

Bölüm 40

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar

Dr. Anıl TURHAN ÇAKIR

Dr. Müge HARMA

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar (GTH) komplet mol hidatiform (KMH) ve parsiyel mol hidatiform (PMH) gibi premalign hastalıklar ile invaziv mol, koryokarsinom, plasental site trofoblastik tümör (PSTT) ve epiteloïd trofoblastik tümör (ETT) gibi malign hastalıkları kapsayan gebelik ile ilişkili bir dizi hastalık grubudur.

Mol Hidatiform

Molar gebelikler villöz trofoblastlardan kaynaklanır ve paternal genlerin aşırı ekspresyonunun bir sonucu olarak trofoblast hiperplazili anormal koryonik villuslar ile karakterizedir.

Epidemiyoloji

KMH insidansı 1000 gebelikte 1-3 iken PMH 1000 gebelikte 1'dir (1). Mol hidatiform (MH) insidansı dünya genelinde bölgesel farklılıklar göstermektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde görülme oranı düşükken Latin Amerika, Asya ve Orta Doğu ülkelerinde yüksek oranlar bildirilmiştir.

Risk faktörleri

Reproduktif dönemin başı ve sonu MH için risk faktörüdür. 35 yaşından sonra risk artarken 45 yaşından sonra risk 5-10 kat artmaktadır. 13-19 yaş arasında da risk iki katına çıkmaktadır. MH için ≤ 15 ve ≥ 45 yaş en riskli dönemdir (2).

Geçirilmiş molar gebelik MH riskini 10 kat artırır. İki molar gebelikten sonra tekrarlama oranı ise %10-25'dir (3).

Beslenme alışkanlıkları MH gelişimini etkileyebilir. Hayvansal yağ ve beta karoten eksikliği KMH gelişim riskini arttırırken, PMH için böyle bir ilişki saptanmamıştır (4). KMH'de yüksek serum B12 vitamini düzeylerine rastlanırken düşük ortalama serum folat seviyeleri bulunmuştur. Mol hidatiform hastalarında serum çinko seviyeleri daha yüksek iken serum bakır seviyeleri daha az saptanmıştır (5,6).

KMH'de oksidatif hasarın defektif plasentasyon ile ilişkili olduğu savunulmaktadır. KMH'de normal gebeliklere göre plazma nitrik oksit, plazma peroksit ve protein oksidasyon seviyelerinde artış saptanmıştır. Artan oksidatif stres seviyeleri ile endojen DNA hasarında artış izlenmiştir (7-10).

Sınıflama

Mol hidatiform kromozomal patern, makroskopi ve mikroskopik histopatoloji, klinik ve prognozlarına göre komplet ve parsiyel mol hidatiform olmak üzere ikiye ayrılır.

Komplet Mol Hidatiform

KMH çoğunlukla diploiddir ve paternal orijinli 46XX yapısına sahiptir. Mayoz sırasında maternal kromozomunu kaybeden ovum ile haploid tek bir spermin fertilizasyonu ve o spermin genomunun duplikasyonu sonucu oluşur. Az bir oranda ise ovumun dispermik fertilizasyonu sonucu oluşabilir ve 46XX veya 46XY şeklinde olabilir. p57 sadece maternal alelde eksprese edildiği için KMH'de p57 negatiftir.

birincil tedaviye yanıt vermeyecek ya da nüks edecektir. Fakat yine de bu hastaların %75-80'nin sonuçları mükemmeldir (43). Risk faktörleri arasında akciğer ve vajina dışındaki alanlara multipl metastaz varlığı ve yetersiz birincil kemoterapi sayılabilir (44).EMA-CO tedavisi ile nüks eden veya direnç gelişen yüksek riskli hastalarda EMA-EP veya paklitaksel ve sisplatin ile haftalık değişen Paklitaksel ve etopozid (TE-TP) rejimi kullanılabilir (11).

Nüks olan hastalarda, fluorine-18 fluorodeoksiglukoz-PET (FDG-PET) taraması aktif hastalık alanını tespit ederek cerrahi rezeksiyonu ve kür elde etmeyi kolaylaştırabilir (45).

Yüksek ve Ultra Yüksek Riskli Gestasyonel Trofoblastik Neoplazide Diğer Tedavi Yöntemleri

GTN'de primer tedavi yöntemi KT olsa da bazı durumlarda KT'ye ek olarak radyoterapi (RT), cerrahi ve diğer tedavi yöntemleri uygulanabilir.

Cerrahi

Cerrahi GTN tedavisinde önemli bir rol oynayabilir. Yüksek riskli hastaların yaklaşık yarısında tedavi seyri sırasında bazı cerrahi prosedürlere ihtiyaç olacaktır (44). Histerektomi kontrol edilemeyen uterin kanamada tercih edilebileceği gibi kemoterapiye direnç durumunda tümör yükünü azaltmak için de kullanılabilir. Karaciğer, dalak, böbrek ve bağırsak gibi hayati organların ciddi kanamalarında veya bu organlardaki dirençli tümörü eksize etmek için laparotomi gerekebilir. Kemorezistans pulmoner hastalığın rezeksiyonu küratif olabilir (46). İntrakranial basınç artışı veya kanama durumlarında kraniyotomi ihtiyacı olabilir (11).

Radyoterapi

RT GTN tedavisinde sınırlı bir role sahiptir. Beyin metastazı tedavisinde etkili olabilir. Bu etkisi de intratekal metotreksat ile karşılaştırıldığında tartışmalıdır.

Diğer Tedavi Yöntemleri

Uterin kanamalarda cerrahiye alternatif olarak uterin arter embolizasyonu uygulanabilir. Seçili vakalarda karaciğer kanaması veya KT'ye dirençli tümör varlığında selektif hepatic arter embolizasyonu

yapılabilir (47). Pembrolizumab gibi immünoterapiler bazı kadınlarda hayat kurtarıcı olabilir (48).

Kaynaklar

1. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010;376:717-729
2. Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M, Newlands E. Risk of partial and complete relation hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *BJOG*. 2002;109:99-102.
3. Tuncer ZS, Bernstein MR, Wang J, et al. Repetitive hydatidiform mole with different male partners. *Gynecol Oncol* 1999; 75:224
4. Berkowitz RS, Bernstein MR, Harlow BL, et al. Case-control study of risk-factors for partial molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:788-794
5. Harma M, Harma M, Kocyigit A, Yurtseven S, Demir N. Serum levels of folate, vitamin B12 and homocysteine in complete hydatidiform mole. *J Reprod Med*. 2004 Apr;49(4):285-8.
6. Harma M, Harma M, Kocyigit A, Keles H. Serum levels of zinc and copper in hydatidiform mole. *Arch Gynecol Obstet*. 2005 Apr;271(4):304-6.
7. Harma M, Harma M. Defective placentation and resultant oxidative stress play a similar role in complete hydatidiform mole to that in preeclampsia and early pregnancy loss. *Med Hypotheses*. 2006;66(1):100-2.
8. Harma M, Harma M, Kocyigit A, Demir N. Role of plasma nitric oxide in complete hydatidiform mole. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2004;25(3):333-5.
9. Harma M, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss Med Wkly*. 2003 Nov 1;133(41-42):563-6.
10. Harma M, Harma M, Kocyigit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *Mutat Res*. 2005 May 2;583(1):49-54.
11. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Gollfieri F, Sekharan PK, Lurain JR, Massuger L. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Oct;143 Suppl 2:79-85
12. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86:775
13. Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 360:1639.
14. 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* 2006; 27:56

15. 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;203:531–539
16. Berkowitz RS, Goldstein. Gestational trophoblastic disease. In: Berek JS, Hacker NF. *Gynaecology Oncology.* 5th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2014
17. Hertig AT, Mansell H. Tumors of the female sex organs. Part 1. Hydatidiform mole and choriocarcinoma. In: *Atlas of Tumor Pathology (1st series), Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 1956. Fascicle 33.*
18. Ngan S, Seckl MJ. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. *Curr Opin Oncol* 2007; 19:486.
19. Smith HO. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46:54
20. Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational trophoblastic diseases. In: *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 3rd ed, Hoskins WJ, Perez CA, Young RD (Eds), Williams and Wilkins, Philadelphia 2000. p.112
21. Shih IM, Kurman RJ. Ki-67 labeling index in the different diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor and choriocarcinoma: a double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and Mel-CAM antibodies. *Hum Pathol* 1998; 29:27
22. Berry E, Hagopian GS, Lurain JR. Vaginal metastases in gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2008;53: 487-92
23. Lurain JR. Gestational trophoblastic tumors, *Semin Surg Oncol* 1990;6:347-53.
24. Jones WB, Wagner-Reiss KM, Lewis JL Jr. Intracerebral choriocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 38:234.
25. Bakri YN, Subhi J, Amer M, et al. Liver metastases of gestational trophoblastic tumor. *Gynecol Oncol* 1993; 48:110.
26. FIGO Oncology Committee, FIGO committee report, FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000, *International Journal of Gynecology & Obstetrics, International Journal of Gynecology & Obstetrics* 77 2002;285-287
27. Kani KK, Lee JH, Dighe M, Moshiri M, Kolokythas O, Dubinsky T. Gestational trophoblastic disease: multimodality imaging assessment with special emphasis on spectrum of abnormalities and value of imaging in staging and management of disease. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2012;41(1):1-10.
28. Allen SD, Lim AK, Seckl MJ, Blunt DM, Mitchell AW. Radiology of gestational trophoblastic neoplasia. *Clin Radiol.* 2006;61(4):301-13.
29. Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015 Jan;37(1):42-51
30. El-Helw LM, Coleman RE, Everard JE, Tidy JA, Horsman JM, Elkhenini HF, Hancock BW. Impact of the revised FIGO/WHO system on the management of patients with gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2009 Jun;113(3):306-11.
31. Bagshawe KD. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Send to Cancer.* 1976 Sep;38(3):1373-85
32. Sasaki S, Sasaki Y. Japanese trial for classification of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2008;53:583–8.
33. Parker VL, Pacey AA, Palmer JE, Tidy JA, Winter MC, Hancock BW. Classification systems in Gestational trophoblastic neoplasia - Sentiment or evidenced based?, *Cancer Treat Rev.* 2017 May;56:47-57.
34. Agarwal R, Harding V, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, et al. Uterine artery pulsatility index: a predictor of methotrexate resistance in gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer.* 2012;106(6):1089-94.
35. 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.* 2013;120(8):1012-5
36. Bolze PA, Riedl C, Massardier J, Lotz JP, You B, Schott AM, Hajri T, Golfier F., Mortality rate of gestational trophoblastic neoplasia with a FIGO score of ≥ 13 , *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Mar;214(3):390.
37. Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, Lurain JR., Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease, *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 Oct;131 Suppl 2:S123-6.
38. Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(6):CD007102.
39. Wong LC, Choo YC, Ma HK. Wong LC, Choo YC, Ma HK. Primary oral etoposide therapy in gestational trophoblastic disease. An update. *Cancer.* 1986 Jul 1;58(1):14-7.
40. Newlands ES, Bagshawe KD, Begent RH, Rustin GJ, Holden L. Results with the EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high risk gestational trophoblastic tumours, 1979 to 1989. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991 Jun;98(6):550-7
41. Alifrangis C, Agarwal R, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, Savage PM, Seckl MJ. EMA/CO for high risk gestational trophoblastic ne-

- oplasia: 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.
42. Newlands ES, Holden L, Seckl MJ, McNeish I, Strickland S, Rustin GJ. Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med.* 2002;47:465–471.
 43. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi39-50. doi: 10.1093/annonc/mdt345.
 44. 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.
 45. Dhillon T, Palmieri C, Sebire NJ et al. Value of whole body 18FDG-PET to identify the active site of gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2006; 51:879–887.,
 46. Soper JT. Role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003 Dec;17(6):943-57.
 47. Lok CA, Reekers JA, Westermann AM, Van der Velden J. Embolization for hemorrhage of liver metastases from choriocarcinoma *Gynecol Oncol.* 2005 Sep;98(3):506-9.
 48. Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet.* 2017;390:2343–2345.