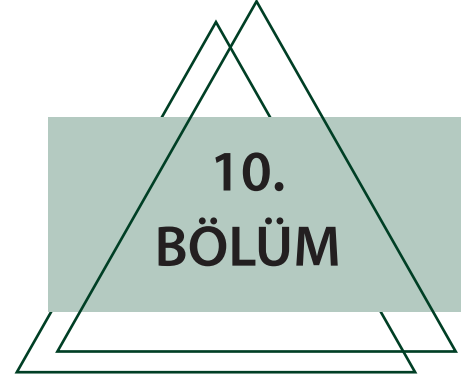


GESTASYONEL TROFOBLASTİK HASTALIKLAR



Fulya Özkal MOLLA¹

GİRİŞ

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar; anormal fertilizasyon sonucu trofoblastın anormal proliferasyonu ile oluşan , patolojik ve klinik özellikleri ile geniş spektrum gösteren bir hastalık grubudur⁽¹⁾. İnsidansı 1/1000 dir. Trofoblast, insan koryonik gonodotropin (β -hCG) üretir. Bu nedenle serum β -hCG takibi tanı ve klinik yönetim için sıklıkla kullanılır.

Histolojik olarak sınıflamada parsiyel ya da komplet hidatidiform mol, invaziv mol, koryokarsinom, epiteloïd trofoblastik tümör, plasental yerleşim bölgesinden gelişen trofoblastik tümör ve farklı derecelerde malign potansiyel taşıyan trofoblastik hastalıkları içermektedir⁽²⁾.

Risk Faktörleri

Gestasyonel trofoblastik hastalık gelişiminde risk faktörleri multifaktöriyeldir. Bunlar içerisinde en önemli risk faktörleri maternal yaş ve mol gebelik öyküsünün olmasıdır. Adolesanlar ve 36-40 yaş arası kadınlarda risk 2 kat fazladır. 40 yaşından sonra risk 10 katına çıkmaktadır. Hidatiform mol nadir de olsa postmenapozal

dönemde de gelişebilmektedir. İleri yaşlarda gelişen hidatiform mollerde malignite potansiyeli artmaktadır⁽³⁾. Öncesinde komplet mol geçirenlerde tekrar etme riski %1,5 olup, bu oran parsiyel mol geçirenlerde %2,7 dir.

Majör risk faktörlerinin dışında Asya kökenli olmak ,düşük sosyoekonomik durum , infertilite öyküsü, nulliparite, sigara içmek (günlük > 15) , anne kan grubu (AB, A yada B) ve OKS kullanımı sayılabilir⁽⁴⁾.

MOL HİDATİFORM

Molar gebelikte trofoblast profilerasyonu ve vilöz stromal ödem mevcuttur. Yani hidatiform moller aşırı ödematöz immatür plasentalardır⁽⁵⁾. Karyotip farklılıklar ,histolojik değişikliklerin derecesi ve embriyonik materyal olup olmamasına göre komplet yada parsiyel mol gebelik olarak ikiye ayrılır. En sık komplet mol hidatiform izlenir.

Komplet mol hidatiform

Komplet mol hidatiform histolojik yapısı fetüs veya villöz damarlanmanın yokluğu ve vil-

¹ Op. Dr., İstanbul Esenler Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, drfulya@gmail.com

plato çizen veya rölaps (tam yanıt sonrası tekrar hCG yükselmesi) eden bu hastalarda en uygun ikinci basamak kemoterapi tedavisi EMA-EP protokolüdür. EMA-CO protokolünde bulunan vinkristin ve siklofosfamid çıkartılarak , etoposid ve sisplatin ile koyulur ve EMA-EP protokolü oluşturulmuş olur.

Hem düşük hem de yüksek riskli bütün hastalarda serum β -hCG düzeyleri tespit edilemez düzeye geldikten sonra 1 yıl kadar takip edilmelidir. Bu süreç boyunca oluşacak yeni bir gebelik takibi zorlaştıracığından oral kontraseptifler ile etkin kontrasepsiyon sağlanmalıdır⁽⁵¹⁾.

Tablo 5: Yüksek riskli gestasyonel trofoblastik hastalık tedavisinde EMA-CO protokolü

1.Kür Ema	
1. Gün	<ul style="list-style-type: none"> • Aktinomisin-D 0.5 mg intravenöz puşe • Etoposid 100 mg/ m2 200 ml salin içinde 30 dakikada • Metotraksat 100mg/ m2 intravenöz
2. Gün	<ul style="list-style-type: none"> • Aktinomisin-D 0.5 mg intravenöz puşe • Etoposid 100 mg/m2 200 ml şalin içinde 30 dakikada • Folinik asit 15 mg oral veya intramüsküler metotraksat başlamasından 24 saat sonra başlamak üzere her 12 saate bir olmak üzere 4 kez. <p>2. küre başlamadan önce ilaçsız 5 gün ara.</p>
2. KÜR CO	
8. Gün	<ul style="list-style-type: none"> • - Vinkristin (Oncovin) 1mg/m2 intravenöz puşe (maksimum 2 mg) • - Siklofosfamid 600 mg/m2 20 dakika süre içinde infüzyon <p>Bunu takip eden 6 gün ilaçsız dönem</p> <p>Mukosit geliirse iyileşinceye kadar tedaviye ara verilir. Beyaz küre sayısı 1500/mm3, trombosit sayısı 50.000/mm3'ün altına düşmedikçe tedavi araları uzatılmaz.</p>

Gestasyonel Trofoblastik Hastalık Sonrası Gebelik

Gestasyonel trofoblastik neoplaziler başarılı bir şekilde tedavi edildiğinde genellikle fertilitate etkilenmez⁽⁵²⁾. Takip eden bir sonraki gebelikte %2 tekrar etme riski mevcuttur⁽⁵³⁾. O yüzden bu hastalar bir sonraki gebeliklerinde erken dönemde sonografi ile takip edilmelidir. Ayrıca doğum sonrası plasenta ve ekleri patolojiye gönderilmeli ve postpartum 6 haftaya kadar serum β -hCG takibine devam edilmelidir.

Gestasyonel trofoblastik neoplazi tedavisi sonrası oluşan gebeliklerde abortus, sezaryen doğum, prematür doğum ve fetal anomali risklerinin artmadığı saptanmıştır. Ayrıca kemoterapi tedavisi sonrası gebe kalanlarda fetal anomali riskinin de artmadığı rapor edilmiştir⁽⁵⁴⁾.

KAYNAKLAR

1. Disaia PJ, Creasman WT. Gestational trophoblastic neoplasia. In: Clinical Gynecologic Oncology, 6th ed. St Louis: CV Mosby, 2002; 7: 185-210.
2. DiSaia PJ, Creasman WT. Gestational Trophoblastic Neoplasia. In: DiSaia PJ, Creasman WT (eds). ClinicalGynecologicOncology. St Louis: Mosby-Yer Book Inc. 1997:180-201.
3. Özalp S, Yalçın OT, Elmas E.: Elli iki yaşında mol hidatidiform olgusu. Jinekoloji ve Obstetrik Bülteni. 2000;9(1):26-28.
4. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, et al. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. Lancet Oncol.2003; 4: 670.
5. BenirschkeK,Burton GJ,Baergen RN, (eds): molar pregnancies. In pathology of the human placenta , 6 th ed. New York ,Springer ,2012, p 687
6. Hammond CB, Lewis JL Jr, Mutch DG. Gestational trophoblastic neoplasms. In: Sciarra SC, Ed. Gynecology and Obstetrics, revised Ed., Philadelphia: Lippincott; 1992 Vol 4;48: 1-29.
7. Fisher RA, Newlands ES. Gestational trophoblastic disease. Molecular and genetic studies. J Reprod Med. 1998;43(1):87-97
8. Azuma C, Saji F, Tokugawa Y, et al. Application of gene amplification by polymerase chain reaction to genetic analysis of molar mitochondri-

- al DNA: the detection of anuclear empty ovum as the cause of complete mole. *Gynecol Oncol* 1991;40(1):29-33.
9. O'Quinn AG, Barnard DE. Gestational trophoblastic diseases. In: Pernoll ML, Ed. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*, 7th Middle East Ed.. Lebanon: Appleton & Lange, 1991: 995-1005
 10. Koennig C, Demopoulos RI, Vamvakos EC. Flow cytometric DNA ploidy and quantitative histopathology in partial moles. *International Journal of Gynecological Pathology* 1993;12: 235-240. 11: Sunde L, Vejerslev LO, Jensen MP, Pedersen S, Hertz JM, Bolund L. Genetic analysis of repeated, biparental, diploid, hydatiform moles. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 1993;66: 16-22.
 11. (Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatiform mole. II- Morphologic evolution of the complete and partial mole. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132: 20-27.
 12. Qiao S, Nagasaka T, Nakashima N. Numerous vessels detected by CD34 in the villous stroma of complete hydatiform moles. *International Journal of Gynecological Pathology* 1997;16: 233-238.
 13. Kerkmeijer LG, Massuger LF, Ten Kate-Booij MJ, et al : Earlier diagnosis and serum human chorionic gonadotropin regression in complete hydatiform moles . *Obstet Gynecol* 113: 326 ,2009
 14. Visca E, Vökt CA, Treçanlı S. Sonographic diagnosis of gestational trophoblastic disease in early pregnancy. *Ther Umsch* 2008;65: 657-61.
 15. Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational trophoblastic neoplasia. *Practical Gynecologic Oncology*. Berek JS, Hacker NF, ed, Lippincott Williams and Wilkins, USA, 2000, s. 615-638.
 16. Fine C, Bundy AL, Berkowitz RS, et al. Sonographic diagnosis of partial hydatiform mole. *Obstet Gynecol* 1989;73: 414-415.
 17. Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM. Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. *Thyroid* 2009;19: 863-8.
 18. Ayhan A, Özalp S. Benign trofoblastik Hastalıklar (Hydatidiform mole) 100 olgunun klinik incelenmesi. *Hacettepe Tıp / Cerrahi Bülteni*. 1982;15(1):56-62.
 19. Hou JL, Wan XR, Xiang Y, Qi QW, Yang XY. Changes of clinical features in hydatiform mole: analysis of 113 cases. *J Reprod Med* 2008;53: 629-33.
 20. Genest DR, LaBorde O, Berkowitz RS. A clinicopathologic study of 153 cases of complete hydatiform mole (1980-1990): histologic grade lacks prognostic significance. *Obstet Gynecol* 1991;78: 402-409. 22: Jauniaux E. Ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998;11(5): 367-77.
 21. Fine C, Bundy AL, Berkowitz RS, et al. Sonographic diagnosis of partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol*. 1989;73(3 Pt 1):414-418
 22. Castrillion DH, Sun D, Weremowicz S, et al : Discrimination of complete hydatidiform mole from its mimics by immunohistochemistry of the paternally imprinted gene product p57KIP2. *Am J surg Pathol* 25 (10) :1125 ,2001
 23. Hanna RK, Soper JT :The role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *Oncologist* 15(6): 593 , 2010
 24. Goldstein DP, Berkowitz RS :Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol Oncol Clin North Am* 26(1) :111 , 2012
 25. Lavie I, Rao GG, Castrillion DH, et al : Duration of human chorionic gonadotropin surveillance for partial hydatidiform moles . *Am J Obstet Gynecol* 192 :1362, 2005
 26. Schorge JO, Goldstein DP ,Bernstein MR ,et la : Recent advances in gestational trophoblastic disease . *J Reprod Med* 45: 692 , 2000
 27. Garavaglia E, Gentile C, Cavoretto P ,et al : Ultrasound imaging after evacuation as an adjunct to beta-hCG monitoring in posthydatidiform molar gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 200(4):417 .el , 2009
 28. Kang WD, Choi HS ,Kim SM:Prediction of persistent gestational trophoblastic dneoplasia : the role of hCG level and ratio in 2 weeks after evacuation of complete mole . *Gynecol Oncol* 124 I(2):250 , 2012
 29. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Current FIGO staging for cancer of the vagina ,fallopian tube ,ovary and gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* 105:3 2009
 30. Gestational Trophoblastic Disease: World Health Organization. Technical Report Series 692, WHO, Geneva, 1983
 31. Sebire NJ, Lindsay I, Fisher RA : Overdiagnosis of complete and partial hydatidiform mole in tubal ectopic pregnancies. *Int J gynecol Pathol* 24 (3) : 260, 2005
 32. Baergan RN ,Rutgers JL, Young RH , et al : Placental site trophoblastic tumor : a study of 55 cases

- and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol* 100: 511, 2006
33. Schmid P, Nagai Y, Agarwal R: Prognostic markers and long-term outcome of placental site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet* 374 (9683):48, 2009
 34. Morgan JM, Lurain JR, : Gestational trophoblastic neoplasia: an update. *Curr Oncol Rep* 10(6) :497, 2008
 35. Lurain JR. Gestational trophoblastic tumors. *Semin Surg Oncol*. 1990;6(6):347-353.
 36. Mazur MT, Kurman RJ. Gestational trophoblastic disease and related lesions. In: Kurman RJ, ed. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 4. Baskı, Newyork: Springer-Verlag, 1994:1055-67.
 37. Paradinas FJ, Elston CW. Gestational trophoblastic diseases. In: Haines M, Taylor CW, Fox H, Wells M, Eds. *Haines & Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology*. Edinburgh, New York: Churchill Livingstone; 2003: 1359-1430.
 38. Pezeshki M, Hancock BW, Silcock P: The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 95 (3): 423, 2004
 39. Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, et al. First line chemotherapy in low risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD007102.
 40. Treon SP, Chabner BA. Concepts in use of high-dose methotrexate therapy. *Clin Chem* 1996;42: 1322-9.
 41. Lurain JR, Elfstrand EP. Single-agent methotrexate chemotherapy for the treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172 (2Pt1):574-579.
 42. Kohorn EI. Is lack of response to single-agent chemotherapy in gestational trophoblastic disease associated with dose scheduling or chemotherapy resistance? *Gynecol Oncol*. 2002;85(1):36-39.
 43. Schink JC, Singh DK, Rademaker AW, et al. Etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, and vincristine for the treatment of metastatic, high-risk gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol*. 1992;80(5):817-820.
 44. Shimizu T, Yaegashi N. Gestational trophoblastic tumors and recent clinical information. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002;29: 1363-70.
 45. Newlands ES, Holden L, Seckl MJ, et al. Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med*. 2002;47(6):465-471.
 46. Evans AC Jr, Soper JT, Clarke-Pearson DL, et al. Gestational trophoblastic disease metastatic to the central nervous system. *Gynecol Oncol*. 1995;59(2):226-230.
 47. Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med*. 2006;51(10):773-776.
 48. Lurain JR, Nejad B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2005;97(2):618-623.
 49. Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, et al. Early pregnancy outcomes after chemotherapy for gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med*. 2004;49(7):531-534.
 50. Tse KY, Ngan HY : Gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 26 (3): 357, 2012
 51. Garret LA, Garner EIO, Feltmate CM, et al : Subsequent pregnancy outcomes in patient with molar pregnancy and persistent gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 53 : 481, 2008
 52. Berkowitz RS, Tuncer ZS, Bernstein MR ve ark. Management of gestational trophoblastic diseases: subsequent pregnancy experience. *Semin Oncol*, 2000; (6):678-85.