

GESTASYONEL TROFOBLASTİK HASTALIKLAR: 154 OLGU ANALİZİ

Sadiye EREN (1), Fuat DEMİRCİ (1), Mehmet ULUDOĞAN (1), Muhittin GÖÇ (2), Kenan SOFUOĞLU (2)

1987-1991 yılları arasındaki 5 yıllık sürede, Zeynep Kamil Hastanesinde 154 gestasyonel trofoblastik hastalık vakası takip ve tedavi edilmiştir. Gestasyonel trofoblastik hastalıkların hastanemizde insidansı 1/676 gebelik olarak saptanmıştır. Vakalar, yıllara, yaş ve kan gruplarına, coğrafi bölgelere, pariteye ve abortus sayısına göre değerlendirilmiş, hastaneye kabullerinde aldığı ön tanı, semptom ve bulguların görülme sıklığı yönünden incelenmiştir. Ultrason ve β -HCG tayininin, erken tanıda doğruluk ihtimalini ileri derecede arttırdığı gözlenmiştir.

CLINICAL EVALUATION OF 154 CASES WITH GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE

During the 5-year period from 1987 through 1991, 154 women whose pregnancies were complicated by gestational trophoblastic disease were managed at Zeynep Kamil Maternity Hospital. The incidence of gestational trophoblastic disease was determined as 1/676 pregnancy. The cases have been evaluated according to age and blood groups, geographical regions and parity and number of abortions. We also studied the cases with respect to frequency of signs and symptoms and their initial diagnosis at admission. It seems likely that sonography and the determination of β -HCG level, enhances the chance of early diagnosis.

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar (GTH) trofoblastlardan kaynaklanan fakat sitogenetik, morfolojik, klinik seyir ve tedavileri açısından farklılıklar gösteren bir grup neoplazik değişikliklerdir. Doğurganlığın fazla olduğu ülkemizde GTH'lara sık rastlanılır (%1-4) ve etkin kemoterapiye rağmen ölümler sonuçlanabilir (2,12). GTH'da en önemli iki nokta, selim formların habasete dönüşümlerinin erken saptanması ve en etkin kemoterapinin uygulanabilmesi için, hastalığın klinik sınıflamasının eksiksiz yapılabilmesidir.

Klinik prezentasyonu vaginal kanamalı diğer birçok hastalığa benzemekle birlikte, ultrasonun jinekoloji ve obstetrikte yaygın olarak kullanılması ve HCG'nin kan ve idrardaki titrelerinin bakılabilmesi ile erken ve kolay tanınır hale gelmiştir. GTH'ların metastatik olup olmadığı, metastaz sayısı, yeri ve büyüklüğü, başlangıç tedavisinin seçiminde önemlidir. Bu amaçla yeni görüntüleme tekniklerinden faydalanılmaktadır. (1,9).

YÖNTEM VE GEREÇ

1987-1991 yılları arasındaki 5 yıllık sürede, hastanemiz septik servisinde küretaj yapılarak, küretaj materyalinin histopatolojik incelenmesi sonucunda mol hidatiform, invazif mol ve koryokarsinom tanıları alan 154 vakanın dosya kayıtları çalışma materyalini oluşturmaktadır. Çalışmada histopatolojik tanı esas alınmıştır. Mol hidatiform ön tanısıyla takip ve tedavi edilen fakat histopatolojisi bunu desteklemeyen vakalar çalışma dışı bırakılmış, bunun yanında abortus inkompletus, abortus insipiens ön tanılarıyla tedavi edilip, histopatolojisi mol hidatiform olan vakalar çalışma grubuna alınmıştır. Tam remisyon sağlanmış ve takipleri biten hastalar, evlerine gönderilen mektupla hastaneye davet edilmiş, bunlardan 35 vaka kontrol için başvurmuştur.

GTH vakalarının yıllara, yaş gruplarına, kan gruplarına, coğrafi bölgelere, pariteye, abortus sayısına göre dağılımları incelenmiş, hastaneye kabullerinde aldığı ön tanı, semptom ve bulguların görülme sıklığı değerlendirilmiştir. Hastanemiz septik servisine erken gebelikle ilgili herhangi bir hastalık sebebiyle başvuran 183 hasta da, kontrol grubu olarak aynı parametreler açısından GTH vakaları ile karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

1987-1991 yılları arasında Zeynep Kamil Hastanesi'nde doğum ve her türlü düşüklerin toplam sayısı 103 493'tür. Bu dönem içinde 154 GTH vakası saptanmıştır. Hastanemizde GTH insidansı 676 gebelikte bir olarak bulunmuştur. Yıllara göre GTH vaka sayısında bir dalgalanma görülmektedir. En yüksek insidans, 1988'de 36/9.218, en düşük insidans ise 1991'de 25/20.855 gebelik olarak bulunmuştur (Tablo I).

Tablo I: GTH'ların Yıllara Göre Dağılımı

Yıllar	Gebelik Sayısı	GTH sayısı	Oranı
1987	20 819	27	1/801
1988	19 218	36	1/534
1989	20 313	29	1/700
1990	22 288	37	1/602
1991	20 866	25	1/834
Toplam	103 493	154	1/676

Gebelik Sayısı: Doğum+Her türlü abortus

Yaşlara göre dağılımda vakaların %38.6'sı doğurganlığın en yüksek olduğu 20-24 yaş grubundadır (Tablo II). Yaş grupları arasında tek tek yapılan karşılaştırmada anlamlı fark gözlenmemesine rağmen, tüm GTH vakalarının yaş gruplarına göre dağılımı ile, kontrol grubunun dağılımı arasında düşük derecede anlamlı ($P<0,1$) farklılık saptanmıştır. GTH vakalarının yaş ortalaması 24.6, kontrol grubunun 24.3 tür. Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi (GTN) olarak değerlendirilen 17 vakanın yaş ortaması 24.9'dur. Yaş ortalamaları açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo II: GTH'ların ve kontrol hastalarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş	GTH		KONTROL	
	n	%	n	%
15-19	29	18.6	26	14.5
20-24	60	38.6	80	43.7
25-29	30	20.0	51	27.8
30-34	23	23.0	18	9.9
35-39	6	6.0	6	3.3
40-44	4	4.0	1	0.5
45+	2	2.0	1	0.5

GTH vakalarında abortus sayısının kontrol grubuna göre daha az olduğu görülmüştür. 154 GTH vakasının 100'ünün daha önce düşük yapmadığı saptandı. Kontrol grubuna ise 183 olgudan 95'inin hiç abortusu yoktu. Ortalama abortus sayısı GTH'da 0.5, kontrol grubunda ise 1 idi. GTH vakaları ile kontrol grubunun abortus sayısına göre dağılımı arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.01$).

GTH vakaları ile kontrol grubu arasında kan grupları bakımından anlamlı bir fark bulunmadı. GTH vakaları içinde doğum yeri Karadeniz Bölgesinde olanlar, kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla bulundu ($p < 0.01$). 154 GTH vakasından 52'si Karadeniz bölgesi doğumlu idi. Marmara ve Ege Bölgesi'nden başvuran GTH vaka sayısı, kontrol grubundan anlamlı olarak az bulundu ($p < 0.01$) (Tablo III).

Tablo III: GTH ve Kontrol Hastalarının Coğrafi Bölgelere Göre Dağılımı

Bölge Adı	GTH		KONTROL	
	Sayı	%	Sayı	%
Marmara - Ege	25	16.55	48	25.9
Akdeniz	4	2.64	45	24.2
Karadeniz	52	34.43	3	2.2
Doğu Anadolu	16	10.50	45	24.2
İç Anadolu	36	23.84	28	15.7
Güneydoğu Anadolu	18	11.92	14	7.8
Toplam	151*	100	183	100

*3 vakanın dosya kayıtlarında doğum yeri saptanamamıştır.

154 GTH vakasından 107'sinin 183 vakalık kontrol grubunun ise 69'unun paritesi 0-1 grubundaydı. Ortalama parite GTH'lukta 1.8, kontrol grubunda ise 2.3 idi.

Kontrol grubunun pariteye göre dağılımı homojen olmasına karşılık, GTH vakalarının 0-1 parite grubunda toplandığı görüldü.

GTH vakalarının %57.1'i mol hidatiform ön tanısıyla hastaneye yatırılmıştır. Ön tanıda ikinci sıklığı %14.3 ile abortus inkompletus almaktadır. (Tablo IV).

Tablo IV: GTH Vakalarının Aldığı Ön Tanılar

Ön Tanı	Vaka	%
Mol Hidatiform	88	57.1
Abortus Inkompletus	22	14.3
Missed Abortus	17	12.0
Abortus İmmünens	12	7.8
Abortus İnsipiens	7	4.6
Myoma Uteri	4	2.4
Anormal Uterin Kanama	2	1.2
Hiperemesis Gravidarum	1	0.6
Toplam	154	100.0

GTH vakaları, son adet tarihine göre en sık olarak 10-12. haftalarda saptanmıştır (%33.58). 6. haftadan önce saptanmış olan GTH vakaları toplamın sadece %4.8'ini oluşturmaktadır. Vakaların %3'ü, 25 ve daha fazla gebelik haftasında saptanmıştır (Tablo V).

Tablo V: Mol Hidatiform Vakalarının İlk Teşhis Edildiğinde Gebelik Haftalarına (SAT'ne göre) Dağılımı

Gebelik Haftası	Vaka Sayısı	%
6 hf'dan az	11	4.58
7-9 hf.	19	12.21
10-12 hf.	51	33.58
13-15 hf.	31	20.60
16-18 hf.	27	17.55
19-21 hf.	4	3.05
22-24 hf.	7	4.58
25 hf. ve üstü	4	3.05
Toplam	154	100

Vakalarda hastaneye başvurmakta en sık rastlanan şikayet %82.51 ile vaginal kanamadır. Vezikül düşürme, hastalık için karakteristik semptomdur, ancak olguların %7.4'ünde rastlanmıştır. %13.5 vakada genital muayene ve ultrason ile theka lutein kistleri saptanmıştır. Anemi %2.4 vakada vardır, hipertansiyon ve hipertiroidiye rastlanmamıştır (Tablo VI).

Tablo VI: GTH'larda Semptom ve Bulguların Görülme Sıklığı

Semptom ve Bulgular	Vaka Sayısı	%
Vaginal kanama	137	82.56
Kasık ağrısı	34	22.97
Vezikül veya parça düşürme	11	7.40
Theca Lutein Kisti	20	13.50
Uterusun beklemeden büyük oluşu	53	41.70
Hiperemesis	12	8.10
Hipertansiyon	-	-
Anemi	36	24.30
Hipertiroidi	-	-

GTH vakalarının klinik sınıflaması yapılmış, vakaların %89'u benign GTH %9'u nonmetastatik malign GTH, %2'si metastatik malign GTH olarak değerlendirilmiştir. Kemoterapi uygulanan 16 malign GTH vakasının 3'ü metastatik malign GTH olup, hepsi de yüksek riskli idi.

GTH vakaları da patolojik tanıya göre parsiyel mol 12 (%7.8), komplet mol 135 (%87.7), invazif mol 4 (%0.6), koryokarsinoma 4 (%2.6) olarak bulunmuştur. 154 GTH vakasında daha önceden GTH geçirmiş vaka sayısı 3 idi.

TARTIŞMA

GTH'ların epidemiyolojisi coğrafi bölgelere, ırk-lara, sosyoekonomik duruma, beslenme alışkanlıklarına göre değişebilmektedir. Bu da, her ülkede hastalığın epidemiyolojik özelliklerinin belirlenmesini gerekli kılmaktadır. Ülkemizde bu konudaki çalışmaların yeterli olduğu söylenemez. 1983'de Bayırlı ve ark. (2) çalışmalarında mol hidatiform insidansını 1/898 olarak bildirmişlerdir. Ancak, kendilerinin belirttiği gibi, gebelik dikkate alınarak hesaplanan insidans daha değerlidir. Çalışmamızda, doğum sayısına aynı dönemde gözlenen her türlü abortus eklenerek daha doğru bir insidans bulunmaya çalışılmış, GTH insidansı 1/676 gebelik olarak hesaplanmıştır (Tablo I). Tüm gebelikler dikkate alınarak yapılacak değerlendirmede insidansın daha küçük çıkması beklenir. Bu nedenle jinekoloji ve antenatal polikliniğine normal gebelik kontrolü için gelen hastalar da saptanarak yapılacak bir değerlendirme, insidansı daha da düşürecektir. Çalışmamızda saptanan yüksek insidans, bir branş hastanesi olan hastanemizde, hastalığın histopatolojik tetkikle daha çok yakalanır olmasından, çevre il ve ilçelerden refere edilen hasta sayısının çok olmasından ve hastanemize başvuran hastaların çoğunun GTH için bir risk faktörü olan sosyoekonomik düzeyinin düşük olmasından kaynaklanmış da olabilir.

Tükel ve ark. (12), 1983'de GTH vakalarının insidansını 1/250 doğum olarak bildirmiştir. Çalışmamızdaki insidansa göre çok yüksek olan bu sayı muhtemelen bu vakaların seçilerek üniversite hastanelerine sevk edilmeleri ve doğum sayılarının hastanemizden çok daha az olmasından kaynaklanmaktadır.

GTH'lar 35 yaş üstü ve 20 yaş altı grupta daha fazla görülmektedir(6,7,8,10). Çalışmamızda ise %38.6 ile 20-24 yaş grubu ön sırayı almaktadır (Tablo II).

Ancak kontrol grubunda da en sık görülen yaş 20-24 yaş grubudur (%43.7). 20 yaş altı ve 35 yaş üstü grup GTH grubunda %26.5 iken, kontrol grubunda %18.9 dur. Bu bulgular da literatüre yakınlık göstermek-

tedir. Ayrıca Bayırlı ve ark. (2) nın çalışmasında ön sırayı %32 ile 20-24 yaş grubu, Tükel ve ark. (12) nın çalışmasında da % 34.5 ile yine 20-24 yaş grubu ön sırayı almaktadır.

GTH etyolojisinde genetiğin rolünün anlaşılmasıyla birlikte kan gruplarının önemi söz konusu olmuştur. Bazı çalışmalarda ABO kan gruplarının GTH vakalarıyla eşleri arasında genel populasyona göre farklı dağılımda olduğu bildirilmiştir (1,7,10). Ancak bunu bazı yazarlar desteklememiştir(6). Çalışmamızda ABO kan gruplarının GTH vakalarındaki dağılımı ile kontrol grubundaki dağılım arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

GTH insidansı sanayileşmiş batı toplumu ile gelişmekte olan Asya ve Uzak Doğu ülkeleri arasında büyük farklılıklar göstermektedir(1,6,7,10). Türkiye'nin coğrafi bölgeleri arasındaki fark dikkate alınarak GTH vakalarının bölgelere göre dağılımı incelenmiş, Marmara ve Ege bölgesi doğumlu vaka sayısı kontrol grubuna göre anlamlı derecede az bulunmuştur (p<0.01) (Tablo III). Genel olarak GTH vakalarının coğrafi bölgelere göre dağılımı, kontrol grubundan istatistikî açıdan anlamlı olarak farklıdır. Karadeniz Bölgesi doğumlu hasta sayısı anlamlı olarak fazladır. Bu farklılığın nedeni, bu konuya yönelik daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılarak açıklanabilir. Berkowitz ve arkadaşları, A vitamini eksikliği prevalansı ile o coğrafi bölgedeki mol hidatiform insidansı arasında ilişki olduğu ileri sürmüşlerdir(6).

GTH vakalarının hastaneye kabullerinde aldıkları ön tanılara göre dağılımı, hastalığın karışabileceği hastalıkları ortaya koyma açısından incelenmiştir. Olguların %57.8'i doğru ön tanı almıştır. En sık konulan diğer ön tanıları sırasıyla; abortus inkompletus, missed abortus ve abortus imminenstir (Tablo IV). Tükel ve ark. (12) %57 doğru ön tanı bildirmiştir.

GTH'ın hastaneye kabulünde tanıya en çok yardımcı olan; anamnez, fizik muayene ve jinekolojik muayenenin yanısıra ultrasonografidir. Özellikle 80'li yıllarda hastanemiz olanaklarının nöbet şartlarında ultrason kullanımına uygun olması, vakaların önemli bir kısmının nöbetlerde acil şartlarda hastaneye yatırılmış olması, doğru ön tanı yüzdesinin düşük olmasının nedeni olabilir.

GTH vakalarında komplikasyonların azaltılması, hastalığın erken gebelik haftalarında tanınması ile bağlantılıdır(1). Çalışmamızda vakaların yalnızca % 16.9'unda 10 haftanın altında tanı konmuş olup, %83.1'i 10 hafta ve daha büyük gebelik haftasında saptanmıştır (Tablo V). Çalışmamızda sekel oranı %2 olup, tanının konduğu gebelik haftasının komplikasyon gelişiminde bir rolü gözlenmemiştir. Ancak literatürde bunu destekleyen yazılar olduğu gibi (10,13) 10 haftanın üzerinde sekel oranının arttığını bildirenler de vardır(1,4,5,6,11).

GTH vakaları, şikayet, semptom ve bulguların sıklığına göre sıralandığında ilk sırayı %82.5 sıklıkla vajinal kanama almıştır. Hastalık için spesifik olmayan bu semptom, hastanın doktora başvurmasının da en sık sebebidir(3,10,13). İkinci sıklıkta kasık ağrısı şikayeti vakaların %23'ünde rastlanmıştır. Hastalık için patognomik semptom olan vezikül düşürme %7.4 vakada gözlenmiştir (Tablo VI). Bu oran literatüre göre azdır (10,13). Birinci trimester gebelik toksemisi bu hastalık için patognomiktir (6,8). Ancak çalışmamızda gebelik toksemili olgu yoktur. Curry ve ark. (4) bu oranı %12 olarak bildirmiştir. Curry aynı çalışmada %10 biyokimyasal, %1 klinik hipertiroidi saptanmıştır. Serimizde klinik hipertiroidi vakasına rastlamadık; ancak, GTH vakalarına rutin tiroid fonksiyon testleri yapılmamakta ve biyokimyasal hipertiroidi vakaları da yakalanmamaktadır. Theca lutein kistlerinin GTH ile beraber görülme sıklığı %15-20'dir (6,8). Serimizde de bu sıklık %13.5'dir.

GTH vakalarının %50'sinde uterus beklenenden büyük bulunur (6,7,8,13). Çalışmamızda vakaların %41.7'sinde

uterus beklenenden büyük olarak tespit edilmiştir.

GTH olguları histopatolojik sınıflama yapıldığında, %87.6 ile komplet mol en sık, %7.8 ile parsiyel mol ikinci sık rastlanan tiptir. İnvazif mol %0.6, koryokarsinom %2.6 oranında gözlenmiştir. Bu oranlar, literatüre uymakla beraber, serimizde invazif mol oranı çok az olarak saptanmıştır. Mol hidatiform vakalarının %15-20'si invazif mole dönüşmektedir. Ancak invazif mol tanısı son derece güç olup, materyalde kas dokusu varlığını gerektirmektedir. Parsiyel mol insidansı ırklara göre %19-30 arasında bildirilmiştir (7,8,10).

Serimizde GTH vakalarının 4'ünde (%2.6) koryokarsinoma saptanmış olup, bu vakalar malign GTH tanısı konan vakaların %23'ünü oluşturmaktadır. Serimizde koryokarsinoma insidansı 25.873 gebelikte bir olarak bildirilmiştir. Bu oran ABD'da 1/40 000'dir. Tükel ve ark. (12) 1/1634 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızdaki 4 koryokarsinoma vakasının ikisi molar gebelik, biri spontan abortus, biri de term doğumu takiben gelişmiştir. Bu sonuçların istatistiksel bir anlamı olmamakla birlikte, bu dağılım daha büyük serilerin sonuçlarına uygundur.

Sonuç olarak, GTH'lara yönelik çalışmalar ülkemizde yeterli değildir. Çalışmaların sonuçları, araştırmanın yapıldığı hastanenin özelliklerine bağlı olarak değişmektedir. Prospektif çalışmalar ise çok uzun zaman gerektirmektedir. Bu nedenle tedavi sonuçlarının daha iyiye götürülmesine yönelik araştırmaların yapılabilmesi, hastaların daha yakından takip edilmesi için vakalara ait verilerin özel GTH merkezlerinde toplanması ve bu merkezlerce düzenli raporlar halinde açıklanması, ülke çapında ortak, duyarlı yaklaşım sağlanması bakımından uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bagshave KD: Trophoblastic tumors, Gynecol. Oncol, 1027: 1043, 1992.
2. Bayırlı E: Trofoblastik hastalıklar, Zeynep Kamil Tıp Bülteni, 14:245, 1983.
3. Brinton LA, Wu BZ, Wang W: Gestational trophoblastic disease: A case - control study from the People Republic of China. Am. J. obstet Gynecol. 161:121,1989.
4. Curry SL, Hammond CB, Tyrey L, Creasman WT: Hydatiform mole: Diagnosis, management and long term follow up of 347 patients, Obstet. Gynecol. 45:1,1975.
5. Curry SL, Schlaerth JB, Kohorn El: Hormonal contraception and trophoblastic sequele after hydatiform mole, Am. J. Obstet Gynecol. 160: 805,1989.
6. Disaia PJ, Creasman WT: Gestational trophoblastic neoplasia, Clinical Gynecologic oncology, Mosby Company. St Louis. pp 210. 1989.
7. Hammond BC, Soper JT: Gestational Trophoblastic Disease, Danforth's Ob& Gyn. In:Scott JR, Disae PG, Hammond CB, Spellacy WN (eds). Lippincott. Philadelphia. pp. 1141,1990.
8. Jones HW, Jones GS: Gestational Trophoblastic Disease, Novak's Textbook of Gynecology, Williams Wilkins. Baltimore. pp. 659,1991.
9. Mutch DG, Soper JT, Baker ME, Bandy LC, Cox EB, Peorson LC et al: Role of computed axial tomography of the chest in staging patient with gestational trophoblastic disease, Obstet. Gynecol. 68:348, 1986.
10. O'Quinn AG, Barnard DE: Gestational Trophoblastic Diseases. In: Benson RC, Permol ML(eds). Current Obstetrics & Gynecologic Diagnosis&Treatment, Appleton Lange, Norwalk.pp.891,1991.
11. Rice LW, Lage JM, Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR: Repetitive complete and partial hydatiform mole, Obstet. Gynecol. 74:217,1983.
12. Tükel S: Trofoblastik Hastalıklar, Zeynep Kamil Tıp Bülteni. 14:263, 1983.
13. Yen S, Mahan BM: Epidemiologic Features of trophoblastic disease Am. J. Obstet. Gynecol. 101:126,1968.