

The Role Of Hysterectomy In Gestational Trophoblastic Disease

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklarda Histerektominin Rolü

Pınar Çağlar Aytaç¹, Ülkü Mete Vural², Tayfun Göngör³

ÖZET

Amaç: Gestasyonel trofoblastik hastalık tanısı ile başvuran hastalarda histerektomi endikasyonları ve histerektominin hastalığın takibindeki rolünü araştırmayı planladık.

Materyal Metot: Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 1996-2004 yılları arasında gestasyonel trofoblastik hastalık tanısı ile başvuran 320 hasta retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya takibinde kemoterapi ve histerektomi uygulanan 30 hastamız çalışma grubu olarak (grup I), yine takibinde sadece kemoterapi uygulanan 68 hastamız kontrol grubu olarak oluşturuldu (grupII). Hastaların patolojik tanıları, yaşları , tedavi öncesi ve sonrası uygulanan tetkikler , histerektomi nedenleri, remisyon süreleri ve aldıkları tedaviler gibi bilgiler dosyalardan taranarak incelendi. Ki-kare ve Mann Whitney U testleri istatistik analiz için kullanıldı.

Sonuçlar: Her iki grupta yaşlar arasında istatistiksel fark saptandı. Grup I' in ortalama yaşı 23.5 (15-50) saptanırken, grup II'nin ortalama yaşı 45(19-58) idi (p<0.001). Tedavi öncesi risk skorları, verilen kemoterapi kür sayısı, ve remisyon periotlarına bakıldığında ayrı ayrı Grup I 'de 4.5, 1, 1 bulunurken, Grup II 'de 3,4,5, 3 olarak saptanmış ve istatistik fark saptanmıştır(p<0.001). Histerektomi endikasyonları fertilitisini tamamlamış hastalar, hastanın isteği, yoğun vaginal kanama , kemorezistan hastalık, uterusu sınırlı plasental bölge tümörü olarak sınıflandırılmıştır. Dilatasyon ve küretaj sonrası post molar gestasyonal trofoblastik hastalık gelişme insidansı %18.7 olarak bulunmuştur, ancak histerektomi sonrası takip sürelerinde (1-9 yıl) herhangi bir invasive mol veya metastatik hastalık görülmemiştir.

Tartışma: Histerektomi sonrası düşük riskli gestasyonel trofoblastik neoplazisi olup uterusu sınırlı plasental bölge tümörü ve ve kemorezistan olan hastaların kemoterapi ihtiyacı ve remisyon sürelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Fertilitite isteği olmayan bu grup hastalarda histerektomi önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel trofoblastik hastalıklar, histerektomi

ABSTRACT

Objective: To evaluate indications and role of hysterectomy in women presenting with gestational trophoblastic disease.

Material and Methods: 320 women attended to Women's Health Research and Education Hospital Oncology Department with a diagnosis of gestational trophoblastic disease during the period 1996-2004 were screened. Thirty patients had hysterectomy and chemotherapy regarded as study grup (group I) and the patients followed only with chemotherapy without hysterectomy according to the treatment protocol in our hospital were regarded as control group (group II). The pretreatment risk score , remission period after hysterectomy, the amount of given chemotherapy were evaluated from the reports retrospectively. Chi-square and Mann-Whitney U tests were used for statistical analysis.

Results: Significant difference was observed between two groups according to the age. The median age in group I was 23.5 y(15-50), in group II was 45y(19-58)(p<0.001). According to the pretreatment risk score , given chemotherapy amount, remission period(month) in group I respectively 4.5, 1,1. In group II respectively 3,4,5,3 (p<0.001). Hysterectomy indications were; women who completed fertility, patient choice, heavy vaginal bleeding, chemoresistant disease, plasental site tumor pathology limited to uterus. Post molar gestational trophoblastic disease after dilatation and curettage was 18.7%. After hysterectomy in the following period (1-9 years), there were no invasive or metastatic disease detected.

Discussion: Chemotherapy amount that were given to get remission and remission period in the patients with low-risk potential and who had chemoresistant disease and plasental site tumor pathology limited to the uterus were lower. Hysterectomy can be an option in these patients with completed fertility period.

Key Words: Gestational Trophoblastic Disease, Hysterectomy

Geliş Tarihi: 12/02/2018

Kabul Tarihi: 10/10/2018

¹Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Adana

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi , Tıp Fakültesi , Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Bolu

³Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi , Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Çorum

İletişim: Dr. Pınar Çağlar Aytaç

Başkent Üniversitesi Adana Dr Turgut Noyan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kışla Yerleşkesi, Kazım Karabekir Mah. Gülhatmi cd No: 37/A Yüreğir, Adana

Tel: 0505 279 67 84

E-posta: maidenkema@yahoo.com

Giriş

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar(GTH) gebelik sonrası plasental trofoblastik dokuların anormal gelişimi ile karakterizedir. Türkiyede HM(Hidatiform Mol) bin doğumda insidansı ortalama 2.39 oranında görülürken(2), GTN(Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi) bin doğumda insidansı 0.38 olarak saptanmıştır(1). Hastalığın formlarında komplet hidatiform(KHM) ve inkomplet hidatiform(İKH) gibi iyi davranışlı vakaların yanında invazif mol, koryokarsinom veya plasental bölgenin trofoblastik tümörü (PSTT) gibi neoplazik vakalar da bulunur. Bu malign vakalar gestasyonel trofoblastik neoplaziler olarak adlandırılır. Daha hassas ölçüm yapılabilen ve yaygın kullanılabilen β hcg tetkikleri sayesinde GTH 'ların tanısı daha erken konulabilmektedir. Hastalığa bağlı risk faktörlerinin net ortaya koyulması, hastalığın tanısının erken evrede konulabilmesini sağlamıştır. Kemoterapinin etkinliği ile de tümörün tedavisinde ciddi ilerlemeler kaydedilmiştir. Medikal tedavinin başarısı, GTH 'larda cerrahinin etkisini gölgede bırakmıştır. Fakat cerrahinin sınırlı da olsa GTH 'da yer bulabileceği tartışılmaktadır. Zhao P ve ark. yaptığı çalışmada komplet mol tanısı koyulan 40 yaş üstü hastalarda, kemoterapi alan hastalarda post molar GTN gelişme riski % 41.7 iken profilaktik histerektomi uygulanan grupta ise post molar GTN riski % 11.4 olarak daha düşük bulunmuş ve 40 yaş üstü molar hastalık saptanan hastalara histerektominin en uygun tedavi olacağını ileri sürmüşlerdir(3). Çalışmaların bir çoğunda GTN 'lerin kemoterapiye dirençli olgularda veyahut postmolar GTN gelişim riski yüksek olan vakaların tedavisinde histerektominin kemoterapi miktarını azalttığı ve de remisyon sürelerini düşürdüğü ileri sürülmektedir(5-10). Başka bir çalışmada ise 40 yaşından sonra HM tanısıyla histerektomi uygulanan hastalarla, histerektomi olmayıp sadece takip olanlarda GTN 'ye dönüşme insidansında arasında fark göremişlerdir (11).

Biz de çalışmamızda tek merkezde GTH'ların tedavisinde histerektomi oranlarını, endikasyonlarının ne olabileceği ve histerektominin hastalığın progresyonuna ve remisyon süresine etkisini incelemeyi planladık.

Gereç ve Yöntemler:

Çalışmamız 1996-2004 yılları arasında Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniği'nde retrospektif olarak planlanmıştır. Bu tarihler arasında kliniğimizde GTH tanısı koyulup tedavi ve takibi uygulanan 320 hastanın tedavi ve takipleri geriye dönük incelenmiş ve bu hasta grubunda uygulanan histerektominin nedenleri ve GTH tedavisindeki rolü araştırılmıştır. Çalışmaya ali-

nan hastalardan yeterli takip bilgilerine ulaşılamayan, kemoterapi almayan ve histerektomi geçirmemiş olanlar çıkarılmıştır. Bu hastalardan 98 tanesine kemoterapi uygulanmıştır. Kemoterapi uygulanan hastaların 30 tanesine çeşitli nedenlerle histerektomi uygulanmıştır. Histerektomi ve kemoterapi uygulanan hasta grubu çalışma grubu olarak planlanmıştır (grup I). Geriye kalan ve sadece kemoterapi alan hastalar ise kontrol grubunu oluşturmuştur (grup II).

Hastalarımızın dosyalarından yaşları, ilk muayene bulguları, patolojik tanıları, kan ve radyolojik tetkikleri, histerektomi endikasyonları, risk skorları, aldıkları medikal tedavi protokolleri, izlem süreleri, izleminde uygulanan tedaviler ve remisyon girme süreçleri dokümente edilmiştir ve her iki grup karşılaştırılmıştır. Çalışmamız bir tez çalışması olarak planlanmış ve Zekai Tahir Burak Hastanesi etik kurulundan onay alınarak çalışma planlanmıştır.

Hastalarımızın preoperatif tetkikleri uygulandı ve kesin tanısını evaküasyon ve küretaj sonrası spesimenin patolojik incelenmesi sonrasında aldı. Tanı sonrası haftalık β hcg takibi uygulandığında üst üste her hafta β hcg negatif gelen hasta remisyon kabul edildi ve aylık takibe alındı. Bir yılın sonunda β hcg'si negatif olan hasta izlemde çıkarıldı. İzleminde β hcg iki kat artar veya ard arda ölçümde yarıdan az düşme, plato çizerse invazif mol olarak değerlendirildi.

GTH Dünya Sağlık Örgütü'nün skorlama sistemine göre düşük riskli (skor ≤ 4), orta riskli (skor 5-7), yüksek riskli (skor ≥ 8) olarak derecelendirilir. Takibinde hastanın üç kez haftalık β hcg' si negatif gelince ilk 6 ay aylık , daha sonraki 6 ay 2 ayda bir pelvik muayene ve β hcg takibi önerildi. Ayrıca hastalara takip süresince bir yıl gebelikten korunma önerildi.

Kemoterapi invazif mollerde, koryokarsinomda başlandı. İlk tercih edilen ajan metotratsat (mtx) olup klasik olarak 0.4 mg/kg dozda 5 günlük kürler halinde intravenöz uygulandı. Mtx toksisitesi gelişen veya daha yüksek doz gerektiren hastalara folinik asit tedavisi eklendi.

Mtx yanıt alınamayan veya mtx ile karaciğer ve böbrek fonksiyonu bozulan hastalarda Aktinomisin-D 12 mg/kg dozda intravenöz 5 gün uygulandı. Tek ajana yanıt alınamayan olgularda kombine rejimlere geçilir ki bizim kliniğimizde en çok EMA-CO verildi. Kemoterapiye lökosit $<3000/mm^3$,trombosit $< 100.000/mm^3$, SGOT ve SGPT $>100IU/L$ üzerine çıkarsa ara verildi. GTH tanısı almış ve ileri yaş çocuk istemeyen hastalara histerektomi önerildi. Histerektomi sonrası okkult metastazları ortadan kaldırmak ve tümör yayılımını engellemek için adjuvan 1 kür kemoterapi planlandı.

Hastaların tanı ve takibinde kullandığımız β hcg ölçümleri, hastanemiz laboratuvarında, immüno-metrik tetkik ile immünokimyasal yöntem ile çalışıldı. Hastanemizde kullanılan Diagnostic Products Corporation(DPC)'nin İmmulite 2000 sisteminde analitik sensitivite 0.4 mIU/ml'dir.

İstatistik Analizi:

Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenler Ortanca (minimum-maksimum) biçiminde , kategorik değişkenler ferkans (%) şeklinde ifade edildi. Gruplar arasında ölçüm yönünden farkın olup olmadığı Mann Whitney U testiyle incelendi. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-kare testi kullanıldı. Analizlerde tüm sonuçlar için P değeri ≤ 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular:

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniği'ne 1996-2004 yılları arasında GTH tanısıyla başvuran 320 hasta takip ve tedavi edilmiştir. Bu hastaların patolojik tanılarına göre dağılımı Tablo 1'de yer almaktadır.

Tablo 1 • Gestasyonel Trofoblastik Hastalıkların Dağılımı

Patolojik Tanı	Sayı (%)
Komplet Hidatiform	203 (63.5)
İnkomplet Hidatiform	40 (12.5)
İnvazif mol	60 (18.7)
Koryokarsinom	11 (3.4)
Exajere plasental tümör	5 (1.6)
Plasental Bölge Tümörü	1(0.3)

Onkoloji Kliniğine başvuran 320 GTH tanılı hastanın 98 tanesine (%30.6) kemoterapi verilmiştir. Bu hastaların 30'una (%9.4) histerektomi de uygulanmıştır. Kemoterapi uygulanan hastaların 5 tanesi birden fazla kemoterapi almıştır.

Histerektomi endikasyonlarına bakıldığında; 30 hastanın 14 'ünde fertilité süresini doldurmuş hastaların kendi istekleri doğrultusunda uygulanmış, 11 hasta 45 yaşın üstünde olup invazif mol tanısı aldığı için uygulanmış , 3 hasta yaşı genç (19, 32, 37 yaşlarında) ve koryokarsinom tanısı olmasına rağmen yoğun vaginal kanama nedeniyle uygulanmış, 1 hastamız plasental bölge tümörü, 1 hastamız ise KHM tanısına pelvik kitle de eşlik ettiği için uygulanmıştır.

Her iki grup yaş ortalamalarına göre karşılaştırıldığında, Grup I'de 45 yaş (19-58), kontrol grubun yaş ortalaması 23.5(15-50) olarak daha düşük bulunmuştur($p < 0.001$).

Her iki gruptaki hastalarda hesaplanan ortalama risk skoru histerektomi grubunda istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuş (Şekil 1). Risk skoruna göre grupları yüksek, orta ve düşük diye ayırdığımızda histerektomi grubunda orta ve düşük risk grubu dağılımı daha fazla iken ,kemoterapi grubu daha çok düşük risk grubunda yer almaktadır (Tablo 2). Hastaların aldıkları toplam kemoterapi kür sayılarına bakıldığında histerektomi grubunda daha az kemoterapi kürü gerekmiştir(Tablo 2) (Şekil 2). Remisyon sürelerine bakıldığında histerektomi grubu ortalama 1 ayda remisyon girerken kontrol grubu daha uzun sürede remisyon girebilmiştir (Tablo 2). Hastaların takip süreleri ortalama 5 yıl(1-9 yıl) arasında değişmektedir. Takip süreleri içinde herhangi bir nüks veya metastatik hastalık izlenmemiştir.

Her iki grup aldıkları kemoterapi protokolüne göre (tek ajan veya kombine kemoterapi) dağılımına baktığımızda; Grup I sırasıyla %83 tek ajan(MTX), %17 çoklu ajan(EMA-CO), Grup II de sırasıyla %85 tek ajan ve

Tablo 2 • Histerektomi olan ve olmayan grupların takip sonuçları

	Grup I (n=30)	Grup II (n=68)	P Değeri
Yaş (yıl) (min-maks.)	45 (19-58)	23.5 (15-50)	0.001
FIGO Risk skoru(n) (%)	40 (12.5)	203 (63.5)	0.005
Düşük	15 (50)	54 (79)	
Orta	14 (47)	12 (18)	
Yüksek	1 (3)	2 (3)	
Hesaplanan Figo Risk skoru	4.5 (2-8)	3 (1-8)	0.001
Kür sayısı	1 (0-13)	4.5 (1-19)	0.001
Remisyon süresi (ay)	1 (1-12)	3 (1-12)	0.001

%15 çoklu kemoterapi ajanı kullanılmış ve gruplar arasında fark görülmemiştir($p>0.05$).

Tartışma:

Çalışmamızda GTH tanısı almış hastalarda uygulanan tedavilerde histerektomi ve kemoterapi uygulanan grupta, sadece kemoterapi alan gruba göre aldıkları kemoterapi miktarının ve remisyona girme sürelerinin daha kısa olduklarını saptadık. GTN'lerin etkin tedavisi olan kemoterapinin yeri tartışılmaz iken, cerrahi yaklaşım da birincil veya ikincil olarak tedavide etkinliğini sürdürmektedir. Birincil cerrahilerde, histerektominin KHM 'ün GTN 'ye dönüşme riskini etkin olarak azaltması, ikincil cerrahilerde de kemorezistan vakalarda tümör yükünü azaltarak kemoterapiye yanıtı artırıp, nüks riskini azaltmaktadır.

Çalışmamızda merkezimizde HM 'ların GTN 'ye dönüşme insidansını %18.7 olarak saptadık. Hastalarımızda daha sonra ortalama 5 yıl (1-9 yıl) takip süreleri sonunda herhangi bir nüks veya metastatik hastalık gelişmemiştir. Bu sonucumuzu literatürde de diğer merkezlerdeki, KHM(Komplet hidatiform mol) 'ların GTN 'ye ilerleme insidansının %18-19 olarak bulunduğu çalışmalarla paralel bulduk(12-13). Bazı çalışmalarda KHM 'lerin GTN 'ye dönüşme risk faktörlerinden olan hastanın 40 yaş üstü olması, bu riski %37.1 'lere kadar yükseltebileceği, 50 yaş üstündeki hastalarda ise %31-56 kadar riski arttırabileceğini öne sürmüşlerdir(3,14). Bizim çalışmamızda da histerektomi olan grupta yaş istatistiksel daha yüksektir.

Çalışmamızda histerektomi insidansı 1/11 bulunmuştur. Pital ve ark. yaptıkları çalışmada bu ortalama 1/150 olarak bildirilmiştir(15). Bizim hasta grubumuzun yaş ortalaması ve sterilizasyon isteyen hastaların daha fazla olması bu oranın yüksekliğini açıklamaktadır.

Giorgione V ve ark. yaptıkları çalışmada 40 yaş üstünde HM tanısı konan hastalarda histerektominin hastanın GTN 'ye dönüşme riskini değiştirmedini ileri sürse de bir çok çalışmada bunun aksi gösterilmiştir(11). Zheo P ve ark. yaptığı çalışmada ise 40 yaş üstüne uygulanan histerektominin hastalarada post molar GTN riskini %41.7 'den % 11.4 'e düşürdüğünü ileri sürmüşlerdir(3). Eysbouts YK ve ark GTN tanısı alan hastalarda, uterusu sınırlı hastalığı olanlarının histerektomi ile remisyonu % 66.2 , metastatik hastalarda ise remisyon % 15.8 olarak bulunmuş, histerektomi uygulanan hastalarda verilen kemoterapinin daha az ve remisyon süresinin daha kısa olduğunu ileri sürmüşlerdir(4). Uterusa sınırlı kitlesi olan fertilitelerini tamamlamış hastalarda ve multiple metastazı olup da kemore-

zistan hastalarda histerektominin önerilebileceğini ileri sürmüşlerdir(5-10). Non-metastatik düşük riskli hasta grubunda histerektominin tedaviye katkısı savunan çalışmaların yanında, yüksek riskli hasta grubunda da yine histerektomi uygulanan grupta, %79.3 oranında komplet remisyon izlenmiştir(6). Fakat akciğer metastazı veya pelvik yan dokulara metastaz histerektomi için kesin kontraendikasyon değilken, yaygın metastatik GTN 'lerde histerektominin katkısı gösterilememiştir. Histerektomi uygulanan grubumuzda ortalama FIGO risk skoru daha yüksek olmasına rağmen, verilen kemoterapi miktarı ve de remisyon süresi diğer çalışmalar gibi daha düşük bulunmuştur.

GTN 'lerin tedavisinde kemoterapi yükünü azaltmanın yanında, hastalığın komplikasyonları olan abondan yoğun vaginal kanamayı da kontrol altına almakta etkili olup, uygulanan cerrahi endikasyonlar içinde yer bulmaktadır(8,10). Bizim çalışmamızda üç hastamızda yaşları genç olduğu halde kanama kontrolü için yoğun kanamadan dolayı histerektomi uygulanmıştır. Bu hastalar 19,32 ve 37 yaşlarındaydılar. Yoğun vaginal kanamaları olduğundan hastalar pre şokta olup, diğer yöntemleri kullanma şansı bulamayıp, histerektomi ile ancak kanama kontrol altına alınabilmiştir. Oysaki fertil çağdaki hastalarda GTN tedavisinde histerektomi yer almamaktadır.

Uygulanan tüm histerektomiler abdominal laparatomik histerektomidir. Bazı çalışmalarda hcg seviyesi düşük ve uterusu sınırlı kitlesi küçük olan vakalarda vaginal histerektomiyi öneren çalışmalar olsa da abdominal gizli yayımları değerlendirmede yetersiz kalmaktadır(16). Lokal invazif GTN 'lerde laparoskopik yaklaşımı öneren ve robotik cerrahi ilede yapıldığını gösteren vaka takdimleri mevcuttur(17,18). Günümüzde artık daha çok laparoskopik histerektomi daha az invazif olduğundan tercih edilmektedir.

Histerektomi uygulanan HM hastalarda post molar GTN riskini azaltmak için cerrahi sonrası 1 kür kemoterapi profilaktik uygulanmıştır. Fakat artık son Cochran meta-analizlerinde, cerrahi sonrası profilaktik kemoterapinin nüksü azaltmadığı gibi, kemoterapinin toksik yan etkilerinden, kemoterapiye direnci arttırabilmesinden ve de GTN tanısını geciktirmesinden dolayı önerilmemektedir(19).

Nadir GTN arasında yer alan PSTT, bizim hastalarımızda 1 hastada saptanmıştır. Hastamız 2 yıldır menapozda olup, son gebeliği 4 yılın öncesinde geçirmiştir. Cerrahi sonrası Evre 4 kabul edilip, 11 kür EMA-CO sonrası remisyona girebilmiştir. Bu patolojinin yönetiminde reproduktif çağını tamamlamışsa histerektomi kemoterapiye ek olarak mutlaka önerilmektedir(20).

Çalışmamızın zayıf yanı retrospektif olmasıdır. Çalışmamızın eski tarih aralığında olması zayıf yanı olmakla birlikte, eski sonuçlarımızı güncel çalışmalarla tartışarak bunu minimalize etmeye çalıştık. Fakat ülkemizdeki tek merkezdeki GTN popülasyonunun gösterilmesi bakımından literatürümüze katkısı olacağını düşünmekteyiz. Çalışmanın daha geniş hasta serileriyle veya multisentrik planlanması bizi daha güçlü sonuçlara ulaştıracaktır.

Çalışmamızın sonucu olarak; fertilitisini tamamlamış, ileri yaşta gestasyonel trofoblastik hastalık veya neoplazi tanılarıyla başvuran, uterusu sınırlı plasental bölge tümörü olanlar, düşük riskli metastatik veya non-metastatik 45 yaşının üstündeki ve kemorezistan hastalarda remisyon sürecini ve kullanılan kemoterapi miktarını azaltması açısından histerektomi önerilebilir bir seçenek olarak hastalara sunulabilir.

Kaynaklar

- Ozalp SS, Yalçın OT, Tanir HM. Hydatidiform mole in Turkey from 1932 to 2000.. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001 Jun;73(3):257-8.
- Ozalp SS, Telli E, Oge T, et al. Multicenter analysis of gestational trophoblastic neoplasia in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(8):3625-8.
- Zhao P, Chen Q, Lu W. Comparison of different therapeutic strategies for complete hydatidiform mole in women at least 40 years old: a retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2017 Nov 9;17(1):733.
- Eysbouts YK, Massuger LFAG, IntHout J, et al. The added value of hysterectomy in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2017 Jun;145(3):536-542.
- Doll KM, Soper JT. The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Surv.* 2013 Jul;68(7):533-42. Review.
- Fang J, Wang S, Han X, et al. Role of adjuvant hysterectomy in management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2012 Mar;22(3):509-14.
- İbrahim Egemen Ertaş, Aşkın Doğan, Volkan Emirdar, ve ark. Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Tedavisinde Histerektominin Rolü: Tek Merkezin 17 Yıllık Deneyimi. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, 2012; Cilt: 9 Sayı: 2 Sayfa: 110- 5
- Hanna RK, Soper JT. The role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *Oncologist.* 2010;15(6):593-600.Review.
- Fülöp V, Szigetvári I, Szepesi J, et al. The Role of Surgery in the Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia The Hungarian Experience. *J Reprod Med.* 2016 May-Jun;61(5-6):197-204.
- Eoh KJ, Chung YS, Yim GW, et al. Role of surgical therapy in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Sci.* 2015 Jul;58(4):277-83.
- Giorgione V, Bergamini A, Cioffi R, et al. Role of Surgery in the Management of Hydatidiform Mole in Elderly Patients: A Single-Center Clinical Experience. *Int J Gynecol Cancer.* 2017 Mar;27(3):550-553.
- Sun SY, Melamed A, Joseph NT, et al. Clinical presentation of complete Hydatidiform mole and partial Hydatidiform mole at a regional Trophoblastic disease Center in the United States over the past 2 decades. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(2):367-70.
- Curry SL, Hammond CB, Tyrey L, et al. Hydatidiform mole: diagnosis, management, and long-term followup of 347 patients. *Obstet Gynecol.* 1975;45(1):1-8.
- Savage PM, Sita-Lumsden A, Dickson S, et al. The relationship of maternal age to molar pregnancy incidence, risks for chemotherapy and subsequent pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(4):406-11.
- Pisal N, North C, Tidy J, Hancock B. Role of hysterectomy in management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol.* 2002 Nov;87(2):190-2.
- Soper JT. Role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003 Dec;17(6):943-57.
- Lang JF, Childers JM, Surwit EA. Laparoscopic hysterectomy for persistent gestational trophoblastic neoplasia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1995 Aug;2(4):475-7.
- Riley K, Newell J, Zaino R, Kesterson J. Robotic-assisted Laparoscopic Management of Chemoresistant Myoinvasive Complete Molar Pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015 Sep-Oct;22(6):1100-3
- Wang Q, Fu J, Hu L, et al. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 11;9:CD007289.
- Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecol Oncol.* 2017 Jan;144(1):208-214

