

Bölüm 16

GESTASYONEL TROFOBLASTİK HASTALIK

Şule Gül AYDIN¹

GİRİŞ

Gestasyonel trofoblastik hastalık, (GTH) trofoblastik dokunun anormal çoğalması ile ortaya çıkan premaling hastalık durumunu ifade etmektedir. Gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN) ise trofoblastik dokunun invazyonu ve metastaz durumunda ortaya çıkan maling hastalık için kullanılmaktadır. Jinekolojik onkolojide, kür oranlarının en yüksek olduğu hastalık grubunu oluşturmaktadır.

GTH'nın %80'i hidatiform mol tarafından oluşturulur (1). Komplet mol ve parsiyel mol olarak ikiye ayrılır. GTH'nın %20'si ise GTN'ye dönüşmekte olup, bu grup içerisinde invaziv mol, koryokarsinom, plasental site trofoblastik tümör (PSSST) ve epiteloid trofoblastik tümör (ETT) yer almaktadır.

Hidatiform Mol

İnsidans olarak Güney Asya, Latin Amerika ve Orta Doğuda daha sık görülmektedir. Türkiyede ise, 1000 gebeliğin 0.3-16'sında görüldüğü raporlanmıştır (2).

Hidatiform mol, anormal gametogenez ve fertilizasyon sonucu oluşmaktadır. 15 yaş altı ve 40 yaş üstü gebeliklerde molar gebelik görülme sıklığı artmıştır. Düşük proteinli diyet ve A vitamininden eksik beslenme riski arttırmaktadır. Bagshawe ve ark. geçirilmiş molar gebelik öyküsüne sahip hastalarda ikinci mol gebelik olasılığını 76'da 1 olarak bulmuşlardır (3). Geçirilmiş molar gebelik, %20 oranında maling tranformasyon ile sonuçlanmaktadır (4). Geçirilmiş spontan düşük öyküsü, normal popülasyona göre 2-3 kat, mol gebelik geçirme riskini arttırmaktadır (3). ABO kan grubu ise, risk faktöleri arasında yer almamaktadır.

Ailesel tekrarlayan mol gebeliklerde, NRLP7 ve KHDC3L gen mutasyonları tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar, maternal kaynaklı germline mutasyon olup, oosit kalitesini bozarak, embriyonik implantasyonda defekte neden olmaktadır (5).

Hidatiform mol, Komplet Mol (KM) ve Parsiyel Mol (PM) olarak ikiye ayrılır. Tablo1'de sitolojik, klinik ve patolojik özelliklerine göre gruplandırılmıştır.

¹ Uzm. Dr. Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı Adana Şehir Hastanesi Jinekolojik Onkoloji
sulegulaydin@gmail.com

Tablo 1: Komplet ve Parsiyel Mol Özellikleri

Parsiyel Mol	Komplet Mol	
Karyotip	69,XXX veya XXY	46,XX veya XY
Fetüs	Var	Yok
Amnion, fetal eritrosit	Var	Yok
Villöz Ödem	Fokal	Yaygın
Trofoblastik proliferasyon	Fokal	Yaygın
Tanı	Missed Abort	Mol gebelik
Uterus boyut	Normal, küçük	Büyük
Teka-Lutein kisti	Nadir	%25-%30
Postmolar GTN	%2,5-%7,5	%6,8-%20

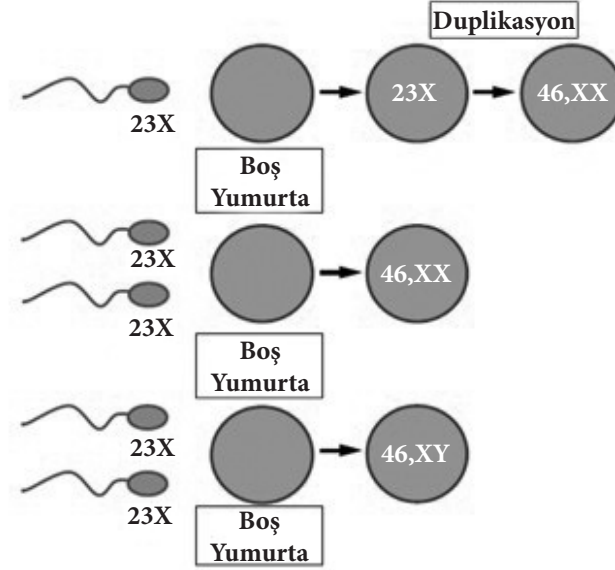
Komplet Mol

Boş ovumun haploid yapıdaki sperm ile fertilizasyonu ve duplikasyonu sonucu oluşur. Komplet mollerin %90 kadarı 46, XX yapısında iken, %10'u 46, XY yapısında görülür. Paternal kökenlidir (Figür1).

Villus yapılarında diffüz genişleme ve ödem mevcut olup, vasküler yapı izlenmez. Fetal doku yada embriyo oluşmaz.

Gebelik haftasına göre uterus daha büyük olarak muayene edilir. Human korionik gonadotropin (hCG) düzeyi gebelik haftasına göre oldukça yüksektir. İlk trimesterde gebeliğin indüklediği hipertansiyon görülme sıklığı artmıştır. Hipertiroidi ve hiperemesis gravidarum daha fazla eşlik eder.

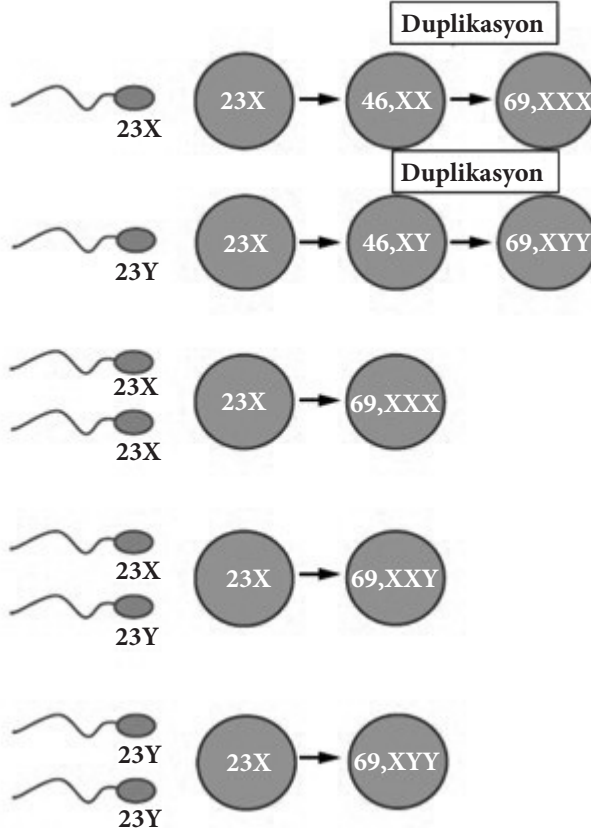
En sık prezentasyon şekli, ilk trimesterde görülen vajinal kanama şikayeti olup, ultrasonda endometrial kavite içerisinde “ kar fırtınası görünümü ” ve overlerde görülen 6 cm üzerindeki teka lutein kistinin tespit edilmesidir (6). Klinik seyir olarak %15 hastada postmolar GTN gelişirken, %4 hastada metastaz riski bulunmaktadır (6).



Figür 1. Komplet mol karyotip oluşum şeması

Parsiyel Mol

Parsiyel mol, hem maternal hem de paternal genomun birleşmesi ile oluşur. İki haploid yapıdaki paternal kromozom ile bir maternal kromozomun birleşmesi ile triploid yapıda karyotip meydana gelir. En yaygın karyotip 69, XXX olup daha nadir olarak 69, XXY karyotipi de görülmektedir (Figür2).



Figür 2. Parsiyel Mol karyotip oluşum şeması

Parsiyel molde, plasental villuslarda fokal ödem ve fokal trofoblastik proliferasyon vardır. Fetus ve ekleri mevcut olup, spontan abortus ile çok karışmaktadır. Hidropik villusların içinde trofoblastik inklüzyonlar mevcuttur. Fetal eritrositler villusların içindeki damarlarda görülür. Fetüsler genelde yaşamaz, nadiren terme kadar ulaşan vakalar bildirilmiştir.

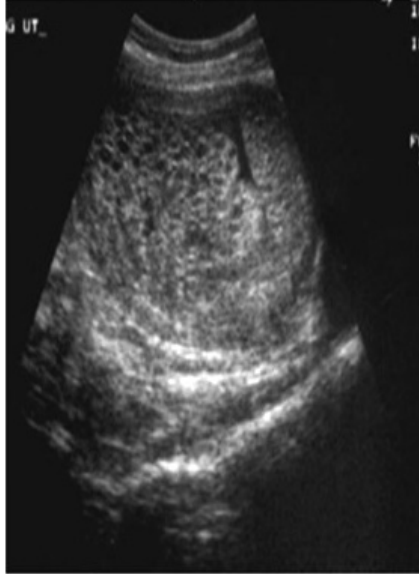
İmmünohistokimyasal olarak p57 pozitifliği PM'de pozitif bulunur. P57 geni maternal gende ekspresye edilmektedir. Paternal gende saklı olarak bulunur. KM ve PM ayırımında kullanılmaktadır.

Klinik seyir olarak %2.5-%7.5 hasta grubunda postmolar GTN gelişmektedir.

Tanı

KM ve PM olgularında tanı, ultrason muayenesi ve belirgin yüksek olan hCG düzeyleri ile konur. PM olguları sıklıkla missed abortus tanısı alır. Serum hCG düzeylerinin 100.000 IU/L 'nin üzerinde olması, büyümüş uterus ve fetal kalp

atımlarının olmaması, beraberinde vajinal kanama varlığı mol gebeliği akla getirmelidir. KM'ün ultrason görüntüsü ise, uterin kavite içerisinde plasental dokunun yerini alan ekojenik veziküler dokunun görülmesidir (figür 3,4).



Figür 3. Komplet mol plasental doku ,transabdominal ultrason görüntüsü



Figür 4. Parsiyel mol, fetus ve plasental doku transabdominal ultrason görüntüsü

Tedavi

Molar gebelik tanısı, kesin olarak uterin küretaj materyalinin histolojik değerlendirilmesi ile konmaktadır. Şüpheli inkomplet abortusların patoloji raporu mol gebelikle uyumlu gelebilir. Hem tanı hem tedavi amacıyla, mol gebelik düşünülen olgularda dilatasyon ve evakuasyon (D&E) önerilmektedir.

D&E ,fertilite isteği olan hasta grubunda ultrason eşliğinde yapılmalıdır. İşlem öncesinde kantitatif serum beta hCG düzeyleri, kan sayımı, pıhtılaşma fonksiyon testleri, karaciğer, tiroid ve böbrek fonksiyon testleri bakılmalı, kan grubu tayini yapılmalıdır. Tahliye öncesi akciğer filmi görülmelidir.

Uterus boyutu, 14-16 hafta cesametine ulaşan hasta grubunda komplikasyon görülme riski %25 artmıştır. Gestasyonel yaşın artması ile kan kaybı miktarı da artabilmektedir. Bunun için servikal dilatasyon sonrası intravenöz oksitosin başlanır. Gereklik halinde metilergonavin ve misoprostol kullanılabilir.

Histerektomi, doğurganlığını tamamlamış hasta grubu için D&E'ye alternatif olarak önerilebilir. Bu işlem postmolar GTN riskini ortadan kaldırmaz ama azaltır. GTN riski %3-%5'e iner. Bu sebeple postoperatif dönemde beta hCG takibine devam edilmelidir

Postmolar Takip

Molar gebeliğin tahliyesinden sonra GTN 'yi erken teşhis etmek için hastalara seri beta hCG takibi yapılmalıdır. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) önerisi ile serum hCG değerleri 1-2 haftalık aralıklar ile takip edilmeli, kantitatif beta hCG değeri, 5mIU/ml altında tespit edildiğinde üç ardışık ölçüm daha yapılmalıdır. Bu sonuçlar da normal gelirse, takip 3 aylık aralıklar ile 6 aya tamamlanıp sonlandırılabilir.

İzlem sırasında, olası bir erken gebelik durumunun önlenmesi için kontrasepsiyon mutlaka önerilmelidir. Tercih edilecek kontrasepsiyon yöntemi, oral kontraseptifler olup, luteinize edici hormonu (LH) baskıladığı için önerilmektedir. LH, hCG'nin alfa ünitesi ile aynı yapıda olduğu için çapraz reaksiyon vererek yalancı pozitifliğe neden olabilmektedir.

Ardışık molar gebelik öyküsü olan hastalarda, genetik test ile NLRP7 ve KH-DC3L mutasyonları araştırılmalıdır. Bu hasta grubunun yarısından çoğunda mutasyon saptanmaktadır. Yardımcı üreme teknikleri ile sağlıklı gebelik şansı artırılmaktadır (7).

Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi

GTN, molar gebeliğin tahliyesi sonrası hCG değerinin yükselmesi ve plato çizmesi ile ortaya çıkar. Yine histolojik olarak koryokarsinom, PSTT ve ETT tanısının konulması ve metastaz varlığı GTN tanısı koydurur. International Federation of Gynecologist and Obstetrics (FIGO) tarafından oluşturulan tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2).

Tablo2: GTN Tanı Kriterleri FIGO

Plato yapmış hCG değeri (%10±) en az 3 hafta boyunca 1. 7. 14. 21. günlerde hCG yükselmesinin 2 hafta boyunca %10 veya daha fazla yükselmesi 1. 7. 14. günlerde Mol evakuasyonu sonrası 6 aydan fazla hCG persistansının devam etmesi
Koryokarsinom, invaziv mol, PSTT, ETT tanısının histolojik olarak kanıtlanması
Primeri belli olmayan metastatik hastalık varlığı, yüksek hCG değeri ile

GTN tanısı alan hastalara, tam bir fizik muayene ve pelvik muayene yapılmamıştır. Uzak organ tutulumunu tespit etmek amacıyla, akciğer, beyin ve abdominal görüntüleme yapılmalıdır. Yine bazal hematolojik testler, renal, hepatik ve kantitatif hCG değerleri bakılmalıdır.

GTN'lerin %45'inde metastatik hastalık vardır. Akciğer, en sık tutulan organdır. Tutulum soliter ve yaygın şeklinde olabilmektedir. Vajen tutulumu olan hastalarda ise doku biyopsisi kanama nedeniyle önerilmemektedir (8). Vajinal metastaz en sık vajen anterior duvarında, üretra altında tespit edilir. En sık vaginal kanama şeklinde bulgu verir.

GTN hastalarının tedavisinde, ikinci bir D&C tartışmalıdır. Pezeshki ve ark. GTN tanısı ile ikinci kez D&C yapılan 368 hastanın (%68) remisyona girdiğini belirtti. İkinci D&C sonucu negatif gelen 219 hastanın 39'unda (%18) kemoterapi ihtiyacı doğdu (9 .)

Histolojik olarak GTN sınıflaması

İnvaziv mol tanısı, myometriyuma invaze olmuş trofoblastların küretaj materialinde tespit edilmesi ile konur. %15 olguda akciğere metastaz vardır. Kanama, perforasyon ve enfeksiyon riski bulunmaktadır. Tedavide fertilitate arzusu yok ise, histerektomi ve kemoterapi uygulanması önerilmektedir.

Koryokarsinom ise, koryonik villuslar olmadan trofoblastlarda, atipinin görüldüğü epitelyal malignitedir. Tümör nodülünde nekroz ve hemoraji sık görülür. Agresif seyirli olup, erken dönemde uzak organ metastazları görülebilir. Kemoterapi tedaviye eklenmelidir (6).

PSTT ise nadir görülür, intermediet trofoblastlardan kaynaklanır. Villus yapısının olmaması ile karakterizedir. Klinik olarak düşük hCG değerleri gözlenir. Hücreler human plasental laktojen ile pozitif boyama verir. Yine MEL-CAM ve sitokeratin pozitifdir. Uterin alt segment ve servikal kanala yayılım nedeniyle serviks skuamöz hücreli kanseri ile karıştırılabilir. Kemoterapiye sensitif değildir. Tedavide histerektomi yapılmalıdır.

Takip ve Tedavi

GTN takip ve tedavisini belirlemek için günümüzde iki sistem kullanılmaktadır. Bunlardan ilki FİGO tarafından 2000 yılında düzenlenen evreleme sistemi-dir (Tablo 3). Diğeri ise, World Health Organization (WHO) prognostik indeks skorudur (Tablo 4). WHO skoru 6 yada altında olan hastalar, düşük riskli kabul edilirken, 6'nın üzeri yüksek riskli hasta olarak kabul edildi (6).

Risk skorunu belirlemede kullanılan hCG değeri, GTN'nin tespit edildiği andaki değeri kapsamaktadır. Yeni FİGO sistemine göre hastalar, anatomik evre ve risk skoru birlikte hesaplanarak tedavi edilmektedir.

Tablo 3: FİGO Anatomik Evreleme

EVRE	
I	Hastalık uterusu sınırlı
II	Hastalık uterus dışında, genital yapılarda sınırlı
III	Akciğer tutulumu
IV	Diğer bölgelerde metastaz

Düşük Riskli GTN Tedavi

Risk skoru 0-6 arasında olan hastalar bu grupta olup, tek ajanlı kemoterapi tercih edilir. Kemoterapi ile remisyon oranları oldukça yüksektir (10). Fertilite arzusu olan hastalar için histerektomi yapılmadan kemoterapi ile tam kür sağlanabilmektedir. En sık metotreksat ve aktinomisin D içeren tek ajan kemoterapi kullanılmaktadır. NCCN, öncelikli olarak metotreksat tedavi rejimini önerirken, bu tedavinin kontrendike olduğu durumlarda aktinomisin D'yi önermektedir. Yine haftalık metotreksat uygulaması yerine, multiday 5 günlük tedavi rejimi önerilmektedir. Takipte hCG değerleri normale gelen hastaya 2 veya 3 kür konsolidasyon kemoterapisi önerilmektedir (11).

Fertilite arzusu olmayan hasta grubunda tedaviye, histerektomi eklenmesi, remisyonu hızlandıracağı gibi, kemoterapi maruziyetini de azaltacaktır (12).

Takipte hCG değerleri düşmeyen, plato çizen hasta grubu tekrar muayene edilip, görüntüleme yöntemleri kullanılarak metastaz durumu tespit edilmelidir. Yeniden WHO risk skoru belirlenmeli, tedavi yeniden düzenlenmelidir. Histerektomi, refrakter olgularda tedaviye eklenmelidir (12). Tam kür oranları düşük riskli hasta grubunda %100'dür.

Tablo 4. WHO Risk Skorlama Sistemi

Skor	0	1	3	4
Yaş	<40	≥40		
Önceki gebelik	Mol	Abortus	Term	
Tedaviye kadar geçen süre (ay)	<4	4-<7	7-<13	≥13
Tümör boyutu (cm)	---	3-<5	≥5	--
Metastaz bölgesi	Akciğer	Dalak,Böbrek	GİS	KC,Beyin
Metastaz sayısı	---	1-4	5-8	>8
Tedavi öncesi hcg değeri	< 10 ³	10 ³ -< 10 ⁴	10 ⁴ -< 10 ⁵	≥10 ⁵
Başarısız kemoterapi	--	--	Tek ajan	≥2

Yüksek Riskli GTN Tedavisi

Risk skoru 7 üzerinde olan hastalar, multi ajan kemoterapi ile tedavi edilmelidir. Tam kür oranları %86'a düşmektedir (6). Düşük risk skorlu hastaların aksine, histerektominin bu hasta grubunda prognoza bir katkısı yoktur (12).

Multi ajan kemoterapi olarak EMA-CO (Etoposid, metotreksat, daktinomisin, siklofosamid, vinkristin) önerilmektedir. Etoposid yan etki olarak lösemiye neden olabilmektedir.

Yüksek riskli hastalarda, uzak organ metastazlarında sık görülmektedir. Beyin, karaciğer, böbrek tutulumu durumlarında kanama riski nedeniyle tedaviye cerrahi ve radyoterapi eklenebilir (8). Kranial tutulum, acil müdahale gerektirir. İntra kranial kanama ve basınç artışına neden olabilir. Tedavide EMA-CO protokülüne ilave metotreksat dozunun arttırılması (1 gr/m²) ve intratekal olarak uygulanması önerilmektedir (13). Multi ajan kemoterapiye direnç geliştiği durumlarda, EMA-EP (sisplatin) içeren rejimler %85 oranında remisyon sağlayabilmektedir.

Güncel çalışmalar sonucu immünoterapiler gündeme gelmiştir. GTN'de PDL-1(programmed death ligand 1) aşırı ekspresyonu tespit edilmiş olup, PDL-1 inhibitörleri ile çalışmalar devam etmektedir. Pembrolizumab, nivolumab ve avelumab kullanılan ajanlardır. Pembrolizumabın kullanıldığı bir çalışmada multi ajan tedavisine direnç geliştiren 4 hastanın 3'ünde remisyon sağlanmıştır(14).

Sonuç

GTH, başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Hastalığın teşhis ve tedavisinin doğru yapılması, GTN gelişen olguların erken dönemde tespit edilmesi ve prognostik risk skoruna göre daha az toksik ajanların kullanılması önemlidir. Yine bu hasta grubunun, deneyimli multi disiplinler merkezlerde takip edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Nadhan R, Vaman JV, C N, et al.: Insights into dovetailing GTD and Cancers. Crit Rev Oncol Hematol. 2017; 114: 77–90.
2. Ozalp S, Telli E, Oge T, et al. Multicenter Analysis of Gestational Trophoblastic Neoplasia in Turkey. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15:3625-28
3. Bagshawe KD. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. Cancer 1976; 38:1373-1385
4. Ning F, Hou H, Morse AN, et al. Understanding and management of gestational trophoblastic disease. F1000Research 2019, 8(F1000 Faculty Rev):428 doi: 10.12688/f1000research.14953.1
5. Fisher RA, Khatoon R, Paradinas FJ, et al. Repetitive complete hydatidiform mole can be biparental in origin and either male or female. Hum Reprod 2000;15:594–8. doi: 10.1093/human-rep/15.3.594)
6. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. FIGO cancer report 2018. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. Int J Gynecol Obstet 2018;143:79–85. Doi: 10.1002/ijgo.12615
7. Andreassen 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;19:773–81. doi: 10.1093/molehr/gat056
8. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, Bradley K, Campos SM, Chon HS, et al. Gestational trophoblastic neoplasia, version 2. 2019. J Natl Compr Canc Netw 2019;17:1374–91. doi: 10.6004/jnccn.2019.0053
9. Pezeshki M, Hancock BW, Silcocks P, et al. The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease. Gynecol Oncol 2004;95:423–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.08.045
10. Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, et al. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. The Cochrane database of Systematic Reviews 2016, Issue 6. Art. No.:CD007102. doi: 10.1002/14651858. CD007102.pub4.
11. Tuncer ZS, Berstein MR, Goldstein DP, Lu KH, Berkowitz RS. Outcome of pregnancies occurring within 1 year of hydatidiform mole. Obstet Gynecol 1999;94:588–90. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00395-6.
12. Hammond CB, Weed JC, Jr, Currie JL. The role of operation in the current therapy of gestational trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol 1980;136:844–58. doi: 10.1016/0002-9378(80)91041-8.
13. Savage P, Kelpanides I, Tuthill M, Seckl M. Brain metastases in gestational trophoblast neoplasia: an update on incidence, management and outcome. Gynecol Oncol 2015;137:73–6. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.01.530.
14. Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, Short D, Joneborg U, Carlson JW, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. Lancet 2017;390:2343–45. doi:10.1016/S0140-6736(17)32894-5.