

# Trofoblastinė liga: mokslinės literatūros apžvalga

## Gabrielė Launikonytė

Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva  
Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania  
El. paštas gabrielelaun@gmail.com

## Klaudija Korsakaitė

Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva  
Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania  
El. paštas klaudijakors@gmail.com

## Diana Bužinskienė

Akušerijos ir ginekologijos klinika, Klinikinės medicinos institutas, Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva  
Clinic of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania  
El. paštas diana.buzinskiene@santa.lt

**Santrauka.** Straipsnio tikslas – apžvelgti efektyvius gestacinės trofoblastinės ligos diagnostikos ir gydymo metodus. Siekiama aptarti ir naujus metodus, kurie šiuo metu yra klinikinių tyrimų stadijos. Išsamai 2014–2021 m. mokslinės literatūros apžvalga atlikta naudojant *MEDLINE* ir *PubMed* sisteminių apžvalgų duomenų bazes.

Mokslinės literatūros duomenimis, pirminė trofoblastinės ligos diagnostika yra kompleksinė: vertinami klinikiniai ligos požymiai, kiekybiniai žmogaus chorioninio gonadotropino rodikliai, atliekamas pilvo organų ultragarsinis tyrimas. Tikslėnei ligos stadijai nustatyti ir išplitimui įvertinti taikomi šie metodai: pilvo organų magnetinio rezonanso tyrimas, kompiuterinė kūno tomografija, krūtinės rentgenograma, angiografija. Tinkamiausias trofoblastinės ligos gydymo metodas parenkamas individualiai, atsižvelgiant į ligos formą, naviko išplitimą, pacientės amžių. Tradiciniai, daugeliu atvejų taikytini trofoblastinės ligos gydymo būdai – chirurginis gydymas ir chemoterapija. Taip pat atliekami išsamūs moksliniai tyrimai, siekiant pagrįsti naujų gydymo metodų (tokių kaip tiesioginė enzimų terapija) efektyvumą rezistentiems ir metastatinėms trofoblastinės ligos formoms gydyti.

Dėl anksti atliekamų rutininių tyrimų trofoblastinė liga dažniausiai diagnozuojama pirmąjį nėštumo trečdalyje, todėl užtikrinamas greitas ir efektyvus šios ligos gydymas. Didžiosios dalies moterų, kurioms diagnozuota gestacinė trofoblastinė liga, gydymas yra sėkmingas, dažnu atveju išsaugoma moterų reprodukcinė funkcija. Svarbiausias sėkmingo gydymo rezultatas – ankstyva trofoblastinės ligos diagnostika ir specifinis (taikomas atsižvelgiant į pacientės ligos formą ir stadiją), mažiausiai komplikacijų sukeliantis gydymas. Nauji gydymo būdai, siejami su mažesniu komplikacijų ir šalutinio sisteminio poveikio dažniu, kol kas aktyviai tiriama.

**Reikšminiai žodžiai:** choriokarcinoma, gestacinė trofoblastinė liga, gestacinė trofoblastinė neoplazija, žmogaus chorioninis gonadotropinas.

## Trophoblastic Disease: Review of the Literature

**Abstract.** The purpose of this literature review is to discuss the most effective gestational trophoblastic disease diagnostic and treatment methods. Also, to introduce some of the novel treatment options currently being explored. A comprehensive research was carried out on scientific databases of *MEDLINE* and *PubMed* over the time period of 2014 to 2021. According to literature sources initial gestational trophoblastic disease diagnosis is multimodal: encompassing clinical features, quantitative human chorionic gonadotropin titers and pelvic ultrasonography. Pelvic magnetic resonance imaging, body computed tomography, chest radiography and angiography are the methods usually used for overall disease staging and metastases detection. The best treatment method is designated with reference to individual features of the patient and the disease. Conventional treatment consists of hysterectomy and chemotherapy; however, the use of new methods, such as directed enzyme prodrug therapy is also being attempted to cure metastasized and/or resistant gestational tro-

Received: 2022/02/23. Accepted: 2022/03/31.

Copyright © 2022 Gabrielė Launikonytė, Klaudija Korsakaitė, Diana Bužinskienė. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Licence, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

phoblastic neoplasias. Most women with gestational trophoblastic disease can be successfully managed with preservation of reproductive function due to early diagnosis in the first trimester of pregnancy. It is important to identify gestational trophoblastic disease promptly and adjust specific treatment for every patient properly to minimize various complications.

**Key words:** gestational trophoblastic disease, gestational trophoblastic neoplasia, choriocarcinoma, human chorionic gonadotropin.

## Ivadas

Trofoblastinei ligai būdinga pakitusi trofoblastinio placentos audinio proliferacija nėštumo metu. Tai liga, kuria sergant gimdoje susiformuoja navikų grupė. Pastebimas polinkis į invaziją ir metastazių išplitimą organizme, todėl labai svarbu trofoblastinę ligą tinkamai diagnozuoti ir laiku parinkti efektyvų gydymą [1]. Rizika sirgti šia patologija didėja esant vyresniam nėščiosios amžiui (ypač aktualu išsivysčiusiose pasaulio šalyse), anksčiau buvusiam negimdiniam nėštumui ar persileidimui. Vis dėlto trofoblastinė liga susergama ir nesant minėtų rizikos veiksnių.

Dėl pažangių diagnostikos ir gydymo metodikų trofoblastinė liga diagnozuojama gana anksti, ji išgydoma net esant dauginių metastazių, tačiau tam reikalingas profesionalus komandinis gydytojų darbas [2].

## Etiologija

Pūslinė išvisa susijusi su gametogenezės pokyčiais ir apvaisinimu. Rizikos veiksniai: amžius, etninė grupė, anksčiau diagnozuota pūslinė išvisa (rodanti genetinę ligos etiologiją) [1]. Beta karoteno ir gyvulinių riebalų nepakankamumas mityboje taip pat yra vienas iš visiškos pūslinės išvisos rizikos veiksnių [3]. Visiškos pūslinės išvisos rizika didėja, jei moteriai yra daugiau negu 35 m. ar mažiau negu 21 m., ir išauga net 7,5 karto, jei moteriai yra daugiau negu 40 m. Jei pacientei jau anksčiau buvo nustatyta pūslinė išvisa, kito nėštumo metu rizika susirgti šia liga siekia 1 proc., t. y. liga pasireiškia 10–20 kartų dažniau, palyginti su vadinamąja bendrąja populiacija. Rizika trofoblastinei ligai išsivystyti didėja 2–3 kartus, jei moteris anksčiau patyrė savaiminį persileidimą [1].

Apie 50 proc. visų gestacinių trofoblastinių navikų vystosi iš pūslinės išvisos, apie 25 proc. – po persileidimų ar ektopinių nėštumų, 25 proc. – po priešlaikinių ar savalaikių gimdymų. Vis dėlto net 95 proc. atvejų placentos trofoblastinių ir epitelioidinių trofoblastinių navikų atsiranda po savalaikio gimdymo ar nesant pūslinės išvisos nėštumo metu [2].

## Epidemiologija

Daugelyje pasaulio šalių trofoblastinės ligos dažnis – maždaug 1 iš 1 000 nėštumų. Išsivysčiusiose pasaulio šalyse visiškos pūslinės išvisos dažnis – 1–3 iš 1 000 nėštumų, dalinės pūslinės išvisos dažnis – 3 iš 1 000 nėštumų. Choriokarcinomos dažnis – maždaug 1 iš 40 000 nėštumų Šiaurės Amerikoje ir Europoje, pietryčių Azijoje – 3,3–9,2 iš 40 000 nėštumų [3]. Tiek pūslinės išvisos, tiek choriokarcinomos dažniai per pastaruosius 30 metų mažėja [1].

## Gestacinės trofoblastinės ligos tipai

Pūslinė išvisa – liga, kuri išsivysto dėl atipinio normalių trofoblasto ląstelių augimo. Tai gerybinė gestacinė trofoblastinė liga (GTL).

Pūslinė išvisa, atsižvelgiant į morfologines, histopatologines ir citogenetines savybes, klasifikuojama į visišką ir dalinę. Pagrindiniai pūslinės išvisos rizikos veiksniai:

- motinos amžius nėštumo metu (moterims iki 16 m. ir daugiau kaip 40 m. pūslinė išvisa diagnozuojama 5–10 kartų dažniau negu moterims, kurių amžius – 16–40 m.),
- pūslinė išvisa buvo nustatyta ankstesnių nėštumų metu.

Invazyvi išvisa – tai neoplazija (navikas), auganti į gimdos sienelę. Ši išvisa gali metastazuoti į kitus organus, pavyzdžiui, į makštį, vulvą, plaučius. Dažniausi invazyvios pūslinės išvisos klinikiniai požymiai: gimdos padidėjimas ir kraujavimas iš gimdos, kai nenustatoma kitų galimų priežasčių [4].

Choriokarcinoma – retas onkologinis susirgimas, linkęs metastazuoti į kitus organus hematogeniškai. Pagrindinis simptomas – ūminis kraujavimas iš makšties [4].

Placentos vietos trofoblastiniai navikai (PTN) – reti navikai, augantys iš ekstravilinių trofoblastų placentos implantacijos vietoje. Dauguma šių navikų yra gerybiniai. Vis dėlto 10–15 proc. atvejų diagnozuojami piktybiniai PTN. Minėti navikai nuo kitų gestacinės trofoblastinės ligos tipų skiriasi keliais aspektais. Jiems būdinga:

- gana žemi chorioninio gonadotropino rodikliai,
- vėlyvos metastazės,
- lėtesnis augimas,
- mažesnis jautrumas chemoterapijai.

Epitelioidiniai trofoblastiniai navikai (ETN) – gana reta patologija, būdingesnė moterims, kurioms jau buvo nustatyta pūslinė išvisa ar patyrusioms savaiminių persileidimų. Šie navikai auga lėtai ir yra itin atsparūs chemoterapijai [4].

2018 m. *gestacinės trofoblastinės ligos* sąvoka praplėsta ir netipiniais placentos mazgeliais. Nustatyta, kad šie mazgeliai diagnozuojami 10–15 proc. atvejų, kartu esant PTN ir ETN ar į juos išsivystant [3].

## Patogenezė

Pūslinė išvisa vystosi iš gestacinio audinio [5]. Visiškos pūslinės išvisos atveju gimdoje nenustatoma jokių embriono audinių. Esant dalinei pūslinei išvisai, gimdoje randama nedaug negyvybingo embrioninio audinio. Abiejų rūšių pūslinė išvisa išsivysto dėl per daug intensyvios choriono gaurelių proliferacijos, todėl nėščiosios kraujo serume smarkiai išauga chorioninio gonadotropino koncentracija.

Esant visiškai pūslinei išvisai, neturintis branduolio kiaušinėlis apvaisinamas dviejų spermatozoidų arba haploidinio spermatozoido, kuris vėliau duplikuojasi. Toks apvaisinimas lemia tėvo DNR ekspresiją. Esant dalinei pūslinei išvisai, haploidinis kiaušinėlis gali duplikuotis ir būti apvaisintas nepakitusio spermatozoido arba haploidinis kiaušinėlis gali būti apvaisintas dviejų spermatozoidų. Tokiu atveju ekspresuojama ir tėvo, ir motinos DNR.

Visiškos pūslinės išvisos atveju nėra embrioninio audinio. 90 proc. kariotipų yra 46XX, 10 proc. – 46XY. Visiškos pūslinės išvisos skirstomos pagal tai, ar yra tik tėvo, ar abiejų tėvų DNR:

- 80 proc. androgeninių visiškų pūslių išvisų yra homozigotinės, turinčios du identiškus chromosomos, paveldėtos iš tėvo, komplementus, atsiradusius duplikavus haploidinei chromosomai, gautai iš tėvo. Kariotipas visada yra 46XX. 20 proc. atvejų nustatomos heterozigotinės visiškios pūslinės išvisos. Chromosomos komplementas gali būti 46XX arba 46XY. Visos chromosomos paveldėtos iš tėvo, dažniausiai dėl dispermijos.
- Pūslinės išvisos, kurioms būdingos abiejų tėvų DNR, retos. Randama ir motinos, ir tėvo genų, tačiau ekspresuojamas tik tėvo genomai.

Dalinėse pūsline išvisose dažnai aptinkama ir embrioninio audinio. Embriono eritrocitai ir kraujagyslės gaureliuose yra dažnas radinys. Chromosominis komplementas yra 69XXX arba 69XXY. Tokių chromosomų rinkinį lemia kiaušinėlio, turinčio haploidinį chromosomų rinkinį, apvaisinimas, haploidinės chromosomos, paveldėtos iš tėvo, duplikacija arba dispermija.

Invazyvios pūslinės išvisos formavimosi procesas prasideda, kai pūslinės išvisos gaureliai perauga gimdos raumeninį sluoksnį [5]. Dažniausiai nustatoma lokali naviko invazija į gilesnius gimdos sluoksnius. Vis dėlto 5 proc. atvejų esama ir tolimųjų metastazių į kitus organus (makštį, plaučius).

Choriokarcinoma – onkologinis susirgimas, pasireiškiantis audinio nekroze, ūminiu kraujavimu [5]. Navike randamas vidinis trofoblasto sluoksnis, hiperplastinis ir anaplastinis išorinis sinsicioblastas, choriono gaurelių. Choriokarcinoma dažniausiai metastazuoja tiesiogiai kraujagyslėmis ir per vidurinį gimdos sienelės sluoksnį (miometriumą). Metastazių aptinkama kituose organuose, pavyzdžiui, makštyje, plaučiuose, blužnyje, virškinamajame trakte, kepenyse, inkstuose.

Placentos vietos trofoblastiniai navikai (PTN) itin reti [5]. Jų išsivysto, kai placenta implantuojasi gimdos dugne. Šie navikai sudaryti iš mononuklearinių trofoblastų, nesant choriono gaurelių, ir gali penetruoti į miometriumą. Palyginti su kitais navikais, mažiau kraujuojama, rečiau nustatoma nekrozių, hematogeninių metastazių. Vis dėlto PTN būdingesnės metastazės, į kitus organus patenkančios limfa.

### Trofoblastinės ligos klinika

Kaip jau minėta, pūslinė išvisa skirstoma į visišką ir dalinę. Dalinės išvisos klinikinė eiga tokia pati, kaip ir nediagnozuoto persileidimo atveju: gimda, atsižvelgiant į nėštumo laiką, per maža, žemi žCGH serumo rodikliai, retos komplikacijos. Visiškos pūslinės išvisos atveju klinikiniai simptomai labiau išreikšti: gimda 50 proc. didesnė, palyginti su gestaciniu amžiumi, aukšti žCGH serumo rodikliai, komplikacijos būdingos maždaug 25 proc. pacienčių. Rizika komplikacijoms išsivystyti išauga, jeigu gimda yra didesnė negu turėtų būti 14–16 gestacinę savaitę [6]. Komplikacijos: hipertenzija, hipertiroidizmas, anemija, *hyperemesis gravidarum* (nėštumo metu sukeltas stiprus pykinimas ir vėmimas), respiracinis distresas [1].

Nemetastatinė gestacinė trofoblastinė neoplazija pasireiškia kaip lokalizuotas gimdos auglys, esant neįprastam gimdos kraujavimui. Gimdos perforacija gali sukelti vidinį kraujavimą, kuriam būdingas ūmaus pilvo skausmo sindromas. Metastazių atsiranda 19 proc. atvejų (dažniausiai esant choriokarcinomai). Daugeliu atvejų būdingos hematogeniškai išplitusios metastazės: į plaučius (80 %), makštį (30 %), smegenis (10 %) ir kepenis (10 %). Kartais navikas metastazuoja į inkstus, žarnyną, odą ar vaisių (choriokarcinomos atveju). Izoliuota metastazė į kitus organus pasireiškia retai, jeigu metastazės nėra išplitusios plaučiuose ar makštyje. Gerai vaskuliarizuotos metastazės gali komplikuotis hemoragijomis. Plaučiuose metastazės gali būti besimptomės, tačiau gali pasireikšti hemoptize, dusuliu, krūtinės angina ar plautine hipertenzija [7]. Makštyje gali sukelti stiprų kraujavimą, todėl, siekiant išvengti komplikacijų, nerekomenduotina biopsija [6]. Smegenyse metastazės gali pasireikšti galvos skausmu, traukuliais, motoriniais ar sensoriniais sutrikimais. Kepenyse naviko metastazės dažniausiai besimptomės [7].

### Diagnostika

Trofoblastinė liga nustatoma vertinant ligos anamnezę, atliekant pacientės klinikinį tyrimą, kiekybinius žmogaus choroninio gonadotropino hormono (žCGH) tyrimus kraujo serume ir dubens ultragarso (UG) tyrimą. Diagnozuoti ligą vertinant klinikinius simptomus sudėtinga, nes šie simptomai nespecifiniai (nereguliarus gimdos kraujavimas, smarkus pykinimas, vėmimas) [7]. Kraujo serume esantis žCGH kiekis – tinkamas biožymuo trofoblastinei ligai nustatyti, tačiau vien iš šio žymens ligos diagnozuoti negalima. Diagnozuojant trofoblastinę ligą, svarbūs radiologiniai tyrimai [7].

Ultragarso tyrimas (UG) – pirmasis radiologinis tyrimas, patvirtinantis gestacinės trofoblastinės ligos diagnozę, jau įtarus ją iš klinikinių simptomų ir kraujo serume esančio žCGH kiekio pokyčių [7]. Šiandien anksti atliekami rutininiai UG ir detalesni žCGH kiekio kraujo serume tyrimai leidžia laiku diagnozuoti trofoblastinę ligą (dažniausiai jau pirmąjį nėštumo trečdali) ir efektyviai ją gydyti [6]. Trofoblastinei ligai išplitus, pasitelkiami vaizdinių tyrimų metodai: kompiuterinė tomografija (KT), angiografija ir magnetinių branduolių rezonansas (MBR). Perspektyvi diagnostikos priemonė trofoblastinei ligai nustatyti, atsakui į gydymą stebėti ir pasikartojančiai ar atspariai ligos formai, pritaikius chemoterapinį gydymą, diagnozuoti –

PET/KT. Kruopštus minėtų vaizdinių tyrimų metodų naudojimas leidžia anksti diagnozuoti ir tinkamai gydyti trofoblastinę ligą [7].

### ***Žmogaus chorioninis gonadotropinis hormonas***

Sergant trofoblastine liga, trofoblastinės ląstelės gamina žmogaus chorioninį gonadotropiną (žCGH), todėl jo kiekis kraujo serume būna smarkiai išaugęs, palyginti su įprastai esančiu tam tikrą nėštumo savaitę [1]. Minėtina, kad, diagnozuojant trofoblastinę ligą, žCGH gali būti klaidingai interpretuojamas, nes jo kiekis gali kisti ir dėl kitų priežasčių. Pavyzdžiui, kartais šio hormono svyravimai būdingi ir įprasto nėštumo metu (esant daugiavaisio nėštumo atvejams). Siekiant tiksliausiai įvertinti esamą patologiją, rekomenduotina remtis ne tik žCGH kiekiu kraujo serume rodikliu, bet ir vaizdiniais tyrimais [7].

### ***Ultragarsinis tyrimas***

Tai pirmo pasirinkimo diagnostikos metodas, įtariant pūslinę išvisą, nustačius padidėjusį žCGH kiekį kraujyje. Dubens UG tyrimas atliekamas kaip rutininė nėštumo patikra, siekiant nustatyti nėštumo laiką, gimdymo datą ar aptikti galimus pakitimus gimdoje ir jos priklausiniuose. Palyginti su transabdominaliniu metodu, transvaginalinis ultragarsinis tyrimo metodas tikslesnis – jo skiriamoji geba yra didesnė, todėl galima tiksliau įvertinti pokyčius. Daugeliu pirmąjį nėštumo trečdalį nustatomų visiškos pūslinės išvisos atvejų gimdoje pastebimi mišrios echogeninės struktūros dariniai, turintys daug mažų cistinių intarpų, nematyti embriono. Minėtos struktūros apibūdinamos kaip „sniego pūga“ ar „vynuogių kekės“ [1, 7]. Kai kuriais atvejais pastebima hidropinių gaurelių (degeneracijos zonos). Vis dėlto trofoblastinė liga galutinai diagnozuojama tik histologiškai įvertinus gimdos ertmės audinį (atlikus gimdos abraziją ar vakuuminę adsorbiciją) [1].

Ultragarsu taip pat turi būti tiksliai įvertintas gimdos dydis, nes jis koreliuoja su pacientės būklės sunkumu ir numanoma komplikacijų rizika [7]. Vaisiaus ar jo dalių nematyti esant visiškai pūslinei išvisai, išskyrus 1–2 proc. atvejų, kai nustatomas diploidinis dvynių nėštumas. Kai pūslinė išvisa yra dalinė, vaisiaus augimas yra sulėtėjęs, o placenta sustorėjusi ir turi didelį cistinį intarpą. Minėtų būklių diferencinė diagnostika gali būti sudėtinga, tačiau klinikinė reikšmė nėra didelė, nes abiejų pūslinių išvisų gydymas mažai skiriasi.

UG tyrimas – vadinamasis auksinis trofoblastinės ligos diagnostikos standartas. Vis dėlto mišrios echogeninės struktūros dariniai nėra specifinis ultragarsinis požymis. Šie dariniai gali būti ir placentos ar vaisiaus audinių likučiai, įvykus savaiminiam persileidimui. Kartais pūslinė išvisa gali atrodyti ir kaip didelė centrinė skysčių sancaupa, imituojanti anembrioninį nėštumą ar persileidimą [7].

Invazinė išvisa, choriokarcinoma ir PTN UG matomos kaip nespecifinės židininės struktūros, turinčios miometro epicentrą. Sonografiškai jų negalima atskirti. Struktūros gali būti echogeninės, hipoechogeninės, mišrios ar multicistinės. Galimi matyti tokie pakitimai, kaip hemoragija, nekrozė, cistos ar vaskuliarizuoti dariniai. Esant labiau išplitusiai ligai, gali būti pastebima padidėjusi heterogeninė gimda, didelių matmenų dubens darinys, peraugantis į kitus pilvo ir dubens ertmės organus. Šis darinys gali būti painiojamas su miomomis (hipoechogeninis miometro pažeidimas) ar adenomioze (difuziniai patologiniai procesai, padidėjusi gimda). Taip pat gali būti nustatomas kaip asimetriškas miometriumo sustorėjimas, miometriumo cistos, neaiški endometriumo ir miometriumo jungties riba, polipoidinis pažeidimas ar židininis darinys miometriume, turintis neryškius kraštus, kurie įsilieja į aplinkinį miometriumą [7]. Dėl vaizdinių panašumų į miomas ar adenomiozę, gestacines trofoblastines neoplazijas diferencijuoti padeda koreliacija su žCGH koncentracija serume, klinika, anamnezė ir doplerio tyrimas. Persistuojanti trofoblastinė neoplazija traktuojama kaip invazinė išvisa, išskyrus atvejus, kai yra metastazių, leidžiančių įtarti choriokarcinomą. Tiek invazinė išvisa, tiek choriokarcinoma gydomos chemoterapija, todėl histologinė diferenciacija rutiniškai nėra atliekama. Taikant veiksmingą chemoterapiją, pažeidimų įprastai mažėja, jie tampa hipoechogeniški.

Labai svarbu placentos trofoblastinį naviką diferencijuoti nuo invazinės išvisos ar choriokarcinomos, nes placentos trofoblastinis navikas rezistentiškas chemoterapijai, jam gydyti neretai reikalinga histerektomija [7]. Invazinė išvisa, choriokarcinoma ir placentos trofoblastinis navikas sonografiškai nesiskiria, tačiau placentos trofoblastinis navikas įtariamas, jei yra gestacinės trofoblastinės ligos neoplazijos UG požymių ir žCGH kiekis serume labai padidėjęs [2].

### ***Doplerio tyrimas***

Ultragarsinis doplerio tyrimas labai efektyvus diagnozuojant gestacinę trofoblastinę ligą, ypač invazijos, chemoterapijos rezultatams ar recidyvams įvertinti [7]. Spalvų srauto ir spektrinis doplerio tyrimas atliekami rutiniškai, kartu su įprastu (pilkos spalvos) ultragarsiniu tyrimu, siekiant diagnozuoti pirminę, recidyvinę gestacinę trofoblastinę ligą. Esant normaliam nėštumui, gimdos arterijų doplerio tyrimas pirmąjį nėštumo trečdaliį rodo didelį pasipriešinimo srautą, diastolinis greitis mažas (išskyrus implantacijos vietas). Pasipriešinimas mažėja antrąjį ir trečiąjį nėštumo trečdaliį, arterijoms peraugant į trofoblastinį audinį. Trofoblastinės ligos atveju pastebimas didelis greitis, mažos varžos bangos pirmąjį nėštumo trečdaliį ir antrojo trečdaliio pradžioje dėl neišprastai proliferuojančio trofoblastinio audinio nulemtų smarkiai peraugusių arterijų. Susidarę arterijų ir venų šuntai susiję su neovaskuliarizacija invazyviame miometriumo audinyje – tai lemia chaotišką kraujagyslių išsidėstymą, neatitinkantį spalvų doplerio tyrime. Kraujotaka matyti kaip didelio greičio, bet mažos varžos srautas. Kraujotakos varža gali būti vertinama įvairiais indeksais, nustatytais iš gimdos arterijos bangos formos (pulsacijos (PI) ir rezistentiškumo (RI) indeksai). Dėl didelio rezistentiškumo srauto gaunami dideli indeksai, dėl mažo – maži. Šių indeksų ribos nėra nustatytos, tačiau RI, mažesnis negu 0,4, ir PI, mažesnis negu 1,5, rodo mažą gimdos arterijos pasipriešinimą, esant trofoblastinei neoplazijai.

Ultragarsinis doplerio tyrimas gali padėti diagnozuoti invazinę ligą, jei pastebimas neišprastas kraujagyslių išplitimas į miometriumą. Minėtina, kad šių pakitimų, atliekant doplerio tyrimą, gali būti pastebima ir dėl kitų dubens kraujotakos suintensyvėjimo priežasčių (pavyzdžiui, esant negimdiniam nėštumui, dubens uždegimui, netrofoblastiniam dubens navikui ar gimdos arterijų ir venų patologiniams pakitimams). Kai kurie tyrėjai siūlo PI vertinti kaip potencialų žymenį, rodantį atsaką į gestacinės trofoblastinės neoplazijos chemoterapinį gydymą. Nustatyta, kad pacientės, kurioms nustatytas žemas PI, vartojusios tik metotreksatą, buvo labiau linkusios į rezistentiškumą chemoterapijai. Esant sėkmingam gydymui chemoterapija, atliekant doplerio tyrimą, gimdoje pastebima cistinių kraujagyslių tarpų invaziniame miometriume – tai rodo ligos regresiją [7]. Šie pakitimai susiję ir su žCGH kiekiu kraujo serume sumažėjimu.

Gestacinė trofoblastinė neoplazija – dažniausia gimdos kraujagyslių patologinių pakitimų (susidariusių arterijų ir venų šuntų bei pseudoaneurizmų) priežastis. Šie pokyčiai dažnai regresuoja savaime, tačiau, siekiant diagnozuoti ankstyvą galimą ligos recidyvą, rekomenduotina stebėti žCGH kiekį kraujo serume [7].

### ***Kompiuterinė tomografija***

Kompiuterinė tomografija (KT) dažniausiai naudojama metastatinei trofoblastinės ligos formai diagnozuoti. Trofoblastinės ligos atveju KT tyrimu nustatoma padidėjusi gimda, turinti židinių, netaisyklingų, mažų pažeidimų dubens srityje, galimas abipusis kiaušidžių padidėjimas, esant daugybinių tekaliuteininių cistų. Jei liga plinta, pastebimas padidėjęs audinio tankis parametriume. KT taip pat nustatomi kraujagyslių pokyčiai, galintys lemti piktybinę patologiją [7].

### ***Angiografija***

Doplerio tyrimas yra pirmo pasirinkimo metodas gimdos kraujagyslių pakitimams diagnozuoti, tačiau angiografija – pirmo pasirinkimo metodas pacientėms, kurioms gali būti taikoma embolizacija šiems pakitimams



gydyti, jei jų išlieka, nepaisant gydymo chemoterapija, ar jie komplikuojasi atspariu, gyvybei gresiančiu išoriniu (makštiniu) ir vidiniu (intraperitoniniu) kraujavimu. Įprastai tokiais atvejais atliekamas skubus chirurginis gydymas – perrišama gimdos arterija ar atliekama histerektomija.

Minėtina, kad gimdos arterijos kateterizacija ir embolizacija yra saugūs ir efektyvūs alternatyvūs metodai, leidžiantys išsaugoti reprodukcinio amžiaus moterų vaisingumą. Gydymo tikslas – sumažinti pakitimus nors 80 proc. Pasikartojančiam kraujavimui stabdyti gali reikėti pakartotinės emboloterapijos. Gimdos infarktas mažai tikėtinas dėl plataus kolateralinių kraujagyslių išsidėstymo. Dažna gydymo komplikacija – skausmas, kuriam malšinti reikia opioidinių skausmą mažinančių vaistų. Kitos įprastinės angiografijos indikacijos, sergant trofoblastine neoplazija: izoliuotų makšties metastazių selektyvi embolizacija ir kepenų metastazių chemoembolizacija.

Atliekant angiografiją, kepenų metastazės matyti kaip hipervaskuliarizuotas darinys, turintis aneurizmą periferiniuose kepenų arterijų galuose arterinėje fazėje ir išliekančius kraujagyslių „ežerėlius“ veninėje fazėje [7].

### ***Magnetinis branduolių rezonanso tyrimas***

MBR yra neįkainojamas tyrimo būdas, vertinant ligos išplitimą už gimdos ribų ir sukeltas komplikacijas, tačiau šis tyrimas nėra atliekamas rutiniškai [7]. MBR gali būti naudojamas vertinant invazijos gylį ir miometriumą ir ligos plitimą sudėtingesniais atvejais ar įtariant piktybinius pokyčius.

Atliekant MBR tyrimą, pataloginiai pokyčiai, esant pūslinei išvisai, gali būti gana nespecifiniai. Pirmąjį nėštumo trečdali pakitimų dažniausiai yra labai mažai arba jų iš viso nerandama. Antrąjį nėštumo trečdali pūslinei išvisai matyti kaip heterogeninis hiperintensyvus navikas, iškreipiantis normalų vaizdą, stebimą T2 režimu, taip pat matyti būdingi cistiniai intarpai. T1 režimu išskiriamas izointensyvus ar šiek tiek hiperintensyvus miometriumi vaizdas, matyti kraujavimo sritys. Invazinei gestacinei trofoblastinei neoplazijai būdingi panašūs požymiai. Akcentuotina: miometriumo epicentras, invazija į parametriumą, labiau išreikšta hemoragija ir nekrozė.

MBR yra pranašesnis tyrimas negu UG, nustatant ligos invaziją į parametriumą. Ji matyti kaip heterogeninė T2 hiperintensyvi masė, esanti už gimdos ribų [7].

### ***Kontrastinis MBR tyrimas***

Gyvybingas trofoblastinis audinys, kartu su aplinkiniu uždegiminiu atsaku, matomas kaip ryškus ankstyvosios arterinės fazės sustiprėjimas. Naviko hipervaskuliarizacija pastebima kaip aiškus įvairių krypčių srautas tuštumoje, besiribojantis su miometriumu, parametriumu ir gimdos priklausiniais, stebimas tiek T1, tiek T2 režimu, esant vidinės klubinės ir lankinių kraujagyslių išsiplėtimui, palyginti su išorine klubine arterija. Hipovaskulinė placentos trofoblastinio naviko forma yra hiperintensyvi miometriumi, stebint T1 ir T2 režimais, nematyti ryškios kraujotakos ar srauto tuštumų ir pagerėjimo kontrastiniuose vaizduose. Sėkmingai gydant, gimdos tūris ir naviko hipervaskuliarizacija mažėja, atkuriant normalią anatomiją, stebimą T2 režimu, ir mažėjant heterogeniniam vaizdui. Dažniausiai MBR vaizdai susinormalizuoja praėjus 6–9 mėn. po efektyvios chemoterapijos. Išliekantys gimdos kraujagyslių pakitimai yra liekamieji vaizdai – vingiuotos kraujagyslės sustorėjusiam miometre. Didelės apimties nekrozinis trofoblastinis audinys gimdos sienelėje gali būti infekcijos židinis ir sąlygoti sepsį. Negydoma gestacinė trofoblastinė neoplazija gali peraugti į miometriumą, todėl gali įvykti gimdos perforacija ir atsirasti intensyvus vidinis (intraperitoninis) kraujavimas [7].

### ***Metastazių stebėjimas***

Diagnozuojant metastazes plaučiuose, KT tyrimas yra jautresnis negu krūtinės ląštos rentgenograma, tačiau rentgenograma dažniau pasirenkama dėl savo paprastumo, mažesnės apšvitos ir kainos.

Parenchiminės plaučių metastazės vertinamos kaip daugybiniai apvalūs minkštųjų audinių tankio pažeidimai, dažniausiai iki 3 cm dydžio. Pažeidimų gali būti pavienių, miliarinių (maži neoringi plaučių ploteliai), retais atvejais galima matyti kavitaciją (tuščia erdvė).

Didelis trofoblastinio audinio kiekis dėl plaučių arterijų embolizacijos gali sukelti ūminę plaučių arterijos ar plautinę hipertenziją. KT galima matyti didelį intravaskulinį naviko tromba, galintį lemti plaučių infarktą. Tiek parenchiminės, tiek intravaskulinės metastazės dėl hipervaskuliarizacijos gali kraujuoti – bus matyti oro šešėlis ar „šlifluoto stiklo“ vaizdas. Mažiau paplitę endobronchiniai navikai gali sukelti endobronchinę obstrukciją. Skysčio pleuroje gali atsirasti dėl kraujavimo iš plaučių mazgų. Jei metastazių nustatoma plaučiuose ar makštyje, išauga centrinės nervų sistemos pažeidimo rizika, todėl pacientėms rekomenduotina atlikti MBR ar KT tyrimus. Galvos smegenų metastazės įprastai yra daugybinės, lokalizuotos pilkosios ir baltosios medžiagų sandūroje, aplink galima matyti hemoragiją ir ją supančią edemą.

Makštyje patologinių pakitimų dažniausiai atsiranda ligai plintant iš šalia esančių gimdos pažeidimų. Makšties metastazės dažniausiai vertinamos MBR, kurio T2 režimu matyti hiperintensyvūs makšties sienos pažeidimai neaiškiais kraštais. Izoliuotas makšties metastazes galima veiksmingai gydyti taikant selektyvią embolizaciją.

Kepenų metastazių atsiranda ligai pažengus, jos rodo blogą ligos prognozę. Kepenų tyrimas ultragarsu gali būti atliekamas kartu tiriant dubenį, tačiau pacientėms, kurioms nustatyta metastazių plaučiuose ar makštyje, ar toms, kurioms ligos rizika didelė, turi būti atliekama pilvo KT. Atliekant tiek KT, tiek MBR tyrimus, metastazės kepenyse įprastai matyti kaip hipervaskuliarizuoti pažeidimai, rodantys akivaizdų kontrasto padidėjimą arterinėje fazėje, kartais – hemoraginę transformaciją. Taikant KT, šie pažeidimai nesiskiria nuo kitų hipervaskuliarinių kepenų navikų, todėl niekada neturėtų būti atliekama biopsija, nes pacientei kyla pavojus mirtinai nukraujuoti [7].

Šiandien aktyviai diskutuojama apie potencialią FDG PET (*18-fluoro-deoxy-glucose* pozitronų emisijos tomografija) ir PET/KT tyrimų naudą pasikartojančiai ar metastazuojančiai trofoblastinės ligos formai diagnozuoti, tačiau informacijos apie minėtus tyrimus trūksta [6].

## Gestacinės trofoblastinės ligos gydymas

Gestacinė trofoblastinė liga dažniausiai visiškai išgydoma [8]. Gydymas ir prognozė priklauso nuo tam tikrų veiksnių. Minėtina:

- gestacinės trofoblastinės ligos tipas;
- naviko metastazės į gimdą, vietinius ir tolimuosius limfmazgius, kitus organus;
- navikų skaičius ir jų lokalizacija organizme;
- didžiausio naviko dydis;
- b-žCGH koncentracija kraujyje;
- laikas nuo nėštumo pradžios, kada buvo diagnozuotas navikas;
- gestacinės trofoblastinės ligos aplinkybės: ar liga išsivystė po jau buvusios GTL, po persileidimo ar po normalaus nėštumo;
- buvusios gestacinės trofoblastinės ligos gydymas.

Gydymo pasirinkimas priklauso ir nuo to, ar moteris ateityje planuoja nėštumą.

Diagnozavus GTL, būtina atlikti papildomus tyrimus, siekiant nustatyti naviko stadiją ir jo išplitimą [8].

Pagrindiniai tyrimai:

- krūtinės ląstos rentgenograma;
- kompiuterinė tomografija;
- MBR tyrimas, naudojant gadolinio kontrastą.

Pūslių išvisų stadijų sistemos nėra. Pūslinės išvisos lokalizuojasi tik gimdoje ir nemetastazuoja į kitus organus ar limfmazgius.



Gestacinės trofoblastinės ligos stadijos (remiantis FIGO):

- I. Navikas lokalizuotas gimdoje.
- II. Navikas išplitęs už gimdos, metastazių randama kiaušidėse, kiaušintakiuose, makštyje ir (ar) gimdos raiščiuose.
- III. Naviko metastazių randama plaučiuose.
- IV. Tolimosios naviko metastazės įvairiuose organuose.

Trys standartiniai gestacinės trofoblastinės ligos gydymo metodai:

1. Chirurginis gydymas:
  - a) dilatacija ir kiuretažas – procedūrų metu būtina pašalinamas visas patologinis gimdos ertmės audinys ir vidinio gimdos sluoksnio dalis (procedūros dažniausiai taikomos pūslinei išvisai gydyti);
  - b) histerektomija – operacijos metu pašalinama gimda ir, jei reikia, jos priklausiniai (galima atlikti laparoskopiją arba laparotomiją).
2. Chemoterapija.
3. Radioterapija.

### ***Pūslinės išvisos gydymas***

Dažniausias gydymo metodas – chirurginis. Diagnozavus pūslinę išvisą, pagrindinis gydymo aspektas yra nėštumo nutraukimas. Moterims, norinčioms išsaugoti vaisingumą, atliekama dilatacija ir kiuretažas (rekomenduojama vakuuminė gimdos turinio adsorbicija). Vis dėlto šis metodas reikalauja atsakingai stebėti pacientę, pritaikius gydymą, ir sekti, ar liga neatsinaujina. Atlikus operaciją, kartą per savaitę turi būti atliekamas beta žCGH koncentracijos kraujyje tyrimas, kol koncentracija pasieks normos ribas. Jei žCGH išlieka padidėjęs ar, pasiekęs normos ribas, vėl pradeda augti, tai rodo, kad buvo pašalinta ne visa pūslinė išvisa.

Sunkiai pašalinamiems ar rezistentiškiems chemoterapijai navikams gydyti, ypač tais atvejais, kai moteris nepageidauja išsaugoti vaisingumo ir nėra tolimųjų metastazių, taikoma histerektomija. Jei neįmanoma pašalinti viso patologinio audinio, atlikus operaciją, skiriama chemoterapija. Dažniausi vaistai: metotreksatas, daktinomicinas arba jų kombinacija. Metotreksato efektyvumas gydant pūslines išvisas yra labai didelis, daugiau negu 95 proc. pacienčių visiškai pasveiksta [9].

### ***Gestacinės trofoblastinės neoplazijos (invazyvios pūslinės išvisos ar choriokarcinomos) gydymas***

Gestacinės trofoblastinės neoplazijos gydymas labai priklauso nuo ligos tipo ir stadijos. Remiantis FIGO klasifikacija, pacientėms diagnozuojama žemos arba aukštos rizikos gestacinė trofoblastinė neoplazija ir pagal tai nustatoma prognozė ir tinkamiausias gydymo būdas. Nustatyta, kad 80–85 proc. nėštumų, esant pūslinei išvisai, yra gerybinės kilmės – nėra lokalių audinio nekrozės ar tolimųjų metastazių. 15–20 proc. tokių nėštumų siejami su invazyvia pūsline išvisa, 5 proc. – su piktybiniais metastazuojančiais navikais.

Žemos rizikos (pagal FIGO 0–6 balai) gestacinės trofoblastinės neoplazijos gydymo pagrindas nesikeičia jau daugelį metų [5]. Dažniausiai naudojami vaistai: metotreksatas (priklausantis citotoksinių antimetabolitų grupei, kitaip žinomas kaip ametopterinas) arba daktinomicinas (priešnavikinis, citotoksinis vaistinis preparatas). Metotreksatas yra saugesnis ir pasižymi mažesniu šalutiniu poveikiu, geresne tolerancija. Didžiausias metotreksato efektyvumas nustatytas skiriant jį kasdien visą savaitę – 30–50 mg/m<sup>2</sup> į raumenis 1 kartą per dieną 7 dienas. Dažniausiai naudojami gydymo būdai (daktinomicinas 1,25 mg/m<sup>2</sup> į veną 2 savaites ir metotreksatas 30 mg/m<sup>2</sup> į raumenis 1 kartą per dieną 7 dienas) buvo lyginami trijuose atsitiktinių imčių tyrimuose [5]. Gydymo sėkmė vertinta pagal serumo žCG koncentracijos mažėjimą – pasiekus normalų hormono kiekį

kraujyje, gydymas nutrauktas. Dažnas šalutinis reiškinys – inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas, kiek rečiau nustatyta mielosupresija (kaulų čiulpų supresija). Tinkamiausia patvirtina daktomicino dozė – 0,5 mg kasdien. Vis dėlto daktomicino sukeliama šalutiniai reiškiniai buvo ryškesni: dažnesnė mielosupresija, pykinimas, vėmimas, plaukų slinkimas, mukozitas.

Esant žemos rizikos, tačiau rezistentiškai gestacinei trofolblastinei neoplazijai, skiriama chemoterapijų preparatų kombinacija [5]. Naviko atsparumas gydymui metotreksatu nustatomas pagal didėjančią žCGH koncentraciją serume. Kai hormono koncentracija padidėja daugiau negu tris kartus, diagnozuojamas naviko atsparumas vaistui. Pacientėms, kurioms gydymas daktinomicinu buvo nesėkmingas ar išsivystė naviko atsparumas metotreksatui (žCGH koncentracija kraujyje – >100 IU/l), skirta kombinuotoji chemoterapija: skiriant metotreksatą, etopozidą (vaistas, priklausantis topoizomerazės inhibitorių grupei) 100 mg/m<sup>2</sup> į veną 5 dienas ir daktinomiciną arba tik daktinomicino ir etopozido kombinaciją.

Pacientėms, kurioms diagnozuota didelės rizikos gestacinė trofolblastinė neoplazija (FIGO balas ≥7), pagrindinis gydymo metodas yra kombinuotoji chemoterapija [5]. Dažniausiai taikomas kombinuotasis gydymas metotreksatu, etopozidu ir daktinomicinu. Atsižvelgiant į poreikį, gali būti pridedamas vinkristinas (alkaloidų grupės vaistas, stabdantis naviko augimą). Gydymo sėkmė taikant šį gydymo metodą, įvairiais duomenimis, siekia iki 90 proc. Minėtina, kad šis gydymas, įvairių mokslinių tyrimų duomenimis, statistškai reikšmingai padidino pacienčių 5-erių metų išgyvenamumo rodiklius [5]. Vis dėlto kombinuotoji chemoterapija pasižymi didesniu toksiniu poveikiu ir trumpalaikiais šalutiniais reiškiniais, tokiais kaip plaukų slinkimas, kaulų čiulpų supresija, gleivinių uždegimas, periferinė neuropatija. Be to, ypač dėl etopozido poveikio, atsiranda nedidelė antrinių navikų tikimybė. Dažniausi navikai: krūties vėžys (5,8 proc. rizika), kolorektalinis vėžys (4,6 proc. rizika), ūminė mieloidinė leukemija (17 proc. rizika). Normalus menstruacinis ciklas atsinaujina praėjus 5 mėn. po chemoterapijos. Chemoterapija gali paskatinti menopauzės pradžią premenopauzinio amžiaus moterims [5].

Invazyvioms išvisoms ir choriokarcinomoms gydyti dažniausiai skiriama kombinuotoji chemoterapija [5]. Plaučių metastazių dažnis šių dviejų gestacinės trofolblastinės neoplazijos tipų atvejais yra apie 70 proc., smegenyse metastazių randama 8–15 proc. atvejų. Gydymo sėkmę lemia keletas prognostinių veiksnių – pacientės amžius, b-žCGH koncentracija kraujyje, metastazės ir naviko dydis [5].

### ***Placentos vietos gestacinio trofolblastinio naviko ir epitelioidinio trofolblastinio naviko gydymas***

Pirmosios stadijos placentos implantacijos vietos gestacinio trofolblastinio naviko gydymas pagrįstas chirurginiu naviko pašalinimu. Antrosios stadijos ligos atveju atliekamas chirurginis naviko pašalinimas ir skiriama adjuvantinė chemoterapija. Trečiosios ir ketvirtosios stadijų ligos atvejais atliekamas chirurginis naviko ir jo metastazių pašalinimas, taikoma kombinuotoji kelių vaistų chemoterapija ir, atsižvelgiant į poreikį, kartu gali būti skiriama radioterapija.

### ***Atsinaujinančios ar gydymui atsparios GTL gydymas***

Esant rezistentiškiems chemoterapijai navikams ar pasikartojantiems GTN atvejams, dažnai prireikia chirurginio gydymo [10]. Prieš operaciją atliekami vaizdiniai tyrimai, siekiant kuo tiksliau nustatyti pažeidimo ribas pirminiame organe ir įvertinti galimą išplitimą į kitus organus. Atlikus chirurginę operaciją, dažnai skiriama vieno vaisto ar kelių vaistų kombinuotoji chemoterapija, kuri smarkiai sumažina metastazavimo ar ligos pasikartojimo riziką.

Minėtini ir papildomi gestacinės trofolblastinės ligos gydymo metodai, tačiau jų efektyvumas vis dar analizuojamas klinikiniais moksliniais tyrimais.

### ***Profilaktinė chemoterapija pacientėms, kurioms diagnozuota pūslinė išvisa***

Nėra vienos nuomonės, ar profilaktinė chemoterapija rekomenduotina moterims, kurioms diagnozuota pūslinė išvisa. Atlikti keli klinikiniai tyrimai atskleidė, kad profilaktinės chemoterapijos taikymas smarkiai sumažino pasikartojančios ar gydymui atsparios gestacinės trofoblastinės ligos atsiradimo riziką. Minėtinas G. S. Kimo ir bendraautorijų [4] atliktas tyrimas. Tyrimo metu 262 pacientės, kurioms diagnozuota didelės rizikos pūslinė išvisa, suskirstytos į dvi tiriamųjų grupes: pirmosios grupės pacientėms (n = 50) taikyta profilaktinė vieno vaisto chemoterapija, likusios pacientės sudarė antrąją, t. y. kontrolinę, grupę. Gautų rezultatų duomenimis, pirmoje grupėje nenustatyta nė vieno gydymui atsparios gestacinės trofoblastinės ligos atvejo, antroje grupėje 49 proc. pacienčių išsivystė vaistui atspari gestacinė trofoblastinė neoplazija. Tyrimo metu buvo skiriama vienkartinės daktinomicino dozės chemoterapija.

Vis dėlto klinikinių tyrimų, nagrinėjančių profilaktinės chemoterapijos poveikį, kol kas nėra daug, jų kokybė nėra visiškai patikima [11].

### ***Antrinė dilatacija ir kiuretažas***

Keliamas klausimas, ar pacientėms atlikus dilataciją ir kiuretažą ir nustatius nepakankamai mažėjantį žCGH kiekį kraujo serume reikia pakartotinai atlikti šias procedūras. Ilgą laiką manyta, kad dėl didelės kraujavimo ir gimdos perforacijos rizikos pakartotinė dilatacija ir gimdos kiuretažas neturėtų būti atliekami. Vis dėlto pastaraisiais metais esama klinikinių tyrimų, įrodančių, kad pakartota procedūra gali sumažinti chemoterapijos poreikį. Minėtinas klinikinis tyrimas, kurio metu 60 moterų, joms diagnozavus žemos rizikos pūslinę išvisą, atliktas pakartotinis gimdos kiuretažas. 24 pacientės po pakartotinės procedūros visiškai pasveiko. Joms nebuvo taikyta chemoterapija, nenustatyta chirurginės procedūros komplikacijų [11].

### ***Selektyvi gimdos operacija***

Moterims, kurioms diagnozuojamas rezistentiškas chemoterapijai gestacinės trofoblastinės neoplazijos tipas, pagrindinis rekomenduojamas gydymo būdas – histerektomija. Vis dėlto šis metodas netinka pacientėms, norinčioms išsaugoti vaisingumą.

Atlikto klinikinio tyrimo duomenimis, 6 iš 11 moterų, kurioms diagnozuotas PTN ir atlikta laparotomija, siekiant išsaugoti gimdą, procedūra buvo sėkminga. Likusioms pacientėms teko atlikti visišką histerektomiją dėl per didelės gestacinės trofoblastinės ligos pasikartojimo rizikos. Aptartas metodas reikalauja daugiau efektyvumą ir saugumą patvirtinančių tyrimų [11].

### ***Tiesioginė enzimų terapija***

Tai enzimų terapija, kuri tiesiogiai reikiamoje vietoje konvertuoja provaistą į vaistą [4]. Ši terapija gali padėti sumažinti sisteminį vaisto toksiškumą, nes aktyvus vaistas veikia tik tam tikroje specifinėje vietoje. Keletas mokslinių tyrimų patvirtino kalbamojo metodo efektyvumą gydant pacientes, kurioms diagnozuota choriokarcinoma. Šiandien labiausiai ištirti du tiesioginės enzimų terapijos variantai:

- Antikūnų tiesioginė enzimų terapija. Prieš specifines vėžines ląsteles naudojami antikūnai, sujungti su enzimais. Šis antikūnų ir enzimų kompleksas gali selektyviai prisijungti prie vėžinių ląstelių. Taip naviko ląstelėms sukuriama ilgalaikė citotoksinė aplinka, tačiau išvengiama didesnio citotoksinio poveikio normaliems audiniams. Viename iš atliktų klinikinių tyrimų pastebėta, kad bakterinis fermentas karboksipeptidazė G2 lėmė ženklų chemoterapijai atsparios choriokarcinomos gydymo efektyvumą [4].
- Genų tiesioginė enzimų terapija. Tai metodas, kurio metu selektyvūs genai konvertuoja citotoksinį provaistą į vaistą tiesiogiai naviko vietoje. Genai selektyviai ekspresuojami tik vėžinėse ląstelėse per

navikui specifinius promoterius. Taip išvengiama sisteminio toksinio vaisto poveikio. Vienu iš atliktų klinikinių tyrimų nustatyta, kad choriokarcinomos augimas smarkiai sumažėjo naudojant beta gliukoronidazę, kuri vertė HMR 1826 į doksorubiciną tiesiogiai naviko ląstelėse [4].

### ***Pacienčių stebėjimas po gydymo***

Dėl žCGH kiekio kraujo serume pokyčių trofoblastinės ligos metu šis hormonas laikytinas biožymeniu, tinkamu trofoblastinei ligai ir atsakui į jos gydymą diagnozuoti. Pritaikius standartinį trofoblastinės ligos gydymą, žCGH turėtų ženkliai sumažėti, todėl visoms pacientėms atliekami profilaktiniai kiekybiniai šio hormono serume tyrimai vieną kartą per mėnesį dar bent vienus metus, siekiant anksti diagnozuoti galimai besivystančią trofoblastinę neoplaziją [7, 9]. Minėtu laikotarpiu turėtų būti vartojamos kontraceptinės priemonės, kad būtų galima tiksliai nustatyti galimą ligos recidyvą ir išvengti galimai chemoterapijos pažeistų kiaušialąsčių vystymosi. Vaizdiniai diagnostikos metodai naudojami, jei randamas padidėjęs žCGH kiekis, t. y. siekiama atskirti galimai naują neštumą nuo ligos recidyvo. Ligos remisija patvirtinama, kai trys žCGH kiekio rodikliai (atlikti vieną kartą per savaitę) kraujyje siekia normos ribas. Minėtina, kad daugumai pacienčių, praeityje sirgusių trofoblastine neoplazija ir gydytų chemoterapija, nenustatoma neigiamo poveikio reprodukcinei funkcijai. Pritaikius gydymą chemoterapija, pacientės reikia įspėti apie ankstyvosios menopauzės tikimybę ir padidėjusią antrojo naviko (pvz., ūminės mieloidinės leukemijos) atsiradimo riziką (kaip neigiamą chemoterapijos poveikį) [7]. Vėlesnis neštumas turėtų būti įvertintas ankstyvuojū UG tyrimu. UG tyrimu vertinamas ir galimas ligos pasikartojimas.

Remiantis 2018 m. FIGO gairėmis, neoplazija gali būti diagnozuojama pagal bent vieną iš šių kriterijų: 1) pagal 4 iš eilės atliktus tyrimus (1, 7, 14 ir 21 dienomis (per 3 savaites ar ilgiau) žCGH kiekis nekinta); 2) pagal 3 iš eilės atliktus tyrimus (1, 7 ir 14 dienomis (per pastarąsias 2 savaites ar ilgiau) žCGH kiekis didėja); 3) choriokarcinoma patvirtinama histologiškai [2].

### **Diskusija**

Tikimasi, kad šiuo metu atliekami moksliniai tyrimai padės atrasti dar efektyvesnių trofoblastinės ligos diagnostikos ir gydymo metodų. Kaip perspektyvūs tyrimai minėtai patologijai diagnozuoti vertinami FDG PET ir PET/KT. Ligai gydyti perspektyvia laikytina tiesioginė enzimų terapija. Naujausių mokslinių tyrimų duomenimis, ši terapija efektyvumu prilygsta tradiciniams gydymo būdams, o galimų medikamentinių komplikacijų ir toksinio poveikio moters organizmui tikimybė yra mažesnė.

Minėti diagnostikos ir gydymo metodai gali padėti pagerinti ligos išėtis, išvengti ligos ar gydymo komplikacijų, geriau valdyti pasikartojančias ir sunkias ligos formas bei teikti kokybiškesnę pacientės priežiūrą.

### **Išvados**

Dėl polinkio į invaziją ir metastazavimą trofoblastinė liga turi būti tinkamai diagnozuojama ir laiku gydoma. Anksti atliekant rutininius tyrimus, ši patologija dažniausiai nustatoma dar pirmąjį neštumo trečdali. Ligos diagnostika pagrįsta klinikiniais simptomais, kiekybiniais žmogaus chorioninio gonadotropinio hormono kiekiais kraujo serume ir ultragarsinio tyrimo metu pastebimais pokyčiais. Įtariant ligos išplitimą ar komplikacijas, gali reikėti atlikti ir kitus vaizdinius tyrimus – kompiuterinę tomografiją, magnetinį branduolių rezonansą, krūtinės rentgenogramą ar angiografiją.

Laiku nustačius patologiją, svarbu parinkti tinkamą jos gydymą, atsižvelgiant į naviko išplitimą, ligos formą, pacientės amžių ir reprodukcines nuostatas. Tradiciniai, daugeliu atveju taikomi gydymo būdai – chirurginis gydymas ir chemoterapija, tačiau pastaraisiais metais vis daugiau nagrinėjami ir rezistentišku bei metastatinių ligos formų gydymo metodai (pvz., tiesioginė enzimų terapija).

Reikšmingos dalies moterų, kurioms diagnozuota gestacinė trofoblastinė liga, gydymas yra sėkmingas. Atsižvelgiant į pacientės amžių, dažnai išlieka galimybė išsaugoti reprodukcinę funkciją.

Taigi svarbiausi sėkmingo gydymo veiksniai – ankstyva ligos diagnostika ir pacientės ligos atveju specifinis, mažiausiai komplikacijų sukiantis gydymas.

## Literatūra

1. Bruce S, Sorosky J. Gestational Trophoblastic Disease. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
2. FIGO 2018 metų gairės. Available at: <<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.12615>>.
3. Braga A, Mora P, de Melo AC, Nogueira-Rodrigues A, Amim-Junior J, Rezende-Filho J, Seckl MJ. Challenges in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia worldwide. *World J Clin Oncol* 2019; 10(2): 28–37. DOI: 10.5306/wjco.v10.i2.28.
4. 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; 17(3): 2576–2582.
5. Sharami SRY, Saffarieh E. A review on management of gestational trophoblastic neoplasia. *J Family Med Prim Care* 2020; 9(3): 1287–1295.
6. Soper JT. Gestational Trophoblastic Disease: Current Evaluation and Management. *Obstet Gynecol* 2021; 137(2): 355–370. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004240.
7. Dhanda S, Ramani S, Thakur M. Gestational trophoblastic disease: a multimodality imaging approach with impact on diagnosis and management. *Radiol Res Pract* 2014; 2014: 842751. DOI: 10.1155/2014/842751.
8. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Gestational Trophoblastic Disease Treatment (PDQ®). Patient Version, 2018.
9. Tidy J, Seckl M, Hancock BW, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Gestational Trophoblastic Disease. *BJOG* 2021; 128: e1–e27.9.
10. Gillespie AM, Kumar S, Hancock BW. Treatment of persistent trophoblastic disease later than 6 months after diagnosis of molar pregnancy. *Br J Cancer* 2000; 82(8): 1393–1395.
11. Ning F, Hou H, Morse AN, Lash GE. Understanding and management of gestational trophoblastic disease. Version 1. *F1000Res* 2019; 8: F1000 Faculty Rev-428.