

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar ve Yönetimi

İbrahim Taşkum¹

Yağmur Soykan²

Özet

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar (GTH) plasental trofoblastların anormal ve aşırı proliferasyonu ile karakterize birbiriyle ilişkili bir hastalık grubudur. Erken gebelikte rutin olarak ultrasonografi (USG) kullanımı, normal gebeliğin ekarte edilmesi ve molar gebeliğin ilk trimester gibi erken dönemde tanınmasına olanak sağlamıştır. Kesin tanı, vakum küretaj sonrası alınan örneğin histopatolojik olarak değerlendirilmesi ile konur.

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar, premalign/benign ve malign olarak sınıflandırılırlar. Benign GTH; plasental site nodül, egzajere plasental site ve mol hidatiformdan (komplet ve parsiyel) oluşur. Tam ve kısmi molar gebelik en sık görülen GTH'lerdir. Lokal invazyon ve uzak metastaz yapma potansiyelleri mevcuttur. Malign olanları; gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN) başlığı altında incelenen koryokarsinoma (KK), plasental site trofoblastik tümör (PSTT) ve onun bir varyantı olan epiteloid trofoblastik tümördür (ETT).

Human koryonik gonadotropin (hCG) hastalığın tanı, takip ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır.

GTN, genellikle kemoterapiye iyi yanıt verir. Düşük riskli GTN (Evre I-III: skor <7) tek ajanlı kemoterapi ile tedavi edilir ancak ek ajanlar gerektirebilir; genel sağkalım %100'e yaklaşır. Yüksek riskli GTN (FIGO Evre II-III: skor ≥7 ve Evre IV), dirençli hastalık odaklarının eksizyonu için adjuvan cerrahi veya beyin metastazları için radyoterapi ile birlikte veya bunlar olmadan çok ajanlı kemoterapi ile tedavi edilir ve yaklaşık %90'lık bir sağkalım oranı elde edilir.

Tedavi sonrasında doğurganlığın korunduğu ve gebelik sonuçlarının iyi olduğu gözlenmiştir. Bu kitap bölümünde, GTN'ye yaklaşım, tedavi ve yeni tedavi stratejileri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

1 Uzman Dr., ibrahimtaskum@gmail.com, ORCID ID:0000-0001-5260-2087

2 Uzman Dr., dr.soykan@hotmail.com, ORCID ID:0000-0003-1053-1115

1. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar (GTH), plasentadan kaynaklanan ve birbiriyle ilişkili olan hastalıklar zincirini ifade eder. Bu hastalıklar, trofoblast hücrelerinin anormal proliferasyonu sonucu gelişir. Trofoblast, plasentada bulunan ve embriyonun gelişimini destekleyen hücrelerdir. Sitotrofoblast, sinsityotrofoblast ve intermediate(ara) trofoblastlar olmak üzere üç değişik hücre türünden gelişmektedir.

Gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN), koryokarsinom, plasental bölge trofoblastik tümör, epiteloïd trofoblastik tümör ve invaziv mol gibi gestasyonel neoplazmaları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Histopatolojik tanıyı doğrulamak için doku elde etmenin mümkün olmadığı belirli durumlarda, molar gebeliğin boşaltılmasından sonra human koryonik gonadotropinin (hCG) sürekli yükselmesine dayanarak GTN tanısı konur.

1.1 Epidemiyoloji

Araştırmalar, GTN vakalarının yaklaşık %50'sinin molar gebelikten, %25'inin gebelik kaybı veya tubal gebelikten ve %25'inin term veya preterm gebelikten kaynaklandığını göstermektedir (1). Bu bilgilerin ampirik kanıtlara dayandığını ve daha ileri araştırmalar ortaya çıktıkça değişebileceğini belirtmek önemlidir.

Tam bir mol hidatiformundan sonra hastaların yaklaşık yüzde 15'inde lokal invazyon gelişirken, yüzde 5'inde metastatik hastalık görülür. Buna karşılık, kısmi hidatidiform mol, hastaların %1-4'ünde tipik olarak vücudun diğer bölgelerine yayılmayan gestasyonel trofoblastik neoplaziye (GTN) yol açar (2).

Araştırma tahminleri, gebelik kaybından sonra GTN gelişme olasılığının yaklaşık 15.000 gebelikte 1 olduğunu göstermektedir. Öte yandan, term gebelik sonrasında GTN görülme ihtimalinin 150.000 gebelikte 1 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Tüm gebelik türleri dikkate alındığında, GTN'nin toplam görülme sıklığının 40.000 gebelikte 1 olduğu tahmin edilmektedir (3).

Türkiye'de bildirilen GTH insidansı her 1000 gebelikte 0,3-16'dır(4).

1.2 Risk Faktörleri

Mol hidatiform için önemli iki risk faktörü anne yaşının aşırı olması ve daha önce geçirilmiş molar gebelik öyküsüdür(5). Bu nedenle, ortaya çıkabilecek komplikasyonların erken tespiti ve uygun şekilde yönetilmesini sağlamak için bu risk faktörlerine sahip gebelerin yakından izlenmesi önerilir.

Hidatidiform mol (HM) öyküsü olan kadınlarda yeniden bir HM geliştirme riski yüksektir. Daha önce molar gebelik öyküsü olan bir hastada molar gebeliğin tekrarlanma olasılığı kabaca %1-1,5 olup, bu da genel popülasyona yönelik riskten yaklaşık 10-15 kat daha yüksektir(6).

Araştırmalar, ≤ 15 yaş veya 35 yaş üstü kadınların molar gebelik olma riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Londra'daki Charing Cross Hastanesi'nde 7916 molar gebeliğin incelendiği araştırmaya göre ortanca anne yaşının 27 olduğu görüldü. Çalışma ayrıca 15 yaş ve altı ya da 45 yaş ve üzeri kadınların molar gebelik yaşamaya daha yatkın olduğunu da vurgulamıştır(7).

İleri anne yaşıyla artan molar gebelik riskinde parsiyel mole kıyasla komplet molar gebelik daha ön plandadır(8).

1.3 Klinik Bulgular

Vajinal kanama, pelvik rahatsızlık ve hiperemezis gravidarum gibi erken gebelik belirtileri mevcut olabilir. Bu belirtiler erken gebelik komplikasyonlarının göstergesi olabilir ve nitelikli bir sağlık hizmeti sağlayıcısı tarafından derhal değerlendirme ve tedavi gerektirebilir(9). Molar villusun altta yatan desidüadan ayrılmasından kaynaklanan vajinal kanamanın ortaya çıkması, bir çalışmada bildirildiği gibi hastalar arasında %84 prevalans oranıyla yaygın bir olgudur(10).

Pelvik ağrı ve baskı ile birlikte vajinal kanama molar gebelik hastalarında görülen tipik semptomlardır. Bu semptomlar sıklıkla spesifik değildir ve genişleyen uterus ve kistik yumurtalıklardan kaynaklanabilir. Molar gebelik vakalarında genişleyen uterus ve kistik overler, vajinal kanamaya benzer pelvik ağrı ve baskı gibi yaygın, spesifik olmayan semptomlara yol açar.

Yapılan bir araştırmaya göre gebelik döneminde hastaların yaklaşık yüzde 8'inde hiperemezis gravidarum mevcut olduğu tespit edilmiştir(10). Bu durum, molar olmayan gebeliklere göre daha şiddetli olabilen ve daha erken gelişebilen aşırı bulantı ve kusma ile karakterizedir. Bu semptomların hiperemezis gravidarum varlığına işaret edebileceği gibi, özellikle çoğul gebelik vakalarında normal bir hamilelikte de ortaya çıkabileceğini unutmamak önemlidir.

Hipertiroidizmin gelişmesi için birkaç hafta boyunca human koryonik gonadotropin hCG) düzeylerinin 100.000 mIU/mL'nin üzerinde olması gerekir. Hastalarda taşikardi, sıcak cilt ve titreme gibi semptomlar görülebilir. HM'li hastalar asemptomatik olsalar bile laboratuvar testlerinde hipertiroidizm belirtileri gösterebilirler(11).

1.4 GTH'nin Tanısı

GTH tanısı konulurken öykü, fizik muayene, görüntüleme yöntemi olarak öncelikli olarak ultrasonografi kullanılabılır. Fizik muayene sırasında spekulum ile yapılan gözlemden vajinal metastaz olması durumunda üzüm benzeri yapılar vajende ya da serviks ağzında izlenebilir. Bu yapılarla travmatize edecek muayenelerden kaçınılmalıdır aksi takdirde zedelendiği zaman aşırı kanamaya neden olabilirler. Hassas şekilde bimanuel pelvik muayene yapıldığında mobil, yumuşak bir uterus ve bilateral büyümüş olan overler hissedilebilir.

GTH'nin tanısı, ultrasonografi, kan testleri ve histopatolojik inceleme ile konulur. GTN, hidatidiform molün tamamen boşaltılmasından sonra sıklıkla ortaya çıkan bir durumdur. Klinik özellikleri arasında uterus boyutunun gebelik süresinden daha önemli olması ve hCG düzeyinin 100.000 IU/mL'den yüksek olması yer alır. HCG seviyeleri belirgin şekilde yükseldiğinde genelde bilateral overlerde büyüme görülür (Teka lutein kistleri). Komplet molar gebeliği takiben GTN'yi düşündüren belirtiler genişlemiş bir uterus, anormal uterin kanama ve bilateral overlerde büyümedir. Nadir durumlarda vajinada, özellikle biyopsi yapıldığında ciddi kanamaya neden olabilecek metastatik bir nodül tespit edilebilir(12).Ultrasonografi, rahim içinde üzüm benzeri yapıları gösterebilir. Gestasyonel trofoblastik hastalıkların karakteristik kan belirteçleri hCG dir. hCG, trofoblast hücreleri tarafından üretilen bir hormondur. GTH'de hCG düzeyleri yüksektir. Histopatolojik inceleme, rahim duvarından alınan parçanın incelenmesidir. Bu inceleme ile GTH'nin tipi ve evresi belirlenebilir.

Molar olmayan gebelik sonrası oluşan GTN baskın formu koryokarsinomdur. Koryokarsinom tanısı molar gebeliğe özgü olmayan semptomlarla ortaya çıkabilir. Bu sıklıkla tanıda gecikmeye neden olur ve bu da prognoz üzerinde olumsuz bir etkiye neden olabilir. Sonuç olarak, molar olmayan bir gebelik sonrasında hCG seviyelerinde artış görülen hastaların, aksi kanıtlanmadıkça koryokarsinom olarak düşünülmesi gerekmektedir.

1.5 GTH'nin Sınıflandırılması

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar, molar gebelikler ve trofoblastik tümörler olmak üzere iki grupta incelenmektedir.

Molar gebelikler

Mol hidatiform (Komplet mol (CM) ve Parsiyel mol (PM))

İnvaziv mol hidatiform

Trofoblastik tümörler

Koryokarsinom (KC)

Plasental bölgeden gelişen trofoblastik tümör (PBT)

Epitelioid trofoblastik tümör (ET)

Histolojik olarak benign ve malign karakterde olabilirler. Komplet ve parsiyel mol benign iken; invaziv mol, koryokarsinom, plasental bölgeden gelişmiş trofoblastik tümör ve epitelioid trofoblastik tümör ise malign karakterdedir.

1.5.1 Komplet Mol

Komplet mol, genetik olarak anormal bir gebeliktir. Genetik yapı sadece paternal orjinlidir. Diploid yapıdadır. En sık 46,XX (%90) izlenmekle beraber, %10 46, XY karyotipte izlenmektedir. Bu genetik yapının oluşması iki şekilde gerçekleşebilir:

Duplikasyon; genetik olarak boş ovumun, haploid kromozom (23,X) içeren bir sperm ile fertilizasyonunu takiben paternal kromozomların duplikasyonu sonucu 46,XX karyotip yapı meydana gelir.

Dispermik fertilizasyon; genetik olarak boş ovumun iki ayrı sperm tarafından fertilize olmasını takiben oluşur. 46,XX veya 46, XY karyotip meydana gelir.

Bu gebelikte, embriyo gelişmez ve yerine trofoblast hücreleri kontrolsüz bir şekilde çoğalarak üzüm benzeri yapıları oluşturur.

Komplet molün ultrasonografi görüntüsü, rahim içinde üzüm benzeri yapıların varlığı ile karakterizedir. Bu yapılar, genellikle rahimin arka duvarında yer alır. Ultrasonografi görüntüsü, “karyagdı manzarası” olarak da adlandırılır (Figür-1). Kesin tanı küretaj materyalinin histopatolojik incelenmesi ile konulur.



Figür-1

1.5.2 Parsiyel Mol

Parsiyel mol, genetik olarak anormal bir gebeliktir. Bu gebelikte, embriyo kısmen gelişir ve trofoblast hücreleri kontrolsüz bir şekilde çoğalarak üzüm benzeri yapıları oluşturur.

Parsiyel molün ultrasonografi görüntüsü, rahim içinde üzüm benzeri yapıların varlığı ile karakterizedir. Ancak, bu yapılar komplet molün ultrasonografi görüntüsünden daha küçük ve daha düzensizdir. Rahim içinde, embriyoya ait yapılar da görülebilir.

Bu fotoğrafta, rahim içinde üzüm benzeri yapılar ve embriyoya ait yapılar görülmektedir. Bu yapılar, parsiyel molün tipik ultrasonografi görüntüsüdür (Figür-2).



Figür-2

Parsiyel molün ultrasonografi görüntüsü, genellikle tanı için yeterlidir. Ancak, kesin tanı için histopatolojik inceleme yapılması gerekir.

1.5.3 İnvaziv Mol

Komplet mol ün bir komplikasyonu olarak gelişebilir. İnvaziv mol de, trofoblast hücreleri rahim duvarına invaze eder. Hastaların yaklaşık %15-20'sinde tam bir mol hidatidiformdan sonra postmolar GTN gelişir ve %1-4'ünde parsiyel mol hidatidiformdan sonra gelişir(17). İnvaziv mol belirtileri arasında kanama, karın ağrısı, şişlik, ateş ve yüksek hCG düzeyleri yer alır.

İnvaziv mollerin metastatik yayılımı kan damarları yoluyla meydana gelir; akciğerler ve vajina en sık etkilenen bölgelerdir.

1.5.4 Koryokarsinom

GTH'nin en agresif formudur. KC, diğer organlara da yayılabilir. Koryokarsinom, molar olmayan bir gebelikten sonra en sık görülen

gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN) türüdür. Plasental site trofoblastik tümör (PSTT) veya epiteloïd trofoblastik tümör (ETT), molar olmayan bir gebelikten sonra GTN'nin yalnızca yüzde 1 ila 2'sini oluşturur(18).

Koryokarsinom, erken vasküler invazyon ve yaygın metastazlarla karakterize, oldukça agresif bir GTN formudur. Bu durumun klinik belirtileri öncelikle hastalığın yaygınlığı ve metastazların konumuna göre belirlenir. Koryokarsinom belirtileri arasında; kanama, karın ağrısı, şişlik, ateş, kilo kaybı, baş ağrısı, nöbetler ve solunum problemleri görülür.

Koryokarsinom tipik olarak kan dolaşımı yoluyla yayılır ve metastaz bölgesinden kanamaya ve diğer semptomlara yol açar(19).

1.5.5 Plasental Site Trofoblastik Tümör

PSTT tipik olarak molar olmayan küretaj veya hamilelik sonrasında tanımlanır, ancak molar gebelikten sonra da ortaya çıkabilir. PSTT tanısı hamilelikten birkaç ay, hatta yıllar sonra konulabilir(20).

PSTT ile invaziv mol veya koryokarsinom arasındaki temel ayırt edici özelliklerden biri, oldukça düşük seviyelerde hCG salgılanmasıdır. Bu özellik, PSTT'yi önemli ölçüde daha yüksek hCG seviyeleri sergileyen diğer iki durumdan ayırır(21). PSTT koryokarsinomla karşılaştırıldığında daha az vasküler invazyon, nekroz ve kanamaya neden olmaktadır. Üstelik PSTT, bölgesel lenf nodlarına veya diğer metastatik bölgelere metastaz yapmadan önce uzun bir süre boyunca uterus içinde lokalize kalma eğilimindeyken, koryokarsinom daha agresif bir metastatik davranış sergiler(22).

1.5.6 Epiteloïd Trofoblastik Tümör

Epiteloïd Trofoblastik Tümör (ETT), koryonik tip ekstrasvillöz trofoblastların dönüşümünden kaynaklanan GTN'nin nadir bir varyantıdır(23). Bu fenomen, uterus içinde çoğalan ve kitle oluşumuna yol açan anormal trofoblastik hücrelerin varlığıyla karakterize edilir. ETT, GTN'nin nispeten nadir görülen bir belirtisi olarak kabul edilir ve sıklıkla yüksek nüks ve metastaz riski ile ilişkilidir. Ayrıca ETT'nin uygun tanı ve tedavisi için jinekologları, patologları ve onkologları içeren multidisipliner bir yaklaşım sıklıkla gereklidir.

1.6 Klinik

Anormal vajinal kanama, uterusun gestasyonel yaşa göre daha büyük olması, 20 haftadan önce gelişebilen preeklampsi, hiperemesis gravidarum, teka lutein kistleri ve trofoblastik emboli kliniği ile hastalar başvurabilmektedir.

Mevcut uygulamaya göre, mol hidatidiform vakalarının yalnızca küçük bir yüzdesi preeklampsi ile ilişkilidir; bu oran 8,5 haftalık gebelikte yüzde 1 ila 3,5 arasındadır (13). Komplet mol ileri gebelik yaşlarında ortaya çıktığında preeklampsi daha yaygın olarak görülür. Örneğin, 1988'den 1993'e kadar komplet mol olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada 74 hastadan yalnızca birinde preeklampsi vardı(10).

1.7 Tedavi

Vakum küretaj, uterusun boşaltılması işlemi, serviksin mekanik olarak genişletilmesini, uterus içeriğinin aspire edilmesini ve molar dokunun kapsamlı bir şekilde çıkarılmasını sağlamak için plastik kanül ile yapılır. Keskin küretaj, perforasyon riski yüksek olduğundan uterusu boşaltmak için değil vakumdan sonra kontrol amaçlı kullanılabilir. Uterus içeriğinin tamamen boşaltılmasını sağlamak için ultrason rehberliğinin kullanılması tavsiye edilir (14). Bu yöntem, hamileliğin sonlandırılması veya düşükten sonra mevcut olan herhangi bir kalıntı dokunun güvenli ve etkili bir şekilde çıkarılmasını kolaylaştırmak için klinik uygulamada optimal bir yaklaşım olarak kabul edilir. Ultrason rehberliğinin kullanılması rahim boşluğunun daha doğru bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır ve bu da işlem sırasında ortaya çıkabilecek olası komplikasyonların teşhis ve tedavi edilmesini sağlar. Anesteziden sonra işlem yapılırken oksitosin, mayi içerisinde infüzyon şeklinde verilir. İşlem bittikten sonra uterin kavitede gebelik materyali olup olmadığı ultrason ile kontrol edilir.

Seçilmiş hastalarda histerektomi yapılabilir. Başka bir gebelik düşünülüyor ve cerrahi sterilizasyon isteniyorsa, malign gelişim riski olan menopoza yakın hastalarda veya kanmanın durdurulmadığı olgularda histerektomi yapılabilir. Histerektomi, abdominal veya laparoskopik olmak üzere iki yaklaşımla gerçekleştirilebilir. Yaklaşımın seçimi uterusun büyüklüğü ve cerrahın deneyim düzeyi gibi çeşitli faktörlerden etkilenir (15).

Yüksek riskli ve takibin mümkün olamayacağı hastalarda profilaktik kemoterapi verilebilir.

1.8 Takip

Postoperatif dönemde hCG düzeyi çok önemlidir ve negatifleşinceye kadar takip edilmelidir. hCG seviyelerinin kalıcı olarak yükselmesi aynı zamanda metastatik invaziv mol, koryokarsinom veya nadir durumlarda plasental bölge trofoblastik tümör veya epiteloïd trofoblastik tümörün gelişmesinden de kaynaklanabilir. Sosyoekonomik koşullar ve kamu hastanelerine ulaşma güçlüğü yaşayan hastalarda tedavi protokollerine uyum daha düşüktür.

Azalan hCG seviyesi, üç haftalık bir süre boyunca seviyenin dört değerde yüzde ondan fazla giderek azaldığı bir durumu ifade eder. Bu, 1, 7, 14 ve 21. günlerde hCG değerleri alınarak ve bu değerler arasında yüzde onun üzerinde bir düşüş gözlemlenerek belirlenir. Komplet mol ve parsiyel molde, hCG düzeylerinin normalleşmesi genellikle küretajdan sonra 4-6 hafta içinde gerçekleşir.

İnvaziv mol ve koryokarsinomda ise hCG düzeylerinin normalleşmesi daha uzun sürebilir.

HCG seviyesi tespit edilemez hale geldiğinde, parsiyel veya komplet mol olan hastalarda GTN gelişme riski yüzde birden çok daha az olur(16).

1.8.1 Molar Gebelikte HCG Düzeyi Takibi Sıklığı

Molar gebelikte hCG düzeyleri, hastalığın evresine ve tipine göre değişen aralıklarla takip edilir. Komplet mol ve parsiyel molde, hCG düzeyleri genellikle küretajdan sonra her 2-4 haftada bir takip edilir. İnvaziv mol ve koryokarsinomda ise hCG düzeyleri genellikle her 1-2 haftada bir takip edilir.

HCG düzeyleri normalleşinceye kadar takipler devam eder.

1.8.2 HCG Düzeyi Artması

HCG düzeylerinin artması, molar gebeliğin tekrarladığını veya hastalığın ilerlediğini gösterebilir. Bu durumda, ek tedavi gerekebilir.

1.9 GTH'nin Tedavisi

GTH'nin tedavisi, hastalığın evresine ve tipine göre değişir.

Komplet Mol ve Parsiyel Mol tedavisi, genellikle küretaj ve kemoterapi ile yapılır.

Evre I (non-metastatik) ve Evre II-III (metastatik) risk skoru <7 olan hastalar düşük-riskli olarak kabul edilir. Bu hastalar tek-ajan metoreksat (MTX) veya aktinomisin D (Act-D) kemoterapisi alırlar

Evre IV veya Evre II-III ve risk skoru >7 olan hastalar yüksek-riskli olarak kabul edilir ve çoklu-ajan kemoterapi ve/veya adjuvan radyoterapi/ cerrahiyle agresif şekilde tedavi edilirler.

İnvaziv Mol tedavisi, genellikle kemoterapi ile yapılır.

Koryokarsinom tedavisi ise genellikle kemoterapi ve cerrahi ile yapılır.

Kemoterapi tedavisi genellikle üç döngüden oluşur. Her döngü, birkaç hafta sürer.

Tablo.1.Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi Evreleme Sistemi (24)

FIGO 2000 Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi Evreleme Sistemi	
EVRE	TANIM
I	Uterusa sınırlı hastalık
II	Uterus dışı genital yapılarda (adneksler, vajen, broad lig.) sınırlı hastalık
III	Akciğer metastazı
IV	Diğer uzak metastaz

Tablo.2.GTN Prognostik Skor İndeksi(24)

Prognostik Faktör	Skor			
	0	1	2	4
Yaş (yıl)	<40	≥40		
Önceki gebelik öyküsü	Mol hidatiform	abortus	Term gebelik	
Tedaviye kadar geçen süre(ay)	<4	4-6	7-12	>12
Tedavi öncesi hcg(IU/L)	<10 ³	10 ³ - <10 ⁴	10 ⁴ - 10 ⁵	≥10 ⁵
En büyük tümör kitlesi (cm)	<3	3-5	>5	
Metastaz bölgeleri	Akciğer	Dalak, böbrek	Gastrointestinal sistem	Beyin, karaciğer
Metastaz sayısı	0	1-4	5-8	>8
Başarısız kemoterapi			Tek ajan	2 veya daha fazla ajan

Bir hastanın toplam puanı, her prognostik faktör için bireysel puanların eklenmesiyle elde edilir.

<7 Düşük risk

≥7 Yüksek risk

Düşük riskli GTN rejimlerinde kullanılan ajanlar

-Metotreksat

-Daktinomisin

Yüksek riskli GTN rejimlerinde kullanılan ajanlar

-EMA/CO: Etoposide, Methotrexate, Dactinomycin/
Cyclophosphamide, Vincristine

-EMA/EP (or EP/EMA)

-TP/TE: Paclitaxel, Cisplatin/Paclitaxel, Etoposide

-BEP: Bleomycin, Etoposide, Cisplatin

-VIP: Etoposide, Ifosfamide, Cisplatin

-ICE: Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide

-TIP: Paclitaxel, Ifosfamide, Cisplatin

-PD-1/PD-L1 inhibitors

-Capecitabine-based regimens

-Gemcitabine ± cisplatin

-High-dose chemotherapy with peripheral hematopoietic cell
transplant (HCT)

1.10 GTH'nin Komplikasyonları

GTH'nin komplikasyonları, hastalığın evresine ve tipine göre değişir. Kanama, sepsisemi, kemoterapiye bağlı yan etkiler, böbrek yetmezliği ve ölüm görülebilir.

1.11 Sonuç

GTH, günümüzde en iyi tedavi edilebilen jinekolojik kanser türüdür. Son KT dozunda sonra en az bir yıl boyunca doğum kontrol yöntemi tavsiye edilmelidir. Bu hem gebeliğin olası bir relapsı gizlemesini önlemek hem de anormal gebelik insidansını azaltmak için gereklidir. Erken tanı ve tedavi ile, GTH'den kaynaklanan ölüm riski çok düşüktür.

Kaynaklar

- 1) Ngan S, Seckl MJ. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. *Curr Opin Oncol*. 2007 Sep;19(5):486-91. doi: 10.1097/CCO.0b013e3282dc94e5. PMID: 17762576.
- 2) Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012 Feb;26(1):111-31. doi: 10.1016/j.hoc.2011.10.007. Epub 2011 Nov 21. PMID: 22244665.
- 3) Smith HO. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends. *Clin Obstet Gynecol*. 2003 Sep;46(3):541-56. doi: 10.1097/00003081-200309000-00006. PMID: 12972736.
- 4) Ozalp SS, Yalcın OT, Tanır HM. Hidatiform mole in Turkey from 1932 to 2000. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 73: 257-8.
- 5) Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and etiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol*. 2003 Nov;4(11):670-8. doi: 10.1016/s1470-2045(03)01245-2. PMID: 14602247.
- 6) Vargas R, Barroilhet LM, Esselen K, Diver E, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy outcomes after complete and partial molar pregnancy, recurrent molar pregnancy, and gestational trophoblastic neoplasia: an update from the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med*. 2014 May-Jun;59(5-6):188-94. PMID: 24937955.
- 7) Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M, Newlands E. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *BJOG*. 2002 Jan;109(1):99-102. doi: 10.1111/j.1471-0528.2002.t01-1-01037.x. PMID: 11843379.
- 8) Gockley AA, Melamed A, Joseph NT, Clapp M, Sun SY, Goldstein DP, Horowitz NS, Berkowitz RS. The effect of adolescence and advanced maternal age on the incidence of complete and partial molar pregnancy. *Gynecol Oncol*. 2016 Mar;140(3):470-3. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.01.005. Epub 2016 Jan 9. PMID: 26777992.
- 9) Mosher R, Goldstein DP, Berkowitz R, Bernstein M, Genest DR. Complete hydatidiform mole. Comparison of clinicopathologic features, current and past. *J Reprod Med*. 1998 Jan;43(1):21-7. PMID: 9475145.
- 10) Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1995 Nov;86(5):775-9. doi: 10.1016/0029-7844(95)00268-V. PMID: 7566847.
- 11) Norman RJ, Green-Thompson RW, Jialal I, Soutter WP, Pillay NL, Joubert SM. Hyperthyroidism in gestational trophoblastic neoplasia. *Clin Endoc*

- rinol (Oxf). 1981 Oct;15(4):395-401. doi: 10.1111/j.1365-2265.1981.tb00680.x. PMID: 7318191.
- 12) Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med*. 2009 Apr 16;360(16):1639-45. doi: 10.1056/NEJMcp0900696. PMID: 19369669.
 - 13) Mangili G, Garavaglia E, Cavoretto P, Gentile C, Scarfone G, Rabaiotti E. Clinical presentation of hydatidiform mole in northern Italy: has it changed in the last 20 years? *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Mar;198(3):302.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2007.09.036. Epub 2008 Feb 21. PMID: 18177836.
 - 14) Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, Lurain JR, Massuger L. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Oct;155 Suppl 1(Suppl 1):86-93. doi: 10.1002/ijgo.13877. PMID: 34669197; PMCID: PMC9298230.
 - 15) Sgrue R, Foley O, Elias KM, Growdon WB, Sisodia RMC, Berkowitz RS, Horowitz NS. Outcomes of minimally invasive versus open abdominal hysterectomy in patients with gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 2021 Feb;160(2):445-449. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.11.022. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33272644.
 - 16) Wolfberg AJ, Berkowitz RS, Goldstein DP, Feltmate C, Lieberman E. Postevacuation hCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005 Sep;106(3):548-52. doi: 10.1097/01.AOG.0000174583.51617.25. PMID: 16135585.
 - 17) Ngan S, Seckl MJ. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. *Curr Opin Oncol*. 2007 Sep;19(5):486-91. doi: 10.1097/CCO.0b013e3282dc94e5. PMID: 17762576.
 - 18) Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012 Feb;26(1):111-31. doi: 10.1016/j.hoc.2011.10.007. Epub 2011 Nov 21. PMID: 22244665.
 - 19) 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 Dec;203(6):531-9. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.073. Epub 2010 Aug 21. PMID: 20728069.
 - 20) Osborne R, Dodge J. Gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012 Jun;39(2):195-212. doi: 10.1016/j.ogc.2012.03.002. PMID: 22640711.

- 21) Zhao J, Lv WG, Feng FZ, Wan XR, Liu JH, Yi XF, Qu PP, Xue FX, Wu YM, Zhao X, Ren T, Yang JJ, Xie X, Xiang Y. Placental site trophoblastic tumor: A review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment. *Gynecol Oncol.* 2016 Jul;142(1):102-108. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.05.006. Epub 2016 May 21. PMID: 27168005.
- 22) Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, Osann K, Scully RE. Placental site trophoblastic tumor: A study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol.* 2006 Mar;100(3):511-20. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.08.058. Epub 2005 Oct 21. PMID: 16246400.
- 23) Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1998 Nov;22(11):1393-403. doi: 10.1097/00000478-199811000-00010. PMID: 9808132.
- 24) FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002 Jun;77(3):285-7. doi: 10.1016/s0020-7292(02)00063-2. PMID: 12065144.

