

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklara Genel Bakış

Editörler

Ali AYHAN
S. Sinan ÖZALP
Müge HARMA
Mehmet HARMA



Trofoblastik
Hastalıklar
Derneği
Yayınları No:1



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

GESTASYONEL TROFOBLASTİK HASTALIKLARA GENEL BAKIŞ



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklara Genel Bakış

Editörler

Ali AYHAN

S. Sinan ÖZALP

Müge HARMA

Mehmet HARMA



**Trofoblastik
Hastalıklar
Derneği
Yayınları No:1**



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklara Genel Bakış

Türkçe Telif Hakları 2020

Bu Kitabın her türlü yayın hakkı **Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.**'ne aittir. Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

ISBN: 978-975-277-799-6

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Editörler: Ali Ayhan, S. Sinan Özalp, Müge Harma, Mehmet Harma

Yayına Hazırlama: Güneş Dizgi-Grafik Tasarım Birimi

Baskı: Ayrıntı Basım Yayın ve Matbaacılık Hiz. San. Tic. Ltd. Şti.

İvedik Organize Sanayi Bölgesi 28. Cad. 770 Sok. No: 105-A
Ostim/ANKARA

Telefon: (0312) 394 55 90 - 91 - 92 • Faks: (0312) 394 55 94

Sertifika No: 13987

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com

SUNUŞ

Profesyonel sorumluluk ve etik kurallar doğrultusunda bilimin paylaşılmasının önemini bu satırlara sığdırmak mümkün değildir. Bilimde tıpkı sevgi gibi paylaşıldıkça büyüyen bir ögedir.

Ülkemizde büyük bir eksikliği kapatacak bu kitabın tıp literatürüne katkısı tartışılmaz.

Tüm bölümler usta, uzun süre pratiğı olan ve uluslararası deneyimli yazarlarca ele alındı. Tüm konuları bir bir güncelleştirilerek kitap tamamlandı. Amaçlanan ihtiyacı olana en iyisini sunabilmektir.

Değerli okuyucular Konfıçyus’un da dediğı gibi “Ne aradığını bilmeyen, bulduğunu anlayamaz.” öncelikle sizleri ne aradığınızı bilerek bu yapıttan yararlanabileceğimize inancımız tamdır.

Ümit ederim; bu pratik, modern ve güncel olan kitap okuyucular için faydalı olur. Tüm ustalara ve özellikle bu kitabı büyük bir gayret ve titizlikle hazırlayarak ortaya koyan Güneş Kitabevi çalışanlarına, başta müdür Murat Yılmaz beyefendi olmak üzere herkese sonsuz teşekkürler.

Yazarların geçmişleri anısına.

Saygılarımla;

Prof. Dr. Ali AYHAN

ÖNSÖZ

Plasentadan kaynaklanan koryonik tümörlerin oluşturdıkları klinik tablo için gestasyonel trofoblastik hastalıklar terimi kullanılmaktadır. Bu hastalıkların özelliği erken tanılarının mümkün olması, tümör belirleyici olarak hCG'nin etkin bir şekilde kullanılabilmesi ve malign formlarının etkin bir şekilde tedavi edilebilmeleridir. Tıpta başarının sırrı erken tanı, etkin tedavi ve yeterli izlemdir. Günümüz tıbbi bilgileri trofoblastik hastalıklar için bize bu olanakları sağlamıştır.

Konu ile ilgili “Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar” adlı ilk kitabı 1989 yılında yazmıştım. Daha sonra tıbbi kaynaklara bilgisayar ortamında ulaşmanın mümkün olmadığı dönemde, 2001’de ikinci baskısı yapılan “Türk Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar Bibliyografyası”nı hazırladım. Editörlüğünü yaptığım “Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar” kitabı 1997 yılında yayınlanmıştı. Elinizde tuttuğunuz “Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklara Genel Bakış” kitabı ile konunun güncelleştirilmesi hedeflenmiştir.

Trofoblastik Hastalıklar Derneği, trofoblastik hastalıkların tanı, tedavi ve yönetimindeki başarıyı arttırmak için araştırma ve çalışmalar yapmak, ulusal ve uluslararası yeni bilimsel gelişmeleri yakından takip etmek, tıp ve sağlık alanında sosyal ve bilimsel yardımlaşma ve dayanışma amacıyla 2012 yılında kurulmuştur. Başkanlığını yürüttüğüm bu derneğin yönetim kurulu üyeleri, Prof. Ali Ayhan (ikinci başkan), Prof. Mehmet Harma (sekreter), Doç. Tufan Öge (sayman) ve Prof. Tayfun Güngör (üye)’den oluşmaktadır.

Dernek çalışmalarımızda bize her yönü ile her zaman destek olan örnek insan, örnek lider ve bilim adamı Ali Ayhan Hoca’mıza şükranlarımızı iletmek istiyorum.

Bu kitabın hazırlanmasında iki örnek insan, iki örnek bilim insanı ve araştırmacı Prof. Müge Harma ve Prof. Mehmet Harma’ya çok teşekkür ediyorum. Onların çalışkanlığı, özverili çalışmaları ve bilimsel yaklaşımları olmadan bu kitabın hazırlanması mümkün olamazdı.

Bu kitaba bölüm hazırlayarak katkıda bulunan, son yenilikleri, kendi deneyimleri ile birleştirerek sergileyen tüm öğretim üye ve elemanlarına katkılarından dolayı teşekkür ediyorum. Bu eserin gestasyonel trofoblastik hastalıklar ile ilgilenecek kişiler için etkin bir kaynak olacağı düşüncesindeyim.

Tüm emeği geçenlere saygı ve sevgilerimle,

Prof. S. Sinan Özalp

Emekli, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve

Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Ocak 2020, Eskişehir

TEŞEKKÜR

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar konusundaki bilgi birikimiyle bu konuda ülkemizin en önde gelen ismi olan değerli hocamız Prof. S. Sinan ÖZALP, hem bu kitabın oluşumu ve yayınlanmasını mümkün kılmış hem de kurucularından olduğu Trofoblastik Hastalıklar Derneği sayesinde, bu alanda çeşitli bilimsel etkinlikler düzenlenmesine ön ayak olmuştur. Çok yazarlı bir komisyonca hazırlanan bu kitap, Trofoblastik Hastalıklar Derneği'nin de ilk yayını olma özelliğini taşımaktadır.

“Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklara Genel Bakış” kitabında, konunun genetiğinden başlayarak, yürütülmekte olan klinik araştırmalara dek uzanan bir mantık çerçevesinde konu dizgesi kurulmuştur. Bölümlerin özgünlüğünü korumak adına metin içeriklerine yönelik hemen hiçbir editoryal düzenleme yapılmamış olup, bu bağlamda konuların aktarımı, yazarların bilimsel perspektiflerinden gerçekleşmiştir. Her bölümün sonunda, konunun öne çıkan özelliklerinin birkaç cümle ile vurgulandığı “Kırmızı Kutu –Önemli Notlar” konulmuş, kitabın kapağı da buna gönderme yapacak şekilde tasarlanmıştır.

Böyle bir kitabın ortaya çıkışı, kitabın oluşturulması düşüncesinden matbaaya gidene dek uzanan, uzun ve meşakkatli bir süreci kapsamıştır. Bu süreçte, desteğini hiç bir zaman bizlerden esirgemeyen, tüm jinekolojik onkoloji camiasının onun ‘paltosunun altından’ çıktığı hocamız, ustamız Prof. Ali AYHAN’a, trofoblastik hastalıklar konusunda hiçbir zaman azalmayan merak ve ilgisiyle dünyadaki bilimsel gelişmeleri çok yakından takip eden, ülkemize taşıyan ve uluslararası kabul görmüş akademisyenliği ile bizlere de bu konuda yol gösteren değerli hocamız Prof. S. Sinan ÖZALP’e, kitapta bölüm yazarak güncel literatür ışığında okura son bilimsel gelişmeleri aktaran hocalarımız ve meslektaşımız yazar ve yardımcı yazarlara teşekkür etmek bir borçtur.

Diğer yandan, kitabın dizgi ve düzeltmelerini sabır ve titizlikle yapan Zafer ÇERİ başta olmak üzere tüm Güneş Kitabevi emekçileri, en büyük teşekkürü hak etmektedirler.

Zamanla artacak bilimsel bilgilerimiz dâhilinde yeni baskılarda buluşmak umuduyla...

Mehmet Harma



Trofoblastik Hastalıklar Derneği'nin logosu, bir insan gövdesi (torso) içinde evreni, insanın içindeki evrensel özü temsil etmektedir. Uterus içinde molar veziküller trofoblastik hastalığın makroskopik görüntüsüdür. Lacivert renk, doğallık, uyum ve dinginliğin rengidir. Çerçeveyle sırayla, Bilgi, Deneyim ve Bilgelik kelimelerinin Latince yazmaktadır. Logo, Müge Harma tarafından tasarlanmıştır.

Trofoblastik Hastalıklar Derneği
trofoblast.org.tr

YAZARLAR

(Soyadına Göre Alfabetik)

Faruk ABİKE

Serra AKAR

Hüseyin AKILLI

Tuba ZENGİN AKSEL

Dağıstan Tolga ARIÖZ

Tijen ATAÇAĞ

Ali AYHAN

Sinan BERKMAN

Ahmet BİLGİ

Anıl TURHAN ÇAKIR

Çetin ÇELİK

Mehmet DOLANBAY

İlkan DÜNDER

Ulaş FİDAN

Hüsnü GÖKASLAN

Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ

Tayfun GÜNGÖR

Kemal GÜNGÖRDÜK

Mehmet HARMA

Müge HARMA

A. Cem İYİBOZKURT

Erbil KARAMAN

Mine DAĞGEZ KELEŞOĞLU

Eda KOCAMAN

Ali KOLUSARI

Tufan ÖGE

S. Sinan ÖZALP

Nazlı TOPFEDAİSİ ÖZKAN

M. Coşkun SALMAN

Muzaffer SANCİ

Görker SEL

İbrahim Serdar SERİN

Hamdullah SÖZEN

Gözde ŞAHİN

Hanifi ŞAHİN

Mustafa Coşan TEREK

Alp USUBÜTÜN

Mehmet Ali VARDAR

Müfit Cemal YENEN

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklara Genel Bakış 1

Sinan BERKMAN

Hamdullah SÖZEN

Bölüm 2

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklarda Genetik 7

Mehmet DOLANBAY

Mine DAĞGEZ KELEŞOĞLU

İbrahim Serdar SERİN

Bölüm 3

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıkların Etiyolojisi 19

Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ

Mehmet Ali VARDAR

Bölüm 4

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıkların Epidemiyolojisi 27

Dağıstan Tolga ARIÖZ

S. Sinan ÖZALP

Bölüm 5

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıkların Patolojisi 31

Alp USUBÜTÜN

Bölüm 6

Mol Hidatidiformun Kliniği 47

Muzaffer SANCI

Kemal GÜNGÖRDÜK

Bölüm 7

Gestasyonel Trofoblastik Neoplazide Klinik 53

Ali KOLUSARI

Erbil KARAMAN

Bölüm 8

hCG Molekülü	61
--------------------	----

Görker SEL

Anıl TURHAN ÇAKIR

Tuba ZENGİN AKSEL

Müge HARMA

Bölüm 9

Molar Gebeliğin Klinik Yönetimi.....	77
--------------------------------------	----

Faruk ABİKE

İlkan DÜNDER

Bölüm 10

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklarda Evreleme, Sınıflama ve Prognostik Risk Skorlama Sistemleri.....	87
--	----

Görker SEL,

Tuba ZENGİN AKSEL

Mehmet HARMA

Bölüm 11

Düşük Riskli Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Yönetimi.....	93
---	----

Ahmet BİLGİ

Mustafa Coşan TEREK

Bölüm 12

Yüksek ve Ultra Yüksek Riskli Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Klinik Yönetimi	95
--	----

Görker SEL

Anıl TURHAN ÇAKIR

Müge HARMA

Bölüm 13

Plasental Site Trofoblastik Tümör.....	109
--	-----

Nazlı TOPFEDAİSİ ÖZKAN

Tayfun GÜNGÖR

Bölüm 14

Epiteloid Trofoblastik Tümör.....	119
-----------------------------------	-----

Müfit Cemal YENEN

Ulaş FİDAN

Tijen ATAÇAĞ

Bölüm 15

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıkta Cerrahi Yaklaşım 127

Eda KOCAMAN

Hanifi ŞAHİN

Hüseyin AKILLI

Ali AYHAN

Bölüm 16

Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi Tedavisinde Kemoterapi 141

Dağıstan Tolga ARIÖZ

Bölüm 17

Molar Gebelik İle Komplike Olan Çoğul Gebelikler 151

A. Cem İYİBOZKURT

Bölüm 18

Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi Tedavisi Sonrası Üreme Sağlığı ve Fertilite 157

Hüsnü GÖKASLAN

Bölüm 19

Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi Tedavisinde Yenilikler 173

M. Coşkun SALMAN

Bölüm 20

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklarda Yapılan GOG Klinik Çalışmaları 181

Tufan ÖGE

Bölüm 21

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklarda Mortalite 187

Serra AKAR

Gözde ŞAHİN

Çetin ÇELİK

Bölüm 22

2000'den Günümüze Gestasyonel Trofoblastik Hastalık ve Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi İçerikli Yayınların İrdelenmesi 195

Amr TURHAN ÇAKIR

Tuba ZENGİN AKSEL

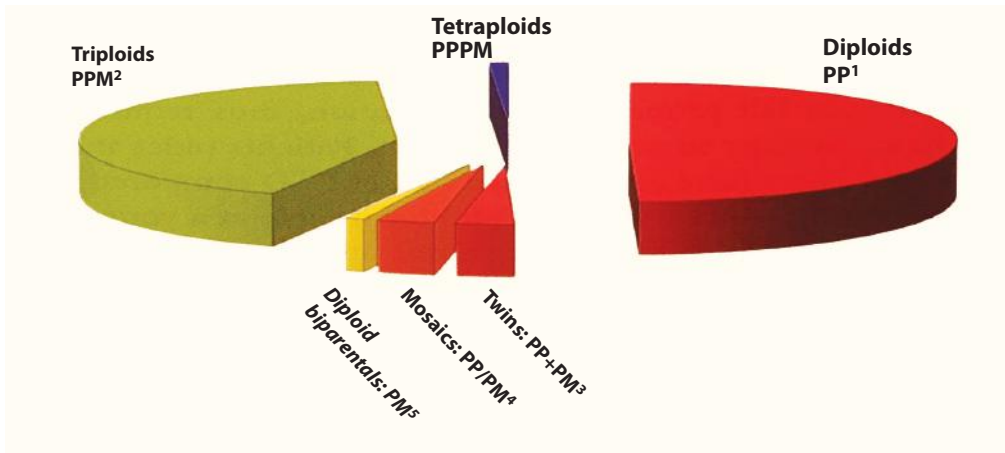
Mehmet HARMA

man kolay olmamaktadır. Daha güvenilir bir tanı koyabilmek adına dokular histolojik olarak incelenmekte ve parental katılıma da farklı metodlar ile bakılmaktadır. Bu metodlar içinde short tandem repeat (STR) genotipleme kullanımı ile ploidi ve genomlardaki parental dağılıma bakılabilmekte; p57 immunhistokimyasal çalışması ile maternal katılımın olup olmadığı saptanmaktadır. Floresan in-situ hibridizasyon (FISH), ploidi değerlendirmesinde kullanıldığı gibi, mozaizm araştırmasında da faydalıdır. Çalışmalar göstermektedir ki farklı metodların birbirlerine eklenerek genotip tayini ile daha doğru tanımlar elde edilmektedir (12, 13).

Ailesel tekrarlayan mol hidatidiform vakalarının çalışılması sonucunda sorumlu genlerin NLRP7 veya KHDC3L olduğu saptanmıştır (14, 15). Bugüne kadar 2 gen için sırasıyla 70 ve 6 patojenik varyant saptanmıştır. Çalışmalar daha sıklıkla NLRP7’de delesyon ve rearanjmanları tanımlamaktadır (16). Yapılan çalışmalarda bu mutasyonlara sahip tüm hastalarda diploid biparental tip izlenmiştir. Ancak üç vakada diploid biparental tip saptanmamıştır. Bunlardan biri triploid dispermik (17) ve diğer ikisi ise triploid digyniktir ve anneden 2 kromozom saptanmıştır (18). Bahsedilen bu 2 gende mutasyon taşıyıcısı olanlara bakıldığında tekrarlayan mol hidatidiform materyallerinin tamamı diploid ve biparental iken; bu 2 gende mutasyon taşıyıcısı olmayanlarda durum çok daha heterojeniktir. Dikkat çekici en önemli nokta şu ki, mutasyon taşıyıcısı olmayanlarda ailesel rekürren mol vakaları son derece nadir görülmektedir. Buna ek olarak da, bu hastalarda daha az reproduktif kayıp ve daha fazla canlı doğum görülmektedir. Muhtemelen bu hastalarda etiyoloji poligenik ve/veya multifaktöryel sebeplere dayanmaktadır (19).

Genetik

Mollerin büyük bir çoğunluğu diploid veya triploid olup bunlar baba kaynaklı genlerin fazlalığı ile karakterizedir. Ancak az sayıda farklı genetik varyant da mevcuttur (Şekil 1) (20). NLRP7 veya KHDC3L genlerinden birinde her 2 alelde patojenik varyantlar taşıyor olmasından kaynaklanan kalıtsal bir predispozisyon mevcuttur. Subtiplerin rölatif sıklığı tanımlama metodu ve çalışılan topluma bağlı değişiklik göstermektedir.



Şekil 1 • Mol hidatidiformların çeşitli genetik alt tiplerinin şematik gösterimi (20)

5

GESTASYONEL TROFOBLASTİK HASTALIKLARIN PATOLOJİSİ

Alp USUBÜTÜN

GESTASYONEL TROFOBLASTİK HASTALIKLAR

Plasenta Anatomisi ve Trofoblastlar

Plasenta anne ile fetüsü bağlar ve besin maddelerinin alınması, atıkların uzaklaştırılması, gebeliğin sürdürülmesi için gerekli hormonları salgılar, bağışıklığa bağlı rejeksiyonu engeller. Gebeliğe bağlı endometriumda meydana gelen değişikliklere *desidua* denir ve plasenta *desiduaya* yapışiktır. Desiduaya bağlanan plasentanın bu kısmına “*bazal plak*” (*desidua bazalis* veya *maternal yüz*) denir. Term plasentanın bazal plağında yaklaşık 10-40 tane *kotiledon* olarak adlandırılan çentikleşme görülür (Resim 1A). Umbilikal dolaşımın majör dalları her bir kotiledonu ayrı ayrı besler (1).



Resim 1A • Plasentanın desiduya bağlanan kısmı “bazal plak” (maternal yüz). Bu yüzünde kotiledonlar görülür.

lenmesi sonucu (46XY, androjenik karyotip) oluşur. Bu hastalarda fötüs olmaz ancak ender olarak fötal eritositler, amniyon ve embriyonik dokular görülür (6). Bunun nasıl olduğu konusu henüz açıklığa kavuşmamıştır. Son yıllarda bu hastalarda NLRP7 geninde değişen mutasyonlar saptanmıştır (6).

Serum hCG düzeyinin daha hassas değerlendirilmesi ve ultrasonografinin erken dönemde yaygın olarak kullanılması, mollerin klasik olarak tanı konduğu ikinci trimesterden (ortalama 16 hafta) önce saptanmasına olanak sağlamıştır. Ancak gebeliğin erken döneminde, klasik abartılı klinik ve morfolojik bulgular görülmediğinden erken KMH tanısı patoloğlar için zordur.

Makroskopik olarak hidropik değişim gösteren koryon villuslarının “üzüm benzeri” yapılar oluşturmaları karakteristiktir (Resim 3A). Klasik mikroskopik görünümü ise, santral sistern oluşturan ödemli villuslar, villusları çepeçevre saran *trofoblastik proliferasyon* ve *trofoblastik atipidir* (Resim 3B). Ayrıca implantasyon bölgesi trofoblastlarının oluşturduğu atipi de içeren abartılı reaksiyon önemli bir bulgudur.

Günümüzde 8-10. haftadan önce saptanan “erken KMH” olgularında morfolojik bulgular çok sılıktır. Koryon villusları küçük ve polipoid yapıda olup, belirgin ödem içermezler. Villus stroması mikroid bir matrikse sahiptir, karyoreksis ve apoptotik cisimler dikkat çekicidir (Resim 3C). Tomurcuklanan villusların görülmesi de önemli bir bulgudur. KMH’nin karakteristik özelliği olan trofoblastik proliferasyon genellikle odaklıdır, bazı olgularda görülemeyebilir.

Özellikle erken KMH’yi, hidropik non molar gebeliklerden ve PMH’den ayırmak güç olabilir. Bilindiği gibi KMH sıklıkla diploid olup genetik materyalin tamamı paternaldir. Paternal olarak imprinted bir gen ürünü olan, siklin bağımlı kinaz inhibitörü p57 özellikle PMH ile KMH ayırımında immünohistokimyasal olarak kullanılır. SiT ve villöz stromal hücrelerdeki p57 kaybı KMH için önemli bir ipucudur (Resim 3D) (12). Ayrıca moleküler genotipleme, sorunlu olgularda özellikle MH ayırıcı tanısı için diğer bir yardımcı araçtır (13).

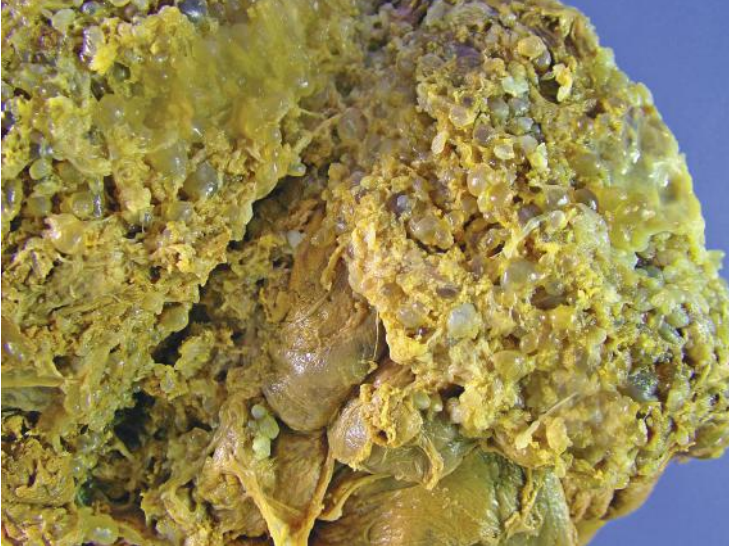


Resim 3A • Hidropik değişim gösteren koryon villuslarında “üzüm benzeri” yapılar.

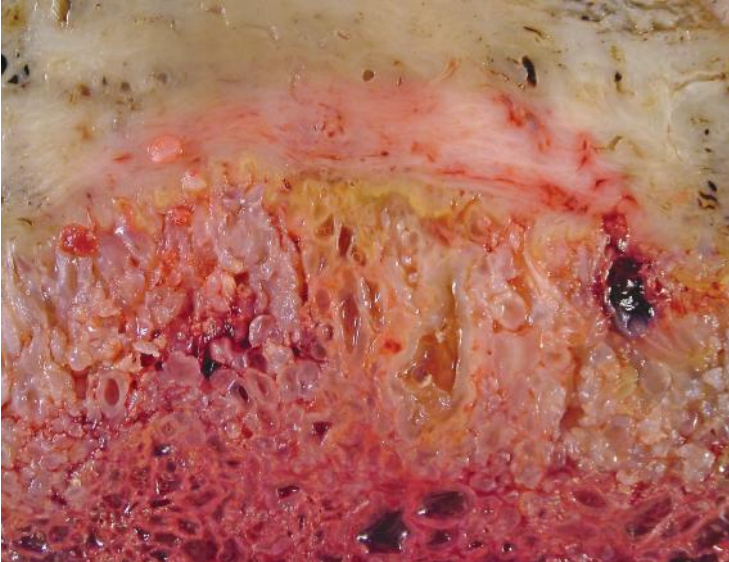
İnvaziv ve Metastatik Hidatiform Mol

KMH %15-20, PMH ise %0.5-4 oranında invaziv mole ilerleyebilir. Klinik olarak persiste GTH olarak kendisini gösterir. Tanı sıklıkla klinik olarak konur, patolojik teyde gerek yoktur (15). Histolojik olarak trofoblastik proliferasyon gösteren villusların myometriuma invazyonu tanısaldır (Resim 4A ve 4B).

KMH serviks, vajen duvarı ve vulva'ya lokal olarak yayılabilir, akciğerler ise en sık metastaz yaptığı bölgelerdir. Beyin, retroperiton ve inguinal lenf nodlarına ender olarak yayılırlar (6).



Resim 4A • Uterus kavitesinde “üzüm salkımı” görünümünde hidropik villuslar.



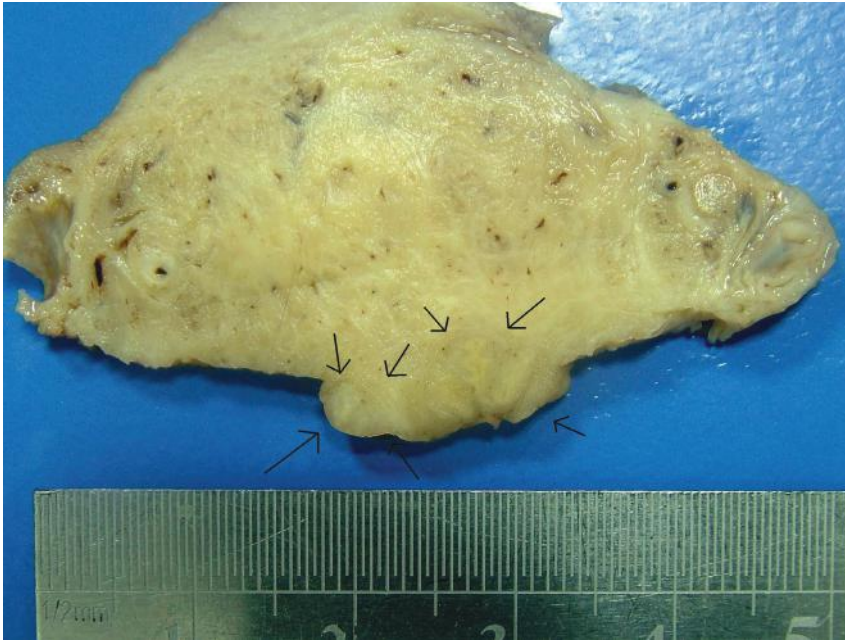
Resim 4B • Hidropik villusların myometriuma invazyonu.

Olguların yaklaşık %30'u klinik olarak malign olup bunların da yarısı ölümcül seyreder (26). Sıklıkla akciğer, karaciğer, vajen ve beyin metastazları yapar. Diğer GTH'de sık görülmeyen lenf düğümü metastazına da neden olabilir (27, 28). Klinik, laboratuvar ve morfolojik birçok prognostik parametre araştırılmışsa da (27) son yıllarda en önemli prognostik faktörün hastalığın gebeliği takiben ortaya çıkma süresi olduğu bulunmuştur (4 yıldan sonra ortaya çıkan hastalarda prognoz belirgin olarak kötü) (29).

Epitelioid Trofoblastik Tümör (ETT)

ETT 1998 yılında Kurman ve Shih tarafından tanımlanmıştır (30). Morfolojik olarak skuamöz hücreli karsinoma benzeyen, koryonik tip IT'lerden köken alan, çok ender görülen trofoblastik tümördür. Sıklıkla doğurganlık çağında ve bir gebeliği izleyerek ortaya çıkar. Genellikle nodüler görünümde olup (Resim 6), mononükleer şeffaf veya eozinofilik sitoplazmalı trofoblastik hücrelerde oluşur, kalsifikasyon ve nekroz sıklıkla tümöre eşlik eder. Sıklıkla alt uterin segment ve servikste görülmesi, skuamoid görünümde olmaları ve skuamöz hücreli karsinomlar gibi CK ve p63 eksprese etmesi nedeniyle serviksın skuamöz hücreli karsinomları ile karışabilir (30-32). Nodüler pattern göstermeleri ve immünohistokimyasal bulguları ayırıcı tanıda önemlidir.

Çok küçük boyutlarda insidental olarak saptanan vakalar vardır (33). Kaur ve ark. öncül lezyonlarının PSN olduğu ve özellikle atipik PSN'lerin ETT'ye dönüşebileceğini öne sürmektedir (34). Olguların yaklaşık %25'i klinik olarak malign, %10'u ölümcüldür (26).

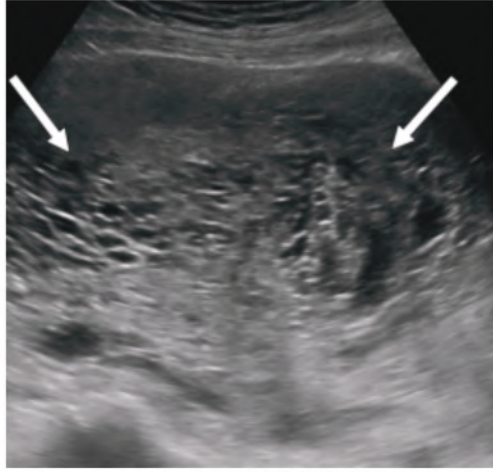


Resim 6 • ETT'de uterusda nodüler tümör alanları.

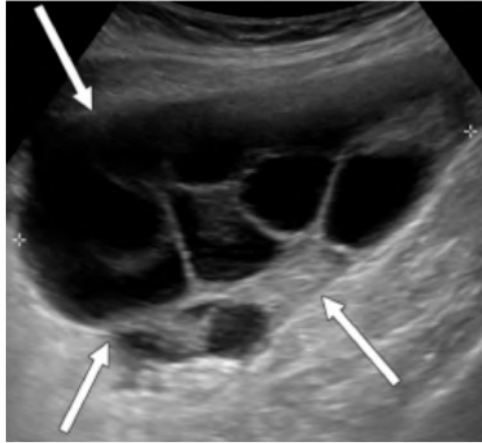
Neoplastik Olmayan Trofoblastik Lezyonlar

Plasental "Site" Nodül/plak (PSN)

Koryonik IT'lerin oluşturduğu, tedavi gerektirmeyen, geçmiş gebeliklerden kalan hyalinize iyi sınırlı nodüllerdir. Sıklıkla perimenapozal dönemde tesadüfen saptanırlar. Genellikle endometrial kavitede yerleşmekle beraber tuba uterina, over ve broad ligamanda da gösterilmiştir (6). Makroskopik olarak tek veya çok sayıda sarı-gri nodüller olarak görülürler. Mikroskopik



Şekil 1 • Komplet molde görülen kistik boşluklar içeren kitlenin ultrasonografik görüntüsü (13)



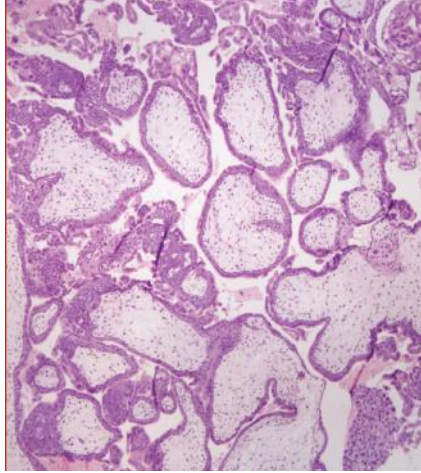
Şekil 2 • Teka lutein kistlerin ultrasonografik görüntüsü (13)

PHM'ün sonografik görüntüsünde embriyonik veya fetal dokular görülür. Placentada İsviçre Peyniri görüntüsü veya plasentomegali saptanabilir. PHM olgularının %70 ten fazlasına USG ile kesin tanı koyulamaz (12). Erken gebelik haftalarında ovoid bir gestasyonel kese görülebilir (gebelik kesesinin transvers çapı/ön-arka çapı > 1.5) (Şekil 3). İleri gebelik haftalarında oligohidroamnios, fetal ölüm, anormali fetüs veya gelişme geriliği bulguları gözlenebilir (13).

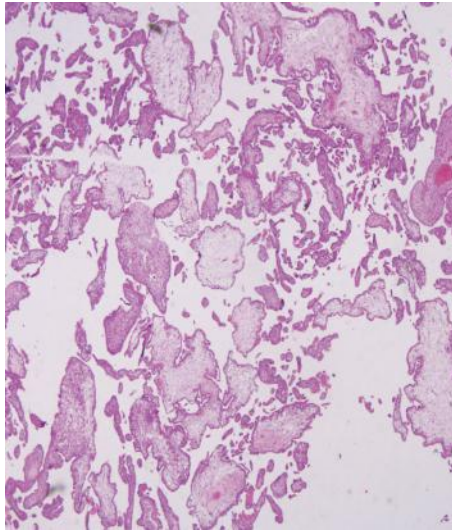
Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Bilgisayarlı Tomografi

Mol hidatiform tanısında çok sınırlı role sahiptirler. Sıklıkla invazif gestasyonel trofoblastik hastalıkta metastaz araştırılması için kullanılırlar.

yapıdadır. Normal ovumun iki sperm ya da bazen diploid sperm ile fertilizasyonu sonucu oluşur. Gestasyonel trofoblastik hastalıkların tüm formları normal insan plasentası bileşenlerinden köken alır. Komplet hidatidiform mol olguları anormal trofoblastik hiperplazi, stromal hiper-sellülerite, stromal karyohektik debris ve kollabe villöz kan damarları ile karakterize villöz yapı gösterir.



Şekil 1 • Parsiyel hidatidiform mol olgularında yama tarzında villöz hidropik değişiklik, anormal şekilli düzensiz villuslar ve yama tarzında trofoblast hiperplazisi izlenir (Prof. Dr. Osman Zekioğlu tarafından mikroskopik tanı almıştır)



Şekil 2 • Parsiyel hidatidiform mol mikroskopik görünümü (Prof. Dr. Osman Zekioğlu tarafından mikroskopik tanı almıştır)

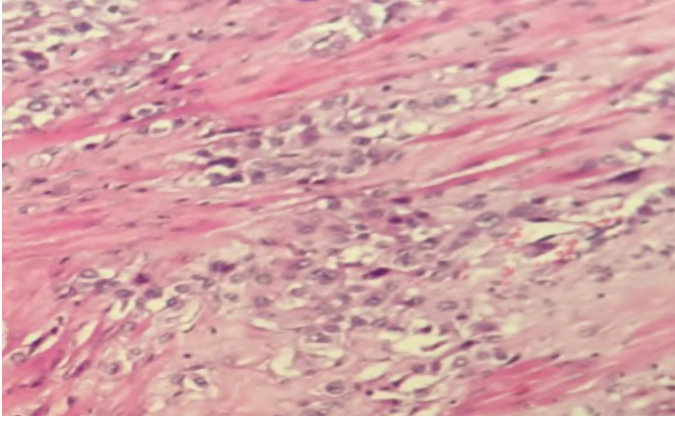
Tekrar eden komplet hidatidiform olan bazı kadınlarda diploid biparental genetik yapı olabilir. Bu olgularda molar fenotip otozomal resesif bir durum olan familial rekürren hidatiform mol'e bağlı olabilir. Bu durum ile NLRP7 ve KHDC3L gen mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Familial rekürren hidatiform mol olgularında normal gebelik ovum donasyonu dışında

ÖNEMLİ NOTLAR

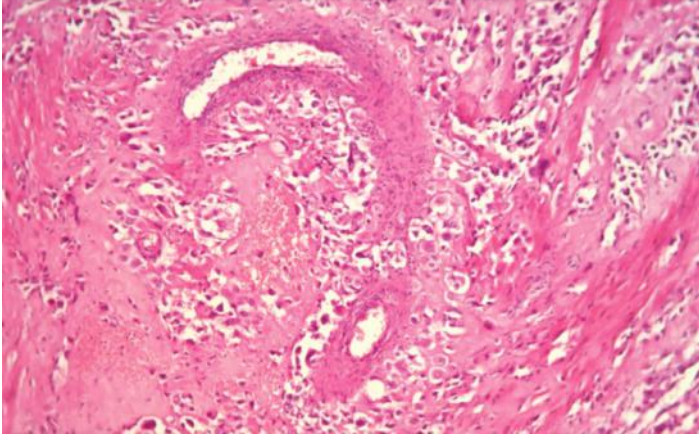
- Yüksek riskli GTN olguları (FIGO Evre IV, FIGO Evre II-III: 7 ve daha üzeri puan) birinci basamak tedavi başarısızlığı riski altındadır,
- Bu olgularda çok ajanlı kombinasyon kemoterapisi gerekir.
- Çok ajanlı kombine kemoterapi ile yüksek riskli olguların tedavi oranı %75 oranındadır.
- Ancak %25 olguda tedavi direnci veya nüks nedeniyle kurtarma (salvage) tedavisi gerekir.
- Standart bir salvage tedavi protokolü yoktur.
- Otolog kemik iliği veya kök hücre nakli ile birlikte uygulanan yüksek doz kemoterapi veya salvage tedavide kullanılabilir.
- Pembrolizumab immünoterapisi diğer bir salvage tedavisi seçeneği olabilir.
- Cerrahi ve radyoterapi uygulamaları olgu bazında değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Jordan SE, Katayani P, Enrique H. Gestational Trophoblastic Neoplasia. Topics in Obstetrics & Gynecology. 2017; 37(6): 1-5.
2. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. Am J Obstet Gynecol. 2011; 204(1):11-8.
3. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. (2013) Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 24 Suppl 6, vi39-50.
4. The American Cancer Society. Alok Pant, John R. Lurain. Gestational Trophoblastic Disease in: The American Cancer Society's Oncology in Practice: Clinical Management. Wiley. 2018; pg: 318-329.
5. Wright JD, Mutch DG. Treatment of high-risk gestational trophoblastic tumors. Clin Obstet Gynecol. 2003 Sep;46(3):593-606.
6. May T, Goldstein DP, Berkowitz RS. Current chemotherapeutic management of patients with gestational trophoblastic neoplasia: review article. Chemotherapy Research and Practice 2011;2011:806256.
7. Hoekstra AV, Lurain JR, Rademaker AW, et al. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes. Obstet Gynecol 2008;112:251-8.
8. Niemann, Isa. Clinical aspects of gestational trophoblastic disease in: Gestational Trophoblastic Disease. Diagnostic and Molecular Genetic Pathology edited by Pei Hui.2012:pg:179-191.
9. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. Lancet 2010; 376: 717-729.
10. A Ayhan, N Reed, M Gultekin, P Dursun. Gestational Trophoblastic Diseases in: Textbook of Gynaecological Oncology. Gunes Publishing. 2012; 468-474.
11. Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Management of metastatic high risk gestational trophoblastic neoplasia FIGO stages II- IV: risk factors score ≥ 7 . J Reprod Med 2010;55:199-207.
12. Kim SJ, Bae SN, Kim JH, Kim CT, Han KT, Lee JM, Jung JK. Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high-risk GTT-25 years experiences of KRI-TRD. Int J Gynaecol Obstet. 1998 Apr;60 Suppl 1:S85-96.
13. DiSaia P J, et al. Ch 7. Gestational Trophoblastic Disease in. Clinical Gynecologic Oncology E-Book. Elsevier Health Sciences. 2017; 164-189.
14. Berkowitz R S, Donald PG. Current management of gestational trophoblastic diseases. Gynecologic oncology. 2009;112(3): 654-662.
15. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. Int J Gynecol Obstet. 2018 Oct;143 Suppl 2:79-85.



Şekil 1• Myometrium düz kas liflerini infiltre eden intermediate trofoblastik hücreler (H.E.x200). (Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bilim Dalı Arşivi)



Şekil 2• Damar duvarlarının trofoblastik hücre infiltrasyonu (H.E.x200). (Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bilim Dalı Arşivi)

PSTT morfolojik olarak; amorf eozinofilik veya berrak sitoplazmalı ve çeşitli derecelerde nükleer atipi içeren, ağırlıklı olarak monomorfik yapıda intermediate tip trofoblastlardan oluşur. Çoğu tümör hücresi mononükleerdir ancak bazen hücreler birleşerek çok çekirdekli dev hücreler oluşturur. Mitotik hız 10 büyük büyütme alanında 1'den 10'a kadar değişkenlik gösterebilir (13). Bu tümörler genellikle minimal inflamasyon ve nekroz ile belirgin vasküler invazyon gösterir.

Histolojik yapı PSTT tanısı için önemli olmakla birlikte, kesin tanı immünohistokimyasaldır. Daha az hemoraji ve nekroz görülmesi ile yüksek nükleer atipi, belirgin hemoraji ve nekroz gösteren koryokarsinomdan kolaylıkla ayrılır (14). İmmünohistokimyasal boyamada hücreler, human plasental laktojen (hPL) ve Mel-CAM (CD146) ile güçlü pozitif, human chorionic gonadotropin (hCG) ve placentale alkaline fosfatase (PLAP) ile genellikle zayıf ve fokal pozitif boyanır (2, 8, 14-16). Bu özellikler PSTT olgularının %60'ı için spesifiktir. Ayrıca alpha-inhibin, sitokeratin 8/18 ve yüksek proliferatif aktiviteyi gösteren Ki-67 ile belirgin boyanma gösterirken, düz kas hücre markerları için negatif boyanması tanıyı konfirme etmek

ETT, makroskopik olarak solid ya da kistik yapıda olabilen, yumuşak kıvamda oldukça iyi ayırt edilebilen bir özelliktedir. Mikroskopik özelliklerine bakıldığında, PSTT'den farklı olarak daha küçük hücrelerin olduğu, hücrelerin genelde birbiri ile aynı morfolojik özellikler taşıdığı, belirli bir alana sınırlı bir tümör görünümü mevcuttur. Ayrıca immünohistokimyasal olarak sitokeratin ve p63 salgılamalarına ek olarak alt uterin segmentte yerleşim gösteriyorsa serviksın yassı hücreli karsinomları ile karıştırılabilirler (10).

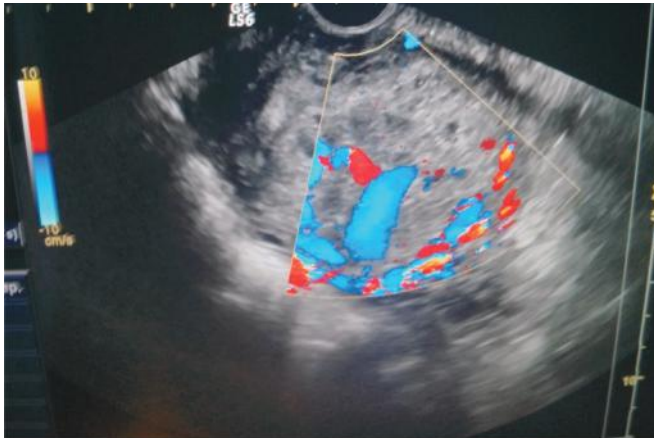
Tanı

PSTT ve ETT, Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin çok nadir görülen alt tipleridir. GTN'lerin %1 kadarını oluşturan bu tümörler, tüm gebeliklerde 100.000'de 1 oranında görülmektedir (11). Bu açıdan baktığımızda ülkemizde 1 yılda toplam 1 milyon 300 bin doğum gerçekleşmektedir. Abortus ve diğer gebelik komplikasyonları düşünürsek, PSTT ve ETT olgularının ülkemizdeki yaklaşık insidansının <50 olgu civarında olduğunu hesaplayabiliriz (12).

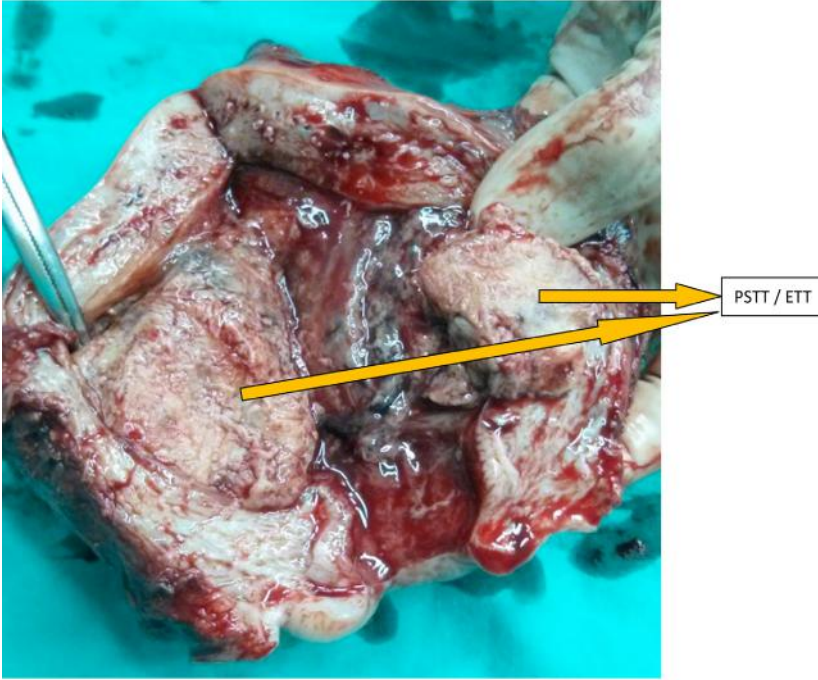
PSTT ve ETT tipik olarak term gebeliği takip eder. Ancak diğer gebelik türlerinden sonra da görülebilir. Oldukça yavaş ilerleyen bu tümör, tanı konulduğunda genelde uterusu sınırlıdır (Evre 1). Bu açıdan bakıldığında hastalarda genellikle herhangi bir semptom yoktur. Semptomu olanlarda da amenore veya anormal vajinal kanama görülmektedir. Term gebelik sonrası emzirme döneminde zaten amenore semptom olarak değerlendirilememektedir (13). Metastaz genelde, diğer GTN olduğu gibi akciğer, vajina ve santral sinir sistemine olmaktadır. Ancak PSTT ve ETT metastazları özellikle retroperitoneal lenf nodlarına daha çok eğilim göstermektedir (14).

PSTT ve ETT ara trofoblastlardan köken aldığından dolayı, beta-hCG sekresyonu çok azdır. Yinede majör olarak beta-hCG salgırlar ancak diğer GTN gibi seviyesi yüksek değildir. Tümör hacminin belirgin olarak fazla olmasına rağmen beta-hCG seviyeleri genelde <1000 IU/L'dir. Çok nadir olgularda >100.000 IU/L rapor edilmiştir (15).

Diğer GTN olduğu gibi, üreme çağındaki olan ve anormal vajinal kanama veya amenore bulguları olan kadınlarda, laboratuvarında beta-hCG yüksek olarak saptanmışsa ayırıcı tanıda PSTT ve ETT düşünülmelidir. Ultrasonografi, tanısal basamakta oldukça iyi bilgiler sunar. Ancak ultrasonografik görünümün diagnostik değildir. Zhou ve arkadaşları PSTT / ETT'nin ultrasonografik görünümünü üç tipe ayırarak rapor etmişlerdir (16). Tip I'de uterin kavite içerisinde solid bir kitle görünümü ve hafif vaskülarizasyon görülmektedir. Tip II'de kitle myometriumuna invazidir ve yine hafif vaskülarizasyon vardır. Tip III'de ise myometrial invazyon vardır kitle kistik vaskülarize bir yapıdadır. Bizde kliniğimizde 15 hafta abortus sonrası 45. günde anormal uterin kanama şikayeti olan ve beta-hCG değerinin 300-350 IU/L civarında plato çizdiği bir olguda bu deneyimi yaşadık (17). Olgu Zhou'nun belirttiği Tip II görünümüne benziyordu (Resim 1 ve 2).



Resim 1• Ultrasonografik Tip II PSTT / ETT görünümü



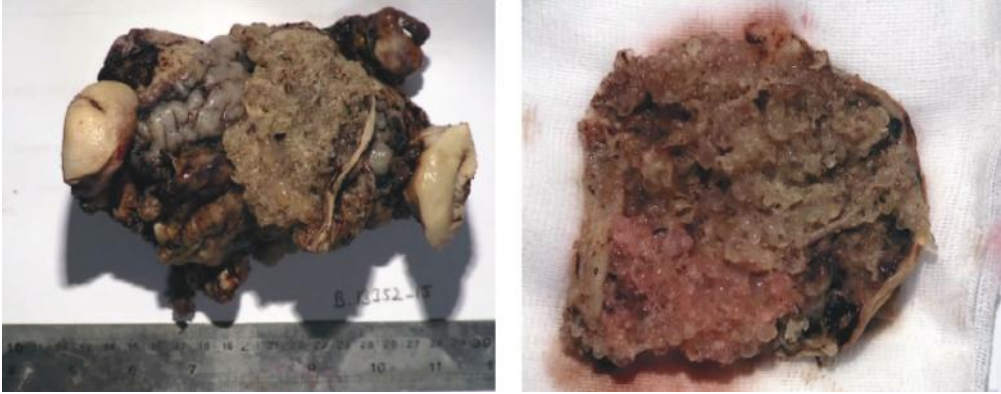
Resim 2• Aynı olgunun histerektomi materyali (Uterus boylamasına diseke edilmiş durumda)

ETT’de periferik bir doppler akımı görülmektedir ve diğer dokulardan ayrımı bu sayede net olarak ortaya konulmaktadır. Bu özellik PSTT’den ayrımında önemli olabilir (18). Ultrasonografinin yanında manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılabilir. Ancak bunların yararı çok sınırlıdır.

Yukarıda da belirttiğimiz gibi, beta-hCG tanıda sınırlı bilgi vermektedir. Olguların çoğunda beta-hCG düşük seviyededir. Ayrımın tam yapılamadığı olgularda SALL4 ve pMBP (Pregnancy associated major basic protein) bakılmalıdır. SALL4, çinko içeren ve embriyonel gelişimde rol oynayan önemli bir proteinlerin transkripsiyonunda görev alan bir moleküldür. Bu molekül özellikle tam tanı konulamayan olgularda koryokarsinomun, PSTT ve ETT’den ayrımında oldukça elverişlidir. Çünkü bu molekül özellikle koryokarsinomlarda daha dikkat çekici oranda yüksek bulunmaktadır. İkinci sıklıkla PSTT’de görülmektedir. ETT’de görülmesi çok nadirdir (19). Bir diğer belirteç olan pMBP ise özellikle PSTT olmak üzere ETT’de de görülmektedir. Bunların diğer GTN’den ayrımında önemli olabilir (20). pMBP proteini de, ara (‘intermediate’) trofoblastların bir belirteçidir. Özellikle PSTT ve ETT’de yüksek oranda görülmektedir. Bu molekül bu tümörlerin diğer GTN’lerden ayrımında önemlidir (20). ETT’ye ilişkin belirteçleri kısaca özetlersek; pansitokeratin, sitokeratin-18, epitelial membran antijeni ve p63 sayılabilir. Diğer yandan beta-hCG, insan plasental laktojeni (HPL), plasental alkelen fosfataz ve Mel-CAM (CD146) belirteçleri de bulunmaktadır (Tablo 1). Ancak bunların birçoğu konusunda daha ileri çalışmalar gerekmektedir ve klinik açıdan kullanımı için zamana ihtiyaç vardır (21).

Histerektomi, postmolar GTN riskini tamamen yok etmemektedir ve bu nedenle hastaların tamamı hCG ile takip edilmelidir. Şekil 1’de histerektomi uygulanmış komplet mol hidatidiform spesimenlerinin resimleri gösterilmektedir.

Ek olarak, hastaların %10’undan fazlasında, başvuru sırasından teka lutein kisti saptanacaktır. Torsiyon veya kist rüptürü sonrası kanama mevcut ise ooforektomi uygulanmalı; bu klinik tablolar haricinde; evakuasyon sonrasında spontan olarak gerileme eğiliminde olan teka lutein kistlerine dokunulmamalıdır (6).



Şekil 1• Bir komplet mol hidatidiform olgusunda histerektomi spesimeni. Prof. Dr. Ali Ayhan’ın arşivinden.

Yapılan çalışmalarda, parsiyel molde aspirasyon küretaj sonrası GTN gelişme riski %0.5-%1; komplet mol sonrası GTN gelişme riski ise %15 olarak raporlanmıştır (1). Bahar ve arkadaşları 24 mol hastasında D&E ve histerektomiyi karşılaştırmış ve her iki yöntem sonrası GTN gelişim riski açısından anlamlı bir farklılık saptamamıştır (18). Hidatidiform mol tanılı 66 hastayı içeren bir başka çalışmada ise 12 hastaya primer histerektomi uygulanmış ve GTN gelişim riski açısından evakuasyon uygulanan hastalarla karşılaştırılmıştır (19).

Gestasyonel Trofoblastik Neoplazide İkinci D/C veya Primer Histerektomi

Son 50 yıl içinde malign GTN evreleme ve klasifikasyonundaki gelişmeler ve düşük risk ile yüksek risk ayrımı, cerrahinin yerini belirlemiştir.

Postmolar GTN gelişen hastalar, sıklıkla vajinal kanama ve uterus boyutlarında artış ile başvurmaktadır. İkinci bir D&C; ek trofoblastik doku eksizyonu ile spontan regresyon sağlayabilmesine rağmen; retrospektif çalışmalar, bu uygulamanın hastaların çoğunda bir etkisi olmadığını göstermiştir (6). 2005 yılında, 2122 hastayı içeren bir vaka kontrol çalışması düzenlenmiştir ve bu hastalar arasında sekonder D&C uygulanan 85 düşük riskli persistan GTN hastası ile aspirasyon küretaj uygulanmayan 209 düşük riskli GTN hastası karşılaştırılmıştır. Aspirasyon küretaj uygulanan 85 hastanın 8’inde (%9.4) kemoterapi ihtiyacı ortadan kalkmışken; kontrol grubunda bu oran %0’dır. Bu çalışmada, sekonder D&C’nin, hastanın alması gereken kemoterapi siklus sayısını azalttığı sonucuna varılmıştır (9).

2016 yılında, yeni tanı almış, düşük riskli non metastatik 60 GTN hastasının dahil edildiği bir faz II prospektif çok merkezli çalışma gerçekleştirilmiştir (20). Bu çalışmada, 24 hastada (%40) ikinci küretaj ile kür elde edilmiştir. Genele bakıldığında, 60 hastanın 26’sında kemoterapi ihtiyacı ortadan kalkmış ve 34 hastada (%59) cerrahi başarısızlığı raporlanmıştır. Grade

nedeniyle 19 (% 39), kanama nedeniyle 4 (% 8) ve diğer nedenler için 2 (% 4) hastaya histerektomi uygulanmıştır. Kemoterapi direnci nedeniyle histerektomi yapılan hastaların 16'sında (% 84) remisyon gelişmiştir. Zaman içerisinde, histerektomi endikasyonlarındaki değişime baktığımızda, sadece hayatı tehdit eden kanama endikasyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır (21).

174 GTN hastasını içeren bir çalışmada 32 hastaya 35 cerrahi işlem uygulanmış; 32 hastanın 28'inde (%87) ve histerektomi uygulanan 21 hastanın ise 19'unda (%90) sağkalım elde edilmiştir (5).

Brewer ve arkadaşları, 1963 yılında tamamına histerektomi uygulanan 122 koryokarsinom hastasını değerlendirmiştir. Bu hastaların 70'i (%57.4) nonmetastatik hastalığa sahiptir ve nonmetastatik hastalığı olanların 5 yıllık sağkalımı %41.4 olarak saptanmışken; metastatik hastalığı olanlarda bu oran %19.2 olarak raporlanmıştır (25). 1980 yılında Hammond ve arkadaşları, %100 oranında genel remisyon oranı elde edilen, düşük riskli 194 hastayı değerlendirmiştir. Bu hastaların 162'sinin fertilite arzusu mevcuttur ve %89'unda histerektomi gerekmemiştir. Primer histerektomi uygulanan ve takibinde methotrexat veya tek ajan daktinomisin tedavisi uygulanan hastaların tamamında remisyon sağlanmıştır. Tek başına kemoterapi alan düşük riskli hastalarla karşılaştırıldığında; primer histerektomi uygulanan hastaların kemoterapi süresi ve dozu azalmıştır. Buna karşın, bu çalışmada, yüksek riskli GTN hastalarında primer histerektominin, kemoterapi ihtiyacını azaltmadığı ve kür oranlarını etkilemediği saptanmıştır. Ek olarak, nonmetastatik veya düşük riskli metastatik GTN'si olan ve primer kemoterapiye direnç nedeniyle daha sonra histerektomi uygulanan çoğu hastada, çoklu ajan kemoterapiye gerek kalmadan remisyon sağlandığı gösterilmiştir (26). Şekil 2'de bir koryokarsinom olgusunun histerektomi spesimeni gösterilmiştir.

Doumplis ve arkadaşları, tedavi sonrası relaps gelişen ve cerrahi için yönlendirilmiş olan 25 hastayı değerlendirmiştir (27). Hastaların 10'unda (%40) hidatidiform mol, 9'unda (%36) koryokarsinom, 6'sında (%24) ise PSTT mevcuttur. Bu çalışmada genel sağkalım %88 olarak raporlanmıştır. Mutch ve arkadaşları, tarafından düzenlenen bir çalışmada ise, salvage histerektomi uygulanan 14 rekürren GTN hastasında, %83 oranında sürekli remisyon sağlanmıştır (28). Yüksek riskli veya rekürren GTN hastalarında, salvage histerektominin sağkalıma belirgin bir katkısı olmasa da, amaç, ekstrauterin hastalık kontrolüdür.



Şekil 2• Bir koryokarsinom olgusunda histerektomi spesimeni. Prof. Dr. Ali Ayhan'ın arşivinden.

PSTT/ETT'de Cerrahi Yaklaşım

PSTT ve ETT tüm GTH vakalarının %1-2'sini oluşturmaktadır (7, 48). Bu tümörlerin biyolojik davranışı klasik trofoblastik tümörlere göre farklıdır. hCG'nin daha az yükseklik göstermesi, LDH'nin limitli kullanımı ve kemoterapiye dirençli olmaları, önemli özellikleri olmakla birlikte, bu tümörlerde cerrahi ön plana çıkmaktadır (7).

Hem PSTT hem de ETT için uzak metastazın en sık görüldüğü bölge akciğerken; PSTT ek olarak sırasıyla karaciğer, barsak, bölgesel ve uzak lenf nodları, vajen, beyin, böbrek ve dalağa metastaz yapabilmektedir. Lenfatik yayılım hem PSTT hem de ETT'de nadiren ortaya çıkabilir. 286 hastayı içeren bir literatür derlemesinde, PSTT için lenfatik tutulum %5,9 oranında raporlanmış ve pelvik ve para aortik lenf nodlarının sık etkilendiği bildirilmiştir. Ancak çoğu merkezde klinik olarak evre I, bulky lenf noduna sahip ve derin myometriyal invazyonu olan hastalara lenfadenektomi uygulanmaktadır (49).

Diğer histolojik tiplerle karşılaştırıldığında çok daha nadir görülen, hCG üretimi daha düşük olan, konvansiyonel kemoterapötiklere genellikle dirençli olan ve sıklıkla nonmetastatik hastalığın görüldüğü PSTT'de; fertilite arzusu yok ise, primer tedavi histerektomi ile pelvik-para-aortik lenf nodu örneklemedir ve sitoreduktif cerrahi prosedürler gerekebilir (6, 50). Lenf nodu tutulumu insidansının çok düşük olması nedeniyle, PSTT vakalarında rutin sistematik pelvik lenfadenektomi gerekliliğine dair çok az kanıt vardır ve mevcut kanıtlar ışığında, preoperatif görüntülemenin lenf nodu tutulumunu işaret ettiği durumlarda lenfadenektomi düşünülmelidir (49). Fertilite arzusu, D/C veya myometrial rezeksiyonla eksize edilebilen intrauterin hastalık ve yaygın metastatik hastalık varlığında ise ilk planda histerektomi düşünülmemelidir (6). Düşük risk faktörlerine sahip evre I hastalıkta adjuvan kemoterapinin faydasının olmadığı düşünülmektedir (17, 51). Lenfadenektomi yapılsın veya yapılsın histerektomi sonrası 10 yıllık sağkalım düşük riskli evre I hastalık için % 90 iken, evre II-IV hastalıkta cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi ile bu oran yaklaşık % 50 olarak raporlanmıştır (51).

Papadopoulos ve arkadaşları, GTH nedeniyle cerrahi uygulanmış 1685 hastayı değerlendirmiştir ve bu hastaların 34'ü (%2) PSTT histolojisine sahiptir (52). Bu çalışmada; hastaların üçte ikisinde hastalığın uterusu sınırlı olduğu saptanmış ve bu hastalara yaklaşımda tek başına cerrahinin yeterli olduğu; PSTT'nin, diğer GTH'lerden farklı bir davranışa sahip olması nedeniyle, ayrı bir yaklaşım gerektirdiği sonucuna varılmıştır.

Benzer şekilde, ETT'de de primer tedavi, özellikle uterusu lokalize hastalığı olan ve fertilitesini tamamlayan hastalarda histerektomiyken; lenfadenektomi ile ilgili veriler yetersizdir ve Davis ve arkadaşları, sitoreduksiyonu da içeren çeşitli cerrahi prosedürlerin uygulandığı bir ETT serisi yayınlamıştır (7, 53). ETT'de primer hastalık servikte lokalize olabileceği gibi (%31); uzak yayılıma baktığımızda en sık akciğer (%19) olmak üzere, ince barsak, safra kesesi, overler ve vajeni içeren ektrauterin hastalık yayılımı da bildirilmiştir (54, 55).



Şekil 3 • Bir epitelioid trofoblastik tümör olgusunda histerektomi spesimeni. Prof. Dr. Ali Ayhan'ın arşivinden.

Tablo 3 • Tekrarlanmış Yüksek Riskli Gestastonel Trofoblastik Neoplazi İçin TP/TE Rejimi

1. gün	Deksametazon 20 mg oral (paklitakselden 12 sa önce) Deksametazon 20 mg oral (paklitakselden 6 sa önce) Simetidin 100 cc SF içinde 30 mg, >30 dk iv gidecek şekilde Klorfeniramin 10 mg bolus iv Paklitaksel 250 cc SF içinde 135 mg/m ² , >3 sa iv gidecek şekilde Mannitol 500 cc %10, >1 sa iv gidecek şekilde Sisplatin 1000 cc SF içinde 60 mg/m ² , >3 sa iv gidecek şekilde Hidrasyon sonrası 1000 cc SF + KCl 20 mmol + 1 g MgSO ₄ , >2 sa iv
15. gün	Deksametazon 20 mg oral (paklitakselden 12 sa önce) Deksametazon 20 mg oral (paklitakselden 6 sa önce) Simetidin 100 cc SF içinde 30 mg, >30 dk iv gidecek şekilde Klorfeniramin 10 mg bolus iv Paklitaksel 250 cc SF içinde 135 mg/m ² , >3 sa iv gidecek şekilde Etoposid 1000 cc SF içinde 150 mg/m ² , >1 sa iv gidecek şekilde

Ayrıca Çin’de BEP (bleomisin, etoposid, sisplatin) ve FA veya FAV (5-FU, daktinomisin, vinkristin) kombinasyonları bu endikasyon için uzun süredir kullanılmaktadır (34, 35). Benzer başka bir veri Evre IV GTN hastalarında FAEV (floksiüridin, daktinomisin, etoposid, vinkristin) rejimi ile sunulmuştur. Buna göre primer remisyon oranı %80, sağkalım oranı %93 olup toksisite bulguları iyi tolere edilmiştir (%26.7 4. Derece nötropeni, toksisiteye bağlı ölüm yok) (36).

Sonuç olarak rezistan yüksek riskli GTN olgularında çeşitli kurtarma tedavileri bulunmasına rağmen bunlar çoğunlukla retrospektif nitelikte olup prospektif randomize çalışma bulunmamaktadır, EP-EMA ile TP/TE tedavilerini karşılaştıracak bir çalışma planlandığı için böyle bir çalışmanın sonuçları konu hakkında kesin kanıtlar sunacaktır (37).

PSTT-ETT Kemoterapi

PSTT ve ETT, orta (intermediate) trofoblastlardan gelişen ve diğer GTN’lere çok daha nadir görülen bir tümör grubudur. Diğer bir özellikleri ise salgılanan hCG düzeylerinin yüksek olmamasıdır. Genellikle <1000 IU/L düzeylerinde bulunurlar (38, 39). Hastalığın davranışı da diğer GTN’lerden farklılık göstermektedir. Daha yavaş bir seyir göstermeleri, düşük hCG düzeyleri ile karakterize olmaları ve kemoterapiye nispeten daha dirençli olmaları yanısıra hastalık tedavisinde FIGO evrelemesi de pek kullanışlı değildir. En önemli prognostik faktörler olarak önceki gebeliğin üzerinden >4 yıl geçmiş olması ve ileri evre hastalık kabul edilir (38, 39). Genel olarak fertilitate beklentisi olmayan Evre I hastalık kabul edilen olgulara, önceki gebelikten sonra geçen süre de <4 yıl ise kemoterapi duyarlılığının da düşük olması nedeniyle histerektomi tercih edilen tedavi şeklidir ayrıca %6 oranında bildirilmiş lenf nodu metastaz oranı nedeniyle pelvik lenf nodu eklenmesi de önerilmektedir (40, 41). Bu hastalarda kemoterapi ihtiyacı da beklenmez ancak doğrudan kanıt olmamasına rağmen uterusu yerleşimli hastalık ve önceki gebeliğin üzerinden >4 yıl geçmiş olgularda kemoterapisi verilmesi düşünülebilir. Fertilitate beklentisi olan uterusu kısmi yerleşmiş hastalıkta kısmi uterin rezeksiyon ve/veya kemoterapi uygulaması önerilebilir. Metastatik hastalıkta ise ilk tercih edilen rejim EP-EMA’dır. Devamında ise histerektomi uygulanır (32). Ancak EP-EMA rejiminin hematolojik toksisitesinin fazla olması nedeniyle TP/TE rejimi veya floksuridin içeren rejimler (FAV, FAEV gibi) uygulanabilmektedir (33, 39). Evre I hastalıkta uzun dönem sağkalım %90’a ulaşmaktadır ancak Evre II-IV hastalıkta bu oran 10 yılda %50 civarındadır (38).

ÖNEMLİ NOTLAR

- Komplet molar gebelik ile komplike olan çoğul gebelikler hem annenin hem de fetusun hayatını tehdit edebileceği hatırlanmalıdır.
- Bu olguların tanı ve tedavisinde kişiselleştirilmiş yönetim en doğru yaklaşım gibi görünmektedir.
- Tanı konar konmaz fetal karyotipleme yapılarak parsiyel molün dışlanması önemlidir.
- Aileye, anneye detaylı olarak komplikasyonlar ile ilgili bilgileri vermek, canlı doğum oranlarını paylaşmak ve karar verildikten sonra bilgilendirilmiş onam almak iyi olacaktır.
- Bu durumda ailenin terminasyon isteğine veya gebeliğe devam kararına da saygı duymak ancak bulunan koşullar içine komplikasyon risklerini gerçekçi bir şekilde anlamış olduklarından emin olmak gerekir.
- Bu kadınların sıkı takibe rağmen komplikasyonlarla karşılaşma ihtimali oldukça yüksektir.

KAYNAKLAR

1. N.J. Sebire, M. Foksett, F.J. Paradinan, R.A. Fisher, R.J. Francis, D. Short, E.S. Newlands, M.J. Seckl, Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin, *Lancet* 359 (2002) 2165–2166.
2. M.A. Steller, D.R. Genest, M.R. Bernstein, J.M. Lage, D.P. Goldstein, R.S. Berkowitz, Natural history of twin pregnancy with complete hydatidiformmole and coexisting fetus, *Obstet. Gynecol.* 83 (1994) 35–42.
3. Lin LH, Maestá I, Braga A, Sun SY, Fushida K, Francisco RPV, Elias KM, Horowitz N, Goldstein DP, Berkowitz RS. Multiple pregnancies with complete mole and coexisting normal fetus in North and South America: A retrospective multicenter cohort and literature review. *Gynecol Oncol.* 2017 Apr;145(1):88-95.
4. S.Y. Sun, A. Melamed, D.P. Goldstein, M.R. Bernstein, N.S. Horowitz, A.F., Moron, I. Maesta, A. Braga, R.S. Berkowitz, Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol. Oncol.* 138 (2015) 46–49.
5. Imafuku H, Miyahara Y, Ebina Y, Yamada H. Ultrasound an MRI findings of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and coexisting normal fetus: two case reports. *Kobe J Med Sci* 64(1) (2018) E1-E5.
6. Mai JM, Braga A, Paganella MP, Litvin IE, Da Ros Wendland EM. Accuracy of p57kip2 compared with genotyping for the iagnosis of complete hydatidiform mole. Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 5 (2016) 169
7. Braga A, Obeica B, Werner H, Sun SY, Amim Junior J, Filho JR, Araujo Júnior E: A twin pregnancy with a hydatidiform mole and a coexisting live fetus: prenatal diagnosis, treatment, and follow-up. *J Ultrason* 2017; 17: 299–305.
8. Rohilla M, Singh P, Kaur J, Jain V, Gupta N, Prasad GRV. Induviualistic approach to the management of complete hydatidiform mole with coexisting live fetus. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reprouctive Biology* 191 (2015) 39-42.
9. Dolapcioglu, K., Gungoren, A., Hakverdi, S., et al. 2009. Twin pregnancy with a complete hydatidiform mole and co-existent live fetus: Two case reports and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 279:431-6.

Tablo 1 • Gestasyonel trofoblastik hastalıklarda kullanılan kemoterapi ajanları¹⁷

Klinik durum	Kemoterapi ajanı	Açılım	Klinik gerekçe
Düşük riskli	MTX	Metotreksat	Birinci basamak
Düşük riskli	ACT-D	Aktinomisin-D	İkinci basamak
Düşük riskli β -HCG < 100 000 mIU/mL	MAC	Metotreksat, Aktinomisin-D, Siklofosamid	Başlangıç kombinasyonu
Düşük riskli β -HCG > 100 000 mIU/mL	EMACO	Etoposid Metotreksat Aktinomisin-D Siklofosamid Vinkristin	İkinci tercih kombinasyon
Yüksek riskli	EMACO	Etoposid Metotreksat Aktinomisin-D Siklofosamid Vinkristin	Birinci basamak
Yüksek riskli	EMAEP	Etoposid Metotreksat Aktinomisin-D Cis-platin Etoposid	EMACO rejimine dirençli durumdaki kombinasyon
Yüksek riskli	BEP	Bleomisin Etoposid Cis-platin	Diğer etkin seçenek
Yüksek riskli	ICE	İfosfamid Karboplatin Etoposid	Diğer etkin seçenek
Yüksek riskli	VIP	Etoposid İfosfamid Cis-platin	Diğer etkin seçenek

Elde edilen bilimsel verilere göre gestasyonel trofoblastik neoplazilerin de tedavisinde kullanılan siklofosamid, cis-platin, karboplatin, ifosfamid, vinblastin gibi ajanların oldukça gonadotoksik oldukları ortaya konulmuştur. Bu nedenle bu hastalık nedeniyle tedavi gören genç kadınların da fertilite potansiyellerinin etkilenmesi doğal bir sonuçtur.

Kemoterapötiklere Bağlı Sekonder Kanseler

Günümüzde kanser tedavilerinin gelişmesi ve sonuçların iyileşmesine bağlı olarak kanserden kurtularak yaşayanların sayısı giderek artmaktadır. Bu nedenle kanser tedavisinin uzun dönem olumsuz etkileri ile karşılaşmaktayız. En önemli geç dönem komplikasyon şüphesiz kemoterapiye bağlı ikincil kanserlerin ortaya çıkmasıdır.

İkincil kanserlerin yığılmalı sıklığı primer kanser tanısını takip eden 20 yıl içinde %15'lere yaklaşmaktadır. Bu oran toplum içindeki genel sıklık ile karşılaştırıldığında, kanserden kurtulanlarda 3-10 kat bir artışa işaret etmektedir (18-20). Tedavi sonrası ortaya çıkan ikincil kanserler nüks dışında geç mortalitenin en önde gelen nedenidir (18, 21,22). İkincil habis tümörler olarak karşımıza iki grup çıkmaktadır. Birinci grupta tedavi ile ilişkili myeloid displazi ve akut

ÖNEMLİ NOTLAR

- Overde folikül sayısı yaşa bağlı fizyolojik olarak azalır. Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi, over folikül sayısında dramatik bir düşüşe neden olarak adetlerin kesilmesi ve infertiliteye yol açarlar. Kemoterapi ilaçlarından bu konuda en zararlı etkiye sahip olan grup alkilleyici ajanlar olup yaş ilerledikçe overlerde daha fazla hasara sebep olurlar.
- Menopoz yaşının fizyolojik olarak fertilite üzerine etkisi bilinmekte olup kanser tedavisinde kullanılan ilaçların bizzat over yetersizliğine yol açtıkları yapılan çalışmalar ile açıkça ortaya konulmuştur. Bu konuda gestasyonel trofoblastik hastalıkların tedavisinde kullanılan siklofosamid, cisplatin, karboplatin, ifosfamid, vinblastin gibi ajanlar gonadlara toksik etkileri ile ön plana çıkmaktadırlar.
- Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların ikincil kanser olarak hemopoetik kanser türlerinde artışa özellikle akut myeloid lösemiye yol açtığı gösterilmiştir. Gestasyonel trofoblastik hastalık tedavisinde kullanılan ajanlardan etoposid bu konuda en ön sırada yer almaktadır. Cisplatinin de bu etkisi hakkında ciddi veriler ortaya çıkmaktadır.
- Kemoterapi ilaçlarına maruz kalan gebelerde gebelik haftasına göre teratojenik hasarların ortaya çıkması kaçınılmazdır. Gestasyonel trofoblastik hastalıkların tedavisinde kullanılan ajanların ise teratojenik etki açısından diğerlerine göre daha az zarara yol açma olasılıklarının olduğu yapılan araştırmalar ile desteklenmektedir.
- Acil veya planlı olarak genç hasta grubunda fertilite koruyucu cerrahinin de son zamanlarda yeri olabileceği gösterilmiştir. Rekonstrüksiyonun takip ettiği bölgesel uterus rezeksiyonu ve histerotomi öne çıkan cerrahi yaklaşımlardır.
- Genel topluluk ile karşılaştırıldığında gestasyonel trofoblastik hastalık nedeni ile kemoterapi görmüş olanlarda elde edilen verilere göre perinatal sonuçların anlamlı bir şekilde olumsuz yönde etkilendiği gösterilememiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Levine J. Chapter 1. Gonadotoxicity of cancer therapies in pediatric and reproductive-age females. In: Gracia C, Woodruff TK(eds.). Oncofertility Medical Practice: Clinical Issues and Implementation. Springer Science + Business Media, New York, 2012.
- 2- Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. Nature. 2004;428:145–50.
- 3- Yu B, Douglas N, Ferin MJ, Nakhuda GS, Crew K, Lobo RA, Hershman DL. Changes in markers of ovarian reserve and endocrine function in young women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. Cancer. 2010;116:2099–105.
- 4- Stroud JS, Mutch D, Rader J, Powell M, Thaker PH, Grigsby PW. Effects of cancer treatment on ovarian function. Fertility and Sterility. August 2009; 92(2): 417-27.
- 5- Meior D, Dor J, Kaufman B, Shrim A, Rabinovici J, Schiff E, Raanani H, Levron J, Fridman E. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. Hum Reprod. 2007;22:1626–33.

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESİTE



www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KADIKÖY ŞUBE

Rasımpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...
0505 734 13 13



ISBN 978-975-277-799-6



9 789752 777996