

Bölüm 6

GESTASYONEL TROFOBlastİK Hastalıklar

Fırat EKMEZ¹

GİRİŞ

Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH), plasentada anormal trofoblast proliferasyonu ile karakterizedir. Bu kategori iyi huylu, neoplastik olmayan plasental site nodül, exaggerated plasenta bölgesi ve hidatiform mol lezyonlarından oluşur. Gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN) ise Koryokarsinom, plasental site trofoblastik tümör (PSTT), epiteloïd trofoblastik tümör (ETT) ve invaziv mol hastalıklarını içerir. (1)

Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH), histolojik olarak, premalign parsiyel mol hidatiform (PMH) ve komplet mol hidatiformun (KMH) yanı sıra malign invaziv mol hidatiform, koriokarsinom, plasental site trofoblastik tümör (PSTT) ve epiteloïd trofoblastik tümörü (ETT) içerir.(2)

İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Molar gebelik, Hindistan, Endonezya ve Türkiye'deki her 1000 gebeliğin 12'sinde Japonya ve Çin'deki her 1000 gebelikten 1-2'sinde Avrupadaki her 1000 gebeliğin 0.5 ila birinde görülür. Her ne kadar epidemiyolojik çalışmalar komplet mol hidatiform insidansında geniş bir varyasyon bildirmiş olsa da, bu oran dünyanın birçok yerinde 1000 gebelik başına 1'dir. Gelişmiş ülkelerde, komplet mol hidatiform insidansı 1000 gebelikte yaklaşık 1-3'tür ve parsiyel mol hidatiform insidansı 1000 gebelikte yaklaşık 3'tür. (3)

Mol hidatiform; anormal bir döllemeden, molar olmayan bir gebelikten (spontan veya indükte abort, ektopik gebelik, term ya da preterm doğum) sonra ortaya çıkabilir. Molar gebelikler villus kökenli trofoblastlardan kaynaklanır. Babaya ait genlerin aşırı ekspresyonunun bir sonucu oluşan trofoblast hiperplazisi ve anormal koryonik villus varlığı ile karakterizedir. (4, 5)

Gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN) gelişme ihtimali, komplet mol hidatiformda parsiyel hidatiform molderden daha yüksektir. GTN; parsiyel mol

¹ Op. Dr., Özel Muayenehane, firetekmaz@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8076-1632

kontraseptif kullanılarak LH süpresyonu yapılır ve böylece eşzamanlı LH-hCG ölçümüyle hipofizer yükseklik dışlanabilir. (45,46,47,48)

Kalıcı KHM / PHM, KK, PSTT ve ETT, herhangi bir hamilelikten yıllar sonra bile ortaya çıkabileceğinden, bu koşullar altında tanı zordur. Vajinal kanama ve dismenore yanında, bulantı veya hemoptizi gibi spesifik olmayan semptomlar sadece tümör farklı organlara yayıldıktan sonra teşhis edilebilir. PSTT ve ETT yavaşladıkça, daha düşük β -hCG seviyeleri ürettikçe ve daha yüksek lenfatik yayılma insidansına sahip olduklarından CC'den ayırt edilebilir. (49)

TEDAVİ

Molar gebelik tedavisinde; fertilitésinin korunmasını isteyen hastalarda öncelikli tedavi vakum boşaltma ve küretajdır. Vakum boşaltma ve küretaj genel anestezi altında yapılır ve serviks 12-14 mmlik vakum kanülünü uterin kaviteye iletecek şekilde genişletilir. İntravenöz oksitosin infüzyonuna uterin kontraksiyonları arttırmak için müdahaleyle beraber başlanır ve kanama durumuna göre postoperatif dönemde de devam edilir. Uterusun gebelik boyutu 16 haftadan büyük olduğunda transfüzyon için kan hazır bulundurulmalıdır. Rh (-) hastalara gerekli immünizasyon sağlanır. Uterin perforasyonu engellemek için 12 haftadan büyük uterusu olan hastalarda işlem ultrason eşliğinde yapılır. Vakum boşaltmadan sonra hassas keskin küretaj uygulanır. (50)

Histerektomi, gebelik istemeyen ileri yaş hastalarda vakum küretaja bir alternatiftir. Histerektomi, molar gebeliği tahliye etmenin yanı sıra kalıcı sterilizasyon sağlar ve hastalığın lokal miyometrial invazyon riskini ortadan kaldırarak daha sonraki kemoterapi ihtiyacını azaltır. (51)

Molar gebelik tahliyesi sırasında veya hemen sonrasında metotreksat veya aktinomisin D kemoterapisinin profilaktik olarak uygulanması, molar gebelik sonrası GTN insidansında %3-8'e kadar bir azalma sağlar. Ancak sadece bu tedavi postmolar GTN riskinin normalden çok daha yüksek olduğu veya yeterli hCG takibinin mümkün olmadığı durumlarla sınırlı tutulmalıdır.(52)

KAYNAKÇA

1. Hancock BW. Treatment of metastatic gestational trophoblastic neoplasia. Lancet Oncol. 2007;8(8):715.
2. Shih IeM. Gestational trophoblastic neoplasia-pathogenesis and potential therapeutic targets. Lancet Oncol. 2007;8(7):642.
3. Güngördük K, Kocahakimoğlu C, Sancı M. Contemporary treatment of gestational trophoblastic disease. Turk Jinekolojik onkoloji dergisi 2016-4, Sayfa 129-138.

4. Kajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature*. 1977 Aug;268(5621):633-4.
5. Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med*. 2009 Apr;360(16):1639-45
6. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 2013 Jan;128(1):3-5. Epub 2012 Jul 27.
7. 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(6):531–539
8. Fisher RA, Hodges MD, Newlands ES. Familial recurrent hydatidiform mole: A review. *J Reprod Med*. 2004;49:595–601.
9. Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M. Risk of partial and complete relation hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age *BJOG*. 2002;109:99–102.
10. Parazzini F, Mangili G, La Vecchia C, et al. Risk factors for gestational trophoblastic disease: a separate analysis of complete and partial hydatidiform moles. *Obstet Gynecol*. 1991;78(6):1039–1045.
11. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol*. 2009;112:654
12. Ngan S, Seckl MJ. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. *Curr Opin Oncol*. 2007 Sep;19(5):486-91.
13. 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.
14. Murdoch S, Djuric U, Mazhar B, et al. Mutations in NALP7 cause recurrent hydatidiform moles and reproductive wastage in humans. *Nat Genet*. 2006;38(3):300–302.
15. Messaed C, Chebaro W, Di Roberto RB, et al. NLRP7 in the spectrum of reproductive wastage: rare non-synonymous variants confer genetic susceptibility to recurrent reproductive wastage. *J Med Genet*. 2011;48(8):540–548.
16. Azuma C, Saji F, Tokugawa Y, Kimura T. Application of gene amplification by polymerase chain reaction to genetic analysis of molar mitochondrial DNA: the detection of anuclear empty ovum as the cause of complete mole. *Gynecol Oncol*. 1991 Jan; 40(1):29-33)
17. Stevens FT, Katzorke N, Tempfer C. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015 Oct; 75(10): 1043–1050. doi: 10.1055/s-0035-1558054
18. Fisher RA, Newlands ES. Gestational trophoblastic disease. Molecular and genetic studies. *J Reprod Med*. 1998 Jan; 43(1):87-97.
19. Pattillo RA, Sasaki S, Katayama KP. Genesis of 46,XY hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;141:104–105.
20. Lawler SD, Fisher RA, Dent J. A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 May; 164(5 Pt 1):1270-7
21. Genest DR, Ruiz RE, Weremowicz S, et al. Do non-triploid partial hydatidiform moles exist? A histologic and flow cytometric reevaluation of nontriploid specimens. *J Reprod Med*. 2002;47:363
22. Fulop V, Mok SC, Gati I, et al. Recent advances in molecular biology of gestational trophoblastic diseases: a review. *J Reprod Med*. 2002;47:369.
23. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010;376(9742):717–729.

24. Arima T, Imamura T, Amada S. Genetic origin of malignant trophoblastic neoplasms. *Cancer Genet Cytogenet.* 1994 Apr; 73(2):95-102.
25. Ozalp SS, Oge T. Gestational trophoblastic diseases in Turkey. *J Reprod Med.* 2013 Jan-Feb; 58(1-2):67-71.
26. FIGO CANCER REPORT 2018 Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease
27. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet.* 2010;376(9742):717-729.
28. Soto-Wright V, Bernstein MR, Goldstein DP, et al. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995;86:775.
29. Mosher R, Goldstein DP, Berkowitz RS, et al. Complete hydatidiform mole: comparison of clinicopathologic features, current and past. *J Reprod Med.* 1998;43:21
30. Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med.* 2009;360(16):1639-1645.
31. Kato H, Wake N. Differential diagnosis between complete and partial mole using TSSC3 antibody: correlation with DNA polymorphic marker analysis. *J Reprod Med.* 2006;51:861
32. Thaker HM, Berlin A, Tykco B, et al. Immunohistochemistry for the imprinted gene product IPL/PHLDA2 for facilitating the differential diagnosis of complete molar pregnancy. *J Reprod Med.* 2004;49:630.
33. Madi JM, Braga AR, Paganella MP, et al. Accuracy of p57KIP2 compared with genotyping for the diagnosis of complete hydatidiform mole: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2016;5:169
34. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecol Oncol.* 2017;144(1):208-214.
35. Cole LA, Khanlian SA, Muller CY, et al. Gestational trophoblastic diseases: 3. Human chorionic gonadotropin-free B subunit, a reliable marker of placental site trophoblastic tumors. *Gynecol Oncol.* 2006;102:160.
36. Hou JL, Wan XR, Xiang Y, et al. Changes of clinical features in hydatidiform mole: analysis of 113 cases. *J Reprod Med.* 2008;53(8):629-633.
37. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1985;66(5):677-681.
38. Fowler D J, Lindsay I, Seckl M J. et al. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27:56-60.
39. Fowler D J, Lindsay I, Seckl M J. et al. Histomorphometric features of hydatidiform moles in early pregnancy: relationship to detectability by ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:76-80.
40. Fine C, Bundy AL, Berkowitz RS, et al. Sonographic diagnosis of partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol.* 1989;73(3 Pt 1):414-418
41. Jauniaux E. Ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease. *Ultrasound Obstet Gynecol,* 1998;11(5): 367-77.
42. Cole LA. Human chorionic gonadotropin and associated molecules. *Expert Rev Mol Diagn.* 2009;9(1):51-73.

43. Cole LA. Human chorionic gonadotropin tests. *Expert Rev Mol Diagn.* 2009;9(7):721–747.
44. Cole LA. hCG, its free subunits and its metabolites. Roles in pregnancy and trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 1998;43(1):3–10. Sebire NJ, Foscett M, Paradinis FJ, et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet.* 2002;359(9324):2165–2166.
45. Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. *Lancet.* 2000;355(9205):712–715.
46. Ozturk M, Berkowitz R, Goldstein D, et al. Differential production of human chorionic gonadotropin and free subunits in gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(1):193–198.
47. Hancock BW. hCG measurement in gestational trophoblastic neoplasia: a critical appraisal. *J Reprod Med.* 2006;51(11):859–860.
48. Palmieri C, Dhillon T, Fisher RA, et al. Management and outcome of healthy women with a persistently elevated beta-hCG. *Gynecol Oncol.* 2007;106(1):35–43.
49. Seckl M J, Gillmore R, Foscett M. et al. Routine terminations of pregnancy—should we screen for gestational trophoblastic neoplasia? *Lancet.* 2004;364:705–707.
50. Soper JT. Surgical therapy for gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 1994;39(3):168–170.
51. Tidy JA, Gillespie AM, Bright N, Radstone CR, Coleman RE, Hancock BW. Gestational trophoblastic disease: a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2000;78(3 Pt 1):309–312.
52. Wang Q, Fu J, Hu L, et al. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9(9):CD007289. Published 2017 Sep 11.