećanim uterusom; tada se veruje da se radi o trudnoći. Rezultati testa na trudnoću gotovo su uvek pozitivni. Ukoliko se progresivno uvećanje uterusa zaustavi, sumnja se na *missed abortion* [50,51]. Većina slučajeva trofoblastnih tumora placentnog ležišta ograničena je na uterus, ali ima i nekoliko izveštaja o njegovom malignom ponašanju, koje podseća na horiokarcinom, bez adekvatnog odgovora na hemioterapiju [52].

Metode za dijagnostiku

Horiokarcinom, koji je do 1956. godine za 90% pacijentkinja bio fatalan, danas ima potpuno suprotnu prognozu – izlečiv je u 90% slučajeva, što predstavlja najzapaženiji uspeh u lečenju malignih bolesti. Ovako zna-

čajan klinički uspeh u vezi je sa tehničkim napretkom u merenju serumskog i urinarnog hCG-a, čije određivanje i praćenje danas predstavlja osnovni dodatak tretmanu GTB.

Transvaginalna dopler ultrasonografija je metoda izbora u dijagnostici molarog tkiva, protruzije malignog trofoblasta u zid uterusa, kao i neovaskularizacije u malignom tkivu [53-55], ali sa ograničenom ulogom u monitoringu i praćenju pacijentkinja [56,57]. Kada se koristi uz određivanje serumskog hCG-a, tačnost ove metode dostiže i 90%. Histopatološka analiza se primenjuje u slučaju neodređenosti prethodnih ispitivanja [58].

Za dijagnostiku metastaza GTB koriste se rendgen, kompjuterizovana tomografija i nuklearna magnetna rezonancija [59,60].

Literatura

- Di Saia JP, Creasman TW. Clinical gynecologic oncology. 3rd ed. St Louis: C.V. Mosby Co; 1989.
- Marchand F. Uber die sogenanntem 'deciduelen geschwulste' in anschluss an normale beburten. Gynaekologe 1895;1:419-38, 531-62.
- Kohorn EI. Dynamic staging and risk factor scoring for gestational trophoblastic disease. Int J Gynecol Cancer 2007;17 (5):1124-30.
- Goldstein DP. Gestational trophoblastic neoplasia in the 1990s. Yale J Biol Med 1991;64(6):639-51.
- Prabha B, Molykutty J, Krishnan MN. Gestational trophoblastic diseases as a clinical entity: a review. J Exp Clin Cancer Res 1995;14:239-46.
- Gu T, Yilmazturk A. A review of trophoblastic diseases at the medical school of Dicle University. Eurn J Obstet Gynaecol Reprod Biol 1997;74:37-40.
- Atrash HK, Hogue CJR, Grimes DA. Epidemiology of hydatidiform mole during early gestation. Am J Obstet Gynecol 1986; 154:906-9.
- Flam F, Lundstrom-Lindstedt V, Rutqvist LE. Incidence of gestational trophoblastic disease in Stockholm County. Eur J Epidemiol 1992;8:173-7.
- Duff GB. Gestational trophoblastic disease in New Zealand, 1980-1986. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1989;29:139-42.
- Paksoy N, Reich B. The occurrence of trophoblastic disease in Western Samoa. N Z Med J 1989;102:162-3.
- Rolon PA, Lopez BH. Epidemiological aspects of hydatidiform mole in the Republic of Paraguay (South America). Br J Obstet Gynaecol 1977;84:862-4.
- Diejomaoh FM, Omu AE, Okpere EE, et al. Problems of management of gestational neoplasms at the University of Benin Teaching Hospital, Benin City, Nigeria. Adv Exp Med Biol 1984; 176:417-42.
- Egwuatu VE, Ozumba BC. Observations on molar pregnancy in Enugu, Nigeria. Int J Gynaecol Obstet 1989;29:219-25.
- Martin BH, Kim JH. Changes in gestational trophoblastic tumours over four decades: a Korean experience. J Reprod Med 1998;43:60-8.
- Kim SJ, Bae SN, Kim JH, et al. Epidemiology and time trends of gestational trophoblastic disease in Korea. Int J Gynaecol Obstet 1998;60(1):33-8.
- Hando T, Ohno M, Kurose T. Recent aspects of gestational trophoblastic disease in Japan. Int J Gynaecol Obstet 1998;60(1): 71-6.
- Baykal C, Tulunay G, Bulbul D, Boran N, Kose MF. Primary choriocarcinoma of the uterine cervix in a postmenopausal patient: a case report. Gynecol Oncol 2003;90:667-9.
- 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.
- Wenzel LB, Berkowitz RS, Robinson S, Goldstein DP, Bernstein MR. Psychological, social and sexual effects of gestational trophoblastic disease on patients and their partners. J Reprod Med 1994;39:163-7.
- Reza MP, Agheli N, Baghefi SB. Serum creatinine, urea and protein level changes in hydatidiform mole. JAMA 1974; 230:580-1.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Pathogenesis of gestational trophoblastic neoplasms. Pathobiol Annu 1981;11:391-41.
- Garner EI, Lipson E, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy experience in patients with molar pregnancy and gestational trophoblastic tumor. J Reprod Med 2002; 47:380-6.
- Zaragoza MV, Surt U, Redline RW. Parental origin and phenotype of triploidy in spontaneous abortions: predominance of diandry and association with partial hydatidiform mole. Am J Hum Genet 2000;66:1807-20.
- Pal L, Toth TL, Leykin L, Isaacson KB. High incidence of triploidy in in-vitro fertilised oocytes from a patient with a previous history of recurrent gestational trophoblastic disease. Hum Reprod 1996;11:1529-32.
- Matsuura J, Chiu D, Jacobs PA, et al. Complete hydatidiform mole in Hawaii: an epidemiological study. Genet Epidemiol 1984;1:271-84.
- Teoh ES, Dawood MY, Ratnam SS. Epidemiology of hydatidiform mole in Singapore. Am J Obstet Gynecol 1971;110: 415-20.
- Matalon M, Modam B. Epidemiological aspects of hydatidiform mole in Israel. Am J Obstet Gynecol 1972;112:107-11.
- Matalon M, Paz B, Modam M, Modam B. Malignant trophoblastic disorders. Am J Obstet Gynecol 1972;112:10-106.
- Berkowitz S, Cramer DW, Bernstein MR, et al. Risk factors for complete molar pregnancy from a case control study. Am J Obstet Gynecol 1985;152:1016-20.

30. Messerli ML, Lilienfeld AM, Parmley T, et al. Risk factors for gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:294-300.
31. Soper JT. Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2006;108:176-87.
32. Park WW, Lees JC. Choriocarcinoma. A general review with an analysis of 516 cases. *Arch Pathol* 1936;160:205-41.
33. Hertig AT, Edmonds HW. Genesis of hydatidiform mole. *Arch Pathol* 1940;30:260-1.
34. Reynolds SR. Hydatidiform mole: a vascular congenital anomaly. *Obstet Gynecol* 1976;47:244-50.
35. Kajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature* 1977;265:633-4.
36. Shih IM, Kurman RJ. Molecular basis of gestational trophoblastic diseases. *Curr Mol Med* 2002;2:1-12.
37. Shih IM. Gestational trophoblastic neoplasia: pathogenesis and potential therapeutic targets. *Lancet Oncol* 2007;8(7):642-50.
38. Berkowitz RS, Cramer DW, Bernstein MR. Risk factors for complete molar pregnancy from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;152:1016-20.
39. Palmer JR. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1994;39:55-162.
40. Fukunaga M, Nomura K, Ushigome S, et al. Choriocarcinoma in situ at a first trimester: report of two cases indicating an origin of trophoblast of a stem villus. *Virchows Arch*. 1996;429: 185-8.
41. Mao TL, Kurman RJ, Huang CC, Lin MC, Shih IM. Immunohistochemistry of choriocarcinoma: an aid in differential diagnosis and in elucidating pathogenesis. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(11):1726-32.
42. 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.
43. Hancock BW. Staging and classification of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(6): 869-83.
44. Soper JT, Evans AC, Conaway Mr, et al. Evaluation of prognostic factors and staging in gestational tumor. *Obstet Gynecol* 1994; 84(6):969-73.
45. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;77(3):285-7.
46. Szulman AE, Surti U. The clinicopathologic profile of the partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1982;59:597-602.
47. Szulman AE, Buchbaum JH. Gestational trophoblastic disease: clinical perspectives in obstetrics and gynecology. New York: Springer-Verlag; 1987.
48. Milenković V, i sar. Ginekologija i akušerstvo: udžbenik za studente medicine. Beograd: CIBID; 2005. str. 432.
49. Wells M. The pathology of gestational trophoblastic disease: recent advances. *Pathology* 2007;39(1):88-96.
50. Shih LM, Mazur MT, Kurman RJ. Gestational trophoblastic disease and related lesions. In: Kurman RJ, ed. Blaustein's pathology of the female genital tract. 5th ed. New York: Sringer; 2002. p. 1193-247.
51. 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(1):98-100.
52. Behtash N, Karimi Zarchi M. Placental site trophoblastic tumor. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134(1):1-6.
53. Nikolic B, Lukic R. Choriocarcinoma: postdisease ultrasonographic findings. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(4):677-9.
54. 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.
55. Čurčić A, Djurdjević S, Mladenović-Segedi L, Grujić Z, Višnjevac N. Ultrasound in screening of endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women. *Med Pregl* 2009;62(5-6): 263-7.
56. Yalcin OT, Ozalp SS, Tanir HM. Assessment of gestational trophoblastic disease by Doppler ultrasonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;103(1):83-7.
57. Ivanovic G, Ivanovic D, Kadija S, Milenkovic V, Petkovic SV, Radovic M, et al. Correlation of descriptive sonographic criteria for adnexal tumors and ovarian malignancies. *Int J Gynecol Obstet* 2000;70(4):110-1.
58. Lindholm H, Flam F. The diagnosis of molar pregnancy by sonography and gross morphology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:6-9.
59. Green CL, Angtuaco TL, Shah HR, Parmley TH. Gestational trophoblastic disease: a spectrum of radiologic diagnosis. *Radiographics*. 1996;16(6):1371-84.
60. Milenkovic V, Lazovic B. Pulmonary metastasis in patients with gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet* 2011;112(2):145.

Summary

Gestational trophoblastic disease is characterized by abnormal proliferation of pregnancy-associated trophoblastic tissue with malignant potential. Gestational trophoblastic disease covers a spectrum of conditions including hydatidiform mole, invasive mole, choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumour. It is very important to understand the pathophysiology and natural history of the disease in order to achieve faster recognition and effective treatment. The presence and course of the disease can be monitored with quantitative

levels of human chorionic gonadotrophin in all cases. Clinical signs and symptoms are usually insufficient to diagnose and predict the extent of disease. Nowadays, gestational trophoblastic diseases are the best treated gynaecological malignancy thanks to modern technology. This review covers various aspects of gestational trophoblastic disease: its development, epidemiology, aetiology and pathogenesis, as well as its classification, clinical manifestations and diagnostic methods.

Key words: Gestational Trophoblastic Neoplasms; Trophoblastic Neoplasms; Choriocarcinoma; Chorionic Gonadotropin; Female

Rad je primljen 4. V 2010.

Prihvaćen za štampu 25. VI 2010.

BIBLID.0025-8105;(2011):LXIV:3-4:188-193.