

GESTASYONEL TROFOBİASTİK HASTALIKLARA GÜNCEL YAKLAŞIM

CONTEMPORARY TREATMENT OF GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE

Kemal Güngördük,¹ Ceysu Kocahakimoğlu,² Muzaffer Sancı,¹
Özalp Sabit Sinan,² Varol Gülseren,² Dilek Kartal²

ÖZET

Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH), değişken derecede lokal invazyon ve metastaz gösterebilen komplet ve parsiyel hidatiform mol, invaziv mol, koryokarsinom, plasental site trofoblastik tümör (PSTT) ve epiteloid trofoblastik tümörü içeren birbiriyle ilişkili tümör grubudur. Gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN) invazyon ve metastaz gösterebilen tedavi edilmezse ölümcül olabilen bir hastalıktır. Bu grupta invazif mol, koryokarsinom ve PSTT bulunur. Bu derlemede amacımız güncel literatür ışığında GTH'ın tanısı, yönetimi ve takibini tartışmaktır.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel trofoblastik hastalık, gestasyonel trofoblastik neoplazi, komplet hidatiform mol ve parsiyel hidatiform mol.

ABSTRACT

Gestational trophoblastic disease (GTD) includes a spectrum of interrelated tumors, including complete and partial hydatidiform mole, invasive mole, choriocarcinoma, placental site trophoblastic tumor (PSTT) and epithelioid trophoblastic tumor that have varying propensities for local invasion and metastasis. Furthermore, invasive mole, choriocarcinoma and PSTT are classified as gestational trophoblastic neoplasia, which can progress, invade, metastasize, and lead to death if left untreated. In this review, our aim is to discuss diagnosis, management and follow-up of the GTD in light of the current literature.

Key Words: Gestational trophoblastic disease, gestational trophoblastic neoplasia, complete hydatidiform mole and partial hydatidiform mole.

Geliş Tarihi: 30/03/2017

Kabul Tarihi: 20/12/2017

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, İzmir, Türkiye

²Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Eskişehir, Türkiye

İletişim: Kemal Güngördük

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, İzmir, Türkiye

Tel: 0505 492 17 66

E-posta: maidenkemal@yahoo.com

Giriş

Günümüzde gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH), plasentadan köken alan değişken derecede lokal invazyon ve metastaz gösterebilen komplet hidatiform mol (KHM) ve parsiyel hidatiform mol (PHM), invaziv mol, koryokarsinom (KK), plasental site trofoblastik tümör (PSTT) ve epiteloïd trofoblastik tümörü (ETT) kapsayan bir terim olarak kullanılır. GTH, normal veya anormal fertilizasyonu takiben ortaya çıkar. En çok kür sağlanabilen jinekolojik malign hastalık grubunu oluşturmaktadır (1, 2).

PSTT ve ETT hariç, bütün GTH villöz trofoblastların sitotrofoblast ve sinsityal hücrelerinden oluşur ve yüksek miktarda human koryonik gonadotropin (hCG) üretir. PSTT ve ETT'ler ekstravillöz trofoblastların intermediate hücrelerinden köken alırlar ve seyrek olarak hCG üretirler. Bu tümörlerde hCG'nin tümör markeri olarak güvenilirliği düşüktür (1-3).

Genellikle GTH, molar gebelikten sonra görülmesine rağmen terapötik veya spontan düşük ve ektopik veya term gebelikten sonraki gebeliklerde de görülebilir (1-4).

Gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN) veya peristan trofoblastik neoplazi progresyon, invazyon ve metastaz gösterebilen, tedavi edilmezse ölümcül olabilen bir hastalıktır. Bu grupta invazif mol, KK ve PSTT bulunur. GTH sınıflaması Şekil 1'de gösterilmiştir (1, 2, 5).

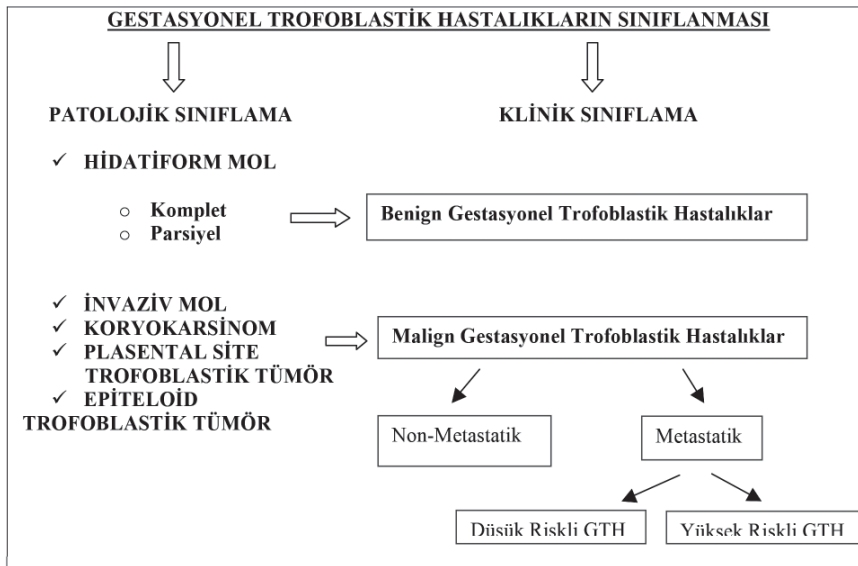
Bu derlemede, güncel literatür bilgileri eşliğinde, GTH'ların, tanı, tedavi ve takibindeki yenilikleri paylaşmak istedik.

Risk Faktörleri

a. Yaş: Hidatiform mol (HM) ile ilişkili en iyi gösterilmiş risk faktörü anne yaşıdır. Baba yaşı ile ilişki azdır veya yoktur. La Vecchia ve arkadaşları'nın yaptığı 132 vakalık bir çalışmada 40 yaş üstü eşi olan kadınlarda riskin arttığı saptanmıştır. 45 yaş altında rölatif risk 1.6, 45 yaş üstünde ise 4.9 olarak bulunmuştur (6). HM'lün nadiren menopozdan sonrada oluştuğu tespit edilmiş olup malign potansiyelin arttığı görülmüştür.

b. Geçirilmiş molar gebelik (MG) öyküsü: MG geçirilenlerde bir sonraki gebeliğinde mol gelişme olasılığı %1'dir. Geçirilen MG sayısı arttıkça risk de orantılı olarak artmaktadır. Tekrarlayan MG riski, geçirilmiş bir molar gebelikten sonra %1-1.8, geçirilmiş iki molar MG'den sonra %20 oranında artar (4). Bu oranlar partner değişimi ile azalmaz. Rekurrent MG'i olan hastalarda malign sekel riski daha fazladır.

c. Beslenme özellikleri: HM etiolojisinde en çok araştırılan konulardan biri, beslenme tarzı ile hastalık arasındaki ilişkidir. Ancak çalışmalardan elde edilen sonuçlar birbirleri ile çelişmektedir. HM olgularının, sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha sık görüldüğü saptanmış olup, bu durumun yetersiz protein alımına bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. A vitamini prekürsörü olan karoten tüketiminin artmasıyla komplet mol hidatiform insidansının azaldığı bildirilmiştir. Parazinni ve arkadaşları düşük beta karoten tüketiminin gestasyonel trofoblastik hastalık ile ilişkili olduğunu raporlamıştır (7). Hem karoten hem de hayvansal gıda tüketiminin yüksek olmasının, GTH insidansını azaltmada etkili bir faktör olduğu belirlenmiştir (5).



Şekil 1• Gestasyonel Trofoblastik Hastalıkların Sınıflaması.

d. Etnik faktörler: Birçok araştırmacı, çeşitli etnik gruplarda HM'ün farklı insidanslarda görüldüğünü bildirmişlerdir. Birçok ırk ve kültürü aynı anda değerlendiren çalışmaların bazılarında, HM'ün beyaz ırka oranla asyalılar da daha sık görüldüğü bulunmuştur (3-4).

e. Spontan düşük öyküsü: KHM ve PHM için rapor edilen başka bir risk faktörü ise spontan abortus (düşük) öyküsüdür. Daha önce düşük yapan kadınlar, düşük yapmayan kadınlarla karşılaştığında 2-3 kat artmış MG riskine sahiptir (5,6).

f. Genetik faktörler: Etiyolojiye genetik faktörlerin olası katkısı bir çok araştırmaya konu olmuştur. Oksidatif hasarın fonksiyonel ve patolojik bozukluklara yol açtığı, serbest radikallerin DNA, proteinler ve lipidlerde hasara yol açtığı bildirilmiştir. DNA ve protein hasarının, lipidlerdeki hasardan daha önemli olduğu öne sürülmektedir. Proteinlerde in vivo olarak meydana gelen oksidatif değişiklikler, proteinlerin rol oynadığı çeşitli hücre fonksiyonları etkiler. Reseptörlerin, sinyal ileti mekanizmalarının, yapısal proteinlerin, transport sistemlerinin ve enzimlerin rol oynadığı hücre olaylar oksidatif protein hasarından etkilenir. Trofoblastlar oksidatif strese karşı oldukça hassastırlar (1-4).

Ülkemizde Ülker ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 19q13 kromozomunda NLRP7 mutasyonu (NALP7 olarak da bilinen) ve nadir olarak da 6. Kromozomdaki KHDC3L, ailesel tekrarlayan HM ile ilişkili bulunmuştur (8).

p57(KIP2) geni paternal baskılanmış bir gendir ve maternal (anneden) ekprese edilir. Komplet mol paternal DNA'dan oluşur ve sitotrofoblastlar ve stromal villüs hücrelerinin nükleer boyanmasında p57 (KIP2) yokluğu mevcuttur. Öte yandan PHM maternal DNA içermekte olup, p57 pozitifdir (5).

g. Sigara: Sigara kullanımı ile GTH arasında güçlü bir ilişki bulunamamıştır (1-6).

h. Oral Kontraseptif (OKS) kullanımı: Risk kullanım süresiyle artmaktadır. Parazinni ve arkadaşları uzun süre OKS kullanımının PHM riskini arttırdığını göstermişlerdir (9). HM tedavisinden sonra kullanılan OKS'lerin ise bu riski artırmadığı bilinmektedir (2,3).

i. Kan grubu: ABO kan gruplarına sahip ebeveynler ile koryokarsinom gelişimi arasında ilişki vardır. Özellikle A kan grubuna sahip kadınlar ile evli O kan grubuna sahip erkekler için risk artmıştır. Şimdiye kadar, human lenfosit antijen çalışmaları GTH ile ABO kan grubu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.(k)

j. Parite: Bu hastalarda paritenin önemi yoktur (1,5).

Patofizyoloji

MG'ler ve GTN hepsi plasental trofoblastlardan köken alır. Normal trofoblast, sitotrofoblast, sinsityotrofoblast ve intermediate trofoblastlardan oluşur. Blastokistin implantasyonu ile sinsityotrofoblastlar endometrial stromaya invaze olurlar ve hCG üretirler. Sitotrofoblastların fonksiyonu sinsityum hücrelerini beslemek ve buna ek olarak da koryonik keseyi çevreleyen koryonik villüslerin oluşmasını sağlamaktır. Endometriuma bitişik koryonik villüsler ve endometriumun bazal tabakası birlikte maternal ve fetal madde alışverişini sağlayan fonksiyonel plasentayı oluştururlar. İntermediate trofoblastlar implantasyon sahasındaki villüsler ve koryonik kesede yer alırlar. Bu üç tip trofoblastların aşırı anormal proliferasyonu sonrası GTN meydana gelir (1,2,10).

Yapılan çalışmalarda trofoblastların fizyopatolojik olarak invazyon ve metastaz özelliği olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu yapıların maternal sirkülasyona da geçtiği görülmüştür. Hematojenik metastaz özelliği olan trofoblastların kontrolsüz proliferasyonu ve invazyonu söz konusudur. Etiyolojisinde fertilizasyonda olan genetik anormallikler dışında diferansiasyon ve pro-nükleer klivaj, desidual implantasyon, myometrial invazyon ve immunolojik toleransta da anormallikler olması muhtemeldir (1,2).

HİDATİFORM MOL

İnsidans: Güney Asya ve Japonya'da 1000 gebeliğin 2'sinde, Avrupada 1000 gebeliğin 1'inde, Amerika'da ise 1500 gebeliğin 1'inde görülür (11-13). Özalp ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada Türkiye'de her 1000 gebeliğin 0,3-16'sında ve her 1000 doğumun 1-24,5'unda görüldüğü raporlanmıştır (14).

Hidatiform Mol Sınıflandırılması

a. Komplet Mol:

Histolojik yapının karakteristik özellikleri şu şekildedir:

- Villöz dokunun hidropik dejenerasyonu ve şişmesi,
- Şişmiş villüslerde kan damarının yokluğu (1mm-2cm üzüm gibi),
- Trofoblastik epitelde değişik derecelerde proliferasyon,
- Fetus ve amniyonun yokluğu.

Sitolojik çalışmalarda kromozom içeriğinin sıklıkla 46 XX (%85 oranında) ve kromozomların tamamen paternal olduğu gösterilmiştir. Fakat mitokondrial DNA maternal kaynaklıdır. Ovumun kromozomları yoktur ya da inaktif halde bulunur. Bu fenomen androgenez olarak adlandırılır. Tipik olarak ovumu fertilize eden haploid sperm, mayozisten sonra kendi kromozomunu kopyalayarak (reduplikasyon) kromozomların homozimi-

got olmasını sağlar. Nadir olarak boş bir ovum iki ayrı haploid sperm tarafından döllenir ve 46 XY kromozom paterni oluşur (heterozigot ve dispermi). Trofoblastik tümör geliştirme riski % 7-20'dir (1, 10,15).

b. Parsiyel Mol:

Histolojik özellikleri şu şekildedir:

- Fokal hidatiform şişme, kavitasyon ve trofoblastik hiperplazi (atipili veya atipisiz) gösteren değişik büyüklükteki koryonik villuslar görülür.
- Belirgin villöz kümeleşme görülür.
- Belirgin stromal trofoblastik inklüzyonlar ve minimal trofoblastik proliferasyon vardır.
- Tanımlanabilir embriyonik veya fetal dokular görülür.

Fetuslar genelde ilk trimesterde ölür. Missed veya spontan abort olarak karşımıza çıkar. PHM'ün kesin tanısı dilatasyon küretaj (D&C) sonrası histolojik inceleme ile konur. PHM genelde triploid karyotipe (69 kromozom) sahiptir. Ekstra haploid kromozom babadan gelir. Nadir olarak yaşayan fetuslar kromozomal anormallikler ve intrauterin gelişme geriliği ile doğarlar. Normal bir yumurta iki ayrı sperm veya tek ovum ve kendi kendine replike olan bir sperm ile döllenir ve 69 kromozom içeren XXY, XXX, XYY gibi (diantrik triploidi) karyotipler oluşur. Ekstra haploid durum sperm mayozunun 1. ve 2. redüksiyon bölünmesinin durması sonucunda oluşabilir (1,10,15).

PHM genelde daha yaşlı bireylerde görülür. PHM'den sonra KK histopatolojik tanısı görülmemiştir. PHM'de anormal yakınma ve bulgu görülme sıklığı daha azdır. HCG değerleri daha düşüktür (< 100.000

mIU/mL), GTH gelişimi daha azdır. Malign sekel riski % 2.5-7.5'dir (1, 2, 10,15) .

PHM ve KHM karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Klinik:

Normal gebelik bulguları olabileceği gibi anormal gebelik yakınma ve bulguları da olabilir ;

Vajinal kanama (%14-97):

Vajinal kanama en sık görülen semptomdur. Hemen hemen tüm hastalarda görülür. Molar dokular maternal damarları bozarak desidüadan ayrılabilirler ve çok miktarda kanamaya neden olabilirler. İntrauterin pıhtılar oksidasyon ve likefaksiyona uğrayarak erik suyuna benzer bir vajinal akıntıya neden olabilir. Uzun süreli vajinal kanama, bu hastaların yarısında anemiye neden olabilir (15).

Uterus büyümesi (%25-50)

Hastaların yaklaşık yarısında görülen gestasyonel gebelik yaşından büyük uterus, KHM'ün klasik belirtisidir. Endometrial kaviteyi koryonik doku ve kan doldurur. Aşırı uterus büyüklüğü ile yüksek hCG seviyesi arasında ilişki vardır. Çünkü trofoblastik doku fazladır (15).

Hiperemezis Gravidarum (%5-30)

Antiemetik ve/veya intravenöz replasman tedavisi gerektiren hiperemezis hastalarının dörtte birinde, aşırı büyük uterus ve belirgin yüksek hCG seviyeleri gözlenmiştir. Şiddetli elektrolit bozuklukları gelişirse parenteral sıvılar ile tedavi gerekebilir (15).

Tablo 1 • Parsiyel ve Komplet Hidatidiform Mol Karşılaştırılması

Karakteristik	Parsiyel Mol	Komplet Mol
Sitogenetik	En sık 69,XXX triploidi (2xpaternal haploid setleri ve maternal haploid seti)	En sık 46,XX diploidi (tüm kromozomlar paternal kökenlidir.)
<i>Patolojik Özellikleri</i>		
- Hidropik villus	Fokal, değişken	Diffüz, genellikle işaretlenmiş
-Trofoblastik proliferasyonlar	Fokal genellikle hafif	Diffüz, değişken yoğunluk
-Fetus veya fetal eritrositler	Genellikle belirgin	Yok
<i>Klinik Seyir</i>		
-Mol klinik veya ultrason tanı	Nadir	>%50
-Gebelik tarihleriyle uterus büyüklüğü	<%15	%25-50
-Teka lutein kisti	Nadir	%25-35
-Preeklampsi	Nadir	%10-20
-Hiperemezis	Nadir	%5-10
-Tirotoksikozis	Nadir	%20
-Malign sekeller	<%5	%10-20 metastatik
	Nadiren metastatik	%25-33 koryokarsinom
	Persistan mol	

Preeklampsi (%5-25)

Preeklampsi hastaların yaklaşık %27'sinde gözlenir. Preeklampsi sıklıkla hipertansiyon, proteinüri ve hiperrefleksi ile ilişkili olmasına rağmen, eklampitik konvülsiyonlar nadiren oluşur. Toksemi sadece aşırı uterus boyutu ve belirgin yüksek hCG düzeyleri olan hastalarda gelişir. Preeklampsi gebeliğin erken döneminde gelişirse MG düşünülmelidir (15).

Tirotoksikoz (%0-8)

Klinik olarak ortaya çıkan hipertiroidizm molar gebeliklerin %2-7'sinde gözlenmiştir. Bu kadınlarda taşikardi, sıcak cilt ve titreme görülebilir ve tanı için serum serbest tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) değerlerine bakmak gerekir. Eğer hipertiroidizmden şüpheleniliyorsa gebeliği boşaltmak için anestezi vermeden önce β -adrenerjik blokerlar kullanılmalıdır. Çünkü anestezi ve ameliyat tiroid fırtınasını tetikleyebilir. Tiroid fırtınası hipertermi, deliryum, konvulziyon, taşiaritmi, yüksek debili kalp yetmezliği ve kardiyovasküler kollapsa neden olabilir. β -adrenerjik blokerlar tiroid fırtınasını engeller ve metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonları geri döndürür. Bazı durumlarda kısa süreli anti-tiroid tedavisi gerekebilir. MG'in boşaltımından sonra tiroid fonksiyon testleri normale döner. Nadiren de anti tiroid ted gerekebilir.

Trofoblastik Embolizasyon (%0-2)

Respiratuar distress komplet mol hastalarının yaklaşık olarak %2'sinde gelişir. Bu hastalar molar gebeliğin boşaltımından sonra göğüs ağrısı, dispne, taşipne ve ciddi solunum sıkıntısı yaşayabilirler. Oskultasyonda diffüz raller duyulabilir ve akciğer filminde bilateral pulmoner infiltrasyonlar görülebilir. Kardiyopulmoner destek sağlandığında bu semptomlar ve bulgular 72 saat içerisinde geriler. Respiratuar yetmezlik trofoblastik embolinin yanı sıra tiroid fırtınasının kardiyopulmoner komplikasyonları, toksemi ve masif sıvı replasmanı sonucu görülebilir (15).

Teka lutein kistleri

Belirgin teka lutein kistleri (> 6 cm) hastaların yaklaşık yarısında gelişir. Bu kistler amber renkli ya da serohemorajik sıvı içeren ve genellikle bilateral ve multiloküler kistlerdir. Bunların oluşumu hCG ve prolaktin serum düzeyleri ile ilişkili olabilir. Ovaryan büyüme yüksek hCG değerlerine sahip hastalarda görülür. Uterus da büyüdüğü için teka lutein kistlerini palpe etmek zordur. Fakat ultrasonografi ile boyutları tespit edilebilir. MG'in boşaltımından sonra teka lutein kistleri 2 ile 4 ayda spontan olarak geriler (15).

Belirgin teka luetin kistleri pelvik basınca bağlı semptomlara neden olabilir. Laporoskopik dekompres-

yon ve transabdominal aspirasyon ile hasta rahatlatılabilir. Eğer akut pelvik ağrı geliştirse, kist torsiyonu ve rüptürünü ekarte etmek için diagnostik laparotomi yapılmalıdır. Gestasyonel haftaya göre beklenenden daha büyük uterus ve teka lutein kistleri kötü prognostik faktörlerdir. Bu hastalarda, postmolar GTN gelişme riski fazladır (15).

Mangili ve ark., tarafından yayımlanan çalışmada; 40 yaş ve üzeri HM hastalarında, 40 yaş altı HM olan hastalara oranla, daha fazla vajinal kanama ve hipermezis gravidarum ve de uterus boyutunun daha büyük olduğu gösterilmiştir. İlginç olarak teka lutein kist insidansında istatistiksel fark bulunamamıştır (16). Sun ve ark., erken gebelik haftasında tanısı konulan KHM hastaların da daha az biyokimyasal hipertiroidizm, hiperemezis ve teka lutein kisti olduğunu göstermiş olsalar da post molar GTN riskinin değişmediğini raporlamışlardır (17).

Doğal Seyir

KHM, lokal invazyon ve uzak metastaz potansiyeline sahiptir. MG'in boşaltımından sonra %15 hastada lokal uterin invazyon ve %4 hastada metastaz görülür. Berkowitz ve arkadaşlarının yaptığı KHM tanısı almış 858 hastadan oluşan çalışmada hastaların beşte ikisinde aşağıdaki belirtiler görüldü (13).

- HCG seviyesi 100,000 mIU/mL den fazla olması
- Aşırı büyümüş uterus
- Teka lutein kistlerinin 6 cm den büyük olması

Bu semptomlara sahip hastalar persitan tümör açısında yüksek risk altındadır. MG'in boşaltımından sonra yüksek riskli 352 hastanın %31'inde lokal uterin invazyon ve %8.8'inde metastaz görülürken 506 düşük riskli hastada ise lokal invazyon %3.4, metastaz ise sadece %0.6 oranında görülmüştür (13).

40 yaş üzeri hastalarda postmolar GTN görülme olasılığı fazladır (18). Elias ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada bu kadınların %53'ünde persistan GTN geliştiğini bildirmiştir (18).

Tanı**Laboratuvar:**

Fetal kalp atımlarının olmadığı durumlarda yüksek hCG, HM anlamına gelir [1.000.000 mIU/mL]. Fakat tek hCG ölçümü tanı için yeterli değildir. HCG, sinsit-yotrofoblastlardan üretilen non kovalent bağlarla bağlı α ve β sub-unitleri olan glikoproteindir. GTH'larda ise normal gebeliklerle karşılaştırıldığında β -hCG değerleri yüksektir. GTH'da β -hCG'nin çeşitli formları vardır: Free- β , β -core, nicked free β ve karboksil-terminal fragment. Bu nedenle GTH için β -hCG'nin tüm çeşitlerine özellikle serbest beta sub-uniti, hiperglikozile β -hCG,

nicked hCG, terminal karboksil grubunun olmadığı hCG bakılmalıdır (2,15).

Öte yandan yüksek hCG değeri kanda yalancı düşük hCG düzeyine neden olabilir (Hook Etkisi). Serum hCG değeri çok yüksek olduğunda, yeterli miktarda hCG'yi bağlayacak antikor olmadığı için ölçülen düzey düşük çıkmaktadır. Eğer yüksek hCG değerinden şüphelenildiğinde, laboratuvar bilgilendirilmeli, ölçümden önce serum dilue edilmelidir (15).

Miks morfolojik karakterde (demik eksikliğine ve folat eksikliğine bağlı) anemi meydana gelebilir. Eğer dissemine intravasküler koagülasyon gelişirse trombotopeni, uzamış pıhtılaşma zamanı, pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi meydana gelebilir. Nadiren hepatik ve renal anormallikler görülebilir (2-4).

Tüm hastalarda tiroid fonksiyon testleri bakılmalı, hipertiroidi anamnezi sorgulanmalı ve tiroid muayenesi yapılmalıdır. T4 seviyesinde yükseklik GTN'de çok yaygın görülmez (15). Böbrek ve gastrointestinal sistem metastazları hematüri ve hematokezya semptomları ile meydana çıkar.

CA-125, GTN'de yükselen tümör markeridir. Peristan GNT ile CA 125 seviyeleri arasında doğru orantı vardır.

BOS ile serum beta hCG oranı 60:1 den az ise beyin metastaz oranı düşüktür. Merkezi sinir sistemi hastalığı olan KK'lu %97-100 hastada pulmoner metastaz görülmüştür (1-3). Rutin olarak asemptomatik hastalarda akciğer filmi istenmektedir. Eğer göğüs filmi anormal veya beta hCG plato çiziyor veya yükseliyorsa metastazik hastalığı bulmak için daha kapsamlı tetkik yapılmalıdır. Yaygın metastazı değerlendirmek için beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG), abdomen ve pelvis bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir (15).

Ultrasonografi

USG, en çok tercih edilen tanı yöntemidir. KHM'lerin çoğu ilk trimesterde tipik bir sonografik görünüm gösterir. Uterus içinde kompleks, çok sayıda kistik boşluklar içeren ekojenik yapıda kitle (kar fırtınası görünümü) şeklinde görülür. KHM'ün tanısında USG sensitivitesi %86-50 dir (19). Fetal doku ve amniyotik kese yoktur. Fakat PHM'ün sonografik görüntüsünde embriyonik veya fetal dokular görülür. Plasentada İsvaç Peyniri görüntüsü veya plasentomegali saptanabilir. PHM olgularının %70 ten fazlasına USG ile kesin tanı koyulamaz (18).

Doppler ultrasonografi

Pulse Doppler USG ve renk flow-metrenin HM ve GTN in tanısında önemli bir rolü olduğu kanıtlanmıştır (21,22). Doppler USG, B-mode USG'ye göre üstündür. B-mode USG sadece dokuların ara yüzlerini gösterir-

ken renkli Doppler USG doku fonksiyonunu saptayan doku perfüzyonunu gösterir (21). Molar invazyonun erken tanısı sayesinde kemoterapiye erken başlanarak prognoz iyileşir ve metastaz gelişimi engellenir. Myometriyumda vasküler invazyon, genişlemiş spiral arterlerde düşük empedanslı dalga boylarının analizi ile anlaşılır (23). Bir çalışmada inkomplet abortus ve HM şüphesi olan kadınların uterin arter sinyalleri ile gebe olmayan kadınlar ve ilk trimestrdaki 3 kadının sinyalleri karşılaştırıldı (20). Analiz sonucunda GTN'lerde daha yüksek sistolik ve diastolik doppler değerleri saptanmıştır. Bu çalışmanın erken sonuçları erken tanıda Doppler USG'nin yararını göstermektedir (20).

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Özellikle serebellum ve beyin sapını değerlendirilmesi için, şüpheli durumlarda yararlı olabilir. Beyin sapı, serebellum, vasküler metastazların değerlendirilmesinde MRG'in BT'ye üstünlüğü vardır. İntrauterin ve ovaryan patolojiler pelvis MRG sayesinde belirlenebilir.

Histopatoloji

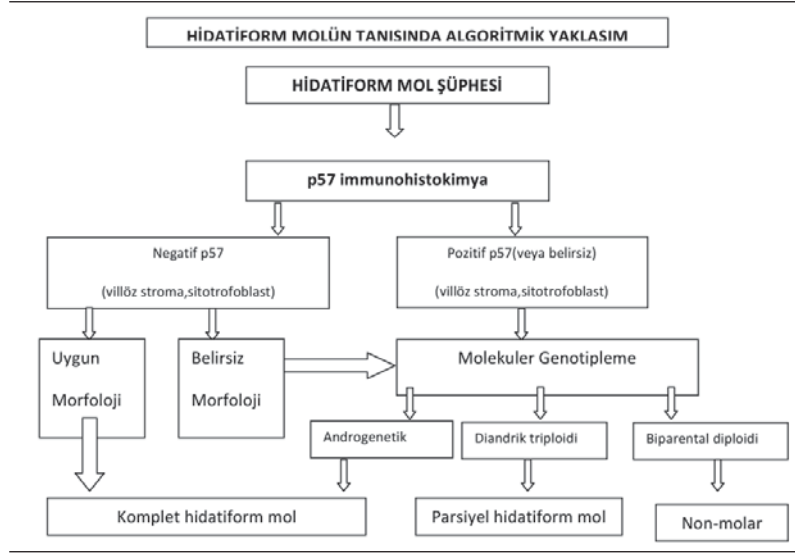
En değerli yöntemdir. Histokimyasal tanı Tablo 2'te özetlenmiştir.

Tedavi

a. Vakum Küretaj

Vakum küretaj MG'in boşaltılmasında uterus boyutuna bakılmaksızın fertilitenin korunması istenen hastalarda tercih edilen bir yöntemdir. Aşağıda aşamaları anlatılmıştır (15):

1. Oksitosin infüzyonu: Bu aşama hasta anestezi almadan önce operasyonun başında başlar. Ameliyat sonrası dönemde birkaç saat devam eder. Oksitosin servikal dilatasyon sağlandıktan sonra verilir.
2. Servikal dilatasyon: Serviks dilate edildiğinde, cerrah artmış uterin kanama ile karşılaşır. Servikal dilatasyon boyunca endometrial kaviteden biriken kan gelir. Fakat aktif uterin kanama meydana gelmeden servikal dilatasyon tamamlamak gerekir.
3. Vakum küretaj: Vakum küretaj uygulandıktan birkaç dakika sonra uterus boyutu belirgin ölçüde küçülür ve kanama genelde kontrol altına alınır. Küretajı kolaylaştırmak için 12 mm lik kanüller önerilir. Eğer uterus 14 haftalık gebelik cesametinden büyükse, fundusa bir el yardımıyla destek verilir. Uterin kontraksiyon sağlamak ve perforasyon riskini azaltmak için masaj yapılmalıdır. On altı haftalık gebelik cesametinin altında uterus boyutuna sahip olanlarda vakum küretajın komplikasyon riski düşüktür. Eğer perforasyon meydana geldiyse küretaj hemen durdurulmalı oksitosin indüksiyonu artırılmalıdır. Laparoskopi ve laparotomi perforasyon alanını değerlendirmek için kullanılabilir. Eğer hemostaz sağ-

Tablo 2 • Hidatiform Mol Tanısında Algoritmik Yaklaşım

landıysa ve çevre doku ve organlara hasar gelmediyse vakum küretaj direk bakı altında tamamlanabilir. Nadiren perforasyon miyometrial dokuda aktif kanamaya neden olabilir. Cerrahi teknik perforasyon alanının büyüklüğüne ve derinliğine göre belirlenir. Perforasyon alanının onarımı denenir. Histerektomi gerekli durumlarda yapılabilir.

b. Keskin küretaj

Vakum küretaj işlemi sonlandırıldıktan sonra rezidü molar doku kalmasın diye nazikçe keskin küretaj yapılabilir. Eğer uterus kanaması var ve uterus kontrakte ise vakum yerine direk keskin küret kullanılabilir. Özellikle keskin küret ile elde edilen molar doku ayrı bir kapta invazif mol veya koryokarsinom açısından patolojiye gönderilmelidir (1-6,10,15).

Trofoblastik dokular RhD faktör salgıladıkları için, kan uyumsuzluğu varsa anti-D (Rho) immunoglobulin yapılır. İki ünite eritrosit süspansiyonu yedekte bulundurulmalıdır. Kan ve kristaloid replasmanı pulmoner komplikasyonlara neden olabileceği için dikkat edilme-lidir(1-6,10,15).

Uterus cesametinin 16 haftanın üstünde olan hastalarda boşaltım sırasında kanama, perforasyon ve pulmoner komplikasyon gibi riskler daha sık görülür. Aşırı büyük uterusa sahip olan hastalarda komplikasyonları azaltmak için büyük damar yolu açılmalı ve transfüzyon ihtimaline karşın eritrosit süspansiyonu hazırda bulunmalıdır. Bu hastalar için hemodinamik monitörizasyon sağlanmalı ve laparotomi veya laparotomi işlem sırasında hazır bulundurulmalıdır. Şiddetli uterin kanamada tek doz ergotamin uygulanması uterin kasılmayı sağlayarak kanamayı efektif bir şekilde durdurmaktadır (1-6,10,15).

c. Laparotomi

Histerektomi fertilesini tamamlamış kadınlarda uygulanabilir. Fakat teka lutein kistleri olsa bile overler korunmalıdır. Teka lutein kistleri çok büyükse aspire edilebilir. Histerektomi kemoterapi gereksinimini ve dozunu azaltabilir. GTN riskini D&C'ye göre daha fazla azaltmasına rağmen, %3-5 post-molar GTN riski vardır. Mutlaka seri hCG takipleri yapılmalıdır. Histerektomi post-molar GTN riskini %20 oranında, vakum küretaj ise %3,5 oranında azaltır. Bu özellikle yaşlı hastalar için önemlidir. Histerektomi, lokal invazyon riskini azaltmasına rağmen, uzak metastazı engellemez (10,15).

Histerektomi ve doğumun medikal indüksiyonu molar gebelik tahliyesi için önerilmez. Bu metodlar kan kaybı, D&C gerektiren inkomplet tahliye ve ilerleyen gebeliklerde sezaryan ihtiyacına neden olarak maternal morbiditeyi artırabilir. Ayrıca trofoblastik disseminasyona ve kemoterapi gerektiren postmolar GTN sebep olabilir. İstisna olarak histerektomi canlı ikiz gebelik ile birlikte mol gebelik varsa tercih edilmektedir (1-6,15).

Hidatiform Molde İzlem

KHM'lerin, yaklaşık %15 ile 20'sinde sonradan GTN gelişir. GTN gelişen kadınların dörtte üçünde lokal invazif molar hastalık varken, kalan dörtte birinde ise metastaz gelişir. Bunun aksine, boşaltma sonrası PHM'lerin yalnızca %1 ile 5'inde GTN gelişir (15).

B-hCG düzeyi;

Molar tahliye veya histerektomi sonrası, hastalar haftalık hCG kontrolüne çağrılır, üç kez negatif değer (<5 mIU/mL) elde ettikten sonra aylık kontrole geçirilir. Aylık kontrollerde üç kez negatif değer saptanıncaya kadar takip edilir (15).

Tablo 3 • Oral Kontraseptiflerin Avantajları

1. Düşük seviyelerde hCG ölçümünü engelleyen endojen lüteinizan hormonu (LH) bastırdıkları ve postmolar trofoblastik neoplazi riskini artırmadıkları için OKS'ler tercih edilir.
2. HCG ile çapraz reaksiyonu önler
3. Anormal kanamalar ve fonksiyonel over kistleri önlenir.
4. Kemoterapiden etkilenmiş anormal gebeliği (>%99) önler.
5. Kemoterapi sırasında follikül hasarı ve prematür over yetmezlik önlenir.
6. OKS'ler postmolar trofoblastik hastalığı artırmazlar ve hCG'in regresyon süresini etkilemez.

GTN takiplerinde, değişik formların çoğunu saptayabilecek monoklonal antikortestleri ile hCG ölçümü yapılmalıdır. GTN hastalarında hCG normal gebelere göre daha fazla oranda parçalanmış ve heterojen formlarda bulunur (15).

HCG değerleri molar tahliyeden ortalama 8-12 hafta sonra normal değerlere iner. Her gebelikten sonra 6 ve 10 haftada molar reaktivasyon olup olmadığı kontrol edilmelidir (4).

Genel fizik ve pelvik muayene;

MG, boşaltıldıktan sonra 3 ay süreyle 2 haftada bir, kalan 9 ayda da ayda bir genel fizik ve pelvik muayene yapılmalıdır. Uterin involüsyon değerlendirilmelidir. Uterusun subinvolüsyonu ve buna eşlik eden anormal uterin kanama persistan hastalık yönünden uyarıcı olmalıdır (15).

Akciğer grafisi;

Başlangıçta bir kez çekilmelidir. Eğer hCG değeri plato çizer veya yükselirse, klinik bulgu varsa tekrarlanır (15).

Kontrasepsiyon

Normal gebelik ile persistan veya rekürren hastalığı ayırmak için normal hCG sonucuna kadar 6-12 ay kontrasepsiyon önerilir. OKS önerilir. OKS, avantajları Tablo 3'te verilmiştir (1-6,15).

Uterus içi aygıtlar, hCG normale dönünceye dek yerleştirilmemelidir, çünkü rezidüel halde tümör var ise uterus perforasyonu, kanama ve enfeksiyon için risk bulunmaktadır.

Güvenilir olmasa da erkek veya kadın kondomu ve diyafram gibi bariyer yöntemlerde vajinal metastaz yoksa kullanılabilir. Kullanılması kesildiğinde fertilitate geri döner. Cinsel yolla bulaşan hastalıkları ve pelvik inflamatuvar hastalığı engellediği için fertilitateyi etkileyen pelvik adezyon olasılığını da azaltır (2,10,15).

Eğer hasta altı ay içinde gebe kalırsa bu gebelik takip edilmelidir. Çünkü fetal anomali ve persistan trofoblas-

Tablo 4 • Avrupa Trofoblastik Hastalık Tedavisi Organizasyonu'nun Gestasyonel Trofoblastik Hastalık Yönetimi

Hastalıkta yaklaşım

GTH, parsiyel (PHM) ve komplet hidatiform molen (KHM) oluşan premalign hastalıkları ve gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN) olarak adlandırılan malign hastalıkları içerir. GTN aşağıdaki hastalıklarından oluşur;

- İnvaziv mol
- Gestasyonel koryokarsinom
- Plasental site trofoblastik tümör (PSTT) ve epiteloïd trofoblastik tümör (ETT).

İlk trimester boyunca HM'in tanısı için dikkatli olmak gerekir. HM şüphesi için pelvik ultrasonografi önemlidir. Normal ultrasonografi HM'yi ekarde edemez.

Ultrasonografi de HM' den şüpheleniyorsa, serum human koryonik gonadotropinin (hCG) serumda kantitatif ölçümü önerilir.

HM tanısı koyulurken metastaz için herhangi bir araştırma yapılmaz.

HM tanısını doğrulamada histolojik inceleme zorunludur.

HM incelemesinde referans bir patolog önerilir.

Zor HM vakalarında yardımcı tekniklere başvurulabilir.

Hidatiform Molün Tedavisi

HM standart tedavisinde sonografik kontrolle uterin evakuasyon tam bir tedavi sağlar.

HM fonksiyonel kistlerin tedavisine, komplikasyonlara yol açmıyorsa (kist rüptürü, torsiyon veya kanama) gerek duyulmaz.

HM Negatif kan gruplu PHM veya KHM kadınlara anti-D immunoglobulin önerilir.

Çocuk istemi olmayan kadınlarda HM tedavisinde histerektomi düşünülebilir.

Ultrasonografide rezidual molar doku şüphesi varsa ikinci bir evakuasyon yapılabilir.

Üçüncü evakuasyon, HM tedavisinde uterin sineşi riskini artırdığı için önerilmez

Hidatiform Molün Takibi

HM, hCG takibi normal sınırlara ulaşıncaya kadar devam edilmelidir.

HM, normal değerlere ulaşıldıktan sonra, aylık hCG takibi yapılmalıdır.

HCG, Normal değerlere ulaşıldıktan sonra aylık takip 6 ay boyunca yapılmalıdır.

HM, hCG değerleri düşüyorsa rutin görüntüleme önerilmez. GTN tanısını koymak için HM takibinde kantitatif hCG ölçümü yapılmalıdır.

tik hastalık riski minimaldir. Hasta takiplere düzenli gelmesi konusunda bilgilendirilmelidir.

2015 yılında Bolze ve arkadaşları (24) tarafından yayımlanan Avrupa Trofoblastik Hastalık Tedavisi Derneğinin üyeleri tarafından onaylanan GTH önerileri Tablo 4'te özetlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010 Aug 28;376:717-29
2. 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.
3. Dhanda S, Ramani S, Thakur M. Gestational trophoblastic disease: a multimodality imaging approach with impact on diagnosis and management. *Radiol Res Pract*. 2014;2014:842751.
4. Tse KY, Chan KK, Tam FK, Ngan YH. Current management of gestational trophoblastic disease. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* 2014; 25:1, 12-21.
5. Mangili G, Lorusso D, Brown J, Pfisterer J, Massuger L, Vaughan M et al. Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Nov;24:109-16.
6. Parazzini F, La Vecchia C, Pampallona S. Parental age and risk of complete and partial hydatidiform mole. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:582-85.
7. Parazzini F, La Vecchia C, Mangili G, Caminiti C, Negri E, Cecchetti G et al. Dietary factors and risk of trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:93.
8. Ulker V, Gurkan H, Tozkir H, Karaman V, Ozgur H, Numanoglu C et al. Novel NLRP7 mutations in familial recurrent hydatidiform mole: are NLRP7 mutations a risk for recurrent reproductive wastage? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170: 88-192.
9. Parazzini F, Cipriani S, Mangili G, Garavaglia E, Guarnerio P, Ricci E et al. Oral contraceptives and risk of gestational trophoblastic disease. *Contraception*. 2002;65(6):425-7.
10. Froeling FE, Seckl MJ. Gestational trophoblastic tumours: an update for 2014. *Curr Oncol Rep*. 2014 Nov;16(11):408.
11. Loukovaara M, Pukkala E, Lehtovirta P, Leminen A. Epidemiology of hydatidiform mole in Finland, 1975 to 2001. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26(2):207-8.
12. Garner EI, Goldstein DP, Feltmate CM, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(1):112-22.
13. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol* 2009 Mar;112(3):654-62.
14. Ozalp S, Telli E, Oge T, Tulunay G, Boran N, Turan T. Multicenter Analysis of Gestational Trophoblastic Neoplasia in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:3625-28.
15. Berkowitz RS, Goldstein. Gestational trophoblastic disease. In: Berek JS, Hacker NF. *Gynaecology Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2014.
16. Mangili G, Giorgione V, Gentile C, Bergamini A, Pella F, Almirante G, Candiani M. Hydatidiform mole: age-related clinical presentation and high rate of severe complications in older women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(5):503-7.
17. Sun SY, Melamed A, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Moron AF et al. 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*. 2015 Jul;138(1):46-9.
18. Elias K, Shoni M, Bernstein M, Goldstein D, Berkowitz R. Complete hydatidiform mole in women aged 40 to 49 years. *J Reprod Med*. 2012 May-Jun;57(5-6):254-8.
19. Alhamdan D, Bignardi T, Condous G. Recognising gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:565-573.
20. Taylor KJW, Schwartz PE, Kohorn EI. Gestational trophoblastic neoplasia: diagnosis with Doppler US. *Radiology* 1987;165:445-448.
21. Shimamoto K, Sakuma S, Ishigaki T. Intratumoral blood flow: evaluation with color Doppler echography. *Radiology* 1987;165 683-685.
22. Desai RK, Desberg AL. Diagnosis of gestational trophoblastic disease: value of endovaginal color flow Doppler sonography. Case report. *Am J Radiol* October 1991;157:787-788.
23. Shanbhogue AK, Lalwani N, Menias CO. Gestational trophoblastic disease. *Radiol Clin North Am*. 2013 Nov;51(6):1023-34
24. Bolze PA, Attia J, Massardier J, Seckl MJ, Massuger L, van Trommel N et al. Formalised consensus of the European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases on management of gestational trophoblastic diseases. *Eur J Cancer*. 2015 Jun 16. pii: S0959-8049(15)00494-3.

