



Univerza v Mariboru

---

Medicinska fakulteta

# **OBRAVNAVA BOLNIC Z GESTACIJSKO TROFOBLASTNO BOLEZNIJO**

Nuša Lukinovič in Eva Pavla Malovrh

Maribor, 2023





Univerza v Mariboru

---

Medicinska fakulteta

# OBRAVNAVA BOLNIC Z GESTACIJSKO TROFOBLASTNO BOLEZNIJO

Nuša Lukinovič in Eva Pavla Malovrh

*Delo je pripravljeno v skladu s Pravilnikom o častnih nazivih,  
nagradah, priznanjih in pohvalah Medicinske fakultete Univerze v  
Mariboru pod mentorstvom doc. dr. Jureta Kneza, dr. med. in  
somentorstvom asist. dr. Monike Sobočan, dr.med.*

Maribor, 2023

## IZVLEČEK

**Namen:** Gestacijska trofoblastna bolezen (GTB) je skupina redkih, z nosečnostjo povezanih predrakavih in rakavih bolezni, ki izvirajo iz posteljice. Bolezen sestavljajo benigna hidatidiformna mola (HM) ter maligne oblike bolezni, ki jih skupno imenujemo gestacijska trofoblastna neoplazija (GTN). GTN ima tudi sposobnost lokalne invazije in metastaziranja. GTN se dobro odziva na sodobne terapevtske metode, pomembno pa je, da je diagnoza postavljena dovolj zgodaj. S spremljanjem tumorskega markerja humanega horionskega gonadotropina (hCG) lahko pravočasno prepoznamo transformacijo benigne HM v GTN. V raziskavi smo preučevali klinične značilnosti bolnic s HM z namenom ugotavljanja napovednih dejavnikov za razvoj GTN.

**Hipoteze:** V sklopu raziskave smo preverili štiri hipoteze, in sicer: 1. pojav simptomov je bolj povezan s popolno HM kot z delno HM; 2. Do maligne transformacije pride pogosteje pri popolni HM kot delni HM; 3. Vrednost hCG nad 100.000 mIU/ml pred evakuacijo HM napoveduje razvoj GTN; 4. Obdobje do negativizacije hCG, daljše od 56 dni, je povezano z razvojem GTN.

**Metode:** V retrospektivno kohortno raziskavo smo vključili 34 bolnic, ki so bile zdravljene na Kliniki za ginekologijo in perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor obravnavane med leti 2008 in 2022 zaradi HM. Ločeno od bolnic s HM, smo opisali tudi 6 primerov GTN. Klinične in patološke značilnosti bolnic smo zbrali iz elektronske podatkovne baze. Analizo rezultatov smo izvedli z uporabo statističnega programskega paketa IBM SPSS različica 26.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ZDA).

**Rezultati:** S pomočjo retrospektivne analize podatkov smo identificirali 34 bolnic s HM, od katerih je pri 29 bolnicah (85.3 %) šlo za delno HM, pri 5 bolnicah (14.7 %) pa za popolno HM. Simptomi so bili statistično značilno pogosteje prisotni v skupini bolnic s popolno HM kot v skupini bolnic z delno HM ( $p=0.02$ , Mann-Whitney test). Dve bolnici s popolno HM (5.8 %) sta razvili post-molaro GTN. Maligna transformacija je bila statistično značilno bolj povezana s popolno HM kot z delno HM ( $p<0.001$ , Mann-Whitney test). Vrednost hCG nad 100.000 mIU/ml pred evakuacijo HM je napovedala

razvoj GTN ( $p=0.008$ , Mann-Whitney test). Obdobje do negativizacije hCG, daljše od 56 dni, ni bilo statistično povezano z razvojem GTN ( $p=0.529$ , Mann-Whitney test).

**Zaključki:** GTB je redka bolezen, ki je pogosto asimptomatska. Posledice molarne nosečnosti, ki lahko vodi v razvoj post-molarne GTN in nadaljnjih življenjsko ogrožujočih zapletov, zahtevajo zgodnjo prepoznavo bolezni, pravočasno zdravljenje in dolgoročno spremljanje.

**Ključne besede:** gestacijska trofoblastna bolezen, molarna nosečnost, gestacijska trofoblastna neoplazija, horiokarcinom.

## ABSTRACT

**Purpose:** Gestational trophoblastic disease (GTD) is a group of rare pregnancy related malignant and premalignant diseases, originating from the placenta. It consists of benign hydatidiform mole (HM) and malignant form collectively known as gestational trophoblastic neoplasia (GTN). GTN has a potential for local invasion and metastasis. GTN is sensitive to modern therapeutic interventions with high cure rates, but it is of utmost importance that the diagnosis is made timely. Attentive hCG surveillance can detect malignant transformation of HM into GTN. The aim of this study was to assess the clinical characteristics and their prognostic value to predict progression into GTN.

**Hypotheses:** Four hypotheses were examined: 1. Symptoms are more prominent in complete HM than in partial HM; 2. Malignant transformation is more likely to occur in complete HM than in partial HM; 3. hCG value above 100.000 mIU/ml before evacuation of HM predicts the development of GTN; 4. The period until hCG negativization longer than 56 days is associated with the development of GTN.

**Methods:** In this retrospective study, 34 patients treated for HM at the Division of Gynaecology and Perinatology, University Medical Centre Maribor between 2008 and 2022 were identified. Apart from patients with HM, we also described 6 cases of GTN. The clinical and pathological characteristics of the patients were collected from an electronic database. The analysis of the results was performed using the statistical software package IBM SPSS version 26.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA).

**Results:** Retrospective data analysis identified 34 patients with HM, of which 29 patients (85.3%) had partial HM, and 5 patients (14.7%) had complete HM. Symptoms were statistically significantly more frequent in the group of patients with complete HM than in the group of patients with partial HM ( $p=0.02$ , Mann-Whitney test). Two patients with complete HM (5.8%) developed post-molar GTN. Malignant transformation was statistically significantly associated with complete HM than with partial HM ( $p<0.001$ , Mann-Whitney test). Cases with hCG above 100.000 mIU/mL before evacuation of HM had a greater risk for developing GTN ( $p=0.008$ , Mann-Whitney test). Time to hCG negativisation, longer than 56 days did not predict development of GTN ( $p=0.529$ , Mann-Whitney test).

**Conclusions:** GTD is a rare disease that is frequently asymptomatic. The subsequent consequences of HM, which can lead to malignant transformation as well life-threatening disease complications warrant training for early recognition of HM and timely treatment and surveillance.

**Key words:** gestational trophoblastic disease, molar pregnancy, gestational trophoblastic neoplasia, choriocarcinoma.

## KAZALO VSEBINE

<b>IZVLEČEK</b> .....	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>1 UVOD</b> .....	<b>8</b>
<b>1.1 Gestacijska trofoblastna bolezen</b> .....	<b>8</b>
<b>1.1.1 Epidemiologija gestacijske trofoblastne bolezni</b> .....	<b>8</b>
<b>1.1.2 Etiologija gestacijske trofoblastne bolezni</b> .....	<b>8</b>
<b>1.1.3 Klinična slika in diagnostika hidatidiformne mole</b> .....	<b>10</b>
1.1.3.1 Postavitev diagnoze in potrebne preiskave .....	12
1.1.3.2 Histopatološke lastnosti molarne nosečnosti .....	12
1.1.3.3 Ultrazvočne lastnosti molarne nosečnosti.....	13
1.1.3.4 Laboratorijske lastnosti molarne nosečnosti.....	15
<b>1.1.4 Klinična slika in diagnostika gestacijske trofoblastne neoplazije</b> .....	<b>16</b>
1.1.4.1 Invazivna mola .....	17
1.1.4.2 Horiokarcinom.....	17
1.1.4.3 Trofoblastni tumor ležišča posteljice in epitelioidni trofoblastni tumor	18
<b>1.1.5 Klasifikacija in določitev stadija gestacijske trofoblastne neoplazije</b> ....	<b>20</b>
<b>1.1.6 Zdravljenje in spremljanje hidatidiformne mole</b> .....	<b>22</b>
<b>1.1.7 Zdravljenje in spremljanje gestacijske trofoblastne neoplazije</b> .....	<b>25</b>
1.1.7.1 Zdravljenje GTN z nizkim tveganjem .....	25
1.1.7.2 Zdravljenje GTN z visokim tveganjem .....	27
1.1.7.3 Zdravljenje PSTT in ETT .....	27
1.1.7.4 Spremljanje bolnic z GTN.....	28
<b>1.2 Hipoteze in namen raziskave</b> .....	<b>29</b>
1.2.1 Namen raziskave .....	29
1.2.2 Cilji raziskave .....	29
1.2.3 Hipoteze .....	29



<b>2 MATERIAL IN METODE</b> .....	<b>30</b>
2.1 Proučevanje značilnosti bolnic .....	30
2.2 Statistična analiza .....	31
<b>3 REZULTATI</b> .....	<b>32</b>
3.1 Demografski podatki .....	32
3.2 Podatki o nosečnostih .....	32
3.3 Klinične značilnosti .....	33
3.4 Laboratorijske preiskave .....	34
3.5 Zdravljenje .....	35
3.6 Spremljanje .....	36
3.7 Primeri GTN .....	36
<b>4 RAZPRAVA</b> .....	<b>39</b>
<b>5 ZAKLJUČEK</b> .....	<b>49</b>
<b>6 LITERATURA</b> .....	<b>51</b>
<b>7 ZAHVALA</b> .....	<b>59</b>
<b>8 ENOTE IN OKRAJŠAVE</b> .....	<b>60</b>
<b>9 DOSTOPNOST SPOZNAVANJA DELA DOMAČI IN MEDNARODNI ZNANSTVENI JAVNOSTI</b> .....	<b>62</b>

## KAZALO TABEL

Tabela 1: Klinični simptomi in znaki HM. ....	11
Tabela 2: Primerjava lastnosti popolne in delne HM. ....	13
Tabela 3: Primerjava ultrazvočnih značilnosti popolne in delne HM. ....	14
Tabela 4: Primerjava kliničnih značilnosti horiokarcinoma, PSTT in ETT. ....	20
Tabela 5: Anatomijski stadij GTN po klasifikaciji 2000 FIGO. ....	21
Tabela 6: Modificiran točkovni sistem GTN po SZO ....	21
Tabela 7: Značilnosti bolnic z delno oziroma popolno HM. ....	32
Tabela 8: Značilnosti bolnic z GTN. ....	37

## KAZALO SLIK

Slika 1: Nastanek popolne in nepopolne HM. ....	9
Slika 2: Simptomi bolnic s HM. ....	34
Slika 3: Prvi in drugi pristop k zdravljenju bolnic s HM. ....	35

# 1 UVOD

## 1.1 Gestacijska trofoblastna bolezen

Gestacijska trofoblastna bolezen (GTB) je heterogena skupina z nosečnostjo povezanih bolezni, za katere je značilna nenormalna proliferacija trofoblastnega epitelijskega posteljice (1). Benigni obliki GTB sta nepopolna (delna) in popolna mehurčasta sneta (hidatidiformna mola, HM). Maligne bolezni v sklopu GTB imenujemo tudi gestacijska trofoblastna neoplazija (GTN). Med slednje prištevamo invazivno molo, horiokarcinom, epitelioidni trofoblastni tumor (ETT) in trofoblastni tumor ležišča posteljice (PSTT) (2).

### 1.1.1 Epidemiologija gestacijske trofoblastne bolezni

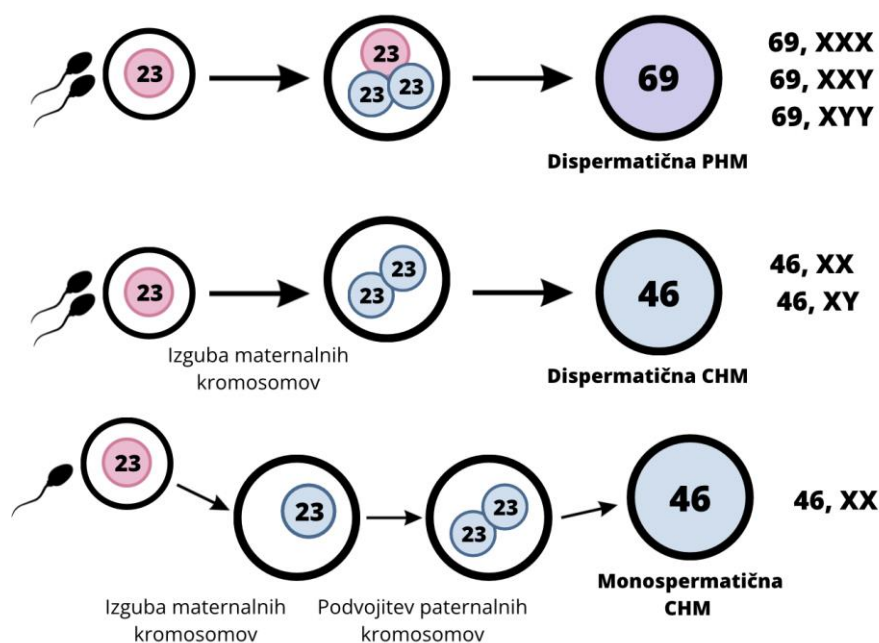
Hidatidiformna mola, benigna oblika GTB, je najpogostejša oblika GTB. Epidemiološke raziskave so pokazale veliko variabilnost v incidenci HM (1). V večjem delu sveta incidenca znaša okoli 0,5-1 na 1000 nosečnosti. Pogostejša je delna HM. Višjo incidenco GTB zasledimo v azijskih državah. Tam incidenca znaša v povprečju 2 na 1000 nosečnosti, pa tudi do 8 na 1000 nosečnosti na Tajskem (3). Višjo incidenco GTB v Aziji pripisujejo deloma različnim diagnostičnim kriterijem in razlikam v kvaliteti epidemioloških raziskav, deloma pa vplivu okolja in prehrane (2,3).

Čeprav okoli 50 % GTN nastane po molarni nosečnosti, pa se ta v 25 % razvije po splavu ali tubarni nosečnosti, v 25 % pa po normalni nosečnosti (4). Maligna transformacija se pojavi v manj kot 5 % primerov delne HM in v kar 20 % primerov popolne HM (5). Incidenca GTN po molarni nosečnosti je stalna kljub zgodnejšemu diagnosticiranju GTN v zadnjih letih (6). Incidenca horiokarcinoma znaša 1 na 40.000 nosečnosti oz. 1 na 40 molarnih nosečnosti. ETT in PSTT sta izredno redki obliki GTN. Njuna incidenca znaša 1 na 100.000 nosečnosti (6,7).

### 1.1.2 Etiologija gestacijske trofoblastne bolezni

Popolna in delna HM nastaneta zaradi nepravilne oploditve jajčne celice (Slika 1), kar vodi v nenormalno proliferacijo trofoblasta. Popolna HM ima normalno število kromosomov (46, XX ali 46, XY), vendar je genetski material v celoti očetov (torej je

androgenetični diploid). Popolnih HM z genotipom 46, YY niso dokazali, domneva se, da androgeni zarodek brez vsaj enega kromosoma X ni viabilen. Popolna HM s kariotipom 46, XX oz. 46, XY lahko nastane na dva načina. Lahko je posledica oploditve »praznega jajčeca« z dvema spermijema ali pa oploditve enega »praznega jajčeca« z enim spermijem, ki se nato podvoji. Ni znano, zakaj pride do »praznega jajčeca« oz. zakaj so materini kromosomi neaktivni. Prav tako ne vemo, zakaj maternalna mitohondrijska DNA vseeno ostane v moli. Delne mole se od popolnih razlikujejo po kariotipu, ki je triploiden (69, XXX, 69, XXY ali 69, XYY). Delna HM nastane kot posledica oploditve haploidnega jajčeca z dvema spermijema ali pa kot oploditev jajčeca s haploidnim spermijem, ki se nato podvoji. Skoraj v vseh primerih so delne mole diandrični triploidi, kar pomeni, da dodaten kromosom izvira od očeta. Kljub temu, da lahko večino HM klasificiramo kot bodisi delne bodisi popolne HM z opisanim številom kromosomov, pa lahko nastanejo tudi genetske izjeme, mozaiki in himere, kar še dodatno otežuje diagnozo (3,5,8).



Slika 1: Nastanek popolne in nepopolne HM (povzeto po Fisher, 2021)(8). PHM - delna hidatidiformna mola, CHM - popolna hidatidiformna mola.

Nosečnost v ekstremni starosti matere predstavlja dejavnik tveganja za GTB, saj se GTB pogosteje pojavlja pri nosečnicah mlajših od 15 let in starejših od 45 let. Tveganje

za molarno nosečnost in povezava le-te s starostjo matere je veliko večje pri popolni HM kot pri delni HM (9). Drugi pomemben dejavnik za GTB je predhodna molarne nosečnosti. Po eni molarni nosečnosti je tveganje za naslednjo HM večje za 1 %, po dveh molarnih nosečnostih pa za 15-20 %. Vse nadaljnje molarne nosečnosti so pogosteje histološko primerljive prvi (4,10). Tveganje za ponavljajoče se GTB (ang. *familial recurrent hydatidiform mole - FRHM*) poveča prisotnost mutacij genov *NLRP7* in *KHDC3L*. *NLRP7* je gen, ki se nahaja na 19. kromosomu. Mutacijo tega gena najdemo pri 48-80 % bolnic z vsaj dvema HM, poznanih pa je 47 mutacij (11). Gen *KHDC3L* se nahaja na 6. kromosomu in po do sedaj znanih podatkih igra manjšo vlogo pri pojavljanju FRHM. Mutacijo gena *KHDC3L* najdemo pri 10-14 % primerov FRHM brez mutacije *NLRP7* (8,11). Prisotnost genetske mutacije pri bolnicah z GTB je izjemno redka (8), natančna incidenca pa je zaenkrat še neznan. V nasprotju s sporadično delno ali popolno HM, so FRHM biparentalne mole z normalnim številom kromosomov. Nosilke mutacij genov *NLRP7* in *KHDC3L* se lahko odkrije z genotipizacijo molarnega tkiva (5), kar se pri nas ne izvaja rutinsko. Tveganje za popolno HM in delno HM je povečano pri bolnicah z anamnezo predhodnega spontanega splava in neplodnosti (12). Raziskave so poročale tudi o močni povezavi med pojavom molarne nosečnosti in nuliparnostjo (13-15). Dodatno naj bi bili pomembni tudi prehranski dejavniki, kar bi lahko delno pojasnilo razlike v incidenci GTB v različnih področjih sveta. Študije primerov in kontrol opisujejo povečano tveganje za popolno HM pri manjšem uživanju karotena (predhodnika vitamina A) in živalskih maščob (16,17).

### 1.1.3 Klinična slika in diagnostika hidatidiformne mole

Dandanes je ob diagnosticiranju molarne nosečnosti večina bolnic asimptomatskih. Razlog za to je v zgodnejši detekciji bolezni zahvaljujoč izjemnemu napredku v ultrazvočni diagnostiki. Tako lahko z ultrazvokom bolezen odkrijemo še pred nastopom klasičnih znakov molarne nosečnosti. V letih 1960-1970 je bila povprečna gestacijska starost ob postavitvi diagnoze molarne nosečnosti 16 tednov (18). Najpogostejši klinični znaki so bili: vaginalna krvavitev (89-97 %), večja velikost maternice (38-51 %) in teka luteinske ciste zaradi ovarijske hiperstimulacije, ki jo povzročajo visoke koncentracije humanega horionskega gonadotropina (hCG). S povišanimi koncentracijami hCG so se pojavljali tudi klinični znaki hipertiroidizma pri približno 2 % bolnic. Razmeroma pogosta klinična znaka sta bila tudi preeklampsija (12-27 %)

(definirana kot sistolični krvni tlak nad 130 mmHg in diastolični krvni tlak nad 90 mmHg v povezavi s proteinurijo) in hiperemeza (20-26 %) (1,19,20). Dandanes je zaradi dostopnosti vaginalne ultrazvočne diagnostike v prvem trimesečju povprečna gestacijska starost ob postavitvi diagnoze HM 10-12 tednov (1). Vaginalna krvavitev ostaja najpogostejši klinični znak, ki se pojavlja v 58-84 % primerov (21). Preeklampsija se v povezavi s HM danes praktično ne pojavlja več, ker molarno nosečnost diagnosticiramo in zdravimo še pred razvojem preeklampsije (1). Nastanek preeklampsije pri HM je sicer povezan s pomanjkljivo placentacijo in nepopolno tvorbo utero-placentarnega obtoka (22) kot tudi z večjo količino anti-angiogenih proteinov, ki se sproščajo iz placente pri molarni nosečnosti v primerjavi z normalno nosečnostjo (23).

Najpogostejši klinični simptomi in znaki HM so predstavljeni v Tabeli 1. Ker se popolna in delna HM razlikujeta v obsegu trofoblastne proliferacije, se to odraža tudi v klinični sliki, pri čemer je ta bolj izrazita v primeru popolne HM. Delno HM zaradi neizrazitih kliničnih in ultrazvočnih značilnosti pogosto prepoznamo šele retrogradno kot vzrok spontanega ali zadržanega splava (5).

Tabela 1: Klinični simptomi in znaki HM (povzeto po Lok et al, 2021) (1).

HM	(možni) simptomi
Klinični simptomi	<ul style="list-style-type: none"><li>● abdominalna bolečina</li><li>● slabost</li><li>● bruhanje</li><li>● dispneja</li><li>● palpitacije</li></ul>
Klinični znaki	<ul style="list-style-type: none"><li>● vaginalna krvavitev</li><li>● povečana maternica</li><li>● teka luteinske ciste</li><li>● tahipneja</li><li>● tahikardija</li><li>● preeklampsija</li></ul>

Laboratorijski znaki	<ul style="list-style-type: none"><li>• povišane vrednosti hCG</li><li>• hipertiroidizem</li><li>• anemija</li></ul>
----------------------	--

Legenda: HM, hidatidiformna mola.

Pri molarni nosečnosti je placentacija izredno površinska z omejeno trofoblastno invazijo v maternično steno. Zaradi slabše funkcije spiralnih arterij pride do prezgodnjega vstopa materine krvi v medresični prostor, kar pojasnjuje vaginalno krvavitev kot najpogostejši klinični znak (22).

#### 1.1.3.1 Postavitev diagnoze in potrebne preiskave

Diagnozo HM običajno postavimo v prvem trimesečju nosečnosti. Na molarno nosečnost posumimo na osnovi klinične slike, ultrazvočnega izvida in povišanih vrednosti humanega horionskega gonadotropina (hCG). Diagnozo je potrebno potrditi tudi histološko (2). Pred začetkom zdravljenja se priporočajo naslednje preiskave: določitev serumskega hCG, kompletna krvna slika, koagulacijski testi, testi ledvične in jetrne funkcije, krvna skupina, UZ medenice, rentgensko slikanje prsnega koša in testi delovanja ščitnice v primeru suma na hipertiroidizem (3,5).

#### 1.1.3.2 Histopatološke lastnosti molarne nosečnosti

Histopatološke značilnosti popolne in delne HM se razlikujejo (Tabela 2). Popolno molo tvori krvavo placentarno tkivo z edematoznimi horionskimi resicami. Te imajo zaradi edema videz mehurčkov in spominjajo na grozdne jagode (5). Poglavitni histološki značilnosti sta proliferacija trofoblastnega tkiva in edem večine horionskih resic (zato ime »popolna« mola). Delna HM je makroskopsko podobna popolni HM, vendar so edematozne le posamezne horionske resice (zato ime »delna« ali »nepopolna« HM). Tudi proliferacija trofoblasta je pri delni HM bolj blago izražena. Pri delni HM so lahko prisotni deli gestacijske vrečke, plod ali deli ploda, vključno s plodovimi eritrociti, pri popolni HM pa delov ploda ni (24).

Za razlikovanje med popolno in delno HM je patologom v pomoč imunohistokemično barvanje (IHC) s protitelesi p57. Gre za od ciklina odvisni inhibitor kinaze, ki se ob

odsotnosti materinega genoma ne izraža (5,24). Genetski material popolne HM je v celoti očetov, zato se p57 pri njih ne izraža. Nasprotno pa delne HM in druge oblike neuspele nosečnosti vsebujejo materin genom, zato izražajo p57. Zato z IHC p57 lahko razlikujemo popolne od delnih HM, ne moremo pa razlikovati delne HM od hidropičnega spontanega splava (5).

*Tabela 2: Primerjava lastnosti popolne in delne HM (povzeto po Lok et al, 2021) (1).*

Lastnost	Popolna HM	Delna HM
<i>Kariotip</i>		
	46, XX ali 46, XY androgenetični diploid	69, XXX ali 69, XXY diandrični triploid
<i>Histopatološke značilnosti</i>		
Plodovi deli	Odsotni	Lahko prisotni
Amnij, plodovi eritrociti	Odsotni	Prisotni
Edem resic	Difuzno	Variabilno
Proliferacija trofoblasta	Difuzno	Fokalno
p57 barvanje	Odsotno	Prisotno
<i>Klinične značilnosti</i>		
Velikost maternice	Povečana glede na gestacijsko starost	Zmanjšana glede na gestacijsko starost
Teka luteinske ciste	9-25 %	redke
Post-molarna GTN	7-30 %	2.5-7.5 %

Legenda: HM, hidatidiformna mola; GTN, gestacijska trofoblastna neoplazija.

### 1.1.3.3 Ultrazvočne lastnosti molarne nosečnosti

V zgodnji nosečnosti so ultrazvočne spremembe lahko blago izražene in postajajo vedno bolj tipične z naraščajočo gestacijsko starostjo (25). Številne raziskave so pokazale, da je ultrazvočna postavitev diagnoze HM zahtevna (v povprečju je senzitivnost le 50 %). Senzitivnost je večja v primeru popolne HM (70-95 %) kot v primeru delne HM (20-40 %) (25). Kljub slabši senzitivnosti pa uporaba UZ v zgodnji nosečnosti omogoča odkrivanje molarne nosečnosti bolj zgodaj, t.j. še preden se



razvije polna klinična slika (26). UZ značilnosti popolne oz. delne HM so predstavljene v Tabeli 3.

*Tabela 3: Primerjava ultrazvočnih značilnosti popolne in delne HM (povzeto po Lukinovič et al, 2022) (27).*

Lastnost	Popolna HM	Delna HM
UZ lastnosti	Povečana maternica, izpolnjena s številnimi hipoehogenimi areali (videz "snežnega meteža"), številni majhni anehogeni cistični prostori, velikosti 1-30 mm (ang. <i>cluster of grapes</i> ). Lahko prisotne teka luteinske ciste kot multiple bilateralne ovarijske funkcionalne ciste.	Manj izrazite UZ spremembe. Hidropične spremembe resic pogosto niso vidne pred 10. tednom gestacije. Povečana placenta v primerjavi z velikostjo maternice s številnimi cističnimi vključki. Redko prisotne teka luteinske ciste.
Plodovi deli	Odsotni, razen v redkem primeru popolne HM z diploidnim dvojčkom.	Prisotni kot amorfni odboji. Če je plod izoblikovan, ima običajno hude prirojene anomalije. Zastoj rasti je pogost.
Barvni Doppler maternice	variabilno	variabilno

Legenda: HM, hidatidiformna mola; UZ, ultrazvok.

Interpretacija UZ značilnosti je lahko zahtevna, saj se hidropične spremembe, značilne za popolno HM, pojavljajo tudi pri drugih oblikah neuspele nosečnosti. Čeprav gre za klasično značilnost popolne HM, pojav hidropičnih sprememb ni diagnostičen za molaro nosečnost. Povečani, hiperstimulirani jajčniki s teka luteinskimi cistami močno nakazujejo na možnost HM, saj jih redko vidimo pri drugih oblikah neuspele

nosečnosti, vendar se pojavljajo v zgolj 20 % HM (25). Zgodnje HM lahko dajejo ultrazvočno sliko neuspele nosečnosti. Edem resic nastaja postopoma, zato tipične molarne spremembe niso vidne do konca prvega trimestra, saj cistične spremembe še niso dovolj izrazite, teka luteinske ciste pa zaradi nižje vrednosti hCG ne nastajajo. Še težje je značilne spremembe prepoznati v primeru delne HM, saj so v tem primeru spremembe fokalne (25,28).

Pri večini delnih in popolnih HM pride do spontanega splava v prvem trimesečju nosečnosti. Patohistološko se pregleda samo produkte nosečnosti, v primeru da je bila za prekinitev nosečnosti uporabljena dilatacija s kiretažo, ne pa tudi v primeru medikamentozne prekinitve nosečnosti. Če se HM ne prepozna z ultrazvočno preiskavo in se zdravi kot zadržani splav z zgolj medikamentozno terapijo, lahko pride do odloženega zdravljenja GTN, v kolikor se ta razvije (22,29). Rezultati meta-analize 295 primerov HM so pokazali, da se ena tretjina popolnih HM in kar dve tretjini delnih HM ne prepozna z UZ (22).

#### *1.1.3.4 Laboratorijske lastnosti molarne nosečnosti*

Za diagnostiko GTB je ključna meritev serumskega hCG. Povišane vrednosti hCG so posledica nenadzorovane proliferacije trofoblata, ki proizvaja omenjeni hormon (4). Pri vrednostih nad 80.000-100.000 mIU/ml in odsotnosti plodovih srčnih utripov lahko z veliko verjetnostjo sklepamo na molarno nosečnost (4,5). HCG je glikoproteinski hormon, ki ga sestavljata dve nekovalentno vezani podenoti, imenovani podenota  $\alpha$  in podenota  $\beta$ . Podenoto  $\alpha$  sestavlja 92 aminokislin. Zasledimo jo tudi v sestavi hipofiznih glikoproteinskih hormonov; to so folikel stimulirajoči hormon (FSH), luteinizirajoči hormon (LH) in tirotropin (TSH). To pojasnjuje, zakaj pride ob ekstremno povišanih koncentracijah hCG do pojava hipertiroidizma. Podenoto  $\beta$  sestavlja 145 aminokislin. Ta podenota je značilna samo za hCG in ga tako razlikuje od ostalih glikoproteinov (1,30). Znanih je vsaj 18 različnih izomerov hCG, od katerih je 5 biološko aktivnih. Poleg intaktne oblike hCG ( $\alpha$  in  $\beta$ ), ki se pojavlja v normalni nosečnosti, so pri GTB zaznali tudi druge oblike hCG, kot so hCGn, hCGb in hCG bcf (31). Pomembna je tudi hiperglikozilirana oblika hCG (h-hCG), ki je značilna za bolj agresivne oblike GTB (31-33). Zaradi raznolikih oblik hCG je v laboratorijski diagnostiki GTB pomembno, da je poleg intaktne oblike možno analizirati tudi ostale izomere hCG (31).

Povišane vrednosti hCG pa se ne pojavljajo v vseh primerih. Tako v meta-analizi z 295 primeri HM poročajo, da je bil hCG v 39.2 % primerov popolne HM nenormalno povišan, v 53.5 % delne HM pa je bila zaznana nižja vrednost hCG (22). Nižje vrednosti hCG so značilne za dve izredno redki obliki GTN, to sta PSTT in ETT (7).

#### **1.1.4 Klinična slika in diagnostika gestacijske trofoblastne neoplazije**

Večina GTN vznikne iz predhodne molarne nosečnosti. GTN, ki sledi bodisi delni bodisi popolni moli, imenujemo post-molarne GTN (2). Pri večini molarnih nosečnosti po evakuaciji mole trofoblastno tkivo izgine, v 15-20 % primerov popolne HM in v 0.5-1 % delne HM, pa ostane aktivno (1,34). Posledično tudi vrednosti hCG ostanejo visoke ali pričnejo celo naraščati. Mednarodna zveza za ginekologijo in porodništvo (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) je predlagala merila za postavitve diagnoze post-molarne GTN (2):

1. Stabilna vrednost (plato) hCG vsaj pri štirih meritvah v trajanju treh tednov ali več; to je na 1., 7., 14. in 21. dan.
2. hCG v treh ali več zaporednih tedenskih meritvah v trajanju dveh tednov ali več; to je na dan 1, 7 in 14.
3. hCG ostane povišan šest mesecev ali več.
4. Histološko potrjen horiokarcinom (2).

Klinično lahko posumimo na GTN ob krvavitvi iz nožnice, vztrajanju teka luteinske ciste, povečani maternici, bolečinah v medenici oz. trebuhu, ob metastazah pa so lahko prisotni tudi nevrološki izpadi ali respiratorna insuficienca (1).

Bolnice s potrjeno GTN potrebujejo dodatno diagnostiko za oceno možnih metastaz. Potrebne so naslednje slikovne preiskave: rentgensko slikanje prsnega koša ali računalniška tomografija (CT) za diagnozo pljučnih metastaz, UZ abdomna ali CT za diagnozo jetrnih metastaz, magnetno resonanco (MR) ali CT za oceno metastaz v možganih. Opraviti je treba tudi ginekološki pregled za opredelitev morebitnih metastaz v nožnici. V pomoč so tudi laboratorijske preiskave, določitev krvne slike, biokemičnih parametrov, koagulacije in po potrebi tudi ščitničnih hormonov (1,2,5).

#### *1.1.4.1 Invazivna mola*

Invazivna mola je oblika HM, pri kateri pride do invazije horionskih resic v miometrij, krvne žile ali, redkeje, do ekstrauterinega razsoja. Čeprav invazivna mola sama po sebi ni neoplazija, jo klinično obravnavamo kot maligno zaradi sposobnosti invazije v miometrij in metastaziranja (35). Invazivna mola je najpogostejša oblika perzistentne GTB in se običajno pojavi po popolni HM (36). Pojavlja se 6-10 krat pogosteje kot horiokarcinom in metastazira v manj kot 5 % (3). Tveganje za nastanek invazivne mole se poveča po 40. letu starosti (35,36). Klinično je značilna vaginalna krvavitev, povečana maternica in vztrajajoče povišane vrednosti hCG (36). Histološko je za invazivno molo značilna direktna invazija horionskih resic v miometrij s trofoblastno proliferacijo (5). Ker pa bi lahko ob biopsiji povzročili perforacijo maternice in obsežno krvavitev, histološka potrditev diagnoze pred začetkom zdravljenja ni nujna (2,5), možna pa je v primeru histerektomije ali biopsije metastatske lezije (2,36). Najpogosteje se diagnozo postavi klinično na podlagi vztrajajočih povišanih vrednosti hCG po predhodni evakuaciji molarne tkiva (37). Običajno je samoomejujoča, vendar jo kljub temu zdravimo s kemoterapijo, da preprečimo nadaljnje zaplete kot so perforacija uterusa ob invaziji v miometrij, krvavitev ali okužba (5).

#### *1.1.4.2 Horiokarcinom*

Horiokarcinom je najbolj maligna oblika GTN z značilnim zgodnjim razsojem. V sklopu GTB govorimo o gestacijskem horiokarcinomu, obstajajo pa tudi negestacijske oblike (38). V literaturi so opisani tudi primeri izjemno redke intraplacentarne oblike horiokarcinoma, ki povzroča metastaze tako pri materi kot plodu ter se pojavlja v tretjem trimesečju nosečnosti (39). Horiokarcinom se najpogosteje razvije iz ostanka trofoblasta v steni maternice po HM, lahko pa nastane po katerem koli gestacijskem dogodku - molarne nosečnosti (50 %), normalni nosečnosti (25 %), zunajmaternični nosečnosti ali spontanem splavu (25 %) (6). Incidenca horiokarcinoma znaša 3 primere na 100.000 rojstev v Evropi in Severni Ameriki, v Južni Aziji pa incidenca znaša do 23 na 100.000 rojstev (4). Le 2-3 % HM napreduje v horiokarcinom (34).

Simptomi in znaki gestacijskega horiokarcinoma so raznoliki. Tako kot pri drugih oblikah GTB je tudi pri horiokarcinomu najpogostejši klinični znak vaginalna krvavitev. V primeru da je lezija omejena na miometrij, pa je lahko horiokarcinom tudi

asimptomatski. Včasih so lahko simptomi in znaki metastatske bolezni prvi, ki privedejo do diagnoze horiokarcinoma. Pljuča so najpogostejše mesto metastaziranja, zato se metastatska bolezen najpogosteje kaže kot težave z dihanjem (35).

Histološko gre pri horiokarcinomu za epiteljski malignom z neoplastično spremenjenim sinciotrofoblastom in citotrofoblastom, za razliko od invazivne mole pa ni horionskih resic (razen v primeru intraplacentarnega horiokarcinoma). Makroskopsko so za tumor značilna obsežna hemoragična in nekrotična področja (24). Tumor običajno nastane v maternici, opisani pa so tudi primeri ekstrauterinega horiokarcinoma v jajčniku, jajcevodu ali na materničnem vratu (24,38). Metastaze se najpogosteje pojavljajo v pljučih, ledvicah, jetrih, vranici, prebavilih in v nožnici (35). V redkih primerih, ko najdemo samo metastaze brez primarnega tumorja, je najverjetneje prišlo do njegove spontane regresije (24). Pogosto je težko razlikovati med ektopičnim horiokarcinomom, metastazami horiokarcinoma in primarnim negestacijskim horiokarcinomomv drugih organih kot so pljuča, dojka, želodec, jetra, nadledvične žleze, pankreas, mehur in ledvice (24). Za dokončno razlikovanje gestacijskega in negestacijskega horiokarcinoma se uporablja genetska analiza STR (ang. *DNA short tandem repeat*), pri kateri v primeru gestacijskega horiokarcinoma najdemo večji delež genoma parternalnega izvora (8). Genetska analiza se kljub temu le redko izvede in večinoma se horiokarcinom zdravi brez natančnega poznavanja njegovega izvora (35).

#### *1.1.4.3 Trofoblastni tumor ležišča posteljice in epitelioidni trofoblastni tumor*

Sta izredno redki obliki GTN in se lahko pojavita po katerikoli obliki nosečnosti. Incidenca PSTT znaša 1 primer na 100.000 rojstev (4) in predstavlja le 0.2-3 % primerov GTN (36). Incidenca ETT je še nižja in znaša 0.1 primera na 100.000 rojstev (4). Medtem ko se horiokarcinom v 50 % pojavlja po HM, je ta odstotek v primeru PSTT/ETT nižji in znaša okoli 25 % (po nekaterih virih 10-50 %) (35).

PSTT in ETT se razlikujeta glede na izvor tumorskih celic - PSTT izvira iz intermediarnega trofoblasta ležišča posteljice (ang. *implantation-site-intermediate trophoblast*), ETT pa iz intermediarnega trofoblasta horionega tipa (ang. *chorionic-type intermediate trophoblast*) (36,40). V literaturi sta omenjeni še dve sorodni ne-neoplastični leziji, to sta EPS (ang. *exaggerated placental site*) in PSN (ang. *placental*

*site nodule*). PSN tako kot PSTT izvira iz intermediarnega trofoblasta ležišča posteljice, medtem ko EPS tako kot ETT izvira iz intermediarnega trofoblasta gladkega horija (41).

PSTT je neoplastična proliferacija intermediarnega trofoblasta, ki invadira v miometrijo v področju ležišča posteljice po predhodni nosečnosti (24,41). Patohistološko je za PSTT značilna monomorfna proliferacija celic intermediarnega trofoblasta ležišča posteljice (ang. *implantation-site-intermediate trophoblastic cells*) (41) z odsotnostjo horionskih resic (24). Tumor je običajno slabo omejen z obsežno nekrozo, vendar je manj hemoragičen, kot je to značilno za horiokarcinom (1). Pri imunohistokemičnem barvanju je velik delež celic pozitivnih na humani placentarni laktogen (hPL) z relativno majhnim deležem celic, pozitivnih na hCG. Vzorec barvanja odraža celični izvor tega tumorja - intermediarni trofoblast proizvaja velike količine hPL in le malo hCG zaradi zmanjšane količine sinciotrofoblasta (7,24). Klinično se PSTT kaže z vaginalno krvavitvijo, amenorejo in povečano maternico. Zaradi teh znakov se pogosto najprej postavi diagnoza zadržanega splava. Vrednosti hCG so nižje kot pri ostalih oblikah GTB; pogosto pod 1.000 mIU/ml (35,41). V izjemno redkih primerih se PSTT pojavlja v povezavi z nefrotskim sindromom, eritocitozo in virilizacijo (35). Povezava s predhodno nosečnostjo ni vedno jasna, saj se PSTT lahko pojavi več let po predhodni nosečnosti. Obdobje, daljše od 48 mesecev od predhodne nosečnosti, se je izkazalo za slab prognostični znak (42,43). Po nekaterih podatkih se PSTT v 53-78 % pojavi po terminski nosečnosti, ostali primeri pa sledijo spontanemu splavu ali molarni nosečnosti (41).

ETT izvira iz celic intermediarnega trofoblasta gladkega horija (7). ETT najpogosteje najdemo v spodnjem materničnem segmentu (36). Pogosto se primarna lezija pojavi na materničnem vratu in lahko oponaša raka materničnega vratu (7). Velikost tumorja je 0.5-4.0 cm, rezna ploskev pa je solidna ali cistična ter lokalno infiltrativna. Tumorske celice so majhne in epitelioidne z eozinofilno citoplazmo. 20-80 % celic je pozitivnih za inhibin-alfa, medtem ko sta hPL in hCG izražena le fokalno (24,44). Najpogostejši klinični znak ETT je vaginalna krvavitev (Keser, 2015). Tako kot pri PSTT so tudi pri ETT vrednosti serumskega hCG nižje kot v primeru horiokarcinoma in znašajo pod 2.500 mIU/ml (35,44). Obdobje od predhodne nosečnosti, v katerem se ETT pojavi, je različno dolgo in lahko traja tudi do 18 let. V povprečju pa se ETT pojavi 6 let po

predhodni nosečnosti (44). V Tabeli 4 je povzetek primerjave kliničnih značilnosti horiokarcinoma, PSTT in ETT.

*Tabela 4: Primerjava kliničnih značilnosti horiokarcinoma, PSTT in ETT (povzeto po Shih, 2011) (45).*

Lastnosti	Horiokarcinom	PSTT	ETT
Klinična prezentacija	Perzistentna GTB po HM	Zadržani splav	Nenormalna vaginalna krvavitev
Čas od prejšnje nosečnosti	Običajno znotraj nekaj mesecev	Različno, lahko leta	Različno, lahko leta
Predhodna HM	v 50 % primerov	v 10-50 % primerov	v 10-50 % primerov
Koncentracija hCG	visoka (> 10.000 mIU/ml)	Nizka (< 2.000 mIU/ml)	Nizka (< 2.000 mIU/ml)
Klinični potek	Agresiven brez zdravljenja	Samoomejujoč, perzistenten ali agresiven	Samoomejujoč, perzistenten ali agresiven
Odgovor na kemoterapijo	Odličen	Različen	Različen
Primarno zdravljenje	Kemoterapija	Histerektomija ali lokalna resekcija tumorja	Histerektomija ali lokalna resekcija tumorja

Legenda: HM, hidatidiformna mola; GTB, gestacijska trofoblastna bolezen; PSTT, trofoblastni tumor ležišča posteljice; ETT, epitelioidni trofoblastni tumor; hCG, humani horijev gonadotropin.

### 1.1.5 Klasifikacija in določitev stadija gestacijske trofoblastne neoplazije

Za razvrščanje GTN v stadije se uporablja klasifikacija 2000 FIGO (Tabela 5) v kombinaciji z modificiranim točkovnim sistemom Svetovne zdravstvene organizacije

(SZO), s katerim se določi stopnja tveganja (Tabela 6). S prognozo GTN naj bi imel boljše povezavo FIGO stadij kot SZO točkovni sistem (5).

Bolnicam se ob določitvi FIGO stadija, ki se zapiše z rimsko številko, določi še stopnja tveganja bolezni, ki je vsota točk vseh rizičnih dejavnikov in se zapiše za stadijem z arabsko številko (npr. stadij II: 4) (2). Bolnice, ki po točkovnem sistemu SZO dosežejo 0-6 točk, spadajo v skupino z nizkim tveganjem. Bolnice, ki imajo več kot 6 točk, v skupino z visokim tveganjem (2).

Posebnost predstavljata ETT in PSTT, za katera se uporaba klasifikacije 2000 FIGO in modificiranega točkovnega sistema SZO ne priporoča (7).

*Tabela 5: Anatomski stadij GTN po klasifikaciji 2000 FIGO (povzeto po Ngan, 2003) (46).*

Stadij I	Tumor je omejen na maternico.
Stadij II	Tumor se širi iz maternice na adneксе ali vagino, ampak je omejen na rodila.
Stadij III	Tumor se širi v pljuča, s ali brez širjenja na rodila.
Stadij IV	Metastaze v drugih organih.

*Tabela 6: Modificiran točkovni sistem GTN po SZO (povzeto po Ngan, 2021) (2)*

NAPOVEDNI DEJAVNIK	0	1	2	4
Starost (let)	< 40	> 40	-	-
Predhodna nosečnost	molarna nosečnost	splav	terminska nosečnost	-



<i>Čas od predhodne nosečnosti (meseči)</i>	< 4	4-6	7-12	> 12
<i>Vrednost hCG pred zdravljenjem (mIU/ml)</i>	< 1000	1000-10000	10000-100.000	> 100.000
<i>Največja velikost tumorja* (cm)</i>	-	3-4	≥ 5	-
<i>Lokacija zasevkov</i>	pljuča	vranica, ledvice	prebavila	možgani, jetra
<i>Število zasevkov</i>	-	1-4	5-8	> 8
<i>Predhodna neuspela kemoterapija</i>	-	-	monokemoterapija	polikemoterapija **

Legenda: hCG, humani horijev gonadotropin.

\* Upošteva se tudi velikost maternice.

\*\* Dva citostatika ali več.

### 1.1.6 Zdravljenje in spremljanje hidatidiformne mole

Ob sumu na molaro nosečnost je primarno zdravljenje usmerjeno v evakuacijo molarnega tkiva, ki se danes praviloma opravi z vakuumsko aspiracijo maternične votline. Namen posega je popolnoma odstranitev molarnega tkiva (2,5). Za uspešnejšo odstranitev molarnega tkiva in manjše tveganje za perforacijo maternice se poseg lahko opravi s pomočjo vodenja z UZ (29). Pri večini bolnic se uporabi splošna

anestezija, v primeru dobro sodelujočih bolnic lahko tudi lokalna ali regionalna anestezija (5). Trofoblastne celice izražajo faktor RhD, zato morajo bolnice z negativnih RhD faktorjem po posegu dobiti imunoglobulina anti-D (29). Ob evakuaciji molarne nosečnosti pogosto pride do obsežnejših vaginalnih krvavitev zato se ob začetku posega priporoča intravenska aplikacija oksitocina, ki poveča kontraktilnost maternice in zmanjša izgubo krvi. Aplikacija oksitocina se lahko nadaljuje še več ur po operaciji (29). Uporaba oksitocina predstavlja teoretični potencial za embolizacijo in diseminacijo trofoblastnega tkiva preko venskega sistema ter razvoj sindroma dihalne stiske pri odraslem, zato se svetuje individualno ocenjevanje koristi in tveganja uporabe oksitocina (29). Kljub tveganju večina avtorjev uporabo oksitocina svetuje (2,5).

Zapleti med ali po evakuaciji molarne tkiva so dandanes redki predvsem zaradi nižje gestacijske starosti ob diagnosticiranju bolezni. Najpogostejša zapleta sta obsežne krvavitve in perforacija maternice (47). Med pogostejše zapleta spada tudi sindrom dihalne stiske zaradi že prej omenjene trofoblastne embolizacije, kongestivnega srčnega popuščanja zaradi anemija, hipertiroidizma, preeklampsije ali iatrogene preobremenitve s tekočinami (48). Zapleti se običajno izboljšajo po evakuaciji molarne nosečnosti in ne potrebujejo specifičnega zdravljenja (5). Po koncu evakuacije je potrebno evakuirano tkivo poslati na histopatološki pregled, s katerim se dokončno potrdi diagnoza HM (47).

V določenih primerih se kot alternativa evakuaciji lahko uporabi histerektomija. Ta se svetuje predvsem pri bolnicah, ki v prihodnosti ne načrtujejo nadaljnjih nosečnosti in so stare več kot 40 let, ker je za njih značilno večje tveganje za nastanek postmolarne GTN (49). Jajčniki in jajcevodi se običajno ohranijo (5).

Uporaba prekinitve nosečnosti z zdravili je v primeru suma na molarne nosečnosti odsvetovana, saj je povezana z večjim tveganjem za nepopolno odstranitev molarne tkiva (29,50). Medikamentozna prekinitve neuspele nosečnosti je glede na smernice RCOG sicer ustrezna v primeru zadržanega splava, ni pa ustrezna v primeru HM (29,51). Ker je velik delež HM napačno diagnosticiran kot zadržani splav, so bolnice z molarne nosečnosti v teh primerih deležne suboptimalnega zdravljenja (51) in nezadostnega spremljanja vrednosti hCG (25). Tidy in sod., so v raziskavi poročali o 16-kratnem večjem tveganju za razvoj GTN, signifikantno pa je povečano tudi tveganje za življenje

ogrožajoče zaplete. Take bolnice pogosteje potrebujejo dodatne kirurške intervencije, vključno z urgentno histerektomijo, ki odvzame možnost nosečnosti v prihodnje, pogosto pa bolnice z neprepoznano GTN potrebujejo močnejšo kemoterapijo (52).

Profilaktična kemoterapija z metotreksatom ali aktinomicinom D ob ali takoj po evakuaciji molarnega tkiva naj bi bila povezana z nižjim tveganjem za razvoj GTN. Ker trenutno ni dovolj dokazov za podporo uporabe profilaktične kemoterapije, se ta priporoča le pri bolnicah z velikim tveganjem za postmolaro GTN ali ko redno spremljanje hCG ni mogoče (53).

Po evakuaciji mole je potrebno bolnice redno spremljati s serijskim določanjem hCG, ki je senzitivni marker in njegove vrednosti korelirajo z bremenom trofoblastnega tumorja (54). Sum na GTN se postavi na podlagi postopnega višanja ali platoja vrednosti hCG. Spremljanje vrednosti hCG nam torej omogoča postavitve diagnoze GTN in posledično primerno zdravljenje (55). Spremljanje hCG je potrebno tudi pri bolnicah, pri katerih je bila opravljena histerektomija, zaradi možnih okultnih metastaz prisotnih ob diagnozi (49). Prva določitev hCG se priporoča že prvi dan po evakuaciji mole. Po FIGO smernicah sledijo tedenske meritve dokler hCG ni več zaznaven (t.i. negativizacija) (55), do katere pride v povprečju pri delni HM v 6 tednih in pri popolni HM v 7 tednih. Pri 95 % bolnic s HM pride do negativizacije znotraj 14 tednov po evakuaciji (56). Po negativizaciji sledi mesečno določanje hCG. V primeru delne HM je po negativizaciji tveganje za razvoj GTN zelo nizko in je dovolj samo ena potrditvena meritev (57). Pri popolnih HM je tveganje večje in se priporočajo mesečne meritve še 6 mesecev po normalizaciji hCG (55). Med sledenjem se svetuje zanesljiva kontracepcija, ker bi potencialna nosečnost vplivala na vrednosti hCG in s tem otežila spremljanje. Varna je uporaba vseh kontracepcijskih metod. Posebna pozornost je potrebna pri materničnem vložku, ki je kontraindiciran v zgodnjem obdobju po evakuaciji mole, zaradi nevarnosti perforacije maternice in pri diafragmi se svetuje, da se pred vstavitvijo počaka vsaj 6 tednov, da se maternica povrne v prvotno velikost (58).

Pri ženskah, ki so imele molaro nosečnost, se zaradi možnosti ponovitve HM pri vseh nadaljnjih nosečnostih priporoča zgodnji kontrolni UZ in določitev hCG ter po zaključku nosečnosti določitev hCG znotraj prvih 6-8 tednov po porodu (2). V primeru ponavljajočih molarnih nosečnosti se priporoča genetsko testiranje zarodnih celic na

prisotnost mutacij genov *NLRP7* in *KHDC3L*. Ob prisotnosti mutacije se v naslednjih nosečnostih svetujejo tehnike asistirane reprodukcije z uporabo donorskih jajčnih celic (59,60).

### 1.1.7 Zdravljenje in spremljanje gestacijske trofoblastne neoplazije

Osnovno zdravljenje večine oblik GTN je kemoterapija. Uporabljajo se različni režimi kemoterapije. Izbira režima je odvisna od FIGO stadija in zbranih točk v točkovnem sistemu po SZO (2). GTN je zelo kemosenzitivna in ob ustreznem zdravljenju ima zelo dobro prognozo (61). Stopnja ozdravitve pri nizko rizičnih bolnicah z GTN je skoraj 100 %, pri visoko rizičnih pa okrog 95 % (61,62).

#### 1.1.7.1 Zdravljenje GTN z nizkim tveganjem

95 % bolnic, ki razvije GTN po molarni nosečnosti, spada med nizkorizične. Te bolnice se zdravijo z monoterapijo. Obstaja veliko različnih režimov zdravljenja in trenutno še ni splošnega dogovora kaj naj bi bilo optimalno zdravljenje prve izbire. Najpogosteje se uporabljajo sheme zdravljenja s metotreksatom ali aktinomicinom D (4). Primer pogosto uporabljenega režima so štirje odmerki metotreksata po 50 mg intramuskularno vsakih 48 ur in 15 mg folne kisline 30 ur po vsaki injekciji metotreksata. V primeru rezistence ali toksičnih neželenih učinkov metotreksata, se uporabi aktinomicin D (2). Za razliko od aktinomicida D, metotreksat ne povzroča redčenja ali izgubo las, lahko pa povzroči mukozitis, boleče oči in redko tudi kemični serozitis z plevritično in peritonealno bolečino (61).

Rezistenco ali pretirano toksičnost na začetno monokemoterapijo razvije okrog 25-30 % bolnic z nizkim tveganjem (61). Predvsem pogosta je rezistenca pri bolnicah z 5 ali 6 točk po SZO točkovnem sistemu. Približno 70-80 % teh bolnic je rezistentnih na začetno monokemoterapijo. Izziv ostaja ali naj se te bolnice obravnavajo kot nizkorizične ali naj se jih uvrsti v posebno skupino s srednjim tveganjem in že od začetka zdravi bolj agresivno (61-63). Za lažje razlikovanje, katerim bolnicam s točkovanjem 5-6 po FIGO prognostičnem točkovniku zadošča zdravljenje z monokemoterapijo in katere potrebujejo polikemoterapijo, so bile predlagane številne strategije: povečana vaskularizacija tumorja, ocenjena s pulzatilnim indeksom maternične arterije z Doppler UZ preiskavo (63), koncentracija hCG nad 400.000

mIU/ml pred začetkom zdravljenja (64), upadanje vrednosti koncentracije hCG v prvih nekaj tednih zdravljenja (65) in prisotnost metastaz v primeru horiokarcinoma (66). Omenjene raziskave so bile izvedene v posameznih centrih z majhnim številom primerov, zato nobena od strategij ni bila sprejeta v klinično rabo (67). Na iskanje omenjene strategije je leta 2021 odgovoril Braga s sodelavci v največji kohortni raziskavi 5.025 primerov nizkorizične GTN. V retrospektivni multicentrični kohortni raziskavi so preučili 431 primerov bolnic, ki so po FIGO prognostičnem točkovniku zbrale 5-6 točk in so bile spremljane vsaj 2 leti. Remisijo je po začetnem zdravljenju s monokemoterapijo doseglo 60 % bolnic, kar je občutno več kot v ostalih podobnih raziskavah z manjšim številom primerov (67). Raziskovalci so podrobno preučili tudi ostalih 40 % bolnic, ki so razvile rezistenco in so za popolno remisijo potrebovale polikemoterapijo. Na podlagi izsledkov so predlagali nova priporočila: polikemoterapijo naj od začetka zdravljenja prejema bolnice z GTN 5-6 po FIGO prognostičnem točkovniku:

- ki nimajo metastaz ali horiokarcinoma in njihova vrednost hCG pred začetkom zdravljenja presega 411.000 mIU/ml;
- ki imajo metastaze ali histološko potrjen horiokarcinom in njihova vrednost hCG pred začetkom zdravljenja presega 149.000 mIU/ml;
- ki imajo metastatski horiokarcinom (67).

Bolnice z GTN z nizkim tveganjem, ki so odporne na monokemoterapijo z metotreksatom in aktinomycinom D ali imajo ponovitev bolezni po popolnem odgovoru na prvotno monokemoterapijo, se zdravijo s polikemoterapijo; najpogosteje z režimom z etopozidom, metotreksatom in aktinomycinom D (EMA), ki se vsak teden izmenjava s ciklofosfamidom in vinkristinom (CO) (EMA-CO) (30) (61).

Med kemoterapijo se meritve hCG opravljajo enkrat na teden. Kemoterapija traja do negativizacije hCG in nato še vsaj dodatne 4 tedne, kar predstavlja najmanj 2 dodatna cikla. V Združenem kraljestvu in tudi pri nas se običajno kemoterapija nadaljuje 6 tednov po negativizaciji hCG, kar predstavlja 3 dodatne cikle (61).

#### *1.1.7.2 Zdravljenje GTN z visokim tveganjem*

Visokorizične bolnice se zdravijo s polikemoterapijo skupaj z ali brez adjuvantnega kirurškega zdravljenja ali radioterapije (2). Najpogostejša shema zdravljenja je EMA-CO. Na EMA-CO shemo zdravljenja popolnoma odgovori 71-78 % bolnic (34). V primeru neučinkovitosti ali toksičnih neželenih učinkov EMA-CO se bolnice zdravijo s kombinacijo etopozida in cisplatina (EP), ki se vsak teden izmenjuje z EMA (EP-EMA). Možno je tudi uporaba izmenjujoče tedenske terapije s kombinacijo paklitaksela in cisplatina (TP) ter paklitaksela in etopozida (TE) (TP-TE) (67).

Med kemoterapijo je potrebno določiti hCG enkrat na teden. Remisija GTN je definirana kot 3 zaporedne normalne vrednosti hCG (4). Zdravljenje se nadaljuje še 6 tednov po negativizaciji hCG oz. 8 tednov v primeru slabih prognostičnih dejavnikov kot so možganski in jetrni zasevki (2).

Posebno skupino bolnic z zelo velikim tveganjem predstavljajo tiste, ki imajo 12 točk ali več v točkovnem sistemu SZO. Za te bolnice je značilno večje tveganje za zgodnjo smrt in slabša prognoza, zato se pri njih svetuje indukcijska terapija z nizko dozo EP pred začetkom zdravljenja s polikemoterapijo. Indukcijska kemoterapija zmanjša tveganje za življenje ogrožajoče zaplete, predvsem krvavitve iz metastaz (68).

#### *1.1.7.3 Zdravljenje PSTT in ETT*

PSTT in ETT sta manj kemosenzitivna in se zdravljenje razlikuje od ostalih oblik GTN. Izbira zdravljenja se določa glede na 2 neodvisna dejavnika tveganja: interval 48 ali več mesecev od vzročne nosečnosti in IV stadij (69). V primeru, da je tumor stadija I in se je pojavil <48 mesecev po vzročni nosečnosti, je dovolj zdravljenje s totalno abdominalno histerektomijo z odstranitvijo vseh sumljivih medeničnih in retroperitonealnih bezgavke. Prognoza je v tem primeru odlična (10-letno preživetje je 100 %) in adjuvantna sistemska terapija ni potrebna (69,70). V primeru, da je od vzročne nosečnosti poteklo 48 mesecev ali več ali ima bolnica stadij IV, je prognoza slabša in pristop k zdravljenju bolj agresiven. Te bolnice se zdravi s kemoterapijo, ki temelji na platini in dodatno še s presaditvijo krvotvornih matičnih celic ali imunoterapijo (70). V primerih, ko je to možno, se svetuje odstranitev rezidualnih mas za potrditev, da ni aktivnih rakavih ostankov (69).

#### *1.1.7.4 Spremljanje bolnic z GTN*

Po zaključku zdravljenja GTN je potrebno spremljanje bolnic z rednimi meritvami hCG. Obstajajo različna priporočila glede intervalov in časa trajanja spremljanja bolnic. Prve 3 mesece so potrebne meritve enkrat na 2 tedna, nato enkrat na mesec vsaj 12 mesecev (5). Do relapsa pride pri 4,4 % bolnic z nizkim tveganjem in pri 6,3 % bolnic z visokim tveganjem. Več kot 75 % relapsov se zgodi znotraj prvega leta, zato doživeljsko spremljanje pri večini ni potrebno in se svetuje spremljanje samo prvih 10 let po koncu zdravljenja (71,72). Svetuje se, da ženske počakajo vsaj 12 mesecev, pred zanositvijo. Pri bolnicah s PSTT ali ETT hCG ni dovolj senzitivni za spremljanje ponovitev, zato se svetujejo redne preiskave z MR. Prve 2-3 leta na 6 mesecev, potem enkrat letno vsaj 5 let (69).

## **1.2 Hipoteze in namen raziskave**

### *1.2.1 Namen raziskave*

Namen raziskave je bil opredeliti klinične lastnosti in izide zdravljenja GTB v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor v 15-letnem obdobju (2008-2022) in ugotoviti nekatere napovedne dejavnike za napredovanje benigne HM v GTN.

### *1.2.2 Cilji raziskave*

Cilji raziskave so bili:

1. Pregled nad 15-letnim obdobjem zdravljenja bolnic z GTB v UKC Maribor in analiza izidov zdravljenja.
2. Ocena napovednih dejavnikov, s pomočjo katerih bi lahko še pred evakuacijo molarne nosečnosti prepoznali bolnice z večjim tveganjem za maligno transformacijo.

### *1.2.3 Hipoteze*

1. Simptomi so značilno pogostejši pri ženskah s popolno HM kot pri ženskah z delno HM.
2. Do maligne transformacije pride pogosteje pri popolni HM kot delni HM.
3. Vrednost hCG nad 100.000 mIU/ml napoveduje razvoj GTN.
4. Obdobje do negativizacije hCG, daljše od 56 dni, je povezano z razvojem GTN.



## 2 MATERIAL IN METODE

### 2.1 Proučevanje značilnosti bolnic

Načrtovali smo retrospektivno kohortno analizo podatkov. V okviru raziskave smo pregledali podatke vseh bolnic s sumom na GTB, ki so bile obravnavane na Kliniki za ginekologijo in perinatologijo UKC Maribor med 2008 in 2022. Pridobili smo odobritev Komisije za medicinsko etiko Republike Slovenije (reg. no. 0120-394/2021/6). Kopija odobritve se nahaja med prilogami (priloga št. 1).

Podatke bolnic smo retrospektivno pregledali v elektronski bazi MEDIS. S pomočjo podatkov iz tega programa, smo lahko opredelili demografske in klinične značilnosti bolnic ter preučili potek njihovega zdravljenja. Po pregledu kartotek bolnic s postavljenim sumom na GTB smo identificirali 34 bolnic pri katerih je s pomočjo histopatološke analize bila postavljena diagnoza GTB. Bolnice, ki se od postavitve suma na GTB niso zdravile v UKC Maribor, ampak v drugih slovenskih bolnišnicah, smo zaradi pomanjkanja podatkov iz raziskave izključili.

Zbrali smo naslednje podatke o bolnicah: starost ob postavitvi diagnoze GTB, histopatološka diagnoza (popolna HM, delna HM), simptomi ob postavitvi diagnoze (brez simptomov, krči, slabost, krvavitev iz nožnice, krči in krvavitev iz nožnice), sum na podvrsto molarne nosečnosti (popolna mola, delna mola), gestacijska starost v tednih, ginekološki status (normalen, patološki), vrednost hCG ob postavitvi diagnoze, datum začetka zdravljenja, način zdravljenja prvega reda (dilatacija in kiretaža, medikamentozni splav, spontani splav, drugo), način zdravljenja drugega reda (brez dodatnega zdravljenja, dilatacija in kiretaža, medikamentozni splav, histeroskopski poseg, histerektomija), postoperativni zapleti (brez zapletov, krvavitev, zadržani produkti molarne nosečnosti), dodatno kemoterapevtsko zdravljenje, število uporabljenih načinov zdravljenja, število predhodnih nosečnosti, število živorojenih otrok, število spontanih splavov, način zanositve (spontano, s pomočjo tehnik asistirane reprodukcije), datum prve kontrole, število dni od posega do datuma prve kontrole, vrednost prvega kontrolnega hCG, datum negativizacije hCG in število dni do negativizacije hCG.

## 2.2 Statistična analiza

Demografske podatke smo analizirali s pomočjo deskriptivne statistike. Kvalitativne spremenljivke smo opisali z absolutnimi in relativnimi frekvencami. Kvantitativne spremenljivke smo opisali s povprečjem ( $\pm$  standardna deviacija) oziroma z mediano (razpon) glede na normalno oziroma nenormalno porazdelitev podatkov. Popolne in delne HM smo primerjali s statističnim testom hi kvadrat v primeru kvalitativnih spremenljivk. Za normalno in nenormalno porazdeljene kvantitativne spremenljivke smo uporabili statistična testa Student t test oziroma Mann-Whitney test. Vrednost  $p < 0.05$  smo obravnavali kot statistično značilno.

Celotna statistična analiza je bila izvedena z uporabo programskega paketa IBM SPSS različica 26.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ZDA).

## 3 REZULTATI

### 3.1 Demografski podatki

V statistično analizo smo vključili podatke 34 bolnic, starih od 18 do 53 let. Mediana starosti je bila 31 let (razpon 18-53). Med 34 bolnicami z molarno nosečnostjo je imelo 29 bolnic (85 %) delno HM, 5 bolnic (15 %) pa popolno HM (95 % confidence interval (CI): 1.73-1.98) (Tabela 7).

### 3.2 Podatki o nosečnostih

10 bolnic z delno HM (36 %) navajalo spontani splav (CI: 0.22-0.57). Med bolnicami s popolno HM so 3 bolnice (60 %) v anamnezi navajale spontani splav. Med bolnicami z delno HM je bilo 10 bolnic (35 %) brez otrok, 13 bolnic (45 %) je rodilo enkrat in 5 bolnic (17 %) je imelo 2 ali več otrok (CI: 0.52-1.01). Med bolnicami s popolno HM, sta bili 2 bolnici (40 %) nulipari, 3 bolnice (60 %) so rodile enkrat (CI: 0.52-1.01). 32 bolnic (94 %) je zanosilo spontano, dve bolnici (6 %) sta zanosili z uporabo tehnik asistirane reprodukcije (CI: 0.98-1-14). Značilnosti bolnic so predstavljene v Tabeli 7.

*Tabela 7: Značilnosti bolnic z delno oziroma popolno HM.*

Značilnost	Kategorija	Delna HM	Popolna HM	Signifikanca
Število bolnic	-	29 (85 %)	5 (15 %)	-
Starost ob postavitvi diagnoze (mediana)	-	30	33	p=0.205
Anamneza spontanega splava	Da	10 (36 %)	3 (60,0 %)	p=0.306
	Ne	18 (64 %)	2 (40,0 %)	
	0	10 (35 %)	2 (40,0 %)	p=0.584

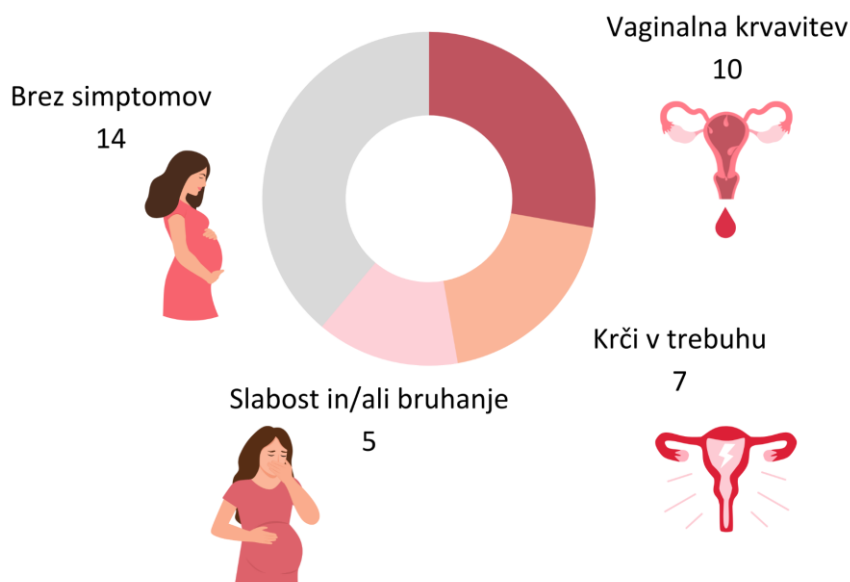
<b>Število rojenih otrok</b>	1	13 (45 %)	3 (60,0 %)	
	2 ali več	5 (17 %)	0 (0 %)	
<b>Srednja vrednost velikosti maternice</b>	-	103 mm (razpon 71-130)	93 mm (razpon 89-175)	p=0.266

Legenda: HM, hidatidiformna mola.

### 3.3 Klinične značilnosti

Ob obravnavi zaradi suma na nepravilno razvijajočo se nosečnost je 14 bolnic (41 %) bilo asimptomatskih, dve bolnici (6 %) sta navajali abdominalne krče, 5 bolnic (15 %) je navajalo slabost in/ali bruhanje, še 5 bolnic (15 %) je navajalo samo krvavitev iz nožnice, drugih 5 bolnic (15 %) pa je navajalo tako krvavitev iz nožnice kot abdominalne krče (CI: 0.93-2.10) (Slika 2). Pri 3 bolnicah (9 %) ni bilo mogoče pridobiti ustreznih podatkov, saj v retrospektivnem pregledu kartotek ni bilo navedenih podatkov o prisotnosti ali odsotnosti simptomov. Simptomi so bili statistično značilno pogostejše prisotni pri bolnicah s popolno HM kot v skupini bolnic z delno HM ( $p=0.02$ ).

### Simptomi pacientk z molarno nosečnostjo



Slika 2: Simptomi bolnic s HM.

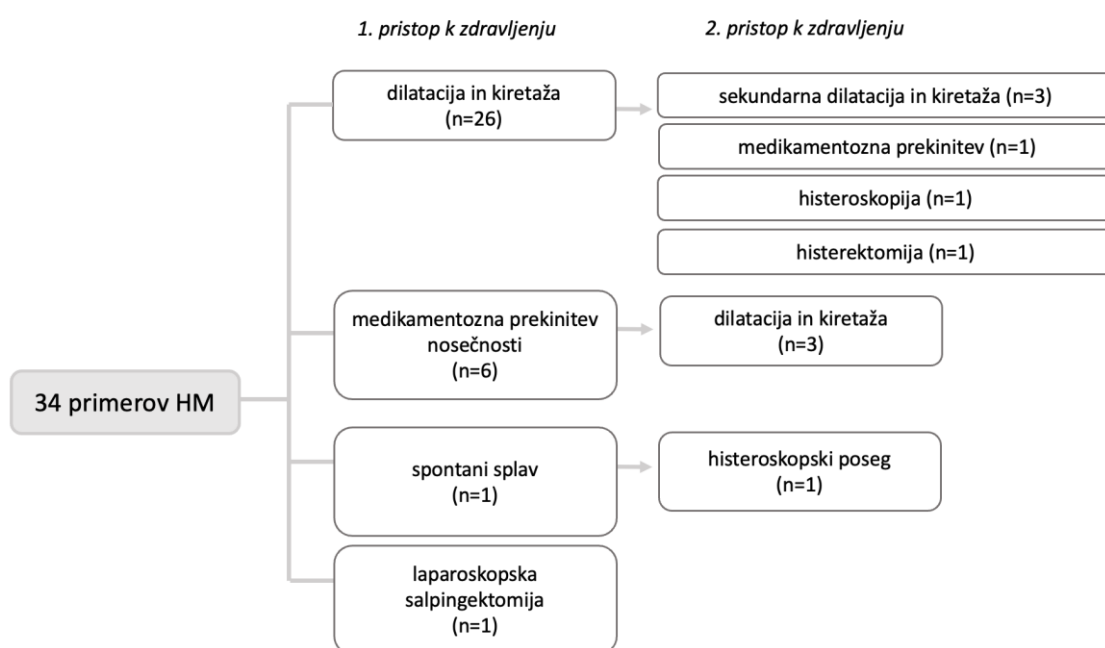
Pri bolnicah z delno HM je srednja vrednost velikosti maternice znašala 103 mm (razpon 71-130 mm; n=14), pri bolnicah s popolno molo pa 93 mm (razpon 89-175 mm; n=4). Pri bolnicah s HM je bila mediana gestacijske starosti ob postavitvi diagnoze glede na zadnjo menstruacijo (ZM) 10 tednov (razpon 6-13 tednov). Mediana gestacijske starosti ob diagnozi je bila pri bolnicah z delno HM 10 tednov (razpon 6-13 tednov; n=29), pri bolnicah s popolno HM pa 9 tednov (razpon 6-11 tednov; n=4). Čas trajanja amenoreje ni bil statistično značilno drugačen pri bolnicah s popolno ali delno HM ( $p=0.743$ ).

#### 3.4 Laboratorijske preiskave

Opazovali smo vrednosti hCG ob postavitvi diagnoze HM. Mediana vrednosti hCG je bila 44 559 (razpon 40-909 000) mIU/ml. Vrednosti hCG ob postavitvi diagnoze se med popolno in delno HM niso statistično značilno razlikovale ( $p=0.314$ ). 19 bolnic je imelo vrednost hCG nad 100.000 mIU/ml.

### 3.5 Zdravljenje

26 bolnic (77 %) je bilo zdravljenih operativno in sicer z dilatacijo in kiretažo maternice. Pri 6 bolnicah (18 %) se je nosečnost zaključila z medikamentoznim splavom. Pri bolnicah, ki so opravile medikamentozno dokončanje nosečnosti je bil razlog v tem, da dve bolnici nista pristali na dilatacijo in kiretažo maternice, ostale 4 pa so bile sprva diagnosticirane in zdravljene kot zadržani splav, pri 1 bolnici (3 %) je prišlo do spontanega splava, 1 bolnica (3 %) pa je bila zdravljena z laparoskopsko salpingektomijo zaradi ektopične nosečnosti v jajcevodu (CI: 1.08-1.56) (Slika 3).



Slika 3: Prvi in drugi pristop k zdravljenju bolnic s HM.

Po prvem pristopu k zdravljenju je bilo 26 bolnic (77 %) brez zapletov, pri 3 bolnicah (9 %) je prišlo do pojava vaginalne krvavitve, pri 5 bolnicah (15 %) je šlo za zadržane produkte nosečnosti (CI: 0.17-0.89). 24 bolnic (71 %) po primarni obravnavi ni potrebovalo dodatnega zdravljenja.

29 % bolnic (n=10) je po primarnem zdravljenju potrebovalo dodatno zdravljenje (CI: 0.17-0.89). Pri 3 bolnicah (9 %) je bila ponovno opravljena dilatacija in kiretaža maternice. Pri 9 % bolnic (n=3) je ob medikamentoznem pristopu prišlo do nepopolnega splava zaradi česar je bil potreben sekundarni operativni pristop in sicer dilatacija in

kiretaža maternice. Zaradi rezidualnega tkiva je pri eni izmed bolnic (3 %) bila HM ugotovljena ob histeroskopiji (CI: 0.17-0.89). Pri eni bolnici (3 %) so po prvotni dilataciji in kiretaži naredili medikamentozno prekinitev nosečnosti. Pri eni bolnici (3%) je bila po prvotni dilataciji in kiretaži opravljena histeroskopija. Pri eni bolnici (3 %) je bila po začetni dilataciji in kiretaži potrebna histerektomija zaradi obsežne krvavitve.

### 3.6 Spremljanje

Mediana števila dni do negativizacije hCG je znašala 69 dni (CI: 54-79). Mediana števila dni do negativizacije hCG je v primeru delne mole znašala 69 dni (10 tednov), v primeru popolne mole pa 94 dni (13 tednov). Število dni do negativizacije hCG se med popolno in delno HM ni statistično značilno razlikovalo ( $p = 0,870$ ). Obdobje do negativizacije hCG, daljše od 56 dni, ni bilo statistično povezano z razvojem GTN ( $p=0.529$ ).

Pri dveh bolnicah je prišlo do razvoja post-molarne GTN (invazivne mole), kar predstavlja 6 % vseh primerov HM (CI: 0.02-0.14). Pri obeh bolnicah se je invazivna mola razvila po popolni HM. Maligna transformacija je bila statistično značilno pogostejše prisotna pri popolni HM kot pri delni HM ( $p<0.001$ ).

### 3.7 Primeri GTN

4 bolnice so razvile GTN, brez znane predhodne molarne nosečnosti. Med vsemi primeri GTN, smo zabeležili tri primere post-molarne GTN, ki so se razvile po popolni HM. Enega od teh primerov zaradi manjkajočih podatkov o predhodni HM nismo vključili v statistično analizo (bolnica je bila zdravljenja v regionalni bolnišnici in bila napotena za spremljanje v UKC Maribor). Prvi primer post-molarne GTN se je pojavil 93 dni (13 tednov in 2 dni) po evakuaciji molarne tkiva. Druga dva primera post-molarne GTN sta se pojavila v manj kot 4 tednih po dilataciji in kiretaži. V primeru bolnice št. 3 je od dilatacije in kiretaže do postavitve diagnoze post-molarne GTN minilo 18 dni, v primeru bolnice št. 4 pa 23 dni. Vseh primerov GTN je bilo 6. Klinične lastnosti in rezultati zdravljenja bolnic z GTN so predstavljene v Tabeli 8. Poleg 4 invazivnih mol smo zasledili en primer PSTT, ki se je pojavil po termiski nosečnosti, in en primer horiokarcinoma jajčnika, ki je izviral iz zunajmaternične nosečnosti (38).

Tabela 8: Značilnosti bolnic z GTN.

Kategorija	Bolnica št. 1	Bolnica št. 2	Bolnica št. 3	Bolnica št. 4	Bolnica št. 5	Bolnica št. 6
Starost ob postavitvi diagnoze (v letih)	29	32	53	34	30	44
Predhodna nosečnost	popolna HM	spontani splav	popolna HM	popolna HM	terminska nosečnost	zunajmaternična nosečnost
Histološka diagnoza GTN	invazivna mola	invazivna mola	invazivna mola	invazivna mola	PSTT	horiokarcinom
hCG ob postavitvi diagnoze (mIU/ml)	128.000	> 225.000	> 225.000	133.773	102	> 225.000
Število dni do negativizacije hCG	152	167	222	neznano	37	neznano
FIGO stadij (I, II, III, IV)	I	I	I	I	I	IV
Modificiran točkovni sistem GTN po SZO	6	6	7	5	1	16
Kirurško zdravljenje	histeroskopska resekcija polipoidne mase	histerektomija	histerektomija	brez kirurškega zdravljenja	histerektomija	desnostranska laparoskopiska adnektomija



Kemoterapija	metotreksat	metotreksat	neznano	metotreksat	ni prejela	cisplatin/etopozid
Število ciklov kemoterapije	7	7	neznano	neznano	-	neznano
Izid	Popolna remisija	Popolna remisija	Popolna remisija	Popolna remisija	Popolna remisija	Popolna remisija

Legenda: HM, hidatidiformna mola; GTN, gestacijska trofoblastna neoplazija; PSTT, trofoblastni tumor ležišča posteljice; ETT, epitelioidni trofoblastni tumor; hCG, humani horijev gonadotropin; SZO, Svetovna zdravstvena organizacija; FIGO, Mednarodna zveza za ginekologijo in porodništvo.

## 4 RAZPRAVA

GTB spada med redke bolezni. Njena incidenca v večjem delu sveta je približno 0,5 - 1 na 1000 nosečnosti (3). Med letoma 2008 in 2022 je bilo v UKC Maribor obravnavanih 34 bolnic s potrjeno diagnozo GTB. Od teh je 85 % bolnic imelo delno HM in 15 % bolnic popolno HM. To se sklada z ugotovitvami raziskave Lelič in sod. (73), v kateri so poročali, da je imelo 93,5 % bolnic delno HM, 6 % popolno HM, en primer (0,5 %) pa je ostal neopredeljen (73). V ostalih primerljivih raziskavah so poročali bolj enakomerno razporeditev med pogostostjo delne in popolne HM (74-76).

Mediana starosti bolnic ob postavitvi diagnoze GTB je bila 31 let z razponom od 18-53 let. GTB se pogosteje pojavlja pri ženskah v ekstremih reproduktivne starosti in sicer pri mlajših od 15 let ali starejših od 45 let (2). Za popolno HM je značilno, da tveganje narašča s starostjo ženske. To naj bi bilo povezano z nenormalno gametogenezo in oploditvijo jajčne celice, do katere pogosteje pride pri ekstremnih reproduktivnih starostih (47,77), vendar natančen mehanizem ni znan (9). V naši raziskavi nobena od bolnic ni bila mlajša od 15 let in 2 bolnici sta bili starejši od 45 let (48 in 53 let). Statistično značilne razlike v starosti ob postavitvi diagnoze med delno in popolno HM nismo dokazali. Sebire in sod. so v raziskavi ugotavljali, da je tveganje za razvoj HM v ekstremih reproduktivne starosti (<15 let in >45 let) večje in da je tveganje signifikantno večje pri popolni HM kot pri delni HM pri vseh starostih matere (9).

V raziskavi smo preučili reproduktivno anamnezo bolnic. Predhodni spontani splav je navajalo 10 bolnic z delno HM in 3 bolnice s popolno HM. Med bolnicami, ki so navajale spontani splav, ni bilo statistično značilne razlike med delno in popolno HM. Acaia in sod. (12) so opisovali povezavo med spontanim splavom in GTB. Poročali so signifikantno razliko v pojavnosti HM med skupino žensk z 2 zaporednima spontanima splavoma in kontrolno skupino žensk, ki so rodile in niso imele anamneze spontanega splava. 9 od 385 nosečnic s predhodnim splavom je imelo HM, kar so primerjali s pričakovano 1 HM glede na pogostost HM v regiji. Tako so ocenili relativno tveganje za HM, ki je znašalo 32,1 (CI: 13,9-63,3) (12). Tveganje za GTB v povezavi z reproduktivno anamnezo je preučevala tudi raziskava primerov in kontrol objavljena s strani Parazzini in sod. Primerjali so skupino 310 bolnic s histološko potrjeno HM in dvema kontrolnima skupinama in sicer 290 nosečnic in 394 bolnic, hospitaliziranih zaradi drugega akutnega

stanja, ki niso bile noseče in so bile brez ginekološkega obolenja. Opisali so večje tveganje za GTB pri ženskah, ki so navajale spontani splav, tveganje za GTB pa se je z naraščajočim številom spontanih splavov znatno povečalo (16). V naši raziskavi 12 od skupno 34 bolnic še ni rodilo. Signifikantne razlike v rodnosti bolnic med delno in popolno HM nismo ugotavljali. Različne raziskave so poročale o močni povezavi med HM in nuliparostjo (13-15). Raziskava Mungan in sod. je poročala o razvoju GTB v prvi nosečnosti pri približno 60 % bolnic in le v 4,8 % bolnic v času njihove četrte nosečnosti (13). Dobro definiran dejavnik tveganja za razvoj HM je tudi predhodna HM. Longitudinalna kohortna raziskava, ki je 10-let spremljala več kot 5000 bolnic po HM, je pokazala, da je tveganje za ponovno HM po molarni nosečnosti 1:68 (78). Nobena bolnica v naši raziskavi predhodno ni imela HM, kar lahko pripišemo majhnemu vzorcu bolnic. Večina bolnic v naši raziskavi (94 %) je zanosila spontano, dve bolnici (6 %) sta zanosili z oploditvijo z biomedicinsko pomočjo (OBMP). Nickkho-Amiry in sod. so poročali, da OBMP v primerjavi s spontano zanositvijo zmanjšajo tveganje za HM. Čeprav neposreden vnos spermija v jajčno celico (ICSI) zmanjšuje možnost triploidije, tveganje za HM v primeru uporabe tehnik asistirane reprodukcije ni ničelno. Ugotavljali so, da je bila incidenca HM pri ICSI in *in vitro* fertilizaciji (IVF) podobna (1/4302 in 1/4333) (79,80).

V naši raziskavi je bilo med vsemi bolnicami z molarno nosečnostjo 41 % bolnic asimptomatskih, ostale so poročale o vsaj enem simptomu. Najpogosteje se je pojavljala krvavitev iz nožnice. Potrdili smo našo prvo hipotezo, da se simptomi signifikantno pogosteje pojavljajo pri bolnicah s popolno kot pri bolnicah z delno HM. Raziskave kažejo, da je dandanes večina bolnic ob postavitvi diagnoze asimptomatskih, kar lahko pripišemo razširjeni uporabi UZ v zgodnji nosečnosti in s tem zgodnejši postavitvi diagnoze (22). Joneborg in sod. so poročali, da je bila krvavitev iz nožnice statistično pogostejša v skupini bolnic obravnavanih v obdobju 1988-1993 kot pa v obdobju 1991-2010. Ugotavljali so, da je krvavitev iz nožnice sicer še vedno najpogostejši simptom GTB, vendar so bolnice dandanes pogosteje asimptomatske zaradi zgodnejše diagnoze (75). Joneborg in sod. so poročali o podobnih ugotovitvah kot mi, saj je bilo v njihovi raziskavi 32,1 % bolnic s popolno HM in 53 % bolnic z delno HM asimptomatskih. Krvavitev iz nožnice, ki je bila najpogostejši simptom, je bila prisotna pri 57,4 % bolnic s popolno in 40,9 % bolnic z delno HM (75). Dodaten klasični simptom popolne HM je večja velikost maternice za vsaj 4 tedne kot je pričakovano

glede na gestacijsko starost. Za delno HM je značilna velikost maternice manjša od pričakovane glede na gestacijsko starost bolnice. Pri bolnicah s popolno HM je mediana velikosti maternice znašala 93 mm, pri bolnicah z delno HM pa 103 mm. Statistično značilne razlike v velikosti maternice med delno in popolno HM nismo dokazali. Yazaki Sun in sod. so poročali, da je bila večja velikost maternice od pričakovane glede na gestacijsko starost prisotna pri 32,6 % bolnic s popolno HM in le 3,6 % bolnic z delno HM. Razlika med popolno in delno HM je bila v tej raziskavi statistično signifikantna (74). Raziskava Joneborg et. al. je poročala, da je imelo 13 % bolnic s popolno HM in 3,4 % bolnic z delno HM maternico, ki je po velikosti ustrezala gestaciji starejši za vsaj 4 tedne. Skoraj polovica bolnic z delno HM je imelo maternico manjšo za 4 tedne ali več kot je pričakovano glede na gestacijsko starost. Raziskava Gerner in sod. je poročala, da je povprečna velikost maternice ustrezala 10 tednom nosečnosti in je imelo povečano maternico za več kot 4 tedne glede na gestacijsko starost 15 % bolnic s HM (21).

Za postavitev diagnoze GTB je zelo pomembna določitev serumskega hCG. Vrednosti so višje kot pri normalni nosečnosti. Povišane vrednosti hCG so posledica nenadzorovane proliferacije trofoblasta, ki hCG proizvaja (4). Zaradi hiperplazije trofoblastnih celic, so pri popolni HM vrednosti hCG pogosto nad 100.000 mIU/ml. Za razliko od popolne HM so pri delni HM visoke vrednosti hCG prisotne pri manj kot 10 % bolnic (6). Mediana vrednosti hCG ob postavitvi diagnoze HM je bila 44.559 mIU/ml. Vrednosti hCG ob postavitvi diagnoze se med popolno in delno HM niso statistično značilno razlikovale. Raziskava Joneborg et. al. je poročala o mediani vrednosti hCG pred evakuacijo pri popolni HM 172.000 mIU/ml (razpon 1.830-3.520.000 mIU/ml) in pri 68,6 % bolnic je bila vrednost hCG nad 100.000 mIU/ml ali več. Pri delni HM je bila mediana vrednosti hCG nižja in sicer 35.000 mIU/ml (razpon 1.761-597.000 mIU/ml). Mediana vrednosti hCG pred evakuacijo je bila signifikantno višja pri bolnicah s popolno HM kot pri tistih z delno HM (75).

Mediana gestacijske starosti je v naši raziskavi znašala 10 tednov. Statistično značilne razlike med gestacijsko starostjo v primeru delne in v primeru popolne HM nismo opazili. V zadnjih desetletjih je razvoj transvaginalne ultrazvoka (TVUZ) omogočil, da diagnozo HM postavimo že v prvem trimestru nosečnosti. Trenutna literatura nakazuje, da je povprečna gestacijska starost ob diagnozi GTB okoli 10-12 tednov (5). Številne

raziskave poročajo o nižanju gestacijske starosti ob diagnozi (74,75,81,82). Raziskava opravljena v *New England Trophoblastic Disease Center* iz leta 2015 je pokazala, da se je povprečna gestacijska starost ob diagnozi GTB znižala iz 12 tednov v obdobju med 1988-1993 na 9 tednov v obdobju med 1994-2013 (74). Zgodnejša prepoznavna HM ima velik pomen, saj se z naraščajočo gestacijsko starostjo pojavlja več zapletov (51). Kljub temu pa nižanje gestacijske starosti ob ugotovitvi HM prinaša določene diagnostične izzive. Gestacijska starost namreč močno korelira z natančnostjo UZ preiskave. Obstaja trend boljše senzitivnosti UZ preiskave pri višji gestacijski starosti (51). V meta analizi, ki je preučevala diagnostično vrednost UZ pri GTB, avtorji poročajo, da je bila v 7 raziskavah ugotovljena direktna povezava med višjo gestacijsko starostjo in večjo senzitivnostjo UZ (51). Nasprotno je raziskava Fowler in sod., izpostavila, da ni signifikantnih razlik v občutljivosti UZ preiskave pri nosečnosti v gestacijski starosti manj kot 14 tednov (25,51). Med UZ diagnostiko pri nižji gestacijski starosti, ključne sonografske značilnosti HM velikokrat niso dovolj izražene. V prvem trimesečju so hidropične spremembe manj izrazite, značilni cistični prostori pa pogosto še niso formirani, zato je HM pri tej gestaciji ultrazvočno težje prepoznati (25,51). Več raziskav je pokazalo, da je pravilna postavitev diagnoze HM z UZ slikovno diagnostiko v veliki meri odvisna od izkušenosti ultrazvočista (51). Raziskava Fowler in sod. opisuje večjo prepoznavo HM s TVUZ, v primeru da preiskavo opravlja specialist, izkušen v ginekološki UZ preiskavi (25). Ob uporabi TVUZ je diagnosticiranje delne HM težavnejše v primerjavi s popolno HM. Delna HM ima na UZ manj izrazite značilnosti, ki lahko neizkušenega ultrazvočista zavedejo (22). Savage in sod. izpostavlja, da je popolno HM lažje diagnosticirati z UZ zaradi tipične slike »snežnega meteža« in povečane gestacijske vrečke (83). S to trditvijo se skladajo rezultati kohortne študije 295 bolnic, v kateri je bilo z UZ uspešno diagnosticiranih signifikantno večje število popolnih HM (74,2 %) kot delnih HM (40,7 %) (84). Diagnosticiranje delne HM z uporabo TVUZ ostaja izziv, posebej zaradi slabše izraženih UZ sprememb, drugi razlog pa je, da delne HM ponavadi rastejo počasneje in nekatere njihove značilnosti v zgodnejši nosečnosti še niso zaznavne (22,25,26). Kljub temu raziskave navajajo, da je bilo v zadnjih 20 letih na tem področju zaznati nekaj napredka (51,85). Boutron in sod. so zagovarjali stališče, da je napredek mogoče pripisati izboljšani prostorski resoluciji in

boljšemu kontrastu, kar pripomore k boljši prepoznavi subtilnejših cističnih sprememb placente (51,86). Na splošno je specifičnost UZ pri diagnosticiranju HM nižja od 50 % (22,25,26). Stamatopoulos in sod. izpostavlja, da čeprav TVUZ ni diagnostičen za HM, jo lahko prepričljivo izključi. Dodaja, da kljub napredku TVUZ ostaja histopatološka preiskava zlati standard za potrditev diagnoze HM (87).

Kljub kliničnim in histopatološkim razlikam, je obravnava bolnic z delno in popolno HM enaka. Pri bolnicah, ki si želijo ohraniti reproduktivno funkcijo, je najprimernejša metoda evakuacije molarne tkiva vakuumska aspiracija maternične votline (2). V naši raziskavi je bila tako zdravljena večina bolnic. V 18 % je bila nosečnost prekinjena medikamentozno. Domnevamo, da je bil v primerih medikamentozne prekinitve nosečnosti, sprva postavljen sum na zadržani splav in ne na HM, saj se ob sumu na HM medikamentozna prekinitve nosečnosti odsvetuje. Fowler in sod. poudarjajo, da je pogosto ultrazvočno postavljena diagnoza zadržanega splava, preden histološka preiskava pokaže, da gre za HM. Običajno se pri bolnicah, pri katerih je ultrazvočno postavljena diagnoza zadržanega splava, brez postavljenega suma na HM, histopatološka preiskava produktov nosečnosti ne opravi, saj se večina zadržanih splavov razreši z medikamentozno terapijo (25,51). Newhouse v sistematskem pregledu z meta analizo izpostavlja, da z UZ preiskavo lahko zanesljivo izključimo HM, ne moremo pa je diagnosticirati (51).

Zapleti med ali po evakuaciji molarne tkiva so redki. Najpogostejši zapleti zdravljenja so obsežna krvavitev iz nožnice, perforacija maternice in sindrom dihalne stiske (ang. *respiratory distress syndrome*) (2). V naši raziskavi je prvotno zdravljenje HM potekalo brez zapletov v 77 %. Pri 15 % je prišlo do zadržanih produktov nosečnosti in pri 9 % je prišlo do močnejše krvavitve iz nožnice. Dodatno zdravljenje je potrebovalo 29 % bolnic. Kirurško zdravljenje je bilo potrebno pri 26 % bolnic. V raziskavi Mungan in sod. je od 310 bolnic, ki so imele opravljeno dilatacijo in kiretažo, prišlo do perforacije maternice in kirurškega zdravljenja pri 0,6 % bolnic (13). Raziskava Twiggs in sod. je poročala, da je po evakuaciji molarne nosečnosti prišlo do samoomejujočih akutnih respiratornih zapletov pri 10,7 % bolnic (48).

Pri večini bolnic z GTB po evakuaciji molarne nosečnosti pride do spontane regresije bolezni. Pri približno 15-20 % bolnic s popolno HM in 0,5-1% bolnic z delno HM trofoblastno tkivo ostane aktivno kar vodi do vztrajnega višanja ali platoja ravni hCG. To kaže na potrebo po dodatni diagnostiki in zdravljenju GTN (88). Opredelitev postmolarne GTN temelji na spremembah ravni hCG, kot je opredeljeno z merili FIGO (2). Ker lahko trofoblastni tumorji izločajo različne podtipe hCG, je za spremljanje GTN potrebno uporabiti teste, ki lahko zaznajo vse oblike hCG (31). V literaturi sicer opisujejo redke primere dolgih latentnih obdobjev razvoja postmolarne GTN, vendar večinoma do maligne transformacije pride v 6-12 mesecih po evakuaciji mole (5). To je v korelaciji z našimi rezultati, saj so se vsi 3 primeri postmolarne GTN pojavili v obdobju prvih 6 mesecev po zaključenem primarnem zdravljenju. V literaturi se v povezavi s hCG pojavlja vprašanje, kako bi lahko boljše ocenili tveganje za maligno transformacijo HM v GTN (89). Nekateri drugi do sedaj proučevani dejavniki se niso izkazali za dovolj prediktivne. Večja velikost maternice, obojestranska velikost jajčnikov >8 cm, molekularna karakterizacija molarne nosečnosti in razmerje med prostim  $\beta$ -hCG in hCG se niso pokazali za dovolj zanesljive pri napovedovanju prezistentne oblike bolezni (89-91). V naši raziskavi smo preučili še en napovedni dejavnik za razvoj prezistentne oblike bolezni, in sicer vrednost hCG pred evakuacijo HM. V 3 primerih je bila vrednost hCG v času diagnoze več kot 225.000 mIU/ml, kar je nad merljivim pragom. Vrednost hCG je bila nizka (102 mIU/ml) le pri bolnicah s PSTT, kar je v skladu z literaturo, ki poroča o tem, da so vrednosti hCG pri PSTT nižje kot pri ostalih oblikah GTN in so pogosto pod 1000 mIU/ml (41,45). Ugotovili smo, da vrednosti hCG nad 100.000 mIU/ml pred evakuacijo HM napovedujejo razvoj GTN, s čimer smo potrdili našo tretjo zastavljeno hipotezo. Da vrednosti hCG nad 100.000 mIU/ml pred evakuacijo HM napovedujejo razvoj perzistentne bolezni, so ugotovili tudi drugi raziskovalci, vendar napoved ni dovolj natančna, da bi lahko na njeni podlagi sprejemali odločitve o zdravljenju (89). V raziskavi Wolfberg in sod., v kateri so retrospektivno proučevali podatke 1029 bolnic s popolno HM, so prišli do naslednjih ugotovitev. V primeru, da je med spremljanjem vrednost hCG upadla pod 50 mIU/ml, je bilo tveganje za razvoj GTN manjše od 1,1 %, ne glede na to, kdaj je bila ta vrednost dosežena. Vrednost hCG nad 2.000 mIU/ml v četrtem tednu spremljanja je bila povezana s 63,8 % tveganjem za razvoj GTN. Podobne ugotovitve so navajali tudi Braga in sod., ki so izvedli podobno raziskavo s 1228 vključenimi bolnicami s popolno HM.

Čeprav se je vrednost hCG nad 2.000 mIU/ml v četrtem tednu spremljanja izkazala za najpomembnejši napovedni dejavnik razvoja GTN s pozitivno napovedno vrednostjo 80 %, pa zgodnejša uvedba kemoterapije ni vplivala na izide zdravljenja ali zaplete (62). Po tem ko je dosežena negativizacija hCG (hCG <2 mIU/ml), je razvoj post-molarne GTN izredno redek. Le v izjemno redkih primerih, pride najprej do spontane regresije z normalizacijo vrednosti hCG in kasnejšim relapsom in razvojem GTN (55). FIGO priporoča, da se vse bolnice po evakuaciji HM spremlja z meritvami hCG na 1-2 tedna, dokler se vrednost ne povrne v normalno območje. Temu sledi potrditvena meritev čez 1 mesec pri delni HM in mesečne meritve vsaj 6 mesecev pri popolni HM (2,5). Ko se normalna vrednost hCG potrdi z vsaj eno dodatno meritvijo, je tveganje za razvoj postmolarne GTN izjemno majhno (5). Mnoge raziskave in referenčni centri za trofoblastne bolezni izpostavljajo potrebo po spremembi teh priporočil (55,69,91). S pobudo se strinjajo avtorji sistematičnega pregleda in meta analize 19 raziskav, ki je preučevala pojav GTN po normalizaciji hCG (88). Analiza je pokazala, da znaša kumulativna incidenca post-molarne GTN po normalizaciji hCG v primeru popolne HM 0,35 %, v primeru delne HM pa 0,03 %. Ugotovili so tudi, da je bilo 59 % primerov GTN, ki se je pojavila po negativizaciji hCG, odkritih po trenutno priporočenem 6-mesečnem obdobju po negativizaciji hCG. Bolnice, pri katerih je bilo obdobje med evakuacijo molarne nosečnosti do negativizacije hCG daljše, imajo večje tveganje za razvoj GTN. Kar 87 % primerov GTN se je pojavilo po 56 dneh (8 tednov ali 2 meseca). Večina primerov GTN po normalizaciji hCG se pojavi, ko je čas od evakuacije HM do negativizacije hCG daljši od 8 tednov, večino teh primerov pa se diagnosticira po trenutno priporočenem 6-mesečnem intervalu spremljanja po negativizaciji hCG v primeru popolne HM (88). Rezultati meta analize zato predlagajo spremembo priporočil glede spremljanja bolnic do negativizacije hCG in po njej. Ker je bilo med 15.000 primeri delne HM diagnosticiranih le 5 primerov GTN po negativizaciji hCG, predlagajo, da lahko bolnice z delno HM zaključijo spremljanje po prvi negativni vrednosti hCG. Prav tako priporočajo zaključek spremljanja po prvi negativni vrednosti hCG v primeru popolne HM, pri kateri je prišlo do negativizacije hCG v manj kot 56 dneh po evakuaciji HM. Pri bolnicah, pri katerih je bilo to obdobje daljše od 56 dni, pa se priporoča podaljšano spremljanje. Avtorji predlagajo, da v tem primeru spremljanje hCG po prvi negativni vrednosti traja še eno leto, kontrole hCG pa priporočajo vsake 3 mesece namesto vsak mesec (88). V naši raziskavi je bila mediana števila dni do



negativizacije hCG 69 dni, kar predstavlja približno 10 tednov. Mediana števila dni do negativizacije hCG je v primeru delne HM znašala 69 dni (10 tednov), v primeru popolne HM pa 94 dni (13 tednov). Število dni do negativizacije hCG se med popolno in delno HM ni statistično značilno razlikovalo. V literaturi poročajo, da je povprečni čas do negativizacije hCG v primeru delne HM 6 tednov in v primeru popolne HM 7 tednov (56). Primere smo glede na trajanje obdobja od začetka zdravljenja do negativizacije hCG razdelili v dve skupini. V prvi skupini so bili primeri, pri katerih je obdobje do negativizacije hCG trajalo manj kot 56 dni, v drugi skupini so bili primeri, pri katerih je časovni interval do negativizacije hCG znašal 56 dni ali več. Ta časovni okvir smo izbrali z ozirom na priporočila RCOG iz leta 2020 (29), ki priporočajo daljše časovno obdobje spremljanja hCG pri bolnicah, pri katerih je čas do negativizacije hCG daljši od 56 dni (29,88). Obdobje do negativizacije hCG, daljše od 56 dni, v našem primeru ni bilo statistično povezano z razvojem GTN, zato smo ovrgli našo 4. hipotezo.

V naši raziskavi je prišlo do razvoja post-molarne GTN pri dveh bolnicah, kar predstavlja 6 % vseh primerov HM. O nekoliko višjih odstotkih so poročale druge raziskave in sicer raziskava Yamamoto in sod., ki je ocenila incidenco postmolarne GTN na 9,8 % (92) in raziskava Joneborg in sod. na 11,8 % (75). Pri obeh bolnicah, ki sta razvili postmolarno GTN v naši raziskavi, je bila histološko potrjena invazivna mola, ki je tudi sicer najpogostejša oblika GTN. Obe bolnici sta bili predhodno zdravljeni zaradi popolne HM. Tako smo potrdili našo drugo hipotezo, da se GTN pogosteje razvije iz popolne kot iz delne mole. Dodatno smo opisali še 1 primer postmolarne GTN, kjer je bila HM zdravljena v drugi ustanovi in 4 primere GTN, ki se niso razvili iz HM.

Po priporočilu FIGO 2021 je potrebno vsaki bolnici z GTN določiti FIGO stadij in točke po točkovnem sistemu SZO (2). Le-to nam pomaga pri odločanju glede zdravljenja. Med našimi primeri so 4 bolnice spadale v skupino z nizkim tveganjem (število točk 6 ali manj) in 2 v skupino z visokim tveganjem (število točk nad 7). Bolnica s horiokarcinomom je zbrala 16 točk, kar jo uvršča v skupino z ultra-visokim tveganjem. Po smernicah FIGO iz leta 2021 je skupina z ultra-visokim tveganjem podskupina kategorije z visokim tveganjem. Da bolnico uvrstimo v kategorijo z ultra-visokim tveganjem, mora zbrati vsaj 12 točk (2). V literaturi se pojavlja vedno večja potreba po ponovni opredelitvi sistema točkovanja FIGO/WHO, ker večina bolnic s

prognostičnimi ocenami 5 ali 6 točk, ki sicer spadajo v nizko rizično skupino in so zdravljene z monokemoterapijo, za remisijo potrebuje polikemoterapijo (61-63).

Osnovno zdravljenje večine oblik GTN je kemoterapija, ki se v določenih primerih dopolnjuje s kirurškim zdravljenjem. GTN je visoko občutljiva na zdravljenje s kemoterapijo. V naši raziskavi je bila histerektomija potrebna pri treh bolnicah, od teh sta bili dve še v rodni dobi. Bolnica s horiokarcinomom je bila zdravljena z desnostransko laparoskopsko adneksektomijo zaradi prvotnega suma na tubarno zunajmaternično nosečnost. Dve bolnici z invazivno molo sta bili zdravljeni z metotreksatom brez kirurškega posega. Dve bolnici sta prešli v remisijo po 7 ciklusih kemoterapevtskega zdravljenja. Dve bolnici sta bili odporni na kemoterapijo in sta za indukcijo remisije potrebovali dodatne cikle kemoterapije. Ti dve bolnici sta po FIGO prognostičnem točkovniku zbrali 6 točk. Po podatkih, ki so nam bili na voljo v času pisanja raziskovalne naloge, so vse bolnice z GTN trenutno v remisiji. V primeru pravilno postavljene diagnoze in upoštevanja smernic, je prognoza horiokarcinoma in invazivne mole zelo dobra, saj remisijo doseže do 98 % bolnic. Nekoliko slabši so uspehi zdravljenja PSTT in ETT (36). Raziskava Edesa in sod. je preučevala izide zdravljenja 111 bolnic z GTN. 5-letno preživetje v skupini bolnic z nizkim tveganjem je bilo 100 % in v skupini z visokim tveganjem pa 79,3 % (93).

#### **4.1. Nadaljnji razvoj na tem področju**

Bibliometrična analiza več kot 2.000 člankov o molarni nosečnosti, objavljenih med letoma 1970 in 2020 v 80 različnih državah, je pokazala, da najbolj citirani članki o HM obravnavajo genetiko in kromosomske abnormalnosti v povezavi s HM. Najnovejše raziskave s tega področja skušajo pojasniti molekularne mehanizme, vpletene v nastanek HM. Število objav o HM se je v zadnjih 50 letih povečalo, še vedno pa to področje po številu in odmevnosti raziskav zaostaja za drugimi raziskovalnimi temami na področju ginekologije in porodništva (94).

Raziskovanje na področju GTB je osredotočeno na razvoj novih načinov zdravljenja z manjšimi kratkoročnimi in dolgoročnimi neželenimi učinki. Najpomembnejši napredek zadnjega desetletja na področju zdravljenja GTN, predvsem bolnic z rezistentno obliko

bolezni, predstavlja imunoterapija, natančneje monoklonalna protitelesa proti PD-1 (*programmed cell death 1*) (61,70,95).

#### **4.2. Omejitve raziskave**

Glavni omejitvi naše raziskave sta retrospektivna narava in majhno število bolnic. Naša raziskava je retrospektivne narave, podatke smo zbirali s pregledom elektronskih kartotek bolnic. Pri tem smo ugotavljali, da veliko podatkov manjka. Pravtako smo morali zaradi pomanjkanja podatkov iz raziskave izključiti bolnice, ki se po postavitvi suma na GTB niso zdravile v UKC Maribor, ampak v drugi bolnišnici. Čeprav smo pregledali podatke daljšega časovnega obdobja in sicer 15 let, je kriterije za vključitev v raziskavo izpolnjevalo le 34 bolnic.

## 5 ZAKLJUČEK

GTB je heterogena skupina redkih predrakavih in rakavih bolezni, povezanih z nosečnostjo. HM je kot predrakava oblika bolezni danes vse pogosteje asimptomatska, saj jo zahvaljujoč razvoju TVUZ preiskave v zadnjih desetletjih odkrijemo še pred nastopom kliničnih znakov. Zgodnejša ultrazvočna diagnostika pa pomeni, da so ultrazvočni znaki manj izraziti, zato je molarno nosečnost v zgodnji gestacijski starosti težje prepoznati, kar lahko vodi v napačno diagnozo zadržanega splava in zdravljenja nosečnice z medikamentozno terapijo, ki pa je v primeru HM suboptimalna. Natančna in pravilna diagnostika ter zdravljenje HM je še posebej pomembna zaradi potencialne maligne transformacije in razvoja post-molarne GTN. V spremljanju bolnice po molarni nosečnosti igra pomembno vlogo biokemijski marker hCG, ki nas v primeru vztrajajočih povišanih vrednosti usmeri k diagnozi GTN. GTN je danes v veliki večini primerov popolnoma ozdravljiva bolezen. Pomembno pa je, da je diagnoza postavljena pravočasno, saj se lahko tako izognemo morebitnim neugodnim zapletom, ki so še posebej pereči za ženske v reproduktivnem obdobju, ki jih ta bolezen najpogosteje prizadene.

Ključne ugotovitve raziskave so bile:

1. HM je ob odkritju pogosto asimptomatska. Simptomi so pogosteje izraženi pri bolnicah s popolno kot z delno HM.
2. V primeru HM lahko pride do maligne transformacije. Pogosteje do maligne transformacije in razvoja postmolarne GTN pride pri popolni kot pri delni HM.
3. Mnogi do sedaj proučevani napovedni dejavniki za razvoj GTN se niso izkazali za dovolj zanesljive. V naši raziskavi smo sicer ugotovili, da vrednost hCG nad 100.000 mIU/ml pred evakuacijo HM napoveduje razvoj GTN. Še vedno pa napoved ni dovolj natančna, da bi lahko na njeni podlagi sprejemali odločitve o zdravljenju.
4. Obdobje do negativizacije hCG, daljše od 56 dni, ni povezano z razvojem GTN.

Po priporočilih odbora FIGO in po zgledu drugih držav bi bilo v prihodnje vredno razmisliti o ustanovitvi nacionalnega referenčnega centra za GTB, kjer bi se po

Lukinovič N, Malovrh EP. Obravnava bolnic z gestacijsko trofoblastno boleznijo

najvišjih strokovnih standardih obravnavali vsi primeri GTB, prav tako pa bi se v eni ustanovi zbirali vsi podatki bolnic, kar bi omogočilo nadaljnje raziskovanje te bolezni.

## 6 LITERATURA

1. Lok C, Frijstein M, van Trommel N. Clinical presentation and diagnosis of Gestational Trophoblastic Disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021 Jul;74:42-52.
2. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;155(S1):86-93.
3. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet Lond Engl*. 2010 Aug 28;376(9742):717-29.
4. Horowitz NS, Eskander RN, Adelman MR, Burke W. Epidemiology, diagnosis, and treatment of gestational trophoblastic disease: A Society of Gynecologic Oncology evidenced-based review and recommendation. *Gynecol Oncol*. 2021 Dec;163(3):605-13.
5. Soper JT. Gestational Trophoblastic Disease: Current Evaluation and Management. *Obstet Gynecol*. 2021 Feb 1;137(2):355-70.
6. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, Bradley K, Campos SM, Chon HS, et al. Gestational Trophoblastic Neoplasia, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2019 Nov 1;17(11):1374-91.
7. Hancock BW, Tidy J. Placental site trophoblastic tumour and epithelioid trophoblastic tumour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021 Jul;74:131-48.
8. Fisher RA, Maher GJ. Genetics of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021 Jul;74:29-41.
9. Sebire NJ, Foskett M, Paradinas FJ, Fisher RA, Francis RJ, Short D, et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet Lond Engl*. 2002 Jun 22;359(9324):2165-6.
10. Eagles N, Sebire NJ, Short D, Savage PM, Seckl MJ, Fisher RA. Risk of recurrent molar pregnancies following complete and partial hydatidiform moles. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2015 Sep;30(9):2055-63.
11. Nguyen NMP, Slim R. Genetics and Epigenetics of Recurrent Hydatidiform Moles: Basic Science and Genetic Counselling. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2014 Mar 1;3(1):55-64.
12. Acaia B, Parazzini F, La Vecchia C, Ricciardiello O, Fedele L, Battista Candiani G. Increased frequency of complete hydatidiform mole in women with repeated abortion. *Gynecol Oncol*. 1988 Oct;31(2):310-4.

13. Mungan T, Kuşçu E, Dabakoğlu T, Senöz S, Uğur M, Cobanoglu O. Hydatidiform mole: clinical analysis of 310 patients. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 1996 Mar;52(3):233-6.
14. Brinton LA, Wu BZ, Wang W, Ershow AG, Song HZ, Li JY, et al. Gestational trophoblastic disease: A case-control study from the People's Republic of China. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Jul 1;161(1):121-7.
15. Remy JC, McGlynn M, McGuire J, Macasaet M. Trophoblastic disease: 20 years' experience. *Int J Gynecol Obstet.* 1989 Apr 1;28(4):355-60.
16. Parazzini F, La Vecchia C, Mangili G, Caminiti C, Negri E, Cecchetti G, et al. Dietary factors and risk of trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Jan;158(1):93-9.
17. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1985 Nov;66(5):677-81.
18. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *N Engl J Med.* 1996 Dec 5;335(23):1740-8.
19. Curry SL, Hammond CB, Tyrey L, Creasman WT, Parker RT. Hydatidiform mole: diagnosis, management, and long-term followup of 347 patients. *Obstet Gynecol.* 1975 Jan;45(1):1-8.
20. Kohorn EI. Molar pregnancy: presentation and diagnosis. *Clin Obstet Gynecol.* 1984 Mar;27(1):181-91.
21. Gemer O, Segal S, Kopmar A, Sassoon E. The current clinical presentation of complete molar pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2000 Jul;264(1):33-4.
22. Memtsa M, Johns J, Jurkovic D, Ross JA, Sebire NJ, Jauniaux E. Diagnosis and outcome of hydatidiform moles in missed-miscarriage: a cohort-study, systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Oct;253:206-12.
23. Kanter D, Lindheimer MD, Wang E, Borromeo RG, Bousfield E, Karumanchi SA, et al. Angiogenic dysfunction in molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Feb;202(2):184.e1-5.
24. Kaur B. Pathology of gestational trophoblastic disease (GTD). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021 Jul;74:3-28.
25. Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Jan;27(1):56-60.
26. Kirk E, Papageorghiou AT, Condous G, Bottomley C, Bourne T. The accuracy of first trimester ultrasound in the diagnosis of hydatidiform mole. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Jan;29(1):70-5.

27. Lukinovic N, Malovrh EP, Takac I, Sobocan M, Knez J. Advances in diagnostics and management of gestational trophoblastic disease. *Radiol Oncol.* 2022 Dec 1;56(4):430-9.
28. Jauniaux E, Zosmer N, Subramanian D, Shaikh H, Burton GJ. Ultrasound-histopathologic features of the utero-placental interface in placenta accreta spectrum. *Placenta.* 2020 Aug;97:58-64.
29. Management of Gestational Trophoblastic Disease. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2021;128(3):e1-27.
30. Stenman UH, Tiitinen A, Alfthan H, Valmu L. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6):769-84.
31. McMahon LM, Stewart WW, Cuthill L. Human chorionic gonadotrophin assays to monitor GTD. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021 Jul;74:109-21.
32. Cole LA, Dai D, Butler SA, Leslie KK, Kohorn EI. Gestational trophoblastic diseases: 1. Pathophysiology of hyperglycosylated hCG. *Gynecol Oncol.* 2006 Aug;102(2):145-50.
33. Cole LA, Butler SA, Khanlian SA, Giddings A, Muller CY, Seckl MJ, et al. Gestational trophoblastic diseases: 2. Hyperglycosylated hCG as a reliable marker of active neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2006 Aug;102(2):151-9.
34. 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 Dec;203(6):531-9.
35. Shih IM. Trophoblastic vasculogenic mimicry in gestational choriocarcinoma. *Mod Pathol.* 2011 May;24(5):646-52.
36. Silva ALM da, Monteiro K do N, Sun SY, Borbely AU. Gestational trophoblastic neoplasia: Novelties and challenges. *Placenta.* 2021 Dec;116:38-42.
37. Shen Y, Wan X, Xie X. A metastatic invasive mole arising from iatrogenic uterus perforation. *BMC Cancer.* 2017 Dec 20;17(1):876.
38. Malovrh EP, Lukinovič N, Bujas T, Sobočan M, Knez J. Ultra-High-Risk Gestational Choriocarcinoma of the Ovary Associated with Ectopic Pregnancy. *Curr Oncol Tor Ont.* 2023 Feb 11;30(2):2217-26.
39. Jiao L, Ghorani E, Sebire NJ, Seckl MJ. Intraplacental choriocarcinoma: Systematic review and management guidance. *Gynecol Oncol.* 2016 Jun;141(3):624-31.
40. Kim GS, Hwang KA, Choi KC. A promising therapeutic strategy for metastatic gestational trophoblastic disease: Engineered anticancer gene-expressing stem cells to selectively target choriocarcinoma. *Oncol Lett.* 2019 Mar;17(3):2576-82.



41. Kim KR, Jun SY, Kim JY, Ro JY. Implantation site intermediate trophoblasts in placenta cretas. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2004 Dec;17(12):1483-90.
42. Palmer JE, Macdonald M, Wells M, Hancock BW, Tidy JA. Epithelioid trophoblastic tumor: a review of the literature. *J Reprod Med.* 2008 Jul;53(7):465-75.
43. Froeling FEM, Ramaswami R, Papanastasopoulos P, Kaur B, Sebire NJ, Short D, et al. Intensified therapies improve survival and identification of novel prognostic factors for placental-site and epithelioid trophoblastic tumours. *Br J Cancer.* 2019 Mar;120(6):587-94.
44. Keser SH, Kokten SC, Cakir C, Senu S, Buyukbayrak EE, Karadayi N. Epithelioid trophoblastic tumor. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015 Oct;54(5):621-4.
45. Shih IM, Mazur MT, Kurman RJ. Gestational Trophoblastic Tumors and Related Tumor-Like Lesions. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, editors. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract [Internet].* Boston, MA: Springer US; 2011 [cited 2023 Aug 30]. p. 1075-135. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0489-8\\_20](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0489-8_20)
46. Ngan HY, Bender H, Benedet JL, Jones H, Montrucoli GC, Pecorelli S, et al. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2003 Oct;83 Suppl 1:175-7.
47. Ngu SF, Ngan HYS. Surgery including fertility-sparing treatment of GTD. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021 Jul 1;74:97-108.
48. Twiggs LB, Morrow CP, Schlaerth JB. Acute pulmonary complications of molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1979 Sep 15;135(2):189-94.
49. Zhao P, Lu Y, Huang W, Tong B, Lu W. 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 Jan 7;19(1):13.
50. Stone M, Dent J, Kardana A, Bagshawe KD. Relationship of oral contraception to development of trophoblastic tumour after evacuation of a hydatidiform mole. *Br J Obstet Gynaecol.* 1976 Dec;83(12):913-6.
51. Newhouse I, Spacey A, Scragg B, Szczepura K. The diagnostic value and accuracy of ultrasound in diagnosing hydatidiform mole: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Radiogr Lond Engl.* 2022 Nov;28(4):897-905.
52. Seckl MJ, Gillmore R, Foskett M, Sebire NJ, Rees H, Newlands ES. Routine terminations of pregnancy--should we screen for gestational trophoblastic neoplasia? *Lancet Lond Engl.* 2004 Aug 21;364(9435):705-7.
53. Li J, Yue H, Wang X, Chen R, Lu X. Chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia patients with a FIGO score of 12 or greater: A multistudy analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Jul;238:164-9.

54. Gockley AA, Lin LH, Davis M, Melamed A, Rizzo A, Sun SY, et al. Impact of clinical characteristics on human chorionic gonadotropin regression after molar pregnancy. *Clin Sao Paulo Braz*. 2021;76:e2830.
55. Coyle C, Short D, Jackson L, Sebire NJ, Kaur B, Harvey R, 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 Feb;148(2):254-7.
56. Eysbouts Y, Brouwer R, Ottevanger P, Massuger L, Sweep F, Thomas C, et al. Serum Human Chorionic Gonadotropin Normogram for the Detection of Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2017 Jun;27(5):1035-41.
57. Eysbouts YK, Massuger LF a. G, IntHout J, Lok C a. R, Sweep FCGJ, Ottevanger PB. The added value of hysterectomy in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2017 Jun;145(3):536-42.
58. FSRH Clinical Guideline: Contraception After Pregnancy (January 2017, amended October 2020) - Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare [Internet]. [cited 2023 Aug 30]. Available from: <https://www.fsrh.org/documents/contraception-after-pregnancy-guideline-january-2017/>
59. Fisher RA, Khatoon R, Paradinas FJ, Roberts AP, Newlands ES. Repetitive complete hydatidiform mole can be biparental in origin and either male or female. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2000 Mar;15(3):594-8.
60. Andreasen L, Christiansen OB, Niemann I, Bolund L, Sunde L. NLRP7 or KHDC3L genes and the etiology of molar pregnancies and recurrent miscarriage. *Mol Hum Reprod*. 2013 Nov;19(11):773-81.
61. Winter MC. Treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021 Jul;74:67-80.
62. Braga A, Mora P, de Melo AC, Nogueira-Rodrigues A, Amim-Junior J, Rezende-Filho J, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia worldwide. *World J Clin Oncol*. 2019 Feb 24;10(2):28-37.
63. Sita-Lumsden A, Medani H, Fisher R, Harvey R, Short D, Sebire N, et al. Uterine artery pulsatility index improves prediction of methotrexate resistance in women with gestational trophoblastic neoplasia with FIGO score 5-6. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2013 Jul;120(8):1012-5.
64. McGrath S, Short D, Harvey R, Schmid P, Savage PM, Seckl MJ. 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 Mar 2;102(5):810-4.
65. Dekeister K, Bolze PA, Tod M, Tod R, Massardier J, Lotz JP, et al. Validation of an online tool for early prediction of the failure-risk in gestational trophoblastic

- neoplasia patients treated with methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2020 Jul;86(1):15-24.
66. Frijstein MM, Lok C, van Trommel NE, Ten Kate-Booij MJ, Massuger L, van Werkhoven E, et al. Lung metastases in low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a retrospective cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2020 Feb;127(3):389-95.
  67. Braga A, Paiva G, Ghorani E, Freitas F, Velarde LGC, Kaur B, et al. Predictors for single-agent resistance in FIGO score 5 or 6 gestational trophoblastic neoplasia: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2021 Aug;22(8):1188-98.
  68. Alifrangis C, Agarwal R, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Jan 10;31(2):280-6.
  69. Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, Hancock B, Savage PM, Sebire NJ, et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet Lond Engl*. 2009 Jul 4;374(9683):48-55.
  70. Clark JJ, Slater S, Seckl MJ. Treatment of gestational trophoblastic disease in the 2020s. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2021 Feb 1;33(1):7-12.
  71. Elias KM, Berkowitz RS, Horowitz NS. State-of-the-Art Workup and Initial Management of Newly Diagnosed Molar Pregnancy and Postmolar Gestational Trophoblastic Neoplasia. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2019 Nov 1;17(11):1396-401.
  72. Balachandran K, Salawu A, Ghorani E, Kaur B, Sebire NJ, Short D, et al. When to stop human chorionic gonadotrophin (hCG) surveillance after treatment with chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia (GTN): A national analysis on over 4,000 patients. *Gynecol Oncol*. 2019 Oct;155(1):8-12.
  73. Lelic M, Fatusic Z, Iljazovic E, Ramic S, Markovic S, Alicelebic S. Challenges in the Routine Praxis Diagnosis of Hydatidiform Mole: a Tertiary Health Center Experience. *Med Arch*. 2017 Aug;71(4):256-60.
  74. Sun SY, Melamed A, Joseph NT, Gockley AA, Goldstein DP, Bernstein MR, et al. Clinical Presentation of Complete Hydatidiform Mole and Partial Hydatidiform Mole at a Regional Trophoblastic Disease Center in the United States Over the Past 2 Decades. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2016 Feb;26(2):367-70.
  75. Joneborg U, Eloranta S, Johansson ALV, Marions L, Weibull CE, Lambe M. Hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Dec;211(6):681.e1-7.
  76. Fehlmann A, Benkortbi K, Rosseel G, Meyer-Hamme U, Tille JC, Sloan-Bena F, et al. Gestational trophoblastic disease in Switzerland: retrospective study of the impact of a regional reference centre. *Swiss Med Wkly*. 2021 Feb 1;151:w20406.

77. Altman AD, Bentley B, Murray S, Bentley JR. Maternal Age-Related Rates of Gestational Trophoblastic Disease. *Obstet Gynecol.* 2008 Aug;112(2 Part 1):244.
78. Savage PM, Sita-Lumsden A, Dickson S, Iyer R, Everard J, Coleman R, et al. The relationship of maternal age to molar pregnancy incidence, risks for chemotherapy and subsequent pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* 2013 May;33(4):406-11.
79. Braga A, Andrade T, Souza M do CB de, Campos V, Freitas F, Maestá I, et al. Presentation, medical complications and development of gestational trophoblastic neoplasia of hydatidiform mole after intracytoplasmic sperm injection as compared to hydatidiform mole after spontaneous conception - a retrospective cohort study and literature review. *Gynecol Oncol.* 2023 Mar 1;170:179-85.
80. Nickkho-Amiry M, Horne G, Akhtar M, Mathur R, Brison DR. Hydatidiform molar pregnancy following assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Apr;36(4):667-71.
81. Kerkmeijer LGW, Massuger LFAG, Ten Kate-Booij MJ, Sweep FCGJ, Thomas CMG. Earlier diagnosis and serum human chorionic gonadotropin regression in complete hydatidiform moles. *Obstet Gynecol.* 2009 Feb;113(2 Pt 1):326-31.
82. Lertkhachonsuk R, Tantbirojn P, Paiwattananupant K. PTEN and MDM2 expression in the prediction of postmolar gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med.* 2012;57(7-8):333-40.
83. Savage P, Winter M, Parker V, Harding V, Sita-Lumsden A, Fisher RA, et al. Demographics, natural history and treatment outcomes of non-molar gestational choriocarcinoma: a UK population study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2020 Aug;127(9):1102-7.
84. Lima L de LA, Parente RCM, Maestá I, Amim Junior J, de Rezende Filho JF, Montenegro CAB, et al. Clinical and radiological correlations in patients with gestational trophoblastic disease. *Radiol Bras.* 2016;49(4):241-50.
85. Winder AD, Mora AS, Berry E, Lurain JR. The “hook effect” causing a negative pregnancy test in a patient with an advanced molar pregnancy. *Gynecol Oncol Rep.* 2017 Aug;21:34-6.
86. Considering bias and conflicts of interest among the included studies [Internet]. [cited 2023 Aug 30]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/350075886\\_Considering\\_bias\\_and\\_conflicts\\_of\\_interest\\_among\\_the\\_included\\_studies](https://www.researchgate.net/publication/350075886_Considering_bias_and_conflicts_of_interest_among_the_included_studies)
87. Stamatopoulos N, Espada Vaquero M, Leonardi M, Nadim B, Bailey A, Condous G. Pre-operative classification of molar pregnancy: How good is ultrasound? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2020 Oct;60(5):698-703.
88. Albright BB, Shorter JM, Mastroyannis SA, Ko EM, Schreiber CA, Sonalkar S. Gestational Trophoblastic Neoplasia After Human Chorionic Gonadotropin

- Normalization Following Molar Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2020 Jan;135(1):12-23.
89. Wolfberg AJ, Berkowitz RS, Goldstein DP, Feltmate C, Lieberman E. Postevacuation hCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005 Sep;106(3):548-52.
90. Ayhan A, Tuncer ZS, Halilzade H, Küçükali T. Predictors of persistent disease in women with complete hydatidiform mole. *J Reprod Med.* 1996 Aug;41(8):591-4.
91. Berkowitz R, Ozturk M, Goldstein D, Bernstein M, Hill L, Wands JR. Human chorionic gonadotropin and free subunits' serum levels in patients with partial and complete hydatidiform moles. *Obstet Gynecol.* 1989 Aug;74(2):212-6.
92. Yamamoto E, Nishino K, Niimi K, Ino K. Epidemiologic study on gestational trophoblastic diseases in Japan. *J Gynecol Oncol.* 2022 Nov;33(6):e72.
93. Edesa WA, Ayad NN, Mounir AM, Haggag MH. Treatment outcome of gestational trophoblastic neoplasia patients in Egypt. *Indian J Cancer.* 2022;59(1):46-53.
94. Tantengco OAG, De Jesus FCC, Gampoy EFS, Ornos EDB, Vidal MS, Cagayan MSFS. Molar pregnancy in the last 50 years: A bibliometric analysis of global research output. *Placenta.* 2021 Sep 1;112:54-61.
95. Clair KH, Gallegos N, Bristow RE. Successful treatment of metastatic refractory gestational choriocarcinoma with pembrolizumab: A case for immune checkpoint salvage therapy in trophoblastic tumors. *Gynecol Oncol Rep.* 2020 Nov;34:100625.

## **7 ZAHVALA**

Posebno bi se želeli zahvaliti mentorju doc. dr. Juretu Knezu in somentorici asist. dr. Moniki Sobočan za vso strokovno pomoč, koristne nasvete in vodenje pri raziskovalnem delu. Hvala, da sta nama predstavila in naju navdušila za raziskovalno delo v medicini. Za to vama bova vedno hvaležni.

Hvala tudi najinima družinama in partnerjema za izjemno podporo in razumevanje.

## 8 ENOTE IN OKRAJŠAVE

OKRAJŠAVA	OPIS
>, <	večje, manjše
CI	interval zaupanja; confidence interval
CT	računalniška tomografija; computed tomography
EMA-CO	etopozid, metotreksat, aktinomicin D, ciklofosamid, vinkristin
ETT	epiteloidni trofoblastni tumor
FIGO	Mednarodna zveza za ginekologijo in porodništvo; International Federation of Gynecology and Obstetrics
GTB	gestacijska trofoblastna bolezen
GTN	gestacijska trofoblastna neoplazija
hCG	humani horionski gonadotropin
HM	hidatidiformna mola
ICSI	neposreden vnos spermija v jajčno celico, intracytoplasmic sperm injection
IVF	<i>in vitro</i> fertilizacija
MR	magnetna resonanca
MTX/FA	metotreksatom z dodatkom folne kisline
OBMP	oploditev z biomedicinsko pomočjo
PSTT	trofoblastni tumor ležišča posteljice
SZO	Svetovna zdravstvena organizacija
UKC	Univerzitetni klinični center

UZ                   ultrazvok

TVUZ               transvaginalni ultrazvok



## 9 DOSTOPNOST SPOZNANJA DELA DOMAČI IN MEDNARODNI ZNANSTVENI JAVNOSTI

1. Izvirni znanstveni članek objavljen v tuji recenzirani reviji:

Malovrh EP, Lukinovič N, Sobočan M, Knez J. Outcomes of Gestational Trophoblastic Disease Management: A Single Centre Review. *Medicina*. 2023; 59(9):1632.

2. Prikaz primera objavljen v tuji recenzirani reviji:

Malovrh EP, Lukinovič N, Bujas T, Sobočan M, Knez J. Ultra-High-Risk Gestational Choriocarcinoma of the Ovary Associated with Ectopic Pregnancy. *Curr Oncol*. 2023 Feb 11;30(2):2217-2226.

3. Pregledni članek objavljen v domači mednarodno priznani publikaciji:

Lukinovic N, Malovrh EP, Takac I, Sobocan M, Knez J. Advances in diagnostics and management of gestational trophoblastic disease. *Radiol Oncol*. 2022 Oct 27;56(4):430-439.

4. Prispevek na mednarodnem kongresu:

Lukinovič N, Malovrh EP, Sobočan M, Knez, J. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with gestational trophoblastic disease. V: 23rd European Congress on Gynaecological Oncology: Oct 27-30, 2022, Berlin, Germany.