

Kliniğimizdeki Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklı Vakaların Analizi

Kazım Gezginç, MD; Hüseyin Görkemli, MD; Çetin Çelik, MD;
Ali Acar, MD; M. Cengiz Çolakoğlu, MD;
Cemalettin Akyürek, MD.

ÖZET

Amaç: Kliniğimizde gestasyonel trofoblastik hastalık tanısı alan, tedavi ve takipleri yapılan hastaların değerlendirilmesi.

Materyal ve Metod: 1.1.1997-1.4.2004 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda tanı konulup tedavi ve takipleri yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Gestasyonel trofoblastik hastalıklı 67 hastadan 42 (%62)'sinde komplet mol hidatiform, 8 (%11)'inde parsiyel mol, 13 (%19)'ünde invaziv mol, 4 (%5)'ünde koryokarsinom tespit edildi. Primer tedavi olarak 50 hastaya vakum küretaj uygulandı. 40 yaşın üzerinde olan ve invaziv mol tanısı alan 6 hastadan 5 tanesine total abdominal histerektomi+bilateral salpingooferektomi uygulanırken 1 tanesine vaginal histerektomi uygulandı. İn-vazif mollü 9 hastaya ve koryokarsinomlu 4 hastaya kemoterapi verildi. Tüm hastalar seri serum β -hCG seviyeleri ile takip edildi.

Sonuç: Gestasyonel trofoblastik hastalıklı olgularda erken tanı, yeterli tedavi ve sıkı takip başarılı sonuçların alınmasını sağlar.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel trofoblastik hastalık, tanı, tedavi, takip.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the patients who were diagnosed as gestational trophoblastic disease and get the treatment and the follow up modalities in our clinic.

Materials and Methods: The patients who had been diagnosed and treated and followed-up in the Selçuk University, Faculty of Meram Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology between 1.1.1997-1.04.2004 have been evaluated retrospectively.

Results: In 42 of (%62) 67 patients with gestational trophoblastic disease complete mole hydatiform, in 8 (%11) partial mole, in 13 patients (%19) invasive mole, and in 4 (%5) of the patients choriocarcinoma was detected. Vacuum curettage was applied to 50 patients as primary treatment modality. Five total abdominal hysterectomy+bilateral salpingoopherectomy and 1 vaginal hysterectomy were applied to 6 patient who are over 40 years old and with invasive mole diagnosis and chemotherapy was given to 9 patients with invasive mole and 4 patients with choriocarcinoma. All patients were followed up by serial serum β -hCG levels.

Conclusion: Early diagnosis, appropriate treatment and careful follow-up leads to successful result in gestational trophoblastic disease.

Key words: Gestational trophoblastic disease, diagnosis, treatment, follow up.

GİRİŞ

İnsan plasentasından kaynaklanan ve trofoblastların anormal proliferasyonu sonucu oluşan koryonik tümörlerin tümüne gestasyonel trofoblastik hastalıklar

denir. Gestasyonel trofoblastik hastalıklar histopatolojik olarak komplet-parsiyel mol, invaziv mol, plasental site trofoblastik tümör ve gestasyonel koryokarsinom olarak sınıflandırılır (1).

Günümüzde hCG'nin b-subünitinin hassas olarak ölçülebilmesi, bunun tümör belirleyici olarak kullanılması ve bu hastalıklarda kemoterapinin etkin olması nedeniyle gestasyonel trofoblastik hastalıklar, hastalığın yaygın olduğu durumlarda bile tedavi edilebilmektedir.

Gestasyonel trofoblastik hastalıklarda tedavi ve takip histopatolojik tanıya, klinik prezentasyona ve serum β -hCG değişikliklerine göre düzenlenir. Molar gebeliğin primer tedavisi vakum küretaj iken invaziv mol ve gestasyonel koryokarsinomun tedavisi başlıca metotreksattan meydana gelen değişik kemoterapi protokolleridir (2,3,4).

Çalışmada 1.1.1997-1.4.2004 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda tanı konulup tedavi ve takipleri yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada 1.1.1997-1.4.2004 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda tanı konulup tedavi ve takipleri yapılan 67 hasta retrospektif olarak incelendi. Gestasyonel trofoblastik hastalıklı hastalar komplet mol, parsiyel mol, invaziv mol ve gestasyonel koryokarsinom olarak sınıflandırıldı.

Tüm hastalara pelvik ve fizik muayene, laboratuvar incelemesi olarak serum β -hCG, hematolojik profil, böbrek- karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri yapıldı. Shimadzu 500 marka ultrason cihazı ile 3.5mhz abdominal ve 5mhz vaginal probalar kullanılarak uterus ve adneksiyel alanlar değerlendirildi. Yine tüm hastalara antero-posterior akciğer grafisi çekildi.

İnvaziv mol veya koryokarsinom saptanan vakalar beyin, tüm abdomen ve akciğer tomografisi ile değerlendirildi.

Molar gebeliği olan hastalara öncelikle ameliyathane şartlarında vakum küretaj uygulandı. Vakum küretaj sonrası hastalar serum β -hCG takibine alındı. Serum β -hCG değerleri 3 kez üst üste normal sınırla-

ra (<5mIU/ml) ininceye kadar haftalık, daha sonrada aylık olarak 1 yıl takip edildi. Takip esnasında küretaj sonrası 12 hafta geçmesine rağmen <5mIU/ml' nin altına düşmeyen, yükselen veya plato çizen hastalar invaziv mol grubuna alındı.

Yaş ve parite göz önüne alınmak suretiyle uygun olan hastalara histerektomi yapıldı. Molar gebeliğin küretajı sonrası gelişen invaziv gestasyonel trofoblastik hastalık veya nonmetastatik koryokarsinomlu hastalara tek ajanlı kemoterapi uygulandı. Tek ajan kemoterapisine cevap alınamayan veya düşük riskli metastatik hastalığı olanlarda kombine MAC (Metotrekstat, Aktinomisin D, Klorambusil veya Siklofosfamid) kemoterapisine geçildi. Yüksek riskli metastatik koryokarsinom olgularında ise EMA-CO (Etoposid, Metotrekstat, Aktinomisin-D, Vinkristin, Siklofosfamid) protokolü tercih edildi.

Tek ajanlı kemoterapide metotreksat-folik asit protokolü uygulandı. Buna göre metotreksat 1,3,5,7.günlerde 1mg/kg, folik asit 0.1mg/kg 2,4,6,8.günlerde uygulandı. İlk kürden sonra β -hCG seviyesinde hızlı bir düşüş olduysa, bu düşüş devam ettiği sürece kür tekrarlanmadı. Ancak β -hCG seviyesinin plato çizdiği yada yükselmeye başladığı hastalarda ikinci kür kemoterapi verildi. Arka arkaya iki kez tek ajanlı kemoterapiye cevap alınamayan hastalar tedaviye dirençli olarak kabul edildi ve bunlara kombine kemoterapiler uygulandı.

Kombine kemoterapide MAC ve EMA-CO protokolleri uygulandı. MAC protokolü şu şekilde verildi: Metotraksat: 0.3 mg/kg (12-15 mg) intramüsküler 5 gün
Aktinomisin D: 8-19 μ g/kg (0.35-0.50 mg) intravenöz 5 gün
Klorambusil: 0.2 mg/kg (8-10 mg) oral veya klorambusil yerine
Siklofosfamid 3-5 mg/kg (200-250 mg) intravenöz 5 gün
İlaçlara bağlı toksisite gelişmeyen hastalarda tedavi kürleri 9-14 günlük aralarla tekrarlandı.

EMA-CO protokolü ise aşağıdaki gibi uygulandı.
 EMA: 1. Gün:Aktinomisin-D 0.5 mg intravenöz puşe
 Etoposid 100 mg/m² 200 ml salin içinde 30 dakikada
 Metotraksat 100 mg/m² intravenöz
 Metotraksat 200 mg/m² 12 saatte infüzyon
 2. Gün: Aktinomisin-D 0.5 mg intravenöz puşe
 Etoposid 100 mg/m² 200 ml salin içinde 30 dakikada
 Folinik asit 15 mg oral veya intramüsküler metotraksat başlamasından 24 saat sonra başlamak üzere her 12 saatte bir olmak üzere 4 kez
 CO: 8.Gün: Vinkristin 1mg/m² iv puşe (max 2 mg)
 Siklofosamid 600mg/m² 20 dakikada iv infüzyon.

Bu protokolde tedaviye 6 gün ara verilip, yeni küre haftanın aynı günü tekrar başlandı. Mukozit gelişen hastalarda iyileşinceye kadar tedaviye ara verildi. Beyaz küre sayısı 1500/mm³, trombosit sayısı 50.000/mm³'ün altına düşmedikçe tedaviye devam edildi. Kemoterapi sonrası tüm hastalar haftalık β -hCG takibine alındı. β -hCG takibine göre kür sayısı düzenlendi. Rekürrens riskini azaltmak için kombine kemoterapiye ardışık 3 kez β -hCG seviyesi normal gelene kadar devam edildi.

İnvaziv, metastatik hastalığı olan ve koryokarsinom vakaları düzenli olarak aylık fizik muayene, pelvik muayene ve ultrasonografi ile değerlendirildi. Akciğer grafisi ilk yıl iki kez uygulandı ve gereken hastalara da tomografi çekildi. β -hCG takipleri yapılan hastaların tümüne takip altında iken kontrasepsiyon için oral kontraseptifler önerildi.

BULGULAR

1.1.1997-1.4.2004 tarihleri arasında kliniğimize 67 gestasyonel trofoblastik hastalığı olan hasta müracaat etti. Hastaların 42 (%62)'sinde komplet mol hidatiform, 8 (%11)'inde parsiyel mol, 13 (%19)'ünde invaziv mol, 4 (%5)'ünde koryokarsinom tesbit edildi.

Hastaların yaş ortalaması komplet mol hidatiform grubunda 26.20±6.54 (17-44), parsiyel mol grubunda 29.0±8.93 (17-42), invaziv mol grubunda 36.54±10.15 (19-50) ve koryokarsinom grubunda ise 35.50±9.00 (28-48) idi.

Hastalar kan grupları açısından incelendiğinde, hastaların 38 (%56.7)'inde A grubu, 17 (%25.3)'sinde O grubu, 7 (%10.5)'sinde B grubu ve 5 (%7.5)'inde AB kan grubuna sahip oldukları görüldü.

Hastalar doğum sayısı açısından incelendiğinde ise nullipar, primipar ve multipar hasta oranı sırasıyla komplet mol grubunda %37.2, %30.8, %32, parsiyel mol grubunda %35.7, %31.3, %33.0 idi. İnvaziv mol grubunda hastaların %87.4'ü multipar, %12.6'sı primipar iken nullipar hasta yoktu. Koryokarsinom vakalarının ise 3 tanesi multipar 1 tanesi primipar idi.

Gestasyonel trofoblastik hastalıklı hastalarda en sık saptanan semptom 55 (%82.0) hastada vaginal kanama, 3 (%4.4) hastada hiperemesis gravidarum, 3 (%4.4) hastada preeklampsi ve 6 (%8.9) hastada ise gebelik kontrolünde saptandı.

Hipertiroidi ve preeklampsi komplet mollü 2 olgu ve parsiyel mol tanısı alan 1 olguda saptandı. Preeklampsi ve hipertiroidisi olan 3 hastadan komplet mol tanısı olan 2 tanesi 14 ve 19.gebelik haftalarında geç abortus ile parsiyel mol tanısı olan 1 tanesi de 21.gebelik haftasında immatür doğum ile gebelikleri sonlandırıldı. Teka-lutein kistleri ise serum β -hCG düzeyi 100.000 IU/ml üzerinde olan 15 (%22.3) hastada saptandı.

Kırk yaşın üzerinde olan ve invazif mol tanısı olan 6 hastadan 5 tanesine total abdominal histerektomi+bilateral salpingooferektomi uygulanırken 1 tanesine vaginal histerektomi uygulandı. Primer tedavi olarak 50 hastaya vakum küretaj uygulandı.Vakaların tedavi dağılımları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Küretaj sonrası β -hCG değerlerinde beklenen düşme görülmeyen, plato çizen ve yükselen 13 hastada invaziv mol düşünüldü. İnvaziv mollü 7 hastaya sadece metotreksat tedavisi verildi. Kırk yaş üzerinde olan 4 hastaya histerektomi yapılırken 2 hastaya hem histerektomi hem kemoterapi tedavisi uygulandı. Metotreksat tedavisine yeterli cevap vermeyen 3 hastaya ve koryokarsinomlu 1 hastaya MAC tedavisi uygulandı. Koryokarsinomlu ileri yaştaki 1 olguya histerektomi sonrası MAC kemoterapisi verildi. Koryokarsinomlu

Tablo1. Gestasyonel trofoblastik hastalıklı olguların tedavi dağılımı

	Vakum Küretaj	Vakum küretaj + Kemoterapi	Histerektomi	Histerektomi sonrası kemoterapi	Kemoterapi
Komplet-Parsiyel Mol	50	-	-	-	-
İnvaziv Mol	-	7	4	2	-
Koryokarsinom	-	-	-	1	3

2 hastaya ve MAC tedavisine cevap vermeyen diğer koryokarsinomlu hastaya EMA-CO tedavisi uygulandı.

Tedavi sonrası en az 1 yıldır takip edilen hastalardan 7 tanesinde gebelik saptandı. Bunlardan 4 tanesi miadında doğum yaparken 1 tanesi prematür doğum diğer 2 tanesinin ise gebeliği abortus ile sonuçlandı.

Koryokarsinomlu 2 vakada uzak organ metastazı saptandı. Bunlardan 1 tanesinde akciğer metastazı mevcutken diğerinde vaginal metastaz mevcuttu.

TARTIŞMA

İnsan plasentasından kaynaklanan ve trofoblastların anormal proliferasyonu sonucu oluşan koryonik tümörlerin tümüne gestasyonel trofoblastik hastalıklar denir. Gestasyonel trofoblastik hastalıklar histopatolojik olarak komplet-parsiyel mol, invaziv mol, placentar site trofoblastik tümör ve gestasyonel koryokarsinom olarak sınıflandırılır (1). Molar gebelik insidansı toplumdan topluma değişmekle birlikte yaklaşık 0.6-2/1000 gebelik olarak bildirilmiştir (3). Türkiye’de topluma dayalı yapılan çalışmada ise insidans bin canlı doğum için 0.8, bin gebelik için ise 0.6 olarak saptanmıştır (5). Çalışmada gestasyonel trofoblastik hastalık insidansı bin canlı doğum için 3.35 olarak bulundu. İnsidansın bu denli yüksek olması kliniğimizin referans hastanesi olmasına bağlandı.

Molar gebeliğin görülme sıklığı 20 yaş altı ve 35 yaş üstünde artmaktadır. İnvaziv molün görülme sıklığı özellikle 35 yaşından sonra artmaktadır. Ancak parsiyel mol olgularında maternal yaşa bağlı belirgin bir risk artışı yoktur (6,7). Çalışmada tüm hastaların 17 (%25.3)’sinin 20 yaş altı, 13 (%19.4)’ünün ise 35 yaş üstü olduğu görüldü. 35 yaş üstü 13 hastanın ise 8 tanesi invaziv mol grubundaydı.

Molar gebeliklerde maternal A kan grubuna daha sık rastlanmaktadır (6,8). Bu çalışmada hastaların 38 (%56.7)’inde A grubu, 17 (%25.3)’inde O grubu, 7 (%10.5)’inde B grubu ve 5 (%7.5)’inde AB kan grubuna sahip oldukları görüldü.

Molar gebeliklerde en sık görülen başvuru semptomu vaginal kanamadır. Bunun yanı sıra hiperemezis gravidarum, preeklampsi ve hipertiroidi semptomları da görülebilir. Bazı hastalar karın ağrısı, veziküllerin vajenden dökülmesi semptomları ile de başvurabilirler (9,10). Çalışmada en sık saptanan semptom 55 (%82.0) hastada vaginal kanama iken, 3 (%4.4) hastada hiperemezis gravidarum, 3 (%4.4) hastada preeklampsi ve hipertiroidi görüldü.

Teka lutein kistleri serum β -hCG değeri 100.000 mIU/ml üzerinde olan vakalarda görülen ve genellikle bilateral olan kistik yapılardır. Gestasyonel trofoblastik hastalıklı olguların %25-30’unda görülür. Teka lutein kistleri genellikle uterusun boşaltılması veya histerektomi sonrası spontan olarak geriler (10,11). Teka-lutein kistleri ise serum β -hCG düzeyi 100.000 IU/ml üzerinde olan 15 (%22.3) hastada saptandı ve kistler tedavi sonrasında spontan olarak hiç bir komplikasyona yol açmadan gerilediler.

Tiroid hormonlarının trofoblastlardan sekresyonuna bağlı veya yüksek düzeylerde hCG’nin TSH’ya yapısal benzerliğine bağlı gestasyonel trofoblastik hastalığı olanların %10’una yakınında hipertiroidi görülebilir (11,12). Bu çalışmada da 3 (%4.4) hastada hipertirodi görüldü.

Molar gebeliğin tedavisinde vakum küretaj özellikle fertilité arzusu olan hastalarda seçilecek ilk tedavi basamağıdır. Vakum küretaj hem tanıda hem de tedavide önemli bir yere sahiptir. Seri β -hCG takiplerinde serum β -hCG değeri normale inen hastalarda

tek başına hastalığın tedavisini sağlar. Küretaj sonrası serum β -hCG değeri düşmeyen, plato çizen veya yükselen hastalarda invaziv mol düşünülerek kemoterapi tedavisi uygulanır. Fertilité arzusu olmayan hastalarda histerektomi de bir tedavi seçeneğini oluşturur (1,3,13). Vakum küretaj sonrası koryokarsinom ve invaziv mol gelişimi oranı yaklaşık %20 iken bu oran histerektomi sonrası %3.5'e düşer. Histerektomi sonrası da β -hCG takibi yapılmalıdır (14). Çalışmada 50 hasta sadece vakum küretaj ile tedavi edilirken invaziv mol saptanan 13 hastanın 7 tanesine küretaj sonrası kemoterapi verildi. 40 yaş üzeri ve fertilité arzusu olmayan 6 hastaya histerektomi yapıldı. Histerektomi sonrası serum β -hCG seviyesi düşmeyen 2 hastaya da kemoterapi verildi.

Gestasyonel koryokarsinom ve invaziv molün tedavisinde öncelikle sadece metotreksat veya aktinomisin-D verilir. Kemoterapiye yanıtızsızlık durumunda MAC veya EMA-CO kemoterapisine geçilir (15,16,17). Çalışmada invaziv mollü 7 hastaya sadece metotreksat tedavisi verilirken histerektomi sonrası 2 hastaya da yine metotreksat kemoterapisi verildi. Metotreksat tedavisine yeterli cevap vermeyen 3 hastada MAC tedavisi uygulandı.

Gestasyonel koryokarsinom sitotrofoblast ve sinsitotrofoblastların malign formudur ve komplet mol, term gebelik, abortuslar ve ektopik gebelik sonrası gelişebilir. Gestasyonel koryokarsinom hızlı seyrederek, metastatik hastalıkta eğer tedavi edilmezse öldürücüdür. Koryokarsinomda venöz metastazlar yoluyla alt genital sisteme ve akciğerlere metastaz sık rastlanır (15,18). Çalışmada koryokarsinomlu 2 hastaya ve MAC tedavisine cevap vermeyen diğer koryokarsinomlu hastaya EMA-CO tedavisi uygulandı. Çalışmada takip edilen hastaların 2'sinde uzak organ metastazı saptandı. Bunlardan 1 tanesinde akciğer metastazı mevcutken diğerinde vaginal metastaz mevcuttu.

Sonuç olarak gestasyonel trofoblastik hastalıklı olgularda erken tanı, yeterli tedavi ve sıkı takip başarılı sonuçların alınmasını sağlar.

KAYNAKLAR

1. Berkowitz RS, Goldstein DP.: Gestational Trophoblastic Disease, Novak's Gynecology ed. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, Twelve edition, Mass Publishing CO, Philadelphia, U.S.A, 1996;35:1261.
2. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of complete and partial molar pregnancy. J Reprod Med 1994;39:139-42.
3. Palmer JR. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. J Reprod Med 1994;39:155-60.
4. Takeuchi S. Incidence of gestational trophoblastic disease by regional registration in Japan. Hum. Reprod 1987;2:729-33.
5. Özalp S, Metintaş S, Arslantaş D, Arslantaş D, Işık B, Kalayoncu C ve ark. Frequency of hydatidiform mole in the rural part of Eskişehir, Turkey. Eur J Gynaecol Oncol, 2003; 24(3-4):315-316.
6. Bagshawe KD, Dent J, Webb J: Hydatiform mole in United Kingdom 1973-1983. Lancet 1986;2:673-77.
7. Parazzini F, La Vecchia C, Pampallona S: Parental age and risk of complete and partial hydatiform mole. Br J Obstet Gynaecol 1986;93:582-85.
8. Bagshawe KD, Rawlins G, Pike MC, Lawler SD: The ABO blood groups in trophoblastic neoplasia. Lancet 1971;3: 553-57.
9. O Quinn AG, Barnard DE: Gestational trophoblastic disease. Pernoll ML, Benson RC. Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment 1987;891-900.
10. Marrow CP, Kietzky OA, Disaia PJ. Clinical and laboratory correlates of molar pregnancy and trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol 1977;128:424-29.
11. Berkowitz RS, Goldstein DP, DuBeshter B. Management of complete molar pregnancy. J Reprod Med 1987;32:634-39.
12. Amir SM, Osathanoudh R, Berkowitz RS. Human chorionic gonadotropin and thyroid function in patients with hydatidiform mole. Am J Obstet Gynecol 1984;150:723-7.
13. Özalp S.: Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar. T.C. Anadolu Üniversitesi Eğitim, Sağlık ve Bilimsel Araştırma Çalışmaları Vakfı Yayınları 1989;76:99-107.
14. Curry SL, Hammond CG, Trey R. Hydatidiform mole. Diagnosis, management and long term follow up of 347 patients. Obstet Gynecol 1975;45:1-7.
15. Soper JT, Lewis JL, Hammond CB. Gestational Trophoblastic Disease. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Gynecologic Oncology. Second edition, Lippincott-Raven Pub. Philadelphia 1997:1039-1078.
16. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Ten years experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. Gynecol Oncol 1986;23:111.
17. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Modified triple chemotherapy in the management of high risk metastatic gestational trophoblastic tumors. Gynecol Oncol 1984;19:173-77.
18. Çelik Ç, Acar A, Çiçek N, Köşüş A, Akyürek C: Gestasyonel trofoblastik hastalıklı vakaların değerlendirilmesi. Jinekolojik Onkoloji 2001;1:15-18.