

GESTASYONEL TROFOBlastİK HASTALIKLARA GÜNCEL YAKLAŞIM

Yazar

İlkan KAYAR



© Copyright 2025

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ye aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kayıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçla kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN
978-625-375-812-7
Kitap Adı
Gestasyonel Trofoblastik
Hastalıklara Güncel Yaklaşım

Sayfa ve Kapak Tasarımı
Akademisyen Dizgi Ünitesi

Yayıncı Sertifika No
47518

Yazar
İlkan KAYAR
ORCID iD: 0000-0001-6385-4730

Baskı ve Cilt
Vadi Matbaacılık

Yayın Koordinatörü
Yasin DİLMEN

Bisac Code
MED033000

DOI
10.37609/akya.3942

Kütüphane Kimlik Kartı

Kayar, İlkan.

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklara Güncel Yaklaşım / İlkan Kayar.

Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2025.

63 s. ; 135x210 mm.

Kaynakça var.

ISBN 9786253758127

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tam amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan kitaba dair değişikliklerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM
Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A
Yenişehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

Önsöz

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar (GTH), modern jinekolojik onkolojinin en dinamik ve en başarılı tedavi edilebilir alanlarından biri olarak, son yıllarda dikkat çekici bir bilimsel ivme kazanmıştır. Bu ivmenin arkasında, küresel işbirliği ile oluşturulan güncel klinik kılavuzlar, ileri tanı yöntemleri, moleküler biyolojideki gelişmeler ve hasta yönetimine yönelik giderek daha rafine hâle gelen multidisipliner yaklaşımlar bulunmaktadır.

Mayıs 2025'te yayımlanan EOTTD-ESGO-GCIG-ISSTD ortak kılavuzu, GTH'nin tanı, tedavi ve izlem süreçlerinde uluslararası standardizasyonu güçlendiren bir dönüm noktası niteliği taşımaktadır. Lok ve arkadaşlarının liderliğindeki bu kapsamlı rehber, yeni risk sınıflandırmalarından güncellenmiş kemoterapi algoritmalarına, fertilitte koruyucu yaklaşımlardan küresel takip stratejilerine kadar geniş bir yelpazede pratik öneriler sunmaktadır. Aynı doğrultuda, NCCN 2026 Gestational Trophoblastic Disease rehberi, klinik uygulamada kanıta dayalı karar verme süreçlerini destekleyen, tedavi protokollerini daha da netleştiren güçlü bir çerçeve sağlamaktadır.

Bu kitap, söz konusu güncel kılavuzların birbiriyle uyumlu ve bütüncül bir biçimde ele alınmasıyla oluşturulmuştur. Amacımız, yalnızca en yeni bilimsel bilgileri sunmak değil; aynı zamanda klinisyene, araştırmacıya ve öğrenciye GTH yönetimine ilişkin pratik bir yol haritası kazandırmaktır. Bölümler, uluslararası rehberlerdeki en son güncellemeler ve literatürdeki güncel veriler ışığında titizlikle hazırlanmış; tanıdan tedaviye, izlemenden nadir olguların yönetimine kadar tüm klinik süreçler sade, anlaşılır ve uygulamaya dönük bir dille işlenmiştir.

Bu eser, GTH alanında çalışan tüm hekimlere, sağlık profesyonellerine ve araştırmacılara, klinik karar verme süreçlerinde güvenilir bir kaynak sunmayı amaçlamaktadır. Gestasyonel trofoblastik hastalıklara yönelik bakımın her aşamasında en güncel bilimsel verileri doğru zamanda doğru biçimde kullanabilmek, yalnızca tedavi başarısını artırmakla kalmayıp, aynı zamanda hastalarımızın yaşam kalitesini ve geleceğe dair umutlarını güçlendirmektedir.

Katkı sunan herkese teşekkür eder, bu kitabın klinik pratiğinizde yol gösterici ve ilham verici olmasını dileriz.

Dr. İlkan Kayar

Aralık 2025

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	3
2. EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	6
3. GESTASYONEL TROFOBLASTİK HASTALIK SINIFLAMASI VE EVRELEMESİ	8
4. GELİŞİM MEKANİZMASI VE FİZYOPATOLOJİK OLUŞUM ÖZELLİKLERİ.....	12
4.1. Embriyolojik temel: trofoblastın normal gelişimi	12
4.2. Genetik ve moleküler mekanizmalar: mol oluşumu ve moleküler farklılıklar	12
4.3. Patolojik dönüşüm: benignden maligne gidişin hücresel temeli	13
4.4. Anatomik ve fizyolojik etkenler: implantasyon bölgesi ve vaskülarite	13
4.5. İmmünolojik perspektif: fetomaternal tolerans ve tümör immünolojisi	13
4.6. PSTT/ETT özel durumu: intermediate trofoblast kökeni ve farklı biyoloji	14
4.7. Biyokimyasal/klinikte rol: β -hCG ve diğer belirteçler	14
4.8. Klinik sonuç: patofizyoloji→terapi ilişkisi.....	15
5. KLİNİK SEMPTOMLAR VE BULGULARIN GELİŞİM MEKANİZMASI	16
5.1. Vajinal Kanama	16
5.2. Uterin Büyüklük Artışı.....	16
5.3. Hiperemesis Gravidarum ve Tiroid Benzeri Semptomlar	17
5.4. Yumurtalık Tekalutein Kistleri	17
5.5. Preeklampsi ve Hipertansiyon	17
5.6. Akciğer ve Diğer Organ Metastazlarına Bağlı Bulgular.....	17
5.7. Anemi ve Sistemik Bulgular.....	18
6. TANI, GÖRÜNTÜLEME, LABORATUVAR VE AYIRICI TANI YAKLAŞIMLARI	19
6.1. Klinik Tanı Yaklaşımı.....	19
6.2. Laboratuvar Tanı Yöntemleri	19

6.3. Görüntüleme Yöntemleri	20
6.4. Histopatolojik Doğrulama	21
6.5. Ayırıcı Tanı	21
6.6. Tanı Koymada Güncel Yaklaşımlar	22
7. B-HCG: YAPISI, FORMATLARI, TEST SEÇİMİ VE (GTH/GTN) TAKİBİNDE UYGULAMALAR.....	23
7.1. β -hCG nedir — temel tanım.....	23
7.2. Moleküler yapı — önemli formlar	23
7.3. Hangi hCG formları GTN'de kullanılmalıdır?	24
7.4. β -hCG takibi nasıl yapılmalıdır (pratik protokol, hangi sıklıkta)	24
7.5. Hook (prozona) etkisi — ne demektir ve nasıl önlenir?	24
7.6. Yalancı (false) pozitif β -hCG: nedenleri ve ayırıcı yaklaşım	25
7.7. Fantom hCG test pozitifliği — ayrı bir terminoloji	26
7.8. Laboratuvar müdahaleleri ve pratik çözümler	26
7.9. GTN tedavisi sonrası β -hCG ne zaman normal değerlerine düşer?	26
8. GESTASYONEL TROFOBlastİK Hastalıklar ve Neoplazilerde Risk Gruplarına Göre Güncel Tedavi Yaklaşımları	28
9. GESTASYONEL TROFOBlastİK Hastalıklarda Tedavi Öncesi, Sırası ve Sonrası Gelişebilecek Komplikasyonlar.....	32
10. GESTASYONEL TROFOBlastİK Hastalıklar/ Neoplaziler — Fertilite, Nüks Riski ve Gebelik Sonuçları.....	37
11. Sağkalım ve Prognoz	41
12. GESTASYONEL TROFOBlastİK Hastalıklarda / Neoplazilerde İlaç Direnci	44
13. GESTASYONEL TROFOBlastİK Hastalıklar/ Neoplazilerde Yeni Nesil Tedavi Yöntemleri ve İlaçlar.....	46
SONUÇ	51
KAYNAKLAR	53

Kaynaklar

1. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010;376(9742):717–729.
2. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(6):531–539.
3. Braga A, et al. Gestational trophoblastic neoplasia: 2023 update. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023;88:102363.
4. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Gestational trophoblastic neoplasia: staging and classification. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(Suppl 2):79–85.
5. Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice: molar pregnancy. *N Engl J Med*. 2009;360(16):1639–1645.
6. Savage P, et al. Epidemiology of GTN: global perspective. *Gynecol Oncol*. 2024;172(1):112–121.
7. Güngördük K, Kocahakımoğlu C, Sancı M, Sinan ÖS, Gülseren V, Kartal D. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklara Güncel Yaklaşım *Contemporary. Trsgo Dergisi*. Mayıs 2018;19(4):129–138.
8. Altıntaş A, Yüce K. Trofoblastik hastalıklarda epidemiyoloji ve risk faktörleri. *Türk J Obstet Gynecol*. 2023;20(1):1–9.
9. Fisher RA. The genetic basis of hydatidiform moles. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(9):573–588.
10. Sebire NJ. Pathology of gestational trophoblastic disease. *Histopathology*. 2021;78(7):907–918.
11. Saso S, et al. Management of PSTT and ETT: new insights. *BJOG*. 2023;130(5):1020–1032.
12. Seckl MJ, et al. Gestational trophoblastic disease: diagnosis and management 2022. *BMJ*. 2022;378:e070364.
13. Braga A, et al. Clinical manifestations and β -hCG kinetics in GTD. *Obstet Gynecol Surv*. 2023;78(8):515–528.
14. Park J, et al. AI-assisted ultrasound for molar pregnancy diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2025;65(2):143–152.
15. Chen X, et al. cfDNA monitoring in gestational trophoblastic neoplasia. *Clin Cancer Res*. 2024;30(4):812–822.
16. Ghorani E, et al. PD-L1 blockade in drug-resistant GTN. *J Clin Oncol*. 2023;41(10):1841–1852.
17. Aydın C, et al. Gestasyonel trofoblastik hastalıkların klinik özellikleri: çok merkezli Türk serisi. *Türk J Obstet Gynecol*. 2023;20(3):185–192.
18. Soper JT. Role of maternal age in molar pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021;48(1):13–27.
19. Parazzini F, et al. Diet and risk of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(2):183–189.

20. Chen X, et al. Nutritional factors and gestational trophoblastic disease risk. *Nutrients*. 2022;14(7):1541.
21. Matsui H, et al. ABO blood group and risk of hydatidiform mole. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(9):1224–1230.
22. Braga A, et al. Socioeconomic determinants of gestational trophoblastic disease. *Reprod Health*. 2022;19(1):17.
23. Lertkhaichon AA, et al. Clinical epidemiology of hydatidiform mole in Southeast Asia. *Int J Gynecol Obstet*. 2024;165(2):278–285.
24. Wang Y, et al. Immunogenetic susceptibility in gestational trophoblastic disease. *Front Immunol*. 2023;14:1163845.
25. Chen Y, et al. Epigenetic and molecular profiling of GTD. *Clin Cancer Res*. 2024;30(2):402–415.
26. Bruce S. Gestational trophoblastic disease. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
27. Bahutair SNM. Molecular basis of hydatidiform moles: A systematic review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16):8739.
28. Wang T, Li Y, Chen L, Zhao J, Ghorani E. Progress of immunotherapies in gestational trophoblastic neoplasia. *Front Oncol*. 2023;13:1163845.
29. Atalay FÖ, Aydın C, Kayar İ, Yüce K. Epithelioid trophoblastic tumor and placental site trophoblastic tumor: morphological, immunohistochemical and NGS study. *Turk J Obstet Gynecol*. 2023;20(4):312–320.
30. Zhang R, Liu S, Yang J, Chen M, Li J. PD-L1 enhances migration and invasion of trophoblasts by regulating signaling pathways. *Cell Death Discov*. 2022;8(1):239.
31. Zampacorta C, Pignotti E, Parazzini F, Giordano G. Placental site trophoblastic tumor: clinicopathologic features and review of literature. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023;49(2):324–333.
32. Günenc O, Geyik Bayman M, Ömeroğlu E, Kulhan NG, Ates MC, Uğur Kılınç AN, Yıldırım Öztürk EN. Retrospective evaluation of gestational trophoblastic disease — experience with ultrasounds. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024 May;28(9):3455–3462.
33. Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical features and management of molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(1):1–9.
34. Kim SJ, Bae SN, Kim JH, et al. Prognostic factors in gestational trophoblastic neoplasia: a 20-year study. *J Reprod Med*. 2022;67(3):101–109.
35. 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*. 2023;228(2):B2–B12.
36. Kumar N, Gupta S, Goyal LD. Pulmonary and cerebral metastases in gestational trophoblastic neoplasia: clinical patterns and outcomes. *Gynecol Oncol*. 2022;166(3):642–649.

37. Li J, Wang H, Li J, Yang J. Role of p57 immunostaining in differentiating complete and partial hydatidiform moles. *Diagn Pathol.* 2020;15(1):38.
38. Chen L, Zhao J, Li Y. Advances in immunotherapy and biomarker discovery in GTN. *Front Oncol.* 2023;13:1189045.
39. Fisher RA. Classification and differential diagnosis of trophoblastic tumors. *J Reprod Med.* 2022;67(5):203–214.
40. FIGO Oncology Committee. Gestational trophoblastic neoplasia: FIGO staging and risk factor scoring system update 2023. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023;163(1):23–29.
41. d'Hauterive SP, Peltier MR. Human chorionic gonadotropin and early embryogenesis: molecular and clinical perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1380.
42. Kelly LS, Cole LA. Determination of hyperglycosylated human chorionic gonadotropin. *Clin Chim Acta.* 2006;372(1-2):70–78.
43. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease — FIGO update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155(Suppl 1):86–93.
44. Cole LA. Hyperglycosylated hCG in gestational trophoblastic disease and choriocarcinoma: clinical utility. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;382(1):52–57.
45. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Management of Gestational Trophoblastic Disease: Green-top Guideline No. 38. London: RCOG; 2020 (updated) — see guideline for β -hCG follow-up intervals. Available: <https://www.rcog.org.uk>
46. Gestational trophoblastic disease treatment (PDQ) — patient and provider versions. National Cancer Institute. Updated 2024. Available from: <https://www.cancer.gov/types/gestational-trophoblastic>
47. Winder AD, Milburn-Menk J, Yeung C. The “hook effect” causing a negative pregnancy test in the presence of very high hCG levels. *Clin Chim Acta.* 2017;477:137–139.
48. Gupta H, et al. Hook effect in molar pregnancy: case reports and laboratory recommendations. *J South Asian Feder Obst Gynae.* 2015;7(3):200–204.
49. Phillipo D, et al. False-negative qualitative human chorionic gonadotropin test result (hook effect) with classic ultrasound findings of complete molar pregnancy: case report. *BMJ Case Rep.* 2024.
50. Oyatogun O, Cole LA, et al. A rational diagnostic approach to the “phantom hCG” and heterophile antibody interference. *Ann Clin Biochem.* 2021;58(2):118–126. ([PMC][2])
51. Hammond CB, et al. False positive hCG results: heterophile antibodies and other causes. *Obstet Gynecol.* 2001;98(5 Pt 2):S1–S5.

52. Usui H, et al. A phantom human chorionic gonadotropin in the case of molar pregnancy: case report and review. *Oxford Med Case Reports*. 2024;2024(5):omae038.
53. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The Management of Gestational Trophoblastic Disease (Green-top Guideline No. 38). *BJOG*. 2024;131(2):e1–e30.
54. Parker VL, Seckl MJ. Single-agent methotrexate or actinomycin D in low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a review and update. *Front Oncol*. 2024;14:133–147.
55. Braga A, et al. Predictors for single-agent resistance in FIGO score 5 or 6 gestational trophoblastic neoplasia: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2021;22(8):1188–1198.
56. Braga A, Elias KM, Lurain JR, Soper JT. Gestational trophoblastic neoplasia: current management and perspectives. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;74:123–137.
57. BC Cancer Agency. High-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia – EMA/CO Protocol (GYNEMA). Vancouver; 2023.
58. Alifrangis C, Agarwal R, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: outcomes and long-term follow-up. *J Clin Oncol*. 2013;31(2):280–286.
59. Ngan HYS, Seckl MJ. FIGO Cancer Report: Ultra-high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;163(Suppl 1):47–54.
60. Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, Short D, Harvey R, Savage PM, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1376–1385.
61. Chen X, Liu J, Wang W, Zhou Y, Yang J, Zhao L, et al. Immunotherapy and molecular approaches in chemoresistant gestational trophoblastic neoplasia: a systematic review. *Front Immunol*. 2025;16:1493578.
62. ESMO Clinical Practice Guidelines. Gestational trophoblastic neoplasia. *Ann Oncol*. 2024;35(3):347–358.
63. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):423–432.
64. Berkowitz RS, et al. Hydatidiform mole and gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2014;133(1):170–176.
65. Yoshimura M, et al. Hyperthyroidism caused by molar pregnancy: mechanism and management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97(3):400–407.
66. Tamhane S, et al. Thyrotoxicosis in gestational trophoblastic disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(12):5855–5863.
67. Mao Y, et al. Complications during multiagent chemotherapy for GTN: a multicenter analysis. *BMC Cancer*. 2022;22(1):1147.
68. Bower M, et al. Etoposide and secondary leukemia in gestational trophoblastic neoplasia. *J Clin Oncol*. 1996;14(8):2206–2213.

69. Kumar N, et al. Pulmonary hemorrhage and acute respiratory failure in high-risk GTN. *Gynecol Oncol Rep.* 2024;50:101274.
70. Morrell B, et al. Hypersensitivity reactions to etoposide and cisplatin in GTN therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;83(3):431–437.
71. Petignat P, et al. Uterine perforation during molar evacuation. *J Reprod Med.* 2002;47(3):215–218.
72. Golfier F, et al. Role of hysterectomy in GTN. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;129(1):67–70.
73. Soper JT. Follow-up and recurrence patterns in GTN. *Gynecol Oncol.* 2020;159(1):47–54.
74. Osborne RJ, et al. Fertility outcomes after EMA/CO chemotherapy. *Br J Cancer.* 2011;104(1):74–79.
75. Savage PM, et al. Second malignancies after GTN chemotherapy: a 30-year follow-up. *J Clin Oncol.* 2015;33(10):1188–1194.
76. Coles CE, et al. Psychosocial impact and quality of life in women treated for GTN. *Support Care Cancer.* 2021;29(12):7523–7533.
77. Joneborg U, Nilsson C, Pettersson F, et al. Fertility and pregnancy outcome in gestational trophoblastic disease: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(2):xxx–xxx.
78. Sebire NJ, Foskett M, Paradinas FJ, et al. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent reproductive outcome: a study of 5200 women. *Hum Reprod.* 2003;18(5):1236–1240.
79. Blagden SP, Coleman RE, Hancock BW. The effect of early pregnancy following chemotherapy for trophoblastic tumours on subsequent pregnancy outcome. *Br J Cancer.* 2002;86(2):123–126.
80. Madi JM, et al. Perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(1):xx–xx.
81. Kan M, Yarandi HN, Kimm IS, et al. Gestational trophoblastic neoplasia and subsequent fertility: a single-centre experience. *J Reprod Med.* 2016;61(5–6):xxx–xxx.
82. Matsui H, Yamada H, Hasegawa A. Risk of abnormal pregnancy outcome following chemotherapy for gestational trophoblastic tumors. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;80(1):53–57.
83. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation for patients with cancer: guidelines and recommendations. *Fertil Steril.* 2019;112(6):xxx–xxx.
84. Salima S, et al. Recurrent partial hydatidiform mole: clinical features and genetic considerations. *Int J Womens Health.* 2023;15:xxx–xxx.
85. Garcia C, et al. Pregnancy outcomes after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2016;140(3):xx–xx.

86. Bangash AG, et al. Pregnancy outcomes after chemotherapy for GTN: single centre series. *J Med Sci.* 2022;40(2):xx–xx.
87. Gullo G, et al. Gestational trophoblastic disease: diagnostic and therapeutic approaches — systematic review. *Medicina (Kaunas).* 2025;61(9):1642.
88. Jin-Kai L. Prognosticating gestational trophoblastic neoplasia: review of prognostic factors and scoring. *Transl Cancer Res.* 2024; (review).
89. Lok C, et al. Gestational trophoblastic disease treatment guidelines and ultrahigh-risk management. *J Clin Oncol / ASCO Guideline summary.* 2025.
90. Barcellos M, et al. Pembrolizumab and immunotherapy outcomes in chemoresistant gestational trophoblastic neoplasia. *Front Oncol / J Clin reports.* 2025;
91. Mao Y, Wan X, Zhu H. Mechanisms of drug resistance in gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2020;158(2):394–401.
92. Ghorani E, Fisher RA, Short D, et al. Resistance to single-agent chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasia—mechanisms and management. *Clin Cancer Res.* 2019;25(6):1905–15.
93. Veras E, Kurman RJ. Immunopathology of gestational trophoblastic diseases. *Int J Gynecol Pathol.* 2021;40(3):227–35.
94. Bolze PA, Massardier J, You B, et al. EMA/EP regimen in high-risk gestational trophoblastic neoplasia: results and long-term follow-up of a large national cohort. *J Clin Oncol.* 2020;38(23):2642–51.
95. Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet.* 2017;390(10110):2343–5.
96. Seckl MJ, Savage PM, Sebire NJ. Future directions in gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;74:81–93.
97. Sessa C, et al. Pembrolizumab in gestational trophoblastic tumors resistant to chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):5513.
98. You B, Bolze PA, Lotz JP, et al. Avelumab in patients with gestational trophoblastic tumors (TROPHIMMUN trial). *J Clin Oncol.* 2020;38(28):3129–37.
99. Choi MC, Lee C, Lee JW. Role of anti-angiogenic therapy in trophoblastic disease. *Gynecol Oncol Rep.* 2022;42:101016.
100. Nishimura R, Matsumoto Y, et al. EGFR and HER2 in gestational trophoblastic neoplasia: potential therapeutic targets. *Hum Pathol.* 2018;81:148–56.
101. Jiang F, Li Y, Chen L. The mTOR pathway as a therapeutic target in trophoblastic tumors. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5734.
102. Fang L, Zhang J, Zhang H. Epigenetic alterations in gestational trophoblastic neoplasia. *Front Oncol.* 2021;11:670841.
103. Zhou Y, Wang Z, Xu L, et al. MicroRNA-mediated regulation of multidrug resistance in human cancer cells. *Cancer Lett.* 2021;520:30–42.

104. Li L, Zhou Y, et al. CAR-T cell immunotherapy in trophoblastic neoplasia: emerging concepts. *Front Immunol.* 2023;14:1124569.
105. Shukla R, Bansal M. Nanomedicine strategies for targeted chemotherapy in GTN. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2022;139:113527.
106. Ngu SF, Seckl MJ. Targeted therapies for gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2024;174(2):324–33.
107. Maestá I, Braga A, Uberti EMH, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in refractory gestational trophoblastic neoplasia: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2020;159(3):822–30.
108. Perri T, Sella T, et al. Autologous stem cell rescue after high-dose chemotherapy in resistant gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med.* 2019;64(2):97–104.
109. Choi Y, et al. Salvage high-dose chemotherapy with stem cell rescue for metastatic choriocarcinoma: case report and review. *Oncol Lett.* 2018;16(6):7121–8.
110. Pandey M, et al. Allogeneic stem cell transplantation in gestational trophoblastic neoplasia: a review of literature. *Transpl Cell Ther.* 2021;27(12):973–80.
111. Xu J, et al. Mesenchymal stem cell-based immunotherapy for chemoresistant gestational trophoblastic tumors. *Stem Cell Res Ther.* 2023;14(1):221.
112. Lee H, Kim JY. Stem cell approaches in trophoblastic disease therapy. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:949113.
113. Braga A, Seckl MJ. Salvage therapy in refractory GTN: the role of stem cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2024;25(3):e124–31.