

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar ve Takip Oranları

Özgür Aydın TOSUN¹, Pınar BATU², Arzu ARINKAN¹, Ertuğrul YILMAZ³,
Çetin ÇAM¹, Ateş KARATEKE⁴

¹ Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İstanbul

²Hospitalium Hastanesi, İstanbul ³Şırnak Askeri Hastanesi, Şırnak

⁴Medicalpark Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

ÖZET:

Amaç: Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH), anormal fertilizasyonun bir sonucu olarak gelişen, gebelikte trofoblastın anormal proliferasyonu sonucu endometrium ve myometriumu invazyonu ile karakterize bir hastalık grubudur. Kesin tanı, vakum küretaj sonrası alınan örneğin histopatolojik olarak değerlendirilmesi ile konur. Bu çalışmayla hastanemizde histopatolojik olarak GTH tanısı almış olguların oranlarını ve klinik takip düzeylerinin belirlenmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 2000–2008 yılları arasında hastanemizde doğum ve abortus yapan olgular ile histopatolojik olarak GTH tanısını alan olguların medikal kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamızda verilerin değerlendirilmesinde SPSS 12.0 paket programı kullanıldı. Tek değişkenli analizde Pearson Ki -kare analizi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Toplam 103951 olgu incelendi. Bu olgulardan 257 tanesinde histopatolojik tanı GTH olarak belirlendi. 5 (%1.94) olguda koryokarsinom, 3 (%1.16) olguda ise plasental yerleşim bölgesinden gelişen trofoblastik tümör (PYBGTT) saptandı. 249 (%96) olguda ise tanı mol hidatiform (MH) idi. MH olgularınının 136 (%52,9)'sı parsiyel, 113 (%43,9)'ü komplet mol olarak değerlendirildi. Tanı almış olan toplam 249 MH olgusunun %25'i (62) gerekli olan takiplerini yaptırmamıştır. Takipsizlik oranı parsiyel mol olgularında %21 (29/136), komplet mol hastalarında ise %25 (33/113) olarak belirlenmiştir.

Sonuçlar: GTH olgularında programlanmış bir takip hastalığın yönetiminin temelini oluşturur ve hayati bir önem taşır. Hastaların uzmanlaşmış kliniklerde amaca uygun yönlendirilmeleri ile durumları hakkında daha sağlıklı bilgi sahibi oldukları ve gerekli olan takibe daha fazla uyum sağladıkları görülmektedir.

İletişim Bilgileri

İlgili Doktor : Op.Dr. Özgür Aydın Tosun

Yazışma Adresi: Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ÜSKÜDAR /İST.

Tel : +90 (216) 391 06 85

E-mail : isaltosun@hotmail.com

Anahtar kelimeler: gestasyonel trofoblastik hastalık, histopatoloji, takip

ABSTRACT :

Gestational trophoblastic disease and Follow-up Ratio

Objective: Gestational trophoblastic disease is a heterogeneous group of diseases characterized by invasion of abnormally proliferating trophoblastic tissue to the endometrium and myometrium. Diagnosis is histopathologically following vacuum curettage. Purpose of this research is to determine the follow-up ratio of patients who had GTD.

Material and methods: This retrospective study was performed including the patients who had GTH diagnosis at Zeynep Kamil Hospital between 2000 and 2008. Statistical analysis was performed using the SPSS 12 program. Chi-square test was used for statistical analysis. P values were considered to be statistically significant at $P < 0.05$.

Results: 103951 patients were included in this research. 257 of them had GTH diagnosis histopathologically. 5 of them (%1.94) had choriocarcinoma, 3 of them (%1.16) had placental site trophoblastic tumors and 249 of them (%96) had hydatidiform mole. 62 of hydatidiform mole cases (%25) did not visit doctors regularly. This ratio is %21 at partial mole cases and %25 complete mole cases respectively.

Conclusion: Patients who had GTH diagnosis should be followed regularly. Regular follow up at specialized clinics is extremely important for the proper management of the disease.

Keywords: Gestational trophoblastic disease, histopathologic diagnosis, rate of follow up

GİRİŞ:

Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH), anormal fertilizasyonun bir sonucu olarak gelişen gebelikte trofoblastın anormal proliferasyonu sonucu endometrium ve myometriumu invazyonu ile karakterize bir hastalık grubudur. Genellikle spontan rezolüsyon ile sonuçlanır. Benign mol hidatiformdan, hayatı tehdit eden koryokarsinoma kadar değişkenlik gösteren geniş bir spektruma sahiptir(1). Genellikle ilk trimesterde olan vaginal kanama veya gebeliğin 10-12. haftalarında yapılan rutin ultrasonografi ile tanı konulur(2,3,4). Uterusun hızlı büyümesi ve uterusun olması gereken gestasyonel haftadan büyük palpasyonu, 2. Trimesterden önce görülen preeklampsi ve aşırı hiperemezis gravidarum diğer klinik bulgulardır(5) Kesin tanı, vakum küretaj sonrası alınan örneğin histopatolojik olarak değerlendirilmesi ile konur(6). Gestasyonel trofoblastik hastalık oluşumunda etkili olduğu pek çok araştırmacı tarafından bildirilen predispozan faktörler: Maternal yaş, menarş, parite, ilk gebelik yaşı, geçirilmiş mol gebelik öyküsü, önceki gebelikler arasındaki süre, genetik faktörler, diet, malnütrisyon, viral enfeksiyonlar, sosyoekonomik düzey ve Asya kökenli olmaktır(7,8). Hatta pelvik tüberküloz bile GTH oluşumunda suçlanmıştır(9,10). Vakum küretajın kullanımı ve gelişimi, gebelik terminasyonu, kontraseptif yöntemler, görüntüleme yöntemleri ve biokimyasal testler doğum oranlarını azaltmakla birlikte GTH insidansını da azaltmıştır. Biz bu çalışmayla hastanemizde histopatolojik olarak GTH tanısı almış olguların oranlarını ve klinik takip düzeylerinin belirlenmesini amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM:

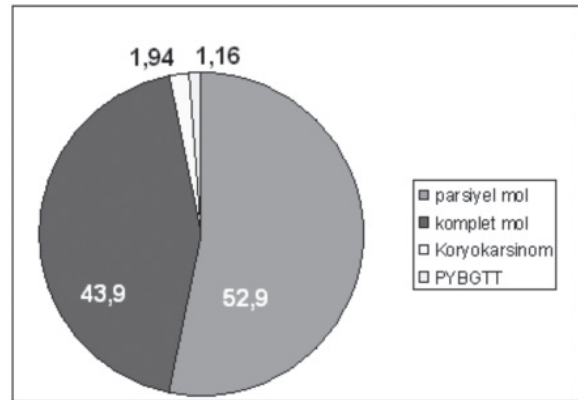
2000–2008 yılları arasında hastanemizde doğum ve abortus yapan olgular ile histopatolojik olarak GTH tanısı alan olguların medikal kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. GTH'ların her bir yıla ait ve incelenen son 8 yıldaki toplam oranları, doğum veya düşük yapan tüm gebelik sayılarına göre karşılaştırılmıştır. Tanı sonrasında standart β -hCG takibine uyum gösteren olgular takipli olarak kabul edilmiştir. Kliniğimize abortus, doğum sonrası vajinal

kanama veya gestasyonel yaşla uyumsuz uterus büyüklüğü gibi şüpheli bir öyküyle başvuran her kadın gebelik ve trofoblastik hastalıklar yönünden araştırılmaktadır. Trofoblastik hastalık tanısı konulan olgulara tedavi amaçlı vakum küretaj uygulanmaktadır. Vakum küretaj öncesi ve sonrası serum β -hCG (mIU/ml) değerleri takip edilmektedir. Parsiyel, komplet molar gebelik ve abortus tanıları küretaj sonrası elde edilen dokunun histopatolojik olarak değerlendirilmesi ile tanımlanmıştır. Çalışmamızda verilerin değerlendirilmesinde SPSS 12.0 paket programı kullanıldı. Veri sunumunda yüzde dağılımları, ortalama standart sapma değerleri ile birlikte verildi. Tek değişkenli analizde Pearson Ki -kare analizi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR:

Toplam 103951 olgu incelendi. Bu olgulardan 257 tanesinde histopatolojik tanı GTH olarak belirlendi. 5 (%1.94) olguda koryokarsinom, 3 (%1.16) olguda ise plasental yerleşim bölgesinden gelişen trofoblastik tümör (PYBGTT) saptandı. 249 (%96) olguda ise tanı mol hidatiform (MH) idi. MH olgularınının 136 (%52,9)'sı parsiyel, 113 (%43,9)'ü komplet mol olarak değerlendirildi (Şekil 1).

Şekil 1: 8 yıllık trofoblastik hastalıkların yüzdeleri

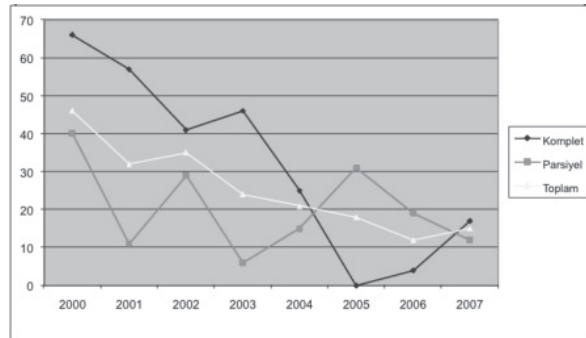


GTH 8 yıllık oranı 1000 gebelikte 2,4 olarak saptandı. Oran olarak en sık görüldüğü dönem bin gebelikte 3 olarak 2003–2004 yılları arası ve en az görüldüğü dönem ise bin gebelikte 1,9 ile 2000–2001 yılları arası olmuştur. Olgu sayısı olarak incelendiğinde ise, GTH'ların en fazla sayıda görüldüğü yıl 41 olgu 2006–2007 yılları, en az görüldüğü yıl ise 26 olgu ile 2002–2003 yılları olarak belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Yıllara göre gestasyonel trofoblastik hastalık oranları

Yıllar	Doğum + Abortus Sayısı	Gestasyonel Trofoblastik Hastalık Sayısı	%
2000-2001	14072	27	0.19
2001-2002	12373	32	0.25
2002-2003	10657	26	0.24
2003-2004	9924	30	0.30
2004-2005	12803	31	0.24
2005-2006	14167	37	0.26
2006-2007	14588	41	0.28
2007-2008	15110	33	0.21
Toplam	103694	257	0.24

Tanı almış olan toplam 249 MH olgusu incelendiğinde; Bunlardan %25 (62) olgu gerekli olan takiplerini yaptırmamıştır. Takipsizlik oranı parsiyel mol olgularında %21 (29/136), komplet mol hastalarında ise %25 (33/113) olarak belirlenmiştir. En fazla takipsizlik oranı %46 (12/26) ile 2000–2001 yılları arasında gerçekleşmiştir. 2000–2001 yılından sonra olguların takipsizlik oranlarında belirgin bir azalma gözlenmiştir. 2003 yılında ayrı bir Jinekolojik Onkoloji Kliniğinin hizmete girmesinden sonra takipsizlik oranı %20'nin altına düşürülmüştür (Tablo 2, Şekil 2).

Şekil 2: 8 yıllık trofoblastik hastalıkların yüzdeleri

TARTIŞMA:

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar, fetal trofoblastik dokudan kaynaklanan heterojen bir neoplazi grubudur. Malignite potansiyeli değişkendir, mol hidatiform hastalığın benign formudur. MH 1000-2000 gebelikte 1 oranında görülür (11). Mol hidatiform histopatolojik, sitolojik ve klinik yapısına göre iki gruba ayrılır; parsiyel veya komplet mol. Parsiyel formu fokal, hafif-orta trofoblastik hiperplazi ve değişken seviyede villoz ödemle karakterizedir (1,9,12). Tam hidatiform mol, coğrafik ve ırksal farklılıklar olmakla birlikte en yüksek oranlarda doğu Asya'da bildirilirken, A.B.D'de 1500-2000 gebelikte bir gözlenmektedir. Bu molar gebelikli hastaların %15-20'si invaziv molle ve %2-3'ü de koryokarsinoma ile sonuçlanmaktadır (13,14).

Ülkemizde GTH insidansı 12/1000 gebelikte bildirilmiştir (7,9). Kliniğimizde ise gestasyonel trofoblastik hastalık görülme oranı 24/1000 olarak saptanmıştır. GTH'larda insidans amacıyla yapılan araştırmalar genellikle toplum oranlarından ziyade hastane tabanlı çalışılmıştır. İnsidans, gebelik ve doğum oranlarına bağlı olabileceği gibi sevk zinciri dolayısı ile tersiyer grup hastanelerde taraflı olarak daha yüksek oranlarda çıkabilmektedir (9). Çalışmamız toplum kökenli olmayıp klinik kökenli olduğundan bu yüksek insidansın, molar gebelik tanısı alan hastaların diğer kliniklerden hastanemize refere edilmesi nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. Harris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre komplet hidatiform mol en yaygın görülen gestasyonel trofoblastik hastalıktır. Nontroblastik plasental tümör ise oldukça nadir görülür. Koryoanjomalar nontroblastik plasental tümörler biraz daha yaygındır ve %1 gebelikten daha az oranlarda görülür (15,16). Plasental teratomlar da çok nadir görülür ve koryoanjomalarla benzer oranlarda görülür (15). Bizim 8 yıllık bir dönemi içeren çalışmamızda ise GTH'lardan en sık görülenin %52.9 oranla parsiyel mol hidatiform olduğu ortaya konmuştur. Koryoanjomalar kliniğimizde %1,94 oranında görülürken, plasental side tümörler %1,16 oranında literatürle benzer oranlardadır.

Mol gebeliklerinde, küretaj sonrasında klinik gerileme β -HCG değerlerinin periyodik takibi ile yapılır. Tam---Komplet hidatiform mol gebelikleri, %20 oranında postmolar gestasyonel trofoblastik hastalıklara (invaziv mol, persistan mol, koryokarsinom) dönüşebilir (13,17). İnvaziv mollü hastalarda küretaj sonrası β -HCG düzeyinde yükselme ve genellikle vajinal kanama devam eder. Bu durumda kemoterapi bazen de histerektomi gerekebilmektedir (13). Tanı histerektomi piyesindeki myometrial invazyon ile konur. İnvaziv molde nadir olarak hematojen yolla; en sık akciğer, vajen, vulva ve broad ligament gibi sistemik metastazlar olabilmektedir (13,14). Metastazı olmayan hastalara kemoterapide tek ajan olarak metotreksat kullanılır, eğer yanıt alınmazsa daktinomisin kullanılabilir (13,18). β -HCG molar hastalığın tanı ve takibinde önemli bir tümör

belirtecektir. Molar dokunun spontan rezolüsyonunda β -HCG seviyeleri azalırken yüksek seviyeler persistan trofoblastik hastalığı düşündürür. Bu nedenle GTH sonrası mutlaka β -HCG takibi yapılmalıdır. Bu çalışma ile kliniğimizde tanı ve tedavisi yapılan ve takibi planlanan hastalardan %25 inin takibini aksattığını saptadık. Gerek hastanın sosyokültürel seviyesi gerekse ekonomik nedenlerle sebebiyle hasta takibini aksatmış olabilir. Hasta tedavisi tamamlandıktan sonra HCG takiplerini birinci basamak kliniklerde devam ettiriyor olması muhtemeldir. Hastaların bilgilendirilmesi ve takibe devamı hekimin önemli görevlerindedir. Bu nedenle hasta yeterince aydınlatılmalı ve yeterli ve güvenli kontrasepsiyon yöntemleri öğretilmelidir.

Birçok araştırma mol hidatiform geçirmiş kadınlarda sonradan molar gebelik gelişme riskinin diğer kadın popülasyonuna göre arttığını göstermiştir(19,20). Bu da mol gebeliklerinden sonraki her gebelikte hastaların mutlaka yakın takip edilmesi gerektiğini göstermektedir.

TARTIŞMA:

GTH olgularında programlanmış bir takip hastalığın yönetiminin temelini oluşturur ve hayati bir önem taşır. Hastaların uzmanlaşmış kliniklerde amaca uygun yönlendirilmeleri ile durumları hakkında daha sağlıklı bilgi sahibi oldukları ve gerekli olan takibe daha fazla uyum sağladıkları görülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1) Lurain JR: Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;204(1):11-8
- 2) McGrath S, Short D, Harvey R, Schmid P, Savage PM, Seckl MJ; The management and outcome of women with post-hydatidiform mole 'low-risk' gestational trophoblastic neoplasia, but hCG levels in excess of 100 000 IU l(-1). *Br J Cancer*. 2010;102(5):810-4
- 3) Sebire NJ, Seckl MJ. Gestational trophoblastic disease: current management of hydatidiform mole. *BMJ* 2008;337:1193

4) Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foskett M, Newlands ES Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet*, 2000;356: 36–39

5) Dighe M, Cuevas C, Moshiri M, Dubinsky T, Dogra VS. Sonography in first trimester bleeding. *J Clin Ultrasound* 2008;36(6):352–366.

6) Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66: 677-681

7) Cetin M, Balta O, Duran B, Guvenal T, Yanar T. A Retrospective Study of Molar Pregnancy Cases Submitted to our Clinic. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 26 (1): 18 – 22

8) Parazzini F, La Vecchia C, Pampallona S, Franceschi S. Reproductive patterns and risk of gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 866-70.

9) Steigrad SJ. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2003;17(6), 837-847

10) Acosta-Sison H. Observation which may indicate the aetiology of hydatidiform mole and explain its high incidence in the Philippines and Asiatic countries. *Philippine Journal of Surgery* 1959; 14: 290–293.

11) Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M, Newlands E. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *BJOG* 2002;109(1):99–102.

12) Weigle DS, Bukowski TR, Foster DC, et al. Recombinant ob protein reduces feeding and body weight in the ob/ob mouse. *J Clin Invest* 1995; 96:2065- 2070

13) Terek MC, Akman L, Zekioglu O, Dikmen Y, Erhan Y, Ulukus M; İnvaziv Mol Hidatiform: Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi: *Ege Tıp Dergisi* 44(2) : 127 - 130, 2005

14) Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB : Danforth's Obstetrics and Gynecology. Philadelphia, Lippincot&Wilkins, 9th edition 2003;1039-1053

15) Harris RD, Cho C, Wells WA. Sonography of the placenta with emphasis on pathological correlation.

Semin Ultrasound CT MR 1996;17(1):66–89.

16) Zalel Y, Gamzu R, Weiss Y, et al. Role of color Doppler imaging in diagnosing and managing pregnancies complicated by placental chorioangioma. *J Clin Ultrasound 2002;30(5):264–269.*

17) Soper JT, Evans AC, Conoway MR: Evaluation of prognostic factors and staging in gestational trophoblastic tumors. *Obstet Gynecol 1994; 84: 969-972*

18) Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS: *Gestational trophoblastic disease. 1st ed*

Chaman&Hall Medical, New York, 1997.

19) Sand PK, Lurain JR, Brewer JI. Repeat gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol, 1984; 63: 140-4.*

20) Lorigan PC, Sharma S, Bright N, Coleman RE, Hancock BW. Characteristics of Women with recurrent molar pregnancies. *Gynecol Oncol 2000;78: 288-92.*