

## Vajinal metastazı olan gestasyonel trofoblastik neoplazinin yönetimi Management of gestational trophoblastic neoplasia with vaginal metastasis

Işın ÜREYEN, Günsu KİMYON, Alper KARALÖK, Ömer Lütfi TAPISIZ, Reyhan ÖCALAN, Taner TURAN, Nurettin BORAN, Gökhan TOLUNAY

### ÖZET

Vajinal metastazı olan ve ardışık metotreksat-folinik asit (MTX-FA) tedavisine dirençli gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN) olgusu sunuldu. 25 yaşında ve vajinal kanama şikâyetiyle başvuran hastaya yapılan teropatik kürtaj sonrası patoloji sonucu parsiyel mol hidatidiform olarak rapor edildi.  $\beta$ -hCG değerlerinde yükselme, her iki akciğerde büyüğü 12 mm olan nodüler tarzda implantların varlığı ve vajina sağ yan duvar orta 1/3'lük kısmında 2 cm boyutunda metastatik lezyon saptanması üzerine hasta GTN olarak kabul edildi. Modifiye WHO sistemine göre skoru 3 olan hasta düşük riskli metastatik GTN olarak değerlendirildi ve ardışık MTX-FA kemoterapisinin başlanmasına karar verildi. 7. kür sonrasında  $\beta$ -hCG değerlerinin plato çizmesi üzerine hasta ardışık MTX-FA tedavisine dirençli kabul edilip aktinomisin-D tedavisine geçilmesine karar verildi. 2 kür aktinomisin-D tedavisi sonrası  $\beta$ -hCG değeri normal sınırlara inen hastaya 2 kür daha tedavi verilip kemoterapi sonlandırıldı. Düşük riskli olmasına rağmen vajinal yayılımı olan GTN olgularında MTX-FA tek ajan kemoterapisine direnç oluşabileceği göz önünde bulundurulmalı ve bu hastalarda aktinomisin-D ile kür sağlanabileceği unutulmamalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Gestasyonel trofoblastik neoplazi, Vajinal metastaz, Metotreksat, Aktinomisin-D

### ABSTRACT

A patient who had gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with vaginal metastasis resistant to sequential methotrexate-folinic acid (MTX-FA) treatment is presented. She was 25 years old and presented with vaginal bleeding. A curettage was performed and the pathology revealed a partial hydatidiform mole. There was a rise in  $\beta$ -hCG, a 2 cm metastatic lesion on the middle third of the right wall of the vagina, and there were nodular implants up to a size of 12 mm in both lungs. Therefore, she was diagnosed as having a GTN. She was considered as having low risk metastatic GTN, as

her modified WHO score was 3. She took seven cycles of sequential MTX-FA therapy. She was accepted as resistant to MTX-FA and her treatment was changed to actinoycin-D, because her  $\beta$ -hCG values plateaued. Her  $\beta$ -hCG was normalized after the second cycle of actinoycin-D. She took 2 additional cycles of actinoycin-D. Resistance to MTXFA may develop in patients who had a GTN with vaginal metastasis, even though they have low risk scores. These patients may respond to actinoycin-D.

**Key words:** Gestational trophoblastic neoplasia, Vaginal metastasis, Methotrexate, Actinoycin-D

### Giriş

Gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN) plasentadan kaynaklanan, anormal proliferasyon gösteren trofoblastların farklı lokal invazyon ve yayılım eğilimi göstermesi sonucu oluşan, birbiriyle bağlantılı fakat histolojik olarak farklı tümörlerin bir spektrumudur [1]. Çoğunlukla mol hidatidiform sonrası gelişme de nadiren canlı doğum, abortus veya gebelik sonlandırılması sonrasında da görülebilir [2]. Komplet molar boşaltım sonrasında lokal invaziv GTN gelişme riski yaklaşık %15, metastatik GTN gelişme riski ise %4'tür [3]. Postmolar GTN tanısı; 1) 3 hafta ve üzerindeki dönemde dört ardışık  $\beta$ -hCG değerinin plato çizmesi, 2) 2 hafta veya daha uzun bir dönem boyunca üç ve daha fazla ardışık ölçümde  $\beta$ -hCG değerinde %10 ve üzerinde artış olması, 3) molar boşaltım sonrası  $\beta$ -hCG düzeyinin 6 ay ve daha uzun süre yüksek kalmaya devam etmesi, 4) koryokarsinom histolojik tanısı, 5) Metastatik hastalık kriterlerinden herhangi birinin varlığı ile konur [4].

GTN'de, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) tarafından önerilen anatomik evrelemenin ve FIGO'nun modifiye ettiği Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organisation, (WHO)) belirlediği prognostik skorlama'nın (düşük risk  $\leq 6$ , yüksek risk  $\geq 7$ ) yapılması, başlangıç tedavisinin seçiminde ve tam remisyona ulaşmada önemlidir. FIGO anatomik evrelemesi ve modifiye WHO prognostik skorlaması sırasıyla tablo I ve tablo II'de gösterilmiştir [1].

Metastatik olmayan (evre 1) ve düşük risk metastatik (evre 2-3, skor  $\leq 6$ ) GTN'de tek ajan kemoterapi başlangıç

Günsu Kimyon (✉)

*Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye*  
e-mail: gunsukimyon@gmail.com

Işın Üreyen, Alper Karalök, Ömer Lütfi Tapisiz, Reyhan Öcalan, Taner Turan, Nurettin Boran, Gökhan Tolunay  
*Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye*

Gönderilme/Submitted: 17.11.2012 - Kabul/Accepted: 23.12.2012

**Tablo I.** FIGO'nun anatomik evrelemesi

Evre 1	Uterusta sınırlı
Evre 2	GTN† uterus dışına yayılmış, fakat genital yapılara sınırlı (vajen, adneks)
Evre 3	GTN bilinen genital sistem tutulumu olsun olmasın akciğerlere yayılmış
Evre 4	Tüm diğer metastatik yerler (beyin, karaciğer vb.)

†GTN: Gestasyonel trofoblastik hastalık

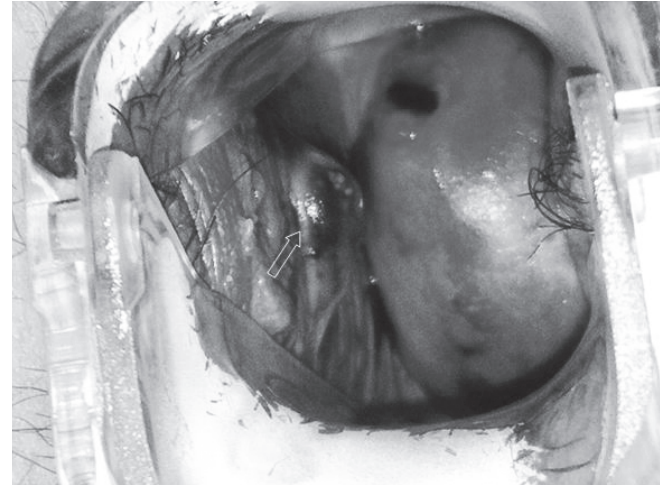
tedavisiyle kür oranı %100'dür [5,6]. Yüksek riskli metastatik hastalıkta (evre 2-3, skor  $\geq 7$  ve evre 4) çoklu ajan kombine kemoterapi önerilmektedir. Bu amaçla çoğunlukla önerilen etoposid, metotreksat, aktinomisin D, siklofosfamid, vinkristin (EMA/CO) kombinasyonu tercih edilmektedir. Bu olgulara gerekli durumlarda radyoterapi ve/veya operasyon eklenebilir. Bu grup hastada tedavi başarısı %80-90 arasındadır [4].

Metastazların %30'u vajinada görülür. Akciğerden (%80) sonra en yaygın metastaz yeridir ve çoğunlukla vajinanın distal kısmında ve subüretral bölgesinde görülür [7]. Genellikle metastatik lezyon yoğun neovaskularizasyon içerdiğinden bu lezyonlardan biyopsi aşırı kanamaya neden olabilir. Bu nedenle, tanısal açıdan, pratikte de yararı olmadığından biyopsi kesinlikle önerilmez [2].

**Tablo II.** Modifiye WHO skorlama sistemi

Skor	0	1	2	4
Yaş	$\leq 39$	$> 39$	-	-
Önceki gebelik	Mol hidatidiform	Abortus	Term gebelik	-
İndeks gebelikten sonraki süre† (ay)	$< 4$	$4- < 7$	$7- < 13$	$\geq 13$
Tedavi öncesi $\beta$ -hCG (IU/l)	$< 103$	$103- < 104$	$104- < 105$	$\geq 105$
En büyük tumor boyutu (uterus ile) (cm)	$< 3$	$3- < 5$	$\geq 5$	-
Metastaz yeri	Akciğer	Dalak, Böbrek	Gastrointestinal sistem	Karaciğer, Beyin
Metastaz sayısı	-	1-4	5-8	$> 8$
Önceki başarısız kemoterapi varlığı	-	-	1	$2 \leq$

†İndeks gebelik ile tedavi arasındaki süre

**Şekil 1.** Vajinanın sağ yan duvar orta 1/3'lük kısmında metastatik olması muhtemel, 2 cm boyutunda kırmızı-mor renkli kitle

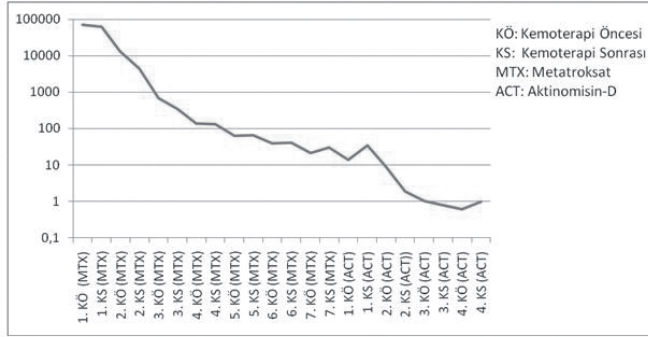
Vajinal metastazlı GTN'de halen ilk tercih kemoterapidir. Düşük riskli ise başlangıçta tek ajan kemoterapisi, yüksek riskli ise çoklu ajan kombine kemoterapisi önerilir [4]. Vajinal metastaz alanı vaskülaritesi yüksek ve frajil olduğundan olguların %35'i vajinal kanama şikayeti ile gelir [8]. Vajinal tampon uygulanması ile %88 kontrol altına alındığından kanamada ilk tercih bu yöntemdir [8]. Diğer tedavi seçenekleri lezyonun geniş lokal eksizyonu veya hipogastrik damarların anjiyografik embolizasyonudur [9].

## Olgu Sunumu

Yirmi beş yaşında, gravida 1 olan hasta, dış merkeze vajinal kanama şikâyetiyle başvurmuştur. Jinekolojik muayenesi normal olan hastanın  $\beta$ -hCG değeri 160.271 mIU/mL olarak saptanmıştır. Tetkikler sonrasında inkomplet abortus olarak değerlendirilen hastaya terapötik kürtaj yapılmıştır. Kürtaj sonrası  $\beta$ -hCG değeri 18.521 mIU/mL'e düşmüştür. Dış merkez patoloji sonucu parsiyel mol hidatidiform olarak rapor edilmiştir. Takipte başlangıçta düşüş gösteren  $\beta$ -hCG düzeyinde art arda 3 değerinde (38.650 mIU/mL, 38.951 mIU/mL, 43.765 mIU/mL) yükselme saptanması üzerine hasta hastanemize yönlendirilmiştir.

Hastanemiz polikliniğine başvuran hastanın vajinal kanama şikayeti mevcuttu. Yapılan jinekolojik muayenede vajen sağ yan duvar orta 1/3'lük kısmında metastatik olması muhtemel, 2 cm boyutunda kırmızı-mor renkli kitle izlendi (Şekil 1). Bu kitleden sızıntı şeklinde kanama izlendi.  $\beta$ -hCG düzeyi 71.908 mIU/mL olarak ölçüldü. Transvajinal ultrasonografide uterus alt segment arkada  $28 \times 17$  mm, korpus arkada  $25 \times 16$  mm ve önde  $9 \times 8$  mm invaziv mol olarak değerlendirilen lezyonlar rapor edildi. Hasta bu bulgularla jinekolojik onkoloji servisine yönlendirildi.

Jinekolojik onkoloji servisi tarafından devir alınan hastanın dış merkezdeki patoloji preparatları yeniden değerlendirildi ve parsiyel mol hidatidiform tanısı teyit



Şekil 2. Olgunun haftalık  $\beta$ -hCG (mIU/mL) takip çizelgesi

edildi. Yapılan laboratuvar testlerinde kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve kanama profili normaldi. Kan grubu AB Rh (+) olarak belirlendi. Akciğer grafisinde sağ akciğer bazalde ve orta zonda, sol akciğer orta zonda nodüler dansiteler izlendi. Torako-abdominal bilgisayarlı tomografide (BT) her iki akciğerde yaygın, büyüklükleri 12 mm'ye ulaşan metastaz ile uyumlu oluşumlar saptandı. Kranial manyetik rezonans görüntüleme normal olarak değerlendirildi. Sonuçta hastanın evre 3 ve prognostik skor değeri 3 olduğu belirlendi (Tablo III). Bunun üzerine hastaya ardışık metotreksat (MTX)-folinik asit (FA) tedavisi başlandı. MTX 1mg/kg dozdan 1., 3., 5. ve 7. günlerde ve FA 0.1mg/kg dozdan 2., 4., 6. ve 8. günlerde uygulandı. Tedavi 15 gün arayla tekrarlandı. Tedavi başarısının değerlendirilmesi haftalık  $\beta$ -hCG takipleri ile yapıldı. Hastanın  $\beta$ -hCG değerleri şekil-II'de gösterildi. 3. kür sonunda vajinal lezyonun tamamen kaybolduğu görüldü. Bu dönemde  $\beta$ -hCG değeri 341mIU/mL'ydi ve transvajinal ultrasonografide uterus önünde 10x12 mm, fundusta 15x13mm, arkada istmusta 13x8 mm heterojen alanların varlığı saptandı. 7. kür sonrası yapılan transvajinal ultrasonografi normal olarak rapor edildi. Ancak  $\beta$ -hCG son üç değerinde plato yapması üzerine (41 mIU/mL, 21 mIU/mL, 30 mIU/mL) hasta ardışık MTX-FA kemoterapisine dirençli kabul edilip, 2 haftada bir 5 gün aktinomisin-D (10  $\mu$ g/kg) tedavisine geçilmesine karar verildi. 1. kür aktinomisin-D kemoterapisi öncesi  $\beta$ -hCG değeri 14 mIU/mL'ydi. 2. kür aktinomisin-D kemoterapisi sonrasında  $\beta$ -hCG değeri normal sınırlara (<10 mIU/mL) düştü. Takiben hastaya 2 kür daha aktinomisin-D kemoterapisi verilerek kemoterapisi tamamlandı ve hastanın rutin takibe alınması planlandı.

4. kür aktinomisin-D kemoterapisinden 1 hafta sonra dispne şikayeti ve genel durum bozukluğu gelişmesi üzerine olgu hastaneye yatırıldı. Takiplerinde ateşi 38°C'ye kadar yükseldi. Rutin laboratuvar tahlillerinde nötropeni saptandı. Nötropenik ateş tanısıyla parenteral antibiyotik tedavisine başlandı. Ek olarak granülosit koloni uyarıcı faktör (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) verildi. Bilateral akciğer grafisinde hiluslarda minimum sekeller ve sol hilus periferinde buzlu cam görüntüsü ve ekokardiyografide kalbin sağ boşlukları geniş olarak

Tablo III. Olgunun WHO prognostik skoru

Prognostik faktörler	Olgu	Skor
Yaş	25	0
$\beta$ -hCG	71.908 mIU/mL	2
Önceki gebelik	Parsiyel mol hidatidiform	0
İndeks gebelikten sonraki süre	1 ay	0
Tümör boyutu	28x 17mm	0
Metastaz yeri	Akciğer	0
Metastaz sayısı	1 (1 cm'den büyük)	1
Önceki kemoterapi	Yok	0
<b>Toplam</b>		<b>3</b>

saptandı. Bunun üzerine yapılan pulmoner tromboemboli protokollü toraks BT'de sağ ana pulmoner arterde trombus saptandı. Hastaya antikoagülan tedavisine başlandı ve 2 hafta sonra klinik iyileşme sağlanıp hasta taburcu edildi. Hastanın GTN açısından rutin takiplerine alındı.

### Tartışma

GTN'de metastazların %30'u vajinal metastazdır ve çoğunlukla vajinanın distal kısmında ve subüretral bölgesinde gelişir [7]. Sunulan olguda ise lezyon vajinanın orta 1/3'lük kısmındadır. GTN'deki primer veya metastatik lezyonlar yoğun kanlanma odakları olduklarından, hastalığın vajinal bölgeye yayılımı olan olgularda anormal vajinal kanama klinik semptomların başında gelmektedir. Kanama sızıntı şeklinde olabileceği gibi fatal sonuçlanabilecek aşırı bir kanama şeklinde de olabilir ve bu kanama tedavi sırasında da gelişebilir. Bu nedenle bu hastalar vajinal lezyonlar kaybolana kadar yakından izlenmelidirler. Tedavi öncesinde veya tedavi sırasında bu lezyonlardan biyopsi almak gereksiz olduğu kadar ölümcül de olabilmektedir [2].

Brewer Trofoblastik Hastalık Merkezi'nde yapılan çalışmada tek ajan MTX kemoterapisi alan düşük riskli metastatik olmayan (evre 1) veya metastatik (evre 2-3, skor  $\leq$ 6) GTN'li 358 olguda tedaviye tam cevap oranı %81 olarak saptanmıştır [10]. Lurain ve arkadaşları yaptıkları çalışmada düşük riskli metastatik olmayan (evre 1) veya metastatik (evre 2-3, skor  $\leq$ 6) GTN'li 253 olguda MTX kemoterapisine olguların %90'ının tam cevap verdiği saptanmıştır [11]. Başlangıç MTX tedavisine direnç; tedavi öncesi yüksek  $\beta$ -hCG düzeyleri, yüksek modifiye WHO skoru ve koryokarsinom tanısına sahip olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [10,11].

GTN'de vajinal metastazın tedavisi hakkında az sayıda çalışma vardır. Vajinal metastazlı düşük riskli GTN'de önerilen öncelikli tedavi seçeneği tek ajan MTX kemoterapisidir [12,13]. Tek ajan MTX tedavisine direnç gelişen düşük risk metastatik GTN olgularında risk faktörleri yaş (>35), tedavi öncesi  $\beta$ -hCG değeri (>100.000 mIU/mL), WHO skoru (>4) ve geniş vajinal metastaz (>3cm) alanına

sahip olması olarak belirlenmiştir [4]. MTX'a dirençli olgularda diğer ajanlar özellikle de aktinomisin-D tek ajan olarak önerilmektedir [2].

GTN'de tedavi seçimi skorlama ve evrelemeye dayanarak belirlenir. Ancak az sayıda çalışmada, geniş vajinal metastazın (>3 cm) yüksek risk faktörü olarak klasifiye edilmesi ve bu hastaların kombine kemoterapi kombinasyonlarıyla tedavi edilmesi gerektiği belirtilmektedir [8]. Vardar ve arkadaşları ve Goldberg ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda herhangi bir boyuttaki vajinal metastatik lezyonu yüksek risk faktörü olarak sınıflandırmış ve başlangıç tedavisi olarak kombine kemoterapi gerektiğini bildirmişlerdir [14,15]. Ghaemmaghami ve arkadaşları yaptıkları çalışmada vajinal metastazın (özellikle çapı >3cm) önemli bir prognostik faktör olduğunu bildirmiştir [7]. Evre 3 GTN hastalarında vajinal metastazi olanlarda tek ajan kemoterapiye direnç riskinin vajinal metastazi olmayanlara göre daha yüksek olduğunu; bu nedenle bu hastalarda evre ve skorlamadan ilişkisiz olarak kombine kemoterapinin daha doğru bir seçim olacağını bildirmişlerdir [7]. Modifiye WHO skoru 3, klinik tanısı invaziv mol ve vajinaya metastaz yapmış olan sunulan olguda, vajinadaki metastatik lezyonun 2cm olmasına rağmen MTX-FA tek ajan kemoterapisiyle vajen ve uterustaki metastatik lezyonların kaybolması sağlanmış olsa da,  $\beta$ -hCG düzeylerine göre kür elde edilememiş yani MTX tek ajan kemoterapisiyle tedavi başarısı sağlanamamıştır. Ancak MTX-FA kemoterapisine dirençli kabul edilip aktinomisin-D tedavisine geçilen hastada kür elde edilebilmiştir. Sonuçta tedavi başarısı açısından olası risk faktörlerine (>35 yaş, tedavi öncesi  $\beta$ -hCG >100.000 mIU/mL, skor >4, patolojik tanı koryokarsinom ve vajinal metastaz alanı >3cm) sahip olmayan bu olguda tek ajan kemoterapisiyle kür sağlanabilmiş ve çoklu ajan kemoterapisine geçme gereği duyulmamıştır.

## Kaynaklar

1. Hoffman B. Gestational trophoblastic disease. In: Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, et al editors. Williams Gynecology, Ch. 37. Ed. 23. Texas: McGraw-Hill Companies, 2010: 756-8.
2. May T, Goldstein DP, Berkowitz RS. Current chemotherapeutic management of patients with gestational trophoblastic neoplasia. Chemother Res Pract 2011;2011:806256. doi: 10.1155/2011/806256
3. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors, New Eng J Med 1996; 335: 1740-8. doi:10.1056/NEJM199612053352306
4. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: Classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. Am J Obstet Gynecol 2010; 204: 11-8. doi:10.1016/j.ajog.2010.06.073
5. Newlands ES. The management of recurrent and drug resistant gestational trophoblastic neoplasia (GTN). Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2003; 17: 905-23. doi:10.1016/S1521-6934(03)00092-0
6. Ghaemmaghami F, Behtash N, Soleimani KH, Hanjani P. Management of patients with metastatic gestational trophoblastic tumor. Gynecol Oncol 2004; 94: 187-90. doi:10.1016/j.ygyno.2004.04.006
7. Ghaemmaghami F, Behroozi S, Mousavi A, et al. Assessment of the response to chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasia with vaginal metastases. Arch Gynecol Obstet 2008; 278: 315-8.
8. Yingna S, Yang X, Xiuyu Y, Hongzhao S. Clinical characteristics and treatment of gestational trophoblastic tumor with vaginal metastasis. Gynecol Oncol 2002; 84: 416-9. doi:10.1006/gy.2001.6540
9. Ross SB, Donald PG. Gestational trophoblastic neoplasia In: Berek JS, editor. Novak's Gynecology, Ch. 39. Edition 15. California: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 1458-75.
10. Chapman-Davis E, Hoekstra AV, Rademaker AW, Schink JC, Lurain JR. Treatment of non-metastatic and metastatic low-risk gestational trophoblastic neoplasia: factors associated with resistance to single-agent methotrexate chemotherapy. Gynecol Oncol 2012; 125: 572-5. doi:10.1016/j.ygyno.2012.03.039
11. Lurain JR, Elfstrand EP. Single-agent methotrexate chemotherapy for the treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 574-9. doi:10.1016/0002-9378(95)90575-8
12. Wong LC, Ngan HY, Collins RJ, Ma HK. Vaginal metastases in gestational trophoblastic disease. Asia-Oceania J Obstet Gynaecol 1990; 16: 123-6. doi:10.1111/j.1447-0756.1990.tb00013.x
13. Ngan HYS. Gestational trophoblastic disease. Curr Obstet Gynaecol 2003; 13:95-101. doi:10.1054/cuog.2002.0316
14. Vardar MA, Altintas A, Demir SC. Gestational trophoblastic disease: The significance of vaginal metastasis. Eur J Gynaecol Oncol 2000; 21:184-6.
15. Goldberg GL, Yon DA, Bloch B, Levin W. Gestational trophoblastic disease; the significance of vaginal metastasis. Gynecol Oncol 1989; 24:155-61.