



Konu Yazarı

Prof. Dr. Ömer T. YALÇIN

Yazışma adresi

Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı
Jinekolojik Onkoloji
Bilim Dalı
26480-ESKİŞEHİR

**GESTASYONEL TROFABLASTİK
NEOPLAZİLER VE YÖNETİMİ**

Gestasyonel trofoblastik neoplaziler (GTN) histolojik sınıflamada; parsiyel ya da komplet hidatidiform mol (HM), invaziv mol, koryokarsinom, plasental yerleşim bölgesinden gelişen trofoblastik tumor, epiteloïd trofoblastik tümörü içeren ve farklı derecelerde malign potansiyel taşıyan trofoblastik hastalıklar spektrumunu kapsamaktadır^(1,2). Çoğu zaman öncül lezyon olan hidatidiform molün bilinmesi, hCG gibi çok hassas bir tümör belirleyicinin bulunması, kemoterapötiklere duyarlı olması yanında kombine kemoterapi, cerrahi ve radyoterapi olanaklarının bulunması ve en önemlisi prognostik faktörlerin çoğunun bilinmesi ve bu yolla her hastada tedavinin belli bireyselleştirilebilmesi nedeniyle günümüzde en çok kür sağlanabilen jinekolojik malign hastalık grubunu oluşturmaktadır. GTN'lerin diğer önemli bir özelliği cinsel ilişki sonrası erkek gamet hücresi varlığında gelişen ve paternal (erkek) genetik materyali içeren androjenik orijinli tek jinekolojik neoplazi olmasıdır.

Bu durum bu neoplazinin etyopatogeneizde erkek faktörünün en önemli rolü oynadığı cinsel yolla bulaşan hastalık gibi algılanmasına yol açmaktadır. Ancak literatürde 5 olguda 2 farklı ve 1 olguda 3 farklı partnerden molar gebelikler saptanması yanında 4 kız kardeş ve bir kuzende; toplam 9 HM ya da GTN, 4 erken abortus ya da blighted ovum ve sadece 1 canlı doğum gelişmesi, etyopatogeneizde asıl rolü anormal genetik materyal taşıyan ya da genetik materyal taşımayan primer oosit sorunu olduğunu düşündürmektedir⁽³⁾.

Hidatidiform Mol Genetik ya da çevresel nedenlerden dolayı farklı coğrafi bölgelerde değişken insidansı bulunmaktadır. Genel insidans yaklaşık 1/1000 gebelik olmasına karşın Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa ülkelerinde insidansın daha az olduğu buna karşılık özellikle uzak doğu ülkelerinde insidansın arttığı görülmektedir⁽¹⁾. HM gelişme riskinin vitamin A yetmezliğinde 1.6, çalışan kadınlarda ve abortus öyküsü olanlarda 2.5 kat arttığı bilinmektedir. Ayrıca reproduktif dönemin erken ve geç dönemlerinde görülme sıklığı artmakta 20 yaş altında gelişme riski 1.5 kat, 40 yaş üstünde 5.2 kat ve 50 yaş üstünde ise yaklaşık 500 kat artmaktadır⁽⁴⁾. Bunların dışında en önemli risk faktörü ise geçirilmiş HM öyküsüdür. Bir kez HM geçirenlerde gelişme riski 10 kat, iki kez geçirenlerde ise yaklaşık 100 kat arttığı hesaplanmaktadır. Bunun yanında rekürren HM sonrası GTN (malign sekel) gelişme riski de artmaktadır. Türkiye'de HM insidansı araştırıldığında literatürdeki tüm çalışmaların hastane kaynaklı olduğu görülmektedir. Bu çalışmalar göz önüne alındığında 68

yıllık zaman diliminde; bin gebelik için insidans 0.3-16.0 (ortalama 1.87), bin doğum için ise insidans 1.0-24.5 (ortalama 2.39) olarak hesaplanmaktadır⁽⁵⁾. Araştırılan populasyon sınırlı olsa da literatürdeki topluma dayalı tek çalışmada Türkiye'de kırsal kesimde HM insidansının 1000 gebelik için 0.64, 1000 canlı doğum için ise 0.83 olduğu bildirilmektedir⁽⁶⁾.

HM, histopatolojik olarak trofoblastik anormal proliferasyon, hidropik dejenerasyon ve avaskularizasyon ile karakterizedir. Genetik yapı ise önemli özellik göstermektedir. Komplet mol, tamamen paternal kaynaklı çoğunluğu boş bir oositin tek bir sperm tarafından fertilizasyonu ve bu sperm kromozomlarının dublikasyonu sonucu oluşan homozigot 46XX (%90) ya da bir kısmı boş bir oositin iki farklı sperm tarafından fertilizasyonu sonucu oluşan heterozigot 46 XY (%10) kromozom yapısına sahip bulunmaktadır. Buna karşın tam ya da kısmi fetal yapılarında geliştiği parsiyel molde genetik yapı hem maternal hem de paternal kaynaklı sıklıkla Triploidi 69 XXX, XXY ya da XYY kromozom yapısı gözlenmektedir⁽¹⁾. Her iki tipin gelişiminde de asıl sorunun primer defektif oosit sorunu olduğu düşünülmektedir.

HM'de farklı klinik tablolarla karşılaşılabilir. Komplet molü olanların bir kısmında adet rötarı ve pozitif gebelik testi ile karakterize normal gebelik yakınma ve bulguları gözlenirken, çoğunluğunda vajinal kanama ya da vezikül düşürme (%14-97), aşırı uterin büyüklük (%25-50), hiperemezis gravidarum (%5-30), erken ve şiddetli preeklampsi (%2-25), hipertroidi (%0-8), trofoblast embolisi ve Erişkin solunum yetmezliği sendromu (ARDS) (%0-2), akut ya da kronik kan kaybına bağlı şok ya da anemi (%0-2), yüksek debili kalp yetmezliği ya da sepsis (%0-1) gibi HM'ün non-neoplastik komplikasyonları olarak da adlandırılan anormal gebelik yakınma ve bulguları gelişmektedir^(1,2). Buna karşın parsiyel molde anormal yakınma ve bulgu komplet mole göre daha az gözlenmektedir. Genelde inkomplet veya missed abortus ile karışabilmektedir. Parsiyel molde hCG değerleri daha düşük olmakta ve GTN (malign sekel) daha az gelişmektedir. Komplet ve parsiyel molün ayrıca tanısında histopatolojik incelemenin altın standart olduğu düşünülmektedir. Ancak son yıllarda yapılan genetik çalışmalarda histopatolojik incelemenin tanısal etkinliğinin çok yüksek olmadığı gösterilmiştir. Parsiyel mol tanısı olan ve metastatik GTN gelişen 6 olgu genetik olarak incelendiğinde 4'ünün homozigot paternal diploid kromozom yapısına sahip olduğu ve aslında komplet mol

olduğu belirlenmiştir⁽⁷⁾. Otuzaltı komplet ve 9 parsiyel mol genetik olarak araştırıldığında, ayırıcı tanıda histopatolojinin genetik bulgu ile uyumunun %88 olduğu, histopatolojinin tanısal değerinin komplet mol için %91, parsiyel mol için ise %55 olduğu saptanmıştır⁽⁸⁾. HM tanısında en önemli iki laboratuvar yöntem; serum hCG düzeyi ölçülmesi ve ultrasonografik incelemedir. Beklenenden çok yüksek hCG değerinin saptandığı komplet molde ultrasonografisinde fetal eleman olmaksızın anormal trofoblast proliferasyonunun oluşturduğu kar fırtınası görünümü tipiktir. Buna karşın daha düşük hCG seviyeleri ile karakterize parsiyel molde benzer görünümde anormal plasental doku yanında fetal elemanlarda gözlenebilmektedir. Ancak tüm neoplazilerde olduğu gibi kesin tanıda histopatolojik inceleme esastır.

İngiltere’de yapılan bir çalışmada histopatolojik olarak HM tanısı alan 155 olgunun önceki ultrasonografik görüntüleri retrospektif olarak incelendiğinde komplet molü olan 64 olgunun %58’inin, parsiyel molü olan 91 olgunun ise sadece %17’sinin ultrasonografik olarak belirlenebildiği bildirilmektedir⁽⁹⁾. Ultrasonografik inceleme ayrıca teka lutein kistlerinin varlığı ve büyüklüğünün değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır.

HİDATİDİFORM MOLDE BOŞALTIM

Tüm neoplastik dokuların olduğu gibi HM’ün de organizmadan uzaklaştırılması gerekmektedir. Bu amaçla değişik yöntemler kullanılmasına karşın uterin büyüklük ve gebelik haftasından bağımsız olarak ilk tercih olarak vakum küretaj yönteminin kullanılması önerilmektedir^(1,2). Daha sonra kavitenin keskin küretlerle kontrol edilmesi ve gelen materyallerin ayrı olarak histopatolojik incelemeye gönderilmesi tercih edilmektedir. HM’ün boşaltılması için daha agresif yöntemlerin kullanılmasının hasta morbiditesini artırdığı bilinmektedir. Ancak rüptür, intraabdominal kanama gibi komplikasyonda histerotomi uygulanabilmekte, fertilesini tamamlamış kadınlarda histerektomi yapılabilmektedir. Histerektomi sonrası kemoterapi gereksinimini duyulan GTN gelişen hasta oranının azaldığı, kemoterapi gerekenlerde ise remisyona ulaşmak için gereken ilaç dozunun azaldığı bildirilmektedir.

HİDATİDİFORM MOLEDE YÖNETİM

HM’de boşaltım sonrası spontan remisyon hızı ortalama %80, GTN gelişme riski ise ortalama %20 olarak bildirilmektedir^(1,2). Bu nedenle yönetimde ilk tercih hastaların klinik ve laboratuvar izlemi olmaktadır. Ancak boşaltım sonrası uzun süren kanama, paraneoplastik sendrom varlığı, teka lutein kistleri >5cm, anormal uterin büyüklük, hCG >100bin mIU/ml, rekürren mol, anne yaşı >40 yıl, genetik mutasyonlar (P53, c-erbB-2), DNA hiperploidi ve yüksek mitotik index gibi bazı durumlarda spontan remisyon olasılığının düşük olduğu ve GTH gelişme (malign sekel) riskinin arttığı bilinmektedir. Günümüzde pek kabul görmese de bu tip olgular yanında yetersiz hCG regresyon egrisi olanlarda da profilaktik ya da selektif önleyici kemoterapi kullananlar da bulunmaktadır^(1,10).

HİDATİDİFORM MOLDE İZLEM

Hasta izleminde en temel basamak çok iyi bir tümör belirleyici olan ve canlı trofoblastik hücre sayısı ile direkt orantılı olduğu kabul edilen serum hCG düzeylerinin takibidir. Bu amaçla serum hCG düzeyi üç kez negatif oluncaya kadar haftada bir, daha sonra 1 yıl süre ile 1-2 ayda bir ölçülmektedir. Serum hCG düzeyinin ardışık üç hafta negatif olması remisyon kabul edilmektedir^(1,2).

Hasta izleminde idrarda yapılan gebelik testlerinin hiçbirinin yeri bulunmamaktadır. İzleminde remisyona kadar her iki haftada bir, daha sonra 1 yıl süre ile her üç ayda bir genel fizik ve pelvik muayene yapılmalıdır. Her hastada izlemin başında bir kez metastaz araştırmak için akciğer grafisi çekilmekte, hCG değerinin plato çizdiği ya da yükseldiği durumlarda tekrarlanmaktadır. İzlem sırasında hastalara bir yıl süre ile tercihen kombine tip oral kontraseptif (KOK) kullanılarak gebelikten korunması önerilmektedir. KOK kullanımının HM gelişme riskini 1.5 kat artırdığını bildirilmesine rağmen, HM’ün boşaltılması sonrası KOK ve bariyer yöntemlerinin karşılaştırıldığı prospektif randomize çalışmalarda GTH gelişimi hızının KOK grubunda (%23), Bariyer grubuna (%33) göre anlamlı oranda az olduğu, buna karşın istenmeyen gebelik oranının bariyer yöntemi kullananlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir^(11,12). HM’ün boşaltımından 4 hafta sonra henüz hCG seviyeleri 200mIU/ml civarında iken ovulasyon olabileceği, bu nedenle mutlaka kontraseptif yöntem kullanılması gerektiği bilinmektedir.

Bu amaçla KOK kullanımının kontrasepsiyona ek bazı diğer avantajları da bulunmaktadır. Bu avantajlar; FSH, LH baskılanması sonucu hCG ile çapraz reaksiyonun önlenmesi, anormal kanamalar ve fonksiyonel over kistlerinin engellenmesi ve eğer kemoterapi kullanılacak ise bu sırada follikül hasarı ve prematür over yetmezliğin önlenmesi olarak sıralanmaktadır. Her ne kadar bu hastaların yönetiminde ilk tercih izlem olsa da hastaların önemli bir kısmının planlanan izlemi tamamlamadığı bilinmektedir. Ancak negatif hCG değerleri ile remisyon belirlendikten sonra relaps gelişme hızının da çok düşük olmasının, hasta uyumsuzluğunun olumsuz etkisini kompanse ettiği ileri sürülmektedir^(13,14). HM'ün mol boşaltım sonrası histopatolojik olarak koryokarsinom tanısı konulursa, başlangıçta ya da izlemde metastazlar saptanır ya da izlemde serum hCG değerleri yükseliyorsa mutlak kemoterapi endikasyonu bulunmaktadır^(1,2). Ayrıca izlem sırasında hCG değerlerinde yetersiz regresyon saptanması da tedavi endikasyonu olarak bildirilmektedir.

Ancak yetersiz regresyonun tanımı hakkında kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. Serum hCG değerlerinin plato çizmesi (1- 4 hafta $<10\%$ azalma), belli bir dönem sonunda hala yüksek değerlerin olması (6-8 hafta $>20-200$ bin IU/ml), belli bir dönem sonunda hala pozitifliğin devam etmesi (6 hafta-6 ay), azalmanın regresyon eğrilerine uymaması konularında farklı süre ve sınır değerler bildirilmektedir^(1,13). Bu farklılığın en önemli nedenleri ise serum hCG eliminasyon için gerekli sürenin başlangıç hCG düzeyine, geride kalan trofoblast miktarına, hCG salınım miktarı ve yarı ömrüne ve kullanılan testin duyarlılığına göre farklılık göstermesidir.

HM sonrası hasta izleminde kullanılacak ideal testin RIA yöntemi ile sağlam, disosiye, degrade tüm hCG formlarını belirlemesi gerekmektedir. Genelde kullanılan testlerin duyarlılığı 5 mIU/ml seviyesinde olmakta, bu seviyedeki hCG'nin bir milyon trofoblast hücrelerine eşdeğer olduğu bilinmektedir. Bu seviye eşik değer alınarak remisyon belirlenmesi sonrası relaps hızının 5% civarında olmasının bu durumdan kaynaklandığı ileri sürülmekte, ideal duyarlılık seviyesinin sadece hipofizden salınan miktar olan 1 mIU/ml olması gerektiği bildirilmektedir⁽¹⁵⁾. HM'de GTH gelişimini öngörmek için hCG dışında diğer markerların araştırıldığı çalışmalarda anormal uterin arter Doppler indeks değerlerinin, invaziv trofoblast Antijeni ve serum Angiogenin konsantrasyonunun anlamlı tanıl ve prognostik önemi olduğu saptanmasına karşın henüz klinik pratikte kullanılacak kadar etkin olmadıkları bilinmektedir^(16,17).

GESTASYONEL TROFOBLASTİK NEOPLAZİLER
Yaklaşık 50% 'si HM sonrası gelişmektedir. Spontan remisyon gitmeyen, persistan ve kemoterapi endikasyonu olan olgular GTH olarak kabul edilir. Zaten izlemde olan bu olgularda tanıda güçlük çekilmemektedir. Ancak olguların yaklaşık 25% 'i normal gebeliği takiben, gerikalan 25% 'i ise abortus ya da ektopik gebelik sonrası gelişmektedir. Bu olgularda GTH yıllar sonra gelişebildiği gibi farklı organ metastazları görülebilmekte, hastalar hemoptizi, sarılık, santral sinir sistemi bulguları, gastrointestinal ya da genitoüriner sistem yakınma ya da bulguları ile başvurabilmektedir^(1,2). Endometriumda hastalık bulunmayabildiği için D&C tanıda yardımcı olmayabilmekte ve diğer organ ve doku biopsileri sonrasında dahi tanı konulamabilmektedir. Bu olgularda şüphe tanıda çok önemli yer tutmakta, şüphelenilen olgularda serum hCG tayini yapılması tanı yolunu açmaktadır. Tüm jinekolojik malign neoplazilerde olduğu gibi GTN'lerde hastalığın yaygınlığı ve belirlenen diğer prognostik faktörlere göre tedavinin bireyselleştirilebilmesi ve prognozun belirlenebilmesi için evrelemeye çalışılmaktadır. Bu amaçla farklı gurupların önerdiği farklı sistemler bulunmaktadır. Klinik pratikte en rahat uygulanabilen evreleme Tablo I'de sunulan ABD, Ulusal Sağlık Enstitüsünün (NIH) önerdiği klinik sınıflamadır^(1,2).

Tablo I: GTN'nin Klinik (NIH) Sınıflaması

Benign GTN: Komplet ve Parsiyel Hidatidiform Mol
Malign GTN:
1-Non-metastatik GTN
2- Metastatik GTN:
A. Düşük riskli / İyi prognozlu, (risk faktörü yok)
B. Yüksek riskli / Kötü prognozlu, (en az bir risk faktörü var)
Risk Faktörleri;
1- Süre >4 ay
2- Tedavi öncesi yüksek hCG düzeyi; serumda >40.000 mIU/ml / idrarda >100 bin IU/gün ³ - Beyin veya karaciğer metastazı ⁴ - Başarısız kemoterapi sonrası GTN
5- Term gebeliğin ardından GTN Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Skorlama sistemi (Tablo II) prognostik faktörleri detaylı olarak belirlemesine karşın toplam 29 kriter içeren 9 risk faktöründen oluşan komple bir sistemdir.

Tablo II: Dünya Sağlık Örgütü Skorlama Sistemi

Prognostik faktörler	PUAN			
	0	1	2	4
Yaş	<39	>39	-	-
Önceki gebelik	HM	Düşük	Tem	-
Gebelik sonrası süre(ay)	4	4-6	7-12	>12
Tedavi öncesi hCG (log)	<3	<4	<5	>5
ABO grupları (hasta x eş)	-		B, AB	-En büyük tümör (cm)
- 3-5 >5		OxA,AxO		-
Metastaz yeri	-	Dalak,böbrek	Karaciğer,	Beyin
Metastaz sayısı	-	1-4	4-8	>8
Önceden kemoterapi hikayesi	-	-	Tek ajan	>1 ajan

Düşük risk; <5 puan, Orta risk; 5-7 puan, Yüksek risk; >7 puan Uluslar arası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) ise daha çok hastalığın yayılım derecesine göre bir evreleme önermekte (Tablo III), ancak prognostik faktörleri detaylı incelememektedir

Tablo III: Gestasyonel trofoblastik neoplazilerin FIGO Evrelendirmesi

Evre I : Tümör uterus sınırlı
Evre II : Tümör uterus dışında ancak genital organlarda sınırlı
Evre III : Akciğer metastazı var
Evre IV: Diğer uzak organ metastazı var Risk faktörleri:
1- Serum hCG > 100.000 mIU/ml ,
2- Önceki gebeliği takiben geçen süre >6 ay,

Tüm Evrelerde subgruplar;

A: risk faktörü yok, B: bir risk faktörü var, C: iki risk faktörü var Ayrıca aşağıdaki faktörler de araştırılmalı ve bildirilmelidir.

- 1- GTH için daha önceden uygulanmış kemoterapi
- 2- Plental yerleşim bölgesinden gelişen trofoblastik tümör ayrı olarak bildirilmelidir.
- 3- Hastalığın histolojik verifikasyonu gerekli değildir. Tüm evreleme sistemlerinin bazı dezavantajları olduğu için son yıllarda FIGO ve DSÖ Sistemi modifiye edilip birleştirilerek yeni bir Kombine Sınıflama sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemde FIGO evreleri aynen kalmakta, DSÖ prognostik faktörlerinden kan grupları kaldırılıken, karaciğer metastaz puanı 4 olmakta, akciğerde sadece 3 cm ve üzerindeki metastazlar metastaz sayısında göz önüne alınmakta ve hastalar aldıkları puanlara göre düşük risk; 0-7 puan ve yüksek risk; >7 puan olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu sınıflamanın gerçekçi, pratik ve kolay kullanılabilir olduğu gösterilmiştir (18). GTN tanısı alan hastaların yönetiminde prognostik faktörlerin belirlenmesi ve hastalığın yaygınlığının araştırılması için mutlaka detaylı bir öykü alınmalı, fizik

ve pelvik muayene yapılmalı, tedavi öncesi serum hCG seviyesi belirlenmeli, hematolojik çalışma, serum biyokimyası araştırılmalı ve en sık metastaz yaptığı uzak organ olan akciğerin filmi çekilmelidir. Bu temel değerlendirmeler sonrası anormal bulgu varsa metastaz belirlemek için pelvik ultrasonografi ya da CT, akciğer CT, Kranial CT ya da MRI, karaciğer USG, CT ya da sintigrafisi yapılmalıdır⁽¹⁹⁾. Bu değerlendirmeler sonrası hasta önceden bahsedilen evreleme sistemlerinden biri seçilerek, hastalığın yaygınlığı ve prognostik faktörlere göre evrelenmeli ve uygulanacak tedavi planı çizilmelidir. Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerde Tedavi Yöntemleri GTN'lerde kullanılan tedavi yöntemleri; Tek ajan ya da Multi ajan kombine, sistemik ya da intratekal Kemoterapi, histerektomi, karaciğer, akciğer ya da beyinden tümör eksizyonunu içeren cerrahi yöntemler ve karaciğer ya da kranial lokal radyoterapi yöntemlerinin içermektedir. Yapılan değerlendirmeler sonrası nonmetastatik (FIGO Evre I), düşük riskli (iyi prognozlu) metastatik (FIGO Evre II-III / DSÖ Skor <8) GTN'lerde tedaviye Tablo IV'de verilen tek ajan kemoterapi protokollerinden biri ile başlanmaktadır^(1,2).

Tablo IV: Tek Ajan Kemoterapiler

1-Metotraksat : 20-25 mg/gün, IM, 5 gün,
2-Aktinomisin- D: 10-12 g/kg/gün, IV, 5 gün,
3-Alterne tedavi: Mtx / Aktinomisin- D4-Metotraksat rescue protokolu; Mtx: 1mg/kg/gün, IM 1. 3. 5. ve 7. günler,

Folinik asit: 0.1mg/kg IM 2. 4. 6 ve 8. günler Yukarıdaki tedaviler her 7-10 günde bir tekrar edilir 5- Metotraksat: 30-50 mg/m² /gün, IM, haftada bir 6-5-Fluorourasil; 25-30 mg/kg/gün, IV, haftada bir 7-Etoposid; 100 mg/m²/gün, 5 gün, iki haftada bir Tek ajan kemoterapi uygulaması sırasında hasta hem serum hCG seviyeleri, hem kemoterapi toksiteleri açısından yakın izleme alınır. Kemoterapi 7-

14 gün aralarla tekrarlanır, tercihan KOK ile kontrasepsiyon başlanır ve tedaviye serum hCG seviyesi ardışık 3 hafta normal oluncaya kadar devam edilir. İzlemede serum hCG seviyesi yükseliyorsa (%10 veya üzeri), plato çiziyorsa (ardışık iki haftada azalma <%10), 8 hafta sonrası remisyon gelişmemişse, ya da izlem sırasında yeni metastazlar ortaya çıkmışsa kemoterapi protokolünün değiştirilmesi gerekmektedir. Kemoterapinin devamı için; beyaz küre sayımı >3000/mm³, Polimorflar >1500/mm³, Trombositler >100,000/mm³BUN, SGOT, SGPT normal seviyelerde olmalıdır. Ciddi oral veya gastroentestinal toksite, Febril morbidite kemoterapinin ertelenmesini gerektiren diğer durumlardır. Birbirini izleyen üç haftalık normal hCG seviyeleri remisyon olarak tanımlanmaktadır^(1,2). Yüksek riskli (kötü prognozlu) metastatik (FIGO Evre IV / DSÖ Skor >8) GTN'lerde ise tedaviye tablo V'de sunulan multiajan kombine kemoterapi protokolleri ile başlanmalıdır. Her hasta bireysel olarak değerlendirilmeli ve gerekirse metastatik odaklara yönelik eş zamanlı radyoterapi ya da cerrahi tedaviler uygulanmalıdır^(1,2).

Tablo V: Multi Ajan Kombine Kemoterapiler

<p>1- MAC Kemoterapi Protokolü;Metotraksat 0.3 mg/kg(12-15 mg) IM Aktinomisin D 8-19 mg/kg (0.35-0.50mg) IV Klorambusil 0.2 mg/kg (8-10 mg) oral ya da Siklofosfamid 3-5 mg/kg (200-250 mg) IV2- EMA-CO protokolü;EMA (Kür 1) 1. Gün; Etoposid 100 mg/m² 200 ml salin içinde 30 dakikada Metotraksat 100 mg/m² intravenöz Aktinomisin-D 0.5 mg intravenöz puşe 2. Gün; Etoposid 100 mg/m² 200 ml salin içinde 30 dakikada Aktinomisin-D 0.5 mg intravenöz puşe Folinik asit 15 mg oral veya intramüsküler, metotraksat başlamasından 24 saat sonra başlanarak her 12 saate bir olmak üzere 4 kez 2. küre başlamadan önce ilaçsız 5 gün ara.verilirCO (Kür 2)1. Gün; Siklofosfamid 600 mg/m² 20 dakika süre içinde infüzyon. Vinkristin (Oncovin) 1mg/m² intravenöz puşe (maksimum 2 mg) Bunu takip eden 6 gün ilaçsız dönem.</p> <p>3- MEA protokolü;Metotraksat 300 mg/m² IV, Folinik asit 15 mg, metotraksat başlamasından 24 saat sonra başlamak üzere 8 doz , 7 gün ara sonrası 3 gün Etoposid 100 mg/m² ve Aktinomisin-D 0.5 mg 3 gün verilir</p> <p>4- EP/ EMA protokolü; EP; 1. Gün;Etoposid 100 mg/m² , 250 ml salin içinde 30 dakikada Sisplatin 75 mg/m² , IV 12 saatte EMA; 1. Gün; Etoposid 100 mg/m² 200 ml salin içinde 30 dakikada, Metotraksat 300 mg/m² intravenöz 12 saatte Aktinomisin-D 0.5 mg intravenöz puşe</p>

2. Gün; Folinik asit 15 mg oral veya IM, metotraksat başlamasından 24 saat sonra başlanarak her 12 saate bir olmak üzere 4 kez verilir.Haftalık aralarla tedaviye devam edilir.Türkiye'de GTN'larda genel yaklaşım araştırıldığında büyük çoğunluğun Klinik (NIH) (%60) sınıflamasını kullandığı, kliniklerin %40'ının risk faktörü varsa profikaltik kemoterapi uyguladığı gözlenmektedir. Nonmetastatik ve düşük riskli metastatik GTN'lerde tek ajan en sık metotraxate ve Aktinomisin D, yüksek riskli metastatik GTN'lerde ise multiajan en sık MAC ve EMA-CO protokollerinin uygulandığı izlenmektedir^(2,20). İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü 31 olgudan non-metatstatik ve iyi prognozlu olgularda metotraxate rescue protokolü ile %100, kötü prognozlu olgularda ise EMA-CO protokolü ile %69 tam, %31 kısmi yanıt elde ettiklerini bildirmektedir (21). Khan ve ark. düşük riskli 250 GTN olguda düşük doz Metotraxate rescue protokolü ile %99 kür, %0.8 mortalite ve %3.2 rekürrens sonucuna ulaştıklarını bildirmektedir⁽²²⁾. Duke Üniversitesi non-metatstatik ve iyi prognozlu metastatik GTN'lerde sadece tek ajan kemoterapi %87, kemoterapi ve histerktomi ile %100 remisyon sağladıklarını, genel rekürrens oranının %2-5 civarında olduğunu, kemoterapi öncesi histerektomi ile hastanede yatış süresi ve uygulanan toplam kemoterapi dozunun anlamlı olarak daha az olduğunu bildirmişlerdir⁽²³⁾. Kötü prognozlu olgularda ise kombine kemoterapi, radyoterapi ya da histerktomi ile %66 oranında remisyon sağladıklarını ve rekürren oranının ise %21 olduğunu belirtmektedirler. Literatürdeki diğer önemli merkezlerin verileri incelendiğinde, genelde non-metastatik ve iyi prognozlu metastatik GTN'lerde ilk tercih tedavinin tek ajan metotraksat ya da aktinomisin D olduğu, eğer birine karşı direnç ya da toksite gelişirse diğer ajanın alternatif olarak kullanıldığı, tek ajan ile remisyon sağlamazsa kombine kemoterapiye geçildiği görülmektedir. Özellikle fertilesini tamamlamış olgularda yapılan primer ya da sekonder histerektomi sonucu remisyon oranının arttığı uygulanan kemoterapi dozu ve toksitesinin de azaldığı belirlenmektedir. Bu yönetim ile çok düşük mortalite (%0-0.8) ve düşük rekürrens (%1.5-5.4) oranları ile genelde olguların hemen tamamında remisyon sağlanabilmektedir⁽²³⁻²⁸⁾.

Literatürde kötü prognozlu yaygın metastatik GTN'lerde çok farklı protokoller kullanıldığı ve bunlara karşı çok değişik yanıt oranlarının elde edildiği gözlenmesine karşın, bu olgularda mutlaka ilk tercih tedavi olarak kombine multiajan protokollerin agresif olarak uygulanması gerektiği konusunda görüş birliği

bulunmaktadır^(29,39). Yaygın karaciğer ve beyin metastazları olanlarda prognoz kötü olduğu için bu olgulara kemoterapiye ilaveten eş zamanlı selektif radyoterapi ya da cerrahi eksizyon uygulanması ile mortalitenin azaltılabildiği bildirilmektedir. Lokal radyoterapi hem karaciğer hem beyin metastazlarına uygulanabilirken, beyin metastazları için intratekal kemoterapi, karaciğer lezyonları için ise lokal eksizyon uygulanabilmektedir. Akciğer metastazlarında prognoz daha iyi olmakla beraber bazen tedaviye direnç gösteren olgularda lokal eksizyon yapılabilmektedir^(35,39).

Histerektomi bu olgularda da remisyon oranını artırmakta, remisyona ulaşmak için gereken kemoterapi dozunu ve toxite oranını azaltmaktadır⁽³⁷⁾. Çok agresif tedavilere rağmen kötü prognozlu metastatik GTN'lerde %25-80 remisyon, %15-45 rekürrens, %45-90 sağkalım oranları bildirilmektedir^(30,41). Tedaviye yanıt vermeyen ya da tedavi sırasında gelişen karaciğer ve beyin metastazları olanlarda prognoz en kötü olduğu belirtilmektedir.

Kullanılan kombine multiajan kemoterapi protokollerinin toksite oranları ve şiddetleri de çok yüksek olduğundan hastaların önemli bir kısmı bu nedenle kaybedilmektedir. MAC kullanılan en eski protokol olmasına karşın günümüzde kombine ajan olarak başarı oranlarının daha yüksek olduğu gösterilen EMACO, EP/EMA protokolleri en sık tercih edilen kombinasyonlar olmaktadır^(30,39).

Plasenta yerleşim bölgesinden gelişen trofoblastik tümör intermediate trofoblastik hücrelerin neoplastik transformasyonu ile mol dahil her türlü gebelik sonrası gelişebilen, GTN'lerin nadir bir formudur. Klinik spektrum çok geniş olmasına karşın en sık yakınma anormal vajinal kanama ve amenore olmaktadır. Tanı genelde D&C ya da histerektomi materyalinin histopatolojik incelemesi ile konulmaktadır. Bu olgularda hCG iyi bir tümör belirleyicisi olmadığı için bu amaçla hPL kullanılabilir. Bu neoplazide DSÖ prognostik kriterlerinin hasta değerlendirmesinde öneminin fazla olmadığı bilinmektedir. Hastalığın prognozu çok değişken olup uterusu lokalize hastalığı olanlarda cerrahi tedavi etkili bulunduğundan histerektomi önerilmektedir. Yaygın hastalığı olanlarda ise tek ajan kemoterapinin etkisi az olduğu, bu nedenle direkt başarılı sonuçların alındığı EMA/CO, EP / EMA protokollerinin uygulanması gerektiği bildirilmektedir⁽³⁶⁻³⁹⁾.

Gestasyonel Trofoblastik Neoplaziler Sonrası Doğurganlık Genelde HM sonrası fertilitte ve gebelik prognozunun olumsuz etkilenmediği bilinmektedir. Ancak

rekürren HM hızının yüksek olduğu göz önüne alınarak bu gebelikler erken USG ve hCG takibine alınmalıdır. Tek ajan kemoterapi sonrası non-metastatik ve düşük riskli metastatik GTN'lerde de fertilitte ve gebelik prognozunun belirgin olarak etkilenmediği, bu gebeliklerde fetal anomali riskinin artmadığı gözlenmektedir⁽⁴⁰⁾. Ancak bu olguların bazılarında remisyon için histerektomi uygulanması fertilitteyi olumsuz etkileyebilmektedir. Kombine multiajan kemoterapi sonrası kötü prognozlu GTN'lerde çoğu zaman histerektomi gerekmesi önemli bir dezavantajdır.

Histerektomi yapılmayan multiajan kemoterapi sonrası %50-65 gebelik oranları bildirilmekte, bu olgularda da fetal anomali riskinin ve obstetrik komplikasyonların anlamlı olarak artmadığı belirtilmektedir^(40,41). GTN ve normal gebelik birlikteliği 1/25-100bin gebelik (>125 olgu) oranında bildirilmiş, ve canlı doğumlar saptanmıştır^(40,41). Bu gebelerde en önemli sorun hipertiroidi, HELLP, preeklampsi gibi paraneoplastik sendromların gelişmesidir^(1,2). Normal fetusun genetik olarak araştırılması gerekliliği yanında fetusa transplental metastaz olasılığı da göz önüne alınmalıdır.

SONUÇ

Gestasyonel trofoblastik neoplaziler farklı derecelerde malign potansiyel taşıyan trofoblastik hastalıklar spektrumunu kapsamakta ve günümüzde en çok kür sağlanabilen paternal (erkek) genetik materyali içeren androjenik orijinli jinekolojik malign hastalık grubunu oluşturmaktadır. nsidansı yaklaşık 1/1000 gebelik olmasına karşın ileri yaş ve HM öyküsü olanda risk 5-500 kat artmaktadır. HM'de farklı klinik tablolarla karşılaşılabilmesine rağmen çoğunluğunda vajinal kanama ya da vezikül düşürme yakınması vardır. HM'ün bosaltılmasında gebelik haftasından bağımsız ilk tercih olarak vakum küretaj yöntemi kullanılır. Boşaltım sonrası %20 oranında GTN gelişebildiği için tüm hastalar haftalık serum hCG düzeyleri, genel fizik ve pelvik muayene, akciğer grafisi ile izlenmeli ve tercihen KOK ile kontrasepsiyon sağlanmalıdır. önerilir. Koryokarsinom tanısı konulursa, metastazlar saptanırsa, serum hCG değerleri yükseliyorsa ya da düşmüyorsa kemoterapi endikasyonu vardır. Bu durumda artık GTN adını alır. GTN'ler HM, normal ya da anormal gebelikler sonrası gelişebilir. GTN'ler tedavinin bireyselleştirilebilmesi ve prognoz belirlenebilmesi için evrelenmelidir. Non-

metastatik (FIGO Evre I), düşük riskli (iyi prognozlu) metastatik (FIGO Evre II-III / DSÖ Skor <8) GTN'lerin tedavisinde tek ajan kemoterapi kullanılır. Bu tedaviye yanıt vermeyen ya da yüksek riskli (kötü prognozlu) metastatik (FIGO Evre IV / DSÖ Skor >8) GTN'lerde multiajan kombine kemoterapiler kullanılır ve gerekli olgularda selektif radyoterapi ya da cerrahi tedaviler uygulanır. Genelde GTN sonrası fertilité ve gebelik prognozu olumsuz etkilenmemektedir. Tedavi başarısı düşük riskli olgularda %100 olurken yüksek riskli olgularda %90'lara ulaşmaktadır. Ancak gerek hastaların uygun tedavilerin verilmesi gerekse yüksek kemoterapi toksiteleri nedeniyle GTN olan hastalar mutlaka bu konuda deneyimli Jinekolojik Onkoloji merkezlerince yönetilmelidir.

KAYNAKLAR

- DiSaia PJ, Creasman WT. Gestational Trophoblastic Neoplasia. In: DiSaia PJ, Creasman WT (eds). *Clinical Gynecologic Oncology*. St Louis: Mosby-Yer Book Inc. 1997:180-201.
- Kendall A, Gillmore R: Chemotherapy for trophoblastic disease: current standarts. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:33-8.
- Fallahian M. Familial gestational trophoblastic disease. *Placenta* 2003;24:797-9.
- Lurain JR. Pharmacotherapy of gestational trophoblastic disease. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:2005-17.
- Ozalp SS, Yalcin OT, Tanir HM: Hydatidiform mole in Turkey from 1932 to 2000. *Int J Gynecol Obstet* 2001;73:257-8.
- Yalcin OT, Ozalp SS, Tanir HM. Hydatidiform mole at extreme ages of reproductive life in a developing country from 1932 to 2000. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2002;23:361-2.
- Cheung AN, Khoo US, Lai CY, et al. Metastatic trophoblastic disease after an initial diagnosis of partial hydatidiform mole: genotyping and chromosome in situ hybridization analysis. *Cancer* 2004;100:1411-7.
- Lai CY, Chan KY, Khoo US, et al. Analysis of gestational trophoblastic disease by genotyping and chromosome in situ hybridization *Mod Pathol* 2004;17:40-8.
- Sebire NJ, Rees H, Paradinas F: The diagnostic implication of routine ultrasound examination in histologically confirmed early molar pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:662-5.
- Sivanesaratam V. Management of gestational trophoblastic disease in developing countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:925-42.
- Parazzini F, Cipriani S, Mangili G et al. Oral contraceptives and risk of gestational trophoblastic disease. *Contraception* 2002;65:425-7.
- Tidy JA, Gillespie Am, Bright N et al. Gestational trophoblastic disease: a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2000;78:309-12.
- Batorfi J, Vegh G, Szepesi J, Szigetvari I, Doszpod J, Fulop V. How long should patients be followed after molar pregnancy? Analysis of serum hCG follow-up data. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;112:95-9.
- Feltmate CM, Batorfi J, Fulop V, Goldstein DP, Doszpod J, Berkowitz RS. Human chorionic gonadotropin follow-up in patients with molar pregnancy: a time for reevaluation. *Obstet Gynecol*. 2003; 101:732-15.
- Khanlian SA, Smith HO, Cole LA. Persistent low levels of human chorionic gonadotropin: A premalignant gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1254-9.
- Yalçın OT, Özalp S, Tanir M. Assessment of gestational trophoblastic disease by Doppler ultrasonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 103; 83-7.
- Shaarawy M, El-Mallah SY. Angiogenin and gestational trophoblastic disease, a promising prognostic marker. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:306-10.
- Kohorn EI. The new FIGO staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11:73-7.
- Özalp S, Hassa H, Şener T, Minsin, H: Elli dokuz hidatidiform olgusunun değerlendirilmesi. *Jinekoloji ve Obstetrik Bülteni* 1998;7:51-6.
- Özalp, S, Yalçın O.T., Tanır, M.: A hospital-based multicentric study results on gestational trophoblastic disease management status in developing country. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;228: 221-2.
- Alici S, Eralp Y, Saip P ve ark. Clinical characteristics of gestational trophoblastic disease at a single institute. *Tohoku J Exp Med* 2002;197:95-9.
- Khan F, Everard J, Ahmed s et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease treated with low-dose metotrexate: efficacy, acute and long-term effects. *Br J Cancer* 2003;89:2197-201.
- Berkowitz RS, Goldstein DP: Presentation and management of persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumours in the USA. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS (eds). *Gestational Trophoblastic Disease*. London: Chapman and Hall,;1997:159-72.
- Lurain JR, Elfstrand EP: Single-agent methotrexate chemotherapy for the treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:574-9.
- Roberts JP, Lurain JR. Treatment of low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors with single-agent chemotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1917-21.

26. Matsui H et al: Comparison of chemotherapies with methotrexate, VP-16 and actinomycin-D in low-risk gestational trophoblastic disease. Remission rates and drug toxicities. *Gynecol Obstet Invest* 1998;46:5-11.
27. Bagshawe et al: The role of low-dose methotrexate and folinic acid in gestational trophoblastic tumours (GTT). *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96:795-9.
28. Newlands ES. Presentation and management of persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumours in the UK. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS (eds). *Gestational Trophoblastic Disease*. London: Chapman and Hall: 1997:143-56.
29. Lurain JR. High-risk metastatic gestational trophoblastic tumors. Current management. *J Reprod Med.* 1994; 39: 217-22.
30. Newlands ES et al. Results with the EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high risk gestational trophoblastic tumours, 1979 to 1989. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98:550-7.
31. Newlands ES et al: The management of high-risk gestational trophoblastic tumours (GTT). *Int J Gynaecol Obstet* 1998;60:65-73.
32. Newlands ES et al. Etoposide and cisplatin / etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/ cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors, *J Clin Oncol* 2000;18:854-9.
33. Crawford RA et al: Gestational trophoblastic disease with liver metastases: the Charing Cross experience. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:105-11.
34. Dobson LS et al: Persistent gestational trophoblastic disease: results of MEA (methotrexate, etoposide and dactinomycin) as first-line chemotherapy in high risk disease and EA (etoposide and dactinomycin) as second-line therapy for low risk disease. *Br J Cancer* 2000;82:1547-52.
35. Kim SJ et al: 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;60:85-96.
36. Small W Jr et al. Gestational trophoblastic disease metastatic to the brain. *Radiology.* 1996;200:277-81.
37. Tomoda Y, Arii Y, Kaseki S. et. al. Surgical indications for resection in pulmonary metastasis of choriocarcinoma. *Cancer.* 1980;46:2723-30.
38. Jones WB, Romain K, Erlandson RA, Burt ME, Lewis JL Jr. Thoracotomy in the management of gestational choriocarcinoma. A clinicopathologic study. *Cancer* 1993;72:2175-9.
39. Evans AC Jr, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Rodriguez GC, Hammond CB. Gestational trophoblastic disease metastatic to the central nervous system. *Gynecol Oncol* 1995;59:226-30.
40. Lan Z, Hongzhao S, Xiuyu Y: Pregnancy outcomes of patients who conceived within 1 year after chemotherapy for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 2001;83:146-8.
41. Blagden SP, Fosket MA, Fisher RA et al. The effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relaps and foetal outcome in women treated for gestational trophoblastic disease. *Br J Cancer* 2002;86:26-30.