

BÖLÜM 51

GESTASYONEL TROFOBlastİK HASTALIK TANI VE TEDAVİSİ

Merve BAKTIROĞLU¹

GİRİŞ

Gestasyonel trofoblastik hastalık, plasentanın trofoblastik hücrelerinden köken alan iyi huylu ve kötü huylu hastalıkların tamamına denilir. Gestasyonel trofoblastik hastalıkların benign kısmını temsil eden hidatiform mol, her ne kadar iyi huylu olarak nitelendirilsede hem abondan kanamalara yol açabilmesi hem de aşırı beta hcg yüksekliğine sekonder birçok klinik bulguya sebep olması nedeniyle maternal ölümlere neden olabiliyordu. Ultrason cihazlarının daha yaygın kullanılmaya başlaması ve beta hcg ölçümleri ile birlikte gestasyonel trofoblastik hastalıkların erken tanı ve tedavilerinde çok fazla gelişmeler olmuştur. Gestasyonel trofoblastik neoplazi ise bu hastalık grubunun lokal invazyon, metastaz yapma özelliği bulunan malign formunu temsil eder. Bu malign hastalıklar kemoterapi tedavilerinin keşfinden önce oldukça ölümcül seyre sahipti. Kemoterapi ilaçlarının yaygın kullanıma başlaması ve erken tanıdaki gelişmelerle birlikte bu malign hastalık grubunda %90'dan fazla kür oranları elde edilmiştir.

Gestasyonel Trofoblastik Hastalık Çeşitleri

Dünyanın çeşitli yerlerinde coğrafi konum, etnik farklılık, beslenme, sosyoekonomik statüye göre görülme oranları değişiklik göstermekle birlikte, gestasyonel trofoblastik hastalıkların (GTH) pre-malign formu olan hidatiform mol, çeşitli derecelerde trofoblastik proliferasyonun ve plasentanin villöz ödemin eşlik ettiği anormal bir gebelik durumudur. Bu anormal plasental durumun diffüz ya da fokal olmasına göre komplet mol ve parsiyel mol adını alır. GTH'ların malign formunu ise koryokarsinom, invaziv mol ve intermediate trofoblastik hücrelerden köken alan plasental site tümörler (PSST) ve epitelioid tümörler (ETT) oluşturmaktadır.

Hidatiform Mol

Hidatiform mol, anormal fertilizasyon sonucu oluşur. Görülme sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte molar gebelik ortalama olarak gebeliklerde 1-3/1000 oranında gözlenmektedir. Molar gebeliklerde yaşı 15 yaş altı olması ya da 40 yaş üstü olması görülme riskini arttırmaktadır. (1) Etiyolojide birçok çevresel etmen mol gelişimine

¹ Uzm. Dr. Merve BAKTIROĞLU, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü
mervebak_1987@hotmail.com



se de ana tedavi histerektomi ve lenfojen yayılım paternleri nedeniyle lenfadenektomidir. Ancak sistemik yayılımın olduğu vakalarda metastazların rezeksiyonları ile platinum ve etoposid içeren yüksek doz kemoterapi rejimi uygulanmaktadır. Uterusa sınırlı hastalıkta kür oranları %100'lere ulaşırken, metastatik ve kötü prognostik durumlar varlığında kür oranları %50-%60'lara düşmektedir. (38, 39)

Tedaviye dirençli bazı GTN vakalarında; yüksek doz kemoterapi ve yanında periferik kök hücre tedavileri uygulanmaktadır; bazı kötü prognostik metastatik PSTT-ETT hastalarında bu tedavilere olumlu cevaplar alınıp tam remisyon oranları gözlenmiştir. (40) Ayrıca son dönemde GTN'li hastalarda PDL-1 ekspresyonunun çok yoğun olduğunun farkedilmesinin ardından PDL-1'i hedef alan monoklonal bir antikor olan pembrolizumab ile immunoterapi tedavisinin tedaviye dirençli GTN vakalarında umut vadeden sonuçlara yol açması, ileri dönemde özellikle GTN tedavisinde birtakım farklı gelişmelere işaret etmektedir. (41)

KAYNAKLAR

1. Lurain, J. R. (2010). "Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole." *Am J Obstet Gynecol* 203(6): 531-539.
2. Parazzini F, La Vecchia C, Mangili G, Caminiti C, Negri E, Cecchetti G, Fasoli M. Dietary factors and risk of trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Jan;158(1):93-9. doi: 10. 1016/0002-9378(88)90785-5. PMID: 2827487.
3. Wang CM, Dixon PH, Decordova S, Hodges MD, Sebire NJ, Ozalp S, Fallahian M, Sensi A, Ashrafi F, Rispiska V, Zhao J, Xiang Y, Savage PM, Seckl MJ, Fisher RA. Identification of 13 novel NLRP7 mutations in 20 families with recurrent hydatidiform mole; missense mutations cluster in the leucine-rich region. *J Med Genet*. 2009 Aug;46(8):569-75. doi: 10. 1136/jmg. 2008. 064196. Epub 2009 Feb 25. PMID: 19246479.
4. Yamashita K, Wake N, Araki T, Ichinoe K, Makoto K. Human lymphocyte antigen expression in hydatidiform mole: androgenesis following fertilization by a haploid sperm. *Am J Obstet Gynecol*. 1979 Nov 1;135(5):597-600. doi: 10. 1016/s0002-9378(16)32983-0. PMID: 92196.
5. Mosher R, Goldstein DP, Berkowitz R, Bernstein M, Genest DR. Complete hydatidiform mole. Comparison of clinicopathologic features, current and past. *J Reprod Med*. 1998 Jan;43(1):21-7. PMID: 9475145.
6. Hui P, Buza N, Murphy KM, Ronnett BM. Hydatidiform Moles: Genetic Basis and Precision Diagnosis. *Annu Rev Pathol*. 2017 Jan 24;12:449-485. doi: 10. 1146/annurev-pathol-052016-100237. PMID: 28135560.
7. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 2013 Jan;128(1):3-5. doi: 10. 1016/j. ygy. 2012. 07. 116. Epub 2012 Jul 27. PMID: 22846466.
8. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010 Aug 28;376(9742):717-29. doi: 10. 1016/S0140-6736(10)60280-2. Epub 2010 Jul 29. PMID: 20673583
9. Jauniaux E. Partial moles: from postnatal to prenatal diagnosis. *Placenta*. 1999 Jul-Aug;20(5-6):379-88. doi: 10. 1053/plac. 1999. 0390. PMID: 10419802.
10. Montz FJ, Schlaerth JB, Morrow CP. The natural history of theca lutein cysts. *Obstet Gynecol*. 1988 Aug;72(2):247-51. PMID: 2455880.
11. Galton VA, Inggar SH, Jimenez-Fonseca J, Hershtman JM. Alterations in thyroid hormone economy in patients with hydatidiform mole. *J Clin Invest*. 1971 Jun;50(6):1345-54. doi: 10. 1172/JCI106614. PMID: 4102851; PMCID: PMC292066. X. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1995 Nov;86(5):775-9. doi: 10. 1016/0029-7844(95)00268-V. PMID: 7566847.
12. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1995 Nov;86(5):775-9. doi: 10. 1016/0029-7844(95)00268-V. PMID: 7566847.
13. Szulman AE. Clinicopathologic features of partial hydatidiform mole. *J Reprod Med*. 1987 Sep;32(9):640-3. PMID: 3668965.
14. Benson CB, Genest DR, Bernstein MR, Soto-Wright V, Goldstein DP, Berkowitz RS. Sonographic appearance of first trimester complete hydatidiform moles. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000 Aug;16(2):188-91. doi: 10. 1046/j. 1469-0705. 2000. 00201. x. PMID: 11117091.
15. Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med*. 2009 Apr 16;360(16):1639-45. doi: 10. 1056/NEJMcp0900696. PMID: 19369669.
16. J. T. Soper Surgical therapy for gestational trophoblastic disease *J Reprod Med*, 39 (1994), pp. 168-174
17. Wang Q, Fu J, Hu L, Fang F, Xie L, Chen H, He F, Wu T, Lawrie TA. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 11;9(9):CD007289. doi: 10. 1002/14651858. CD007289. pub3. PMID: 28892119; PMCID: PMC6483742.
18. Rodriguez N, Goldstein DP, Berkowitz RS. Treating gestational trophoblastic disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Dec;11(18):3027-39. doi: 10. 1517/14656566. 2010. 512288. Epub 2010 Oct 19. PMID: 20958110.
19. Berkowitz RS, Im SS, Bernstein MR, Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease. Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. *J Reprod*



- Med. 1998 Jan;43(1):81-6. PMID: 9475154.
20. Sun SY, Melamed A, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Moron AF, Maestá I, Braga A, Berkowitz RS. Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol.* 2015 Jul;138(1):46-9. doi: 10. 1016/j. ygyno. 2015. 05. 002. Epub 2015 May 10. PMID: 25969351.
 21. Ngan, H. Y., Seckl, M. J., Berkowitz, R. S., Xiang, Y., Golfier, F., Sekharan, P. K., Lurain, J. R. and Massuger, L. (2018), Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet*, 143: 79-85. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12615>
 22. Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. *Lancet.* 2000 Feb 26;355(9205):712-5. doi: 10. 1016/S0140-6736(00)01324-6. Erratum in: *Lancet* 2000 Aug 12;356(9229):600. PMID: 10703803.
 23. Cole LA, Muller CY. Hyperglycosylated hCG in the management of quiescent and chemorefractory gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol.* 2010 Jan;116(1):3-9. doi: 10. 1016/j. ygyno. 2009. 09. 028. Epub 2009 Oct 12. PMID: 19822356.
 24. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002 Jun;77(3):285-7. doi: 10. 1016/s0020-7292(02)00063-2. PMID: 12065144.
 25. Bagshawe KD. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer.* 1976 Sep;38(3):1373-85. doi: 10. 1002/1097-0142(197609)38:3<1373::aid-cncr2820380342>3. 0. co;2-e. PMID: 182354.
 26. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecol Oncol.* 2017 Jan;144(1):208-214. doi: 10. 1016/j. ygyno. 2016. 10. 024. Epub 2016 Oct 24. PMID: 27789086.
 27. Pezeshki M, Hancock BW, Silcocks P, Everard JE, Coleman J, Gillespie AM, Tidy J, Coleman RE. The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol.* 2004 Dec;95(3):423-9. doi: 10. 1016/j. ygyno. 2004. 08. 045. PMID: 15581942.
 28. Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol.* 2017 Jan;144(1):200-207. doi: 10. 1016/j. ygyno. 2016. 08. 330. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27743739.
 29. Goldstein DP, Berkowitz RS, Horowitz NS. Optimal management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(11):1293-304. doi: 10. 1586/14737140. 2015. 1088786. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26517533.
 30. Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I, Sebire NJ, Adjogatse D, Seckl MJ, Savage PM. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospi-
tal, 2000-2009. *Br J Cancer.* 2012 Nov 20;107(11):1810-4. doi: 10. 1038/bjc. 2012. 462. Epub 2012 Oct 11. PMID: 23059744; PMCID: PMC3504950.
 31. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Jan;204(1):11-8. doi: 10. 1016/j. ajog. 2010. 06. 072. Epub 2010 Aug 24. PMID: 20739008.
 32. Alifrangis C, Agarwal R, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, Savage PM, Seckl MJ. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 10;31(2):280-6. doi: 10. 1200/JCO. 2012. 43. 1817. Epub 2012 Dec 10. PMID: 23233709.
 33. Fleming EL, Garrett L, Growdon WB, Callahan M, Nevadunsky N, Ghosh S, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing role of thoracotomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med.* 2008 Jul;53(7):493-8. PMID: 18720924.
 34. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012 Feb;26(1):111-31. doi: 10. 1016/j. hoc. 2011. 10. 007. Epub 2011 Nov 21. PMID: 22244665.
 35. Yingna S, Yang X, Xiuyu Y, Hongzhao S. Clinical characteristics and treatment of gestational trophoblastic tumor with vaginal metastasis. *Gynecol Oncol.* 2002 Mar;84(3):416-9. doi: 10. 1006/gyno. 2001. 6540. PMID: 11855880.
 36. Savage P, Kelpandides I, Tuthill M, Short D, Seckl MJ. Brain metastases in gestational trophoblast neoplasia: an update on incidence, management and outcome. *Gynecol Oncol.* 2015 Apr;137(1):73-6. doi: 10. 1016/j. ygyno. 2015. 01. 530. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25598530
 37. Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1998 Nov;22(11):1393-403. doi: 10. 1097/00000478-199811000-00010. PMID: 9808132.
 38. Zhao J, Lv WG, Feng FZ, Wan XR, Liu JH, Yi XF, Qu PP, Xue FX, Wu YM, Zhao X, Ren T, Yang JJ, Xie X, Xiang Y. Placental site trophoblastic tumor: A review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment. *Gynecol Oncol.* 2016 Jul;142(1):102-108. doi: 10. 1016/j. ygyno. 2016. 05. 006. Epub 2016 May 21. PMID: 27168005.
 39. Sobecki-Rausch J, Winder A, Maniar KP, Hoekstra AV, Berry E, Novak K, Lurain JR. Surgery and Platinum/Etoposide-Based Chemotherapy for the Treatment of Epithelioid Trophoblastic Tumor. *Int J Gynecol Cancer.* 2018 Jul;28(6):1117-1122. doi: 10. 1097/IGC. 0000000000001278. PMID: 29757875.
 40. Frijstein MM, Lok CAR, Short D, Singh K, Fisher RA, Hancock BW, Tidy JA, Sarwar N, Kanfer E, Winter MC, Savage PM, Seckl MJ. The results of treatment with high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support for gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Cancer.* 2019 Mar;109:162-171. doi: 10. 1016/j. ejca. 2018. 12. 033. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30731277.



41. Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, Short D, Joneborg U, Carlson JW, Akarca A, Marafioti T, Quezada SA, Sarwar N, Seckl MJ. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet*. 2017 Nov 25;390(10110):2343-2345. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32894-5. PMID: 29185430.