

BÖLÜM 33

GESTASYONEL TROFOBlastİK NEOPLAZİ

Savaş GÖKÇEK¹

GİRİŞ

Gestasyonel trofoblastik hastalığı (GTH) MÖ 400 civarında “rahim damlası” şeklinde tanımlayan ilk kişi Hipokrattır. Marchand ise, bu hastalığın gebelikle ilişkisini 1895 yılında keşfetmiştir. Normal trofoblastik doku, uterusun damar sistemini oluşturan endometriuma invaze olur ve fetüs ile anne arasında plasenta adı verilen yakın bir bağlantıya yol açar. İnvazyon, malign dokunun özelliğidir ancak, trofoblastın bu malign davranışı, sistem tarafından kontrol edilir. Gestasyonel trofoblastik hastalıkta ise bu düzenleyici mekanizmalar işlevsiz hale gelir ve bu da oldukça invaziv, vasküler ve metastatik tümörlere neden olur. GTH, mol hidatiform (komplet ve parsiyel), koryokarsinom, invaziv mol, epiteloid trofoblastik tümör (ETT) ve plasental bölge trofoblastik tümörü (PSTT) içeren benign ve malign durumları içerir. Son dördü gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN) olarak bilinir; hepsi metastaz yapabilir ve tedavi edilmezse ölümcül olabilir (1). Trofoblast hücreleri, döllenmiş yumurtadan ilk farklılaşan hücrelerdir. Embriyoya besin sağlarlar ve sonunda plasentanın fetal tarafını oluştururlar. Plasental trofoblastlar; sitotrofoblastlar, sinsityotrofoblastlar ve ara trofoblastlardan oluşur. Plasental trofoblastlar, molar gebeliklerin ve gestasyonel trofoblastik neoplazilerin kökenidir.

Sitotrofoblastlar ve sinsityotrofoblastlar mol hidatiformları oluştururken, koryokarsinom ve PSTT’ler ile birlikte ETT’ler ara trofoblastlardan kaynaklanır (1).

Mol hidatiformun davranışını histopatoloji ile tahmin etmek zordur. Klinik seyir, molar gebelik boşaltıldıktan sonra hastanın hCG eğrisi ile tanımlanır. Benign mol hidatiform olan hastaların %80’inde, serum hCG seviyeleri molar gebeliğin boşaltılmasından sonraki 8-12 hafta içinde normale düşer. Malign mol hidatiform bulunan hastaların diğer %20’sinde serum hCG seviyeleri ya yükselir ya da plato çizer (9, 20).

¹ Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD.
gokceksavas35@gmail.com

nu, hepatic metastazlardan kaynaklanan kanamayı kontrol etmek için başarıyla kullanılmıştır (7).

- Pelvik ultrasonografide kalıcı doku varlığında tekrar D&C, remisyona ulaşmak için gereken kemoterapi sikluslarının sayısını azaltabilir (18).
- Kanamayı kontrol altına almak ve dekompresyon sağlamak için kraniyotomi gerekebilir (11,12).
- Soliter metastazın (örneğin, torakotomi) veya miyometriyum içindeki hastalığın rezeksiyonu remisyona sağlanmasına yardımcı olabilir (13,14,15).

Hasta Takibi

Gestasyonel trofoblastik neoplazili (GTN) hastalarda, 4 normal değer elde edilene kadar haftada bir kez ölçülen serum hCG seviyeleri takip edilmelidir. Daha sonra 1 yıl boyunca ayda bir hCG seviyeleri alınmalıdır. Evre IV hastalığı olan hastalar, ardışık 3-4 haftalık normal seviyelerden sonra 2 yıl boyunca aylık serum hCG seviyesi takibi ile gözlenir. Hastalar güvenilir bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Takip süresince, GTN'li hastalar, oral kontraseptifler veya depo progesteron gibi güvenilir bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Serum hCG seviyeleri, hastalığın durumunun izlenmesinde kritik öneme sahiptir ve normal bir intrauterin gebelik, bu kritik izleme aracına müdahale eder.

Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH) öyküsü olan hastalarda, sonraki gebelikten 6 hafta sonra serum hCG düzeylerinin ölçülmesi, gizli GTN'yi dışlamak için kuvvetle düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010 Aug 28;376(9742):717-29. [PubMed] [Reference list]
2. Grimes DA. Epidemiology of gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Oct 01;150(3):309-18
3. McDonald TW, Ruffolo EH. Modern management of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol Surv*. 1983 Feb;38(2):67-83. [PubMed] [Reference list]
4. Kohorn EI. Negotiating a staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia. A progress report. *J Reprod Med*. 2002 Jun. 47(6):445-50.
5. Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, et al. 5-day methotrexate for women with metastatic gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 1994 Jul. 54(1):76-9.
6. Yingna S, Yang X, Xiuyu Y, et al. Clinical characteristics and treatment of gestational trophoblastic tumor with vaginal metastasis. *Gynecol Oncol*. 2002 Mar. 84(3):416-9.
7. Grumbine FC, Rosenshein NB, Brereton HD, et al. Management of liver metastasis from gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1980 Aug 15. 137(8):959-61.
8. Soper JT, Mutch DG, Chin N, et al. Renal metastases of gestational trophoblastic disease: a report of eight cases. *Obstet Gynecol*. 1988 Nov. 72(5):796-8.
9. Smith HO, Kohorn E, Cole LA. Choriocarcinoma and gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2005 Dec. 32(4):661-84.

10. Kohorn EI. Negotiating a staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia. A progress report. *J Reprod Med.* 2002 Jun. 47(6):445-50.
11. Lehman E, Gershenson DM, Burke TW, et al. Salvage surgery for chemorefractory gestational trophoblastic disease. *J Clin Oncol.* 1994 Dec. 12(12):2737-42.
12. Soper JT, Spillman M, Sampson JH, et al. High-risk gestational trophoblastic neoplasia with brain metastases: individualized multidisciplinary therapy in the management of four patients. *Gynecol Oncol.* 2007 Mar. 104(3):691-4.
13. Rojas-Espaillet L, Houck KL, Hernandez E, et al. Fertility-sparing surgery for persistent gestational trophoblastic neoplasia in the myometrium: a case report. *J Reprod Med.* 2007 May. 52(5):431-4.
14. Jones WB, Romain K, Erlandson RA, et al. Thoracotomy in the management of gestational choriocarcinoma. A clinicopathologic study. *Cancer.* 1993 Oct 1. 72(7):2175-81.
15. Carlson N, Winter WE 3rd, Krivak TC, et al. Successful management of metastatic placental site trophoblastic tumor with multiple pulmonary resections. *Gynecol Oncol.* 2002 Oct. 87(1):146-9.
16. Hammond CB, Weed JC Jr, Currie JL. The role of operation in the current therapy of gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1980 Apr 1. 136(7):844-58.
17. Suzuka K, Matsui H, Iitsuka Y, et al. Adjuvant hysterectomy in low-risk gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol.* 2001 Mar. 97(3):431-4.
18. Van Trommel NE, Massuger LF, Verheijen RH, et al. The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey. *Gynecol Oncol.* 2005 Oct. 99(1):6-13.
19. Berkowitz BJ, Jones JG, Merkatz IR, et al. Ovarian conservation in placental site trophoblastic tumor. *Gynecol Oncol.* 1990 May. 37(2):239-43.
20. Soper JT. Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol.* 2006 Jul. 108(1):176-87.
21. Agarwal R, Teoh S, Short D, et al. Chemotherapy and human chorionic gonadotropin concentrations 6 months after uterine evacuation of molar pregnancy: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2012 Jan 14. 379(9811):130-5.
22. Yuen BH, Cannon W. Molar pregnancy in British Columbia: estimated incidence and postevacuation regression patterns of the beta subunit of human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 Feb 1. 139(3):316-9.
23. Goto S, Yamada A, Ishizuka T, et al. Development of postmolar trophoblastic disease after partial molar pregnancy. *Gynecol Oncol.* 1993 Feb. 48(2):165-70.
24. Hancock BW, Tidy JA. Current management of molar pregnancy. *J Reprod Med.* 2002 May. 47(5):347-54.
25. Watson EJ, Hernandez E, Miyazawa K. Partial hydatidiform moles: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1987 Sep. 42(9):540-4.
26. Cheung AN, Khoo US, Lai CY, et al. Metastatic trophoblastic disease after an initial diagnosis of partial hydatidiform mole: genotyping and chromosome in situ hybridization analysis. *Cancer.* 2004 Apr 1. 100(7):1411-7.
27. Menczer J, Girtler O, Zajdel L, et al. Metastatic trophoblastic disease following partial hydatidiform mole: case report and literature review. *Gynecol Oncol.* 1999 Aug. 74(2):304-7.
28. Lurain JR, Sand PK, Brewer JI. Choriocarcinoma associated with ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1986 Aug. 68(2):286-7.
29. 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.
30. Tsuji Y, Tsubamoto H, Hori M, et al. Case of PSTT treated with chemotherapy followed by open uterine tumor resection to preserve fertility. *Gynecol Oncol.* 2002 Dec. 87(3):303-7.
31. Nigam S, Singhal N, Kumar Gupta S, et al. Placental site trophoblastic tumor in a postmenopausal female--a case report. *Gynecol Oncol.* 2004 May. 93(2):550-3.
32. Hassadia A, Gillespie A, Tidy J, et al. Placental site trophoblastic tumour: clinical features and

- management. *Gynecol Oncol.* 2005 Dec. 99(3):603-7.
33. Zhao J, Xiang Y, Wan XR, et al. Clinical and pathologic characteristics and prognosis of placental site trophoblastic tumor. *J Reprod Med.* 2006 Dec. 51(12):939-44.
 34. Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, et al. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med.* 2002 Jun. 47(6):460-4.
 35. Grimes DA. Epidemiology of gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Oct 1. 150(3):309-18.
 36. Palmer JR. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 1994 Mar. 39(3):155-62.
 37. Chakrabarti BK, Mondal NR, Chatterjee T. Gestational trophoblastic tumor at a tertiary level cancer center: a retrospective study. *J Reprod Med.* 2006 Nov. 51(11):875-8.
 38. Smith HO, Qualls CR, Prairie BA, et al. Trends in gestational choriocarcinoma: a 27-year perspective. *Obstet Gynecol.* 2003 Nov. 102(5 Pt 1):978-87.
 39. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Sep 1.
 40. Soper JT, Evans AC, Conaway MR, et al. Evaluation of prognostic factors and staging in gestational trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol.* 1994 Dec. 84(6):969-73.
 41. Macdonald MC, Hancock BW, Winter MC, Coleman RE, Tidy JA. Management and outcomes of patients with stage I and III low-risk gestational trophoblastic neoplasia treated in Sheffield, UK, from 1997-2006. *J Reprod Med.* 2016. 61:341-346.
 42. Agarwal R, Alifrangis C, Everard J, Savage PM, Short D, Tidy J, et al. Management and survival of patients with FIGO high-risk gestational trophoblastic neoplasia: the U.K. experience, 1995-2010. *J Reprod Med.* 2014 Jan-Feb. 59 (1-2):7-12.
 43. Cagayan MS. High-risk metastatic gestational trophoblastic neoplasia. Primary management with EMA-CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine) chemotherapy. *J Reprod Med.* 2012 May-Jun. 57 (5-6):231-6.
 44. Kong Y, Yang J, Jiang F, Zhao J, Ren T, Li J, et al. Clinical characteristics and prognosis of ultra high-risk gestational trophoblastic neoplasia patients: A retrospective cohort study. *Gynecol Oncol.* 2017 Jul. 146 (1):81-86.
 45. Mutch DG, Soper JT, Babcock CJ, et al. Recurrent gestational trophoblastic disease. Experience of the Southeastern Regional Trophoblastic Disease Center. *Cancer.* 1990 Sep 1. 66(5):978-82.
 46. Braga A, Torres B, Burlá M, Maestá I, Sun SY, Lin L, et al. Is chemotherapy necessary for patients with molar pregnancy and human chorionic gonadotropin serum levels raised but falling at 6 months after uterine evacuation?. *Gynecol Oncol.* 2016 Dec. 143 (3):558-564.
 47. Fulop V, Mok SC, Berkowitz RS. Molecular biology of gestational trophoblastic neoplasia: a review. *J Reprod Med.* 2004 Jun. 49(6):415-22.
 48. Fong PY, Xue WC, Ngan HY, et al. Mcl-1 expression in gestational trophoblastic disease correlates with clinical outcome: a differential expression study. *Cancer.* 2005 Jan 15. 103(2):268-76.
 49. Kim SJ, Park SE, Lee C, et al. Altered imprinting, promoter usage, and expression of insulin-like growth factor-II gene in gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol.* 2003 Mar. 88(3):411-8.
 50. Ngan HY, Chan FL, Au VW, et al. Clinical outcome of micrometastasis in the lung in stage IA persistent gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol.* 1998 Aug. 70(2):192-4.
 51. Gamer EI, Garrett A, Goldstein DP, et al. Significance of chest computed tomography findings in the evaluation and treatment of persistent gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med.* 2004 Jun. 49(6):411-4.
 52. Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol.* 2017 Jan. 144 (1):200-207.
 53. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002 Jun. 77(3):285-7.
 54. Boggs W. New Guideline for Gestational Trophoblastic Disease. September 30, 2013.