

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıkların Kliniğimizde Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi: Orta Dönem Sonuçlarımız

A Retrospective Analysis of Gestational Trophoblastic Diseases: Our Midterm Results

Gülten ÖZGEN ¹, Gültekin ADANAS ¹

1. Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları, Bursa, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, gestasyonel trofoblastik hastalığın (GTH) sıklığını ve tiplerini belirlemek ve klinik parametrelerle olan ilişkisini değerlendirmektir.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmamıza hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum kliniğine Ocak 2016 ile Haziran 2019 tarihleri arasında yatırılarak tedavi edilen ve GTH tanısı alan 90 hasta dahil edildi. Hasta bilgileri hasta dosyaları ve bilgisayar kayıtları kullanılarak, retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri, vakum küretaj öncesi ve sonrası laboratuvar test sonuçları ve patoloji sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Çalışma süresince gerçekleşen toplam doğum sayısı 45,000 idi. Gestasyonel trofoblastik hastalık insidansı 2/1000 doğum olarak tespit edildi. Doksan hastanın 69'unda parsiyel (%76,7) ve 21'inde (%23,3) komplet mol ve 1 hastada (%1,1) parsiyel mol sonrası koryokarsinom gelişti. Klinik tanı hastaların %36'sında (n=32) mol ve %1,1'inde (n=1) fetal anomali olarak değerlendirildi. Laboratuvar ve klinik bulgular açısından parsiyel ve komplet mol gebelik geçiren hastalar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Ancak komplet mol gebeliklerde küretaj öncesi ortalama β -hCG değeri istatistiksel olarak yüksek saptandı (p=0,088). Parsiyel molde en yüksek ortalama β -hCG değeri 46014,66mIU/mL iken, komplet molde bu değer 76292,26 mIU/mL olarak bulundu. Hastalarda en küçük gebelik yaşı 14 yıl, en yüksek gebelik yaşı ise 47 yıl olarak saptandı.

Sonuç: Çalışma sonuçlarımıza göre, nadir olsa da, malign olma ihtimalini taşıyan GTH tanısı olan hastalar küretaj sonrasında β -hCG takiplerinin yapılması hususunda bilgilendirilmeli ve herhangi bir takip yapılmaması halinde hayati tehlike oluşturabileceği açıklanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: gestasyonel trofoblastik hastalık, gebelik, hidatiform mol, insidans

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate the frequency and type of gestational trophoblastic disease (GTD) and to evaluate clinical parameters associated with GTD.

Material and Methods: Between January 2016 and June 2019, a total of 90 patients who were diagnosed with GTH and treated in the inpatient setting were included. Patient data were retrospectively analyzed using medical records and database. Sociodemographic and clinical characteristics of the patients, laboratory test results before and after vacuum curettage, and pathology results were recorded.

İletişim

Sorumlu Yazar: Gültekin ADANAS

Adres: Mimar Sinan, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 16310 Yıldırım, Bursa, Türkiye

Tel: +90 (224) 295 50 00

E-Posta: gadanas@gmail.com

Makale Geliş: 07.12.2019

Makale Kabul: 17.02.2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.656568>

Results: Throughout the study, the number of deliveries was 45,000. The incidence of GTD was 2/1000 live births. Of 90 patients, 69 (76,7%) had partial, 21 (23,3%) had complete, and 1 (%1,1) had choriocarcinoma after partial molar pregnancy. Clinical diagnoses were molar pregnancy in 36% (n=32) and fetal anomaly in 1,1% (n=1) of the patients. There was no significant difference in the laboratory and clinical characteristics between the patients with partial and complete molar pregnancy. However, the mean β -hCG level was statistically significantly higher in complete molar pregnancies before curettage (p=0,088). The highest mean β -hCG level was 46014,66mIU/mL in partial mole and 76292,26 mIU/mL in complete mole. The youngest maternal age was 14 years and the oldest maternal age was 47 years.

Conclusion: Our study results suggest that, although rare, patients with GTD must be informed about the β -hCG measurements on a regular basis following curettage, as the disease has the potential of malignant transformation, and be enlightened about life-threatening potential of GTD in the absence of regular follow-up.

Keywords: gestational trophoblastic disease, pregnancy, hydatidiform mole, incidence

GİRİŞ

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar (GTH) anormal fertilizasyonun bir sonucu olarak gelişen ve trofoblastların anormal, aşırı proliferasyonu ile karakterize bir hastalık grubudur. Plasenta kaynaklı ve metastaz yapabilen bu tümör, maternal dokudan ziyade, plasenta dokusundan kaynaklanır (1). Spontan rezolüsyon ile sonuçlanabilen mol hidatiformdan yaşamı tehdit eden koryokarsinoma kadar geniş bir dağılım gösterir. Molar gebelikler karyotip, gross ve mikroskopik histopatoloji ve prognozuna göre komplet ve parsiyel mol olmak üzere iki gruba ayrılır. Gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN), GTH'nin invaziv veya metastatik şekli olmasına rağmen, kemoterapi ile mükemmel bir iyileşme oranına sahiptir. Molar gebeliğin vakum küretaj ile tedavisi ve ardından hastalığın seyrinin seri beta-insan koryonik gonadotropin (β -hCG) seviyesinin takipleri ile invaziv mol, koryokarsinom, plasental bölge trofoblastik tümörü ve epitelioid trofoblastik tümör içeren GTN gelişip gelişmeyeceği tayin edilir. Bu durum herhangi bir gebelik sonrası haftalar ve yıllar sonra ortaya çıkabilmesine rağmen, en sık görülme şekli molar gebelik sonrasıdır (2).

Erken gebelikte rutin olarak ultrasonografi (USG) kullanımı, normal gebeliğin ekarte edilmesi ve molar gebeliğin ilk trimester gibi erken dönemde tanınmasına olanak sağlamıştır. GTH'nin USG bulguları arasında, genellikle üzüm salkımı "(cluster of grapes)", ve kar fırtınası "(snow storm)" görünümü

olarak tanımlanan maternal kanla kapatılan çeşitli boyut ve şekillerde çok sayıda sonolüsent kistlerle doldurulmuş bir uterin boşluk görünümü tipiktir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), invaziv mol ve koryokarsinom gibi premalign ve malign olgularda invazyon derinliğini ve hastalığın yaygınlığını saptamada kullanılır (3).

Gestasyonel trofoblastik hastalık oluşumunda etkili olduğu saptanan predispozan faktörler erken menarş, parite, ilk gebelik yaşı, geçirilmiş mol gebelik öyküsü, önceki gebelikler arasındaki süre, genetik faktörler, malnütrisyon, viral enfeksiyonlar, sosyoekonomik düzey ve Asya kökenli olmaktır. Erken gebelik ve ileri anne yaşı, komplet mol hidatiforma yol açan anormal fertilizasyon ile ilişkilidir. 21 yaş altı ve 35 yaş üzeri gebeliklerde komplet mol insidansı 1.9 kat artarken, 40 yaş üzerinde 7.5 kat artış gösterir (2). 50 yaş sınırı aşıldığında, üç gebelikten biri komplet mol ile sonuçlanır (4). Parsiyel molde ise, düzensiz menstrüel siklus, düşükler ve dört yıldan uzun süre oral kontraseptif kullanım öyküsü gözlenirken, ovülasyon indüksiyonu, beslenme ve etnik köken risk faktörü olarak rol oynamaz.

Komplet molar gebelikler diploid iken, parsiyel molar gebelikler triploid karyotipe sahiptir. Komplet molların %90'unda karyotip 46,XX iken, %10'unda 46,XY'dir. Çekirdeksiz ovum ile iki spermin veya haploid sperm ile döllenikten sonra duplikasyonu ile oluşur ve böylece sadece paternal DNA'ya sahiptirler. Parsiyel mollarde ise karyotip triploid olup, 69,XXX veya 69,XXY'dir. Parsiyel mollarde hem paternal, hem de maternal DNA ekspresyonu olur (5, 6).

Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde GTH sıklığını ve tiplerini belirlemek ve klinik parametreler ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Ocak 2016 ile Haziran 2019 tarihleri arasında GTH tanısı histopatolojik olarak doğrulanmış olan toplam 90 hasta alındı. Hasta bilgilerine retrospektif olarak dosya kayıtlarının incelenmesi ile ulaşıldı. Missed abortus, abortus insipiens ve inkomplet abortus ön tanıları ile yatırılıp, tedavisi yapılan ve histopatoloji sonucu mol hidatiform çıkan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların 69'unda parsiyel mol, 21 hastada ise komplet mol gebelik tanısı mevcuttu. Mevcut kayıtlardan hastaların yaş, gravida, parite, abortus, kan grupları, β -hCG düzeyleri, vakum küretaj öncesi β -hCG düzeyleri, serum tiroid uyarıcı hormon (TSH), tam kan sayımı sonuçları ve histopatoloji sonuçları kaydedildi.

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) yazılım programı ile yapıldı. Elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistik değerleri değişkenlerin dağılımlarına ve türlerine bağlı olarak ortalama, standart sapma veya medyan [IQR] ve sayı (%) olarak hesaplandı. Parsiyel ve komplet mol hastalarının klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki farklılık, Mann-Whitney U testi ile ölçüldü. Klinik tanı ile patolojik tanı, patolojik tanı ile USG tanısı ve klinik tanı ile USG tanısı arasında-

ki ilişkiler, ki-kare ile test edildi. $P < 0.05$, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 90 hastanın 69'unda parsiyel (%76,7) ve 21'inde (%23,3) komplet mol patoloji sonuçları olduğu görüldü. Kan grupları incelendiğinde, hastaların %32,4'ünde (n=22) ARh (+) en sık ve hastaların %1,5'inde (n=1) ARh (-) en az rastlanılan kan grubu olarak bulundu. Klinik tanı hastaların %36'sında (n=32) mol gebelik, %28,1'inde (n=25) missed abortus ve %1,1'inde (n=1) fetal anomali olarak değerlendirildi (Tablo 1).

Tablo 1: Kategorik özelliklerin dağılımı.

		n	%
Kan grubu	0 (+)	20	29,4
	A (+)	22	32,4
	A (-)	4	5,9
	B (+)	14	20,6
	AB (+)	7	10,3
	AB (-)	1	1,5
Gravida	1	16	18,0
	2	28	31,5
	3	23	25,8
	4	12	13,5
	5	8	9,0
	6	1	1,1
	10	1	1,1
Parite	0	22	24,7
	1	29	32,6
	2	23	25,8
	3	12	13,5
	4	2	2,2
	7	1	1,1
Abortus	0	61	69,3
	1	26	29,5
	2	1	1,1
Klinik tanı	Anembriyonik	11	12,4
	Fetalanomali	1	1,1
	İnkomplet	20	22,5
	Missed	25	28,1
	Mol	32	36,0
Patolojik tanı		69	76,7
	Komplet	21	23,3

Parsiyel ve komplet mol hastalarının klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki karşılaştırma sonuçları Tablo 2'te verildi. Tablo 2 incelendiğinde, laboratuvar ve klinik bulgular açısından parsiyel ve komplet mol gebelik hastaları arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Yalnızca komplet mol tanılı hastalarda küretaj öncesi β -hCG düzeyi ($p=0,088$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Parsiyel molde tedavi öncesi β -hCG düzeyi ortalama 46014,66mIU/mL iken, komplet molde bu 76292,26mIU/mL ve hastalarda en küçük gebelik yaşı 14 yıl, en yüksek gebelik yaşı ise 47 yıl olarak saptandı.

Tablo 2: Parsiyel ve kompletmol hastalarına ilişkin bulgular.

	Parsiyel			Komplet			p ^a
	N	Ort.	SS	N	Ort.	SS	
Yaş, yıl	67	28,52	7,55	21	31,19	9,55	0,357
Gravida	68	2,68	1,43	21	3,0	1,58	0,412
Parite	68	1,38	1,23	21	1,52	1,21	0,555
Abortus	67	0,30	0,49	21	0,38	0,49	0,430
Hemoglobin, g/dL	68	11,90	1,36	21	11,26	1,75	0,114
Hemotokrit, %	68	35,23	3,89	21	33,32	5,14	0,075
Trombosit sayısı, K/mm ³	68	250911,76	52779,10	21	238000,00	73715,67	0,336
Beyaz küre sayısı, mcL	68	8583,19	2030,85	21	10296,14	5567,22	0,207
Nötrofil sayısı, mcL	68	6052,94	1813,84	21	7526,19	5150,49	0,173
Fibrinojen, mg/dL	67	354,03	75,35	20	347,20	82,52	0,754
PT, sn	67	13,38	1,21	20	13,05	1,37	0,265
aPTT,sn	67	28,31	3,29	20	28,02	3,46	0,471
AST, , IU/L	65	21,62	7,44	21	21,29	6,72	0,763
ALT, IU/L	66	16,67	7,92	21	14,71	7,92	0,082
TSH, mU/L	46	2,05	1,41	16	1,63	1,28	0,174
Preop β-hCG, mIL/mL	44	46014,66	59133,38	19	76292,26	93084,91	0,088
1.gün β-hCG, mIL/mL	15	35112,33	56412,15	7	45233,57	55162,27	0,459
1.hafta β-hCG, mIL/mL	9	16759,44	36467,82	3	2278,33	1991,12	0,644
2.hafta β-hCG, mIL/mL	5	480,60	804,71	4	18455,25	35698,25	0,142
3.hafta β-hCG, mIL/mL	8	84,18	218,24	7	9795,43	25666,14	0,511
3.ay β-hCG, mIL/mL	2	1,00	,00	3	117,77	154,11	0,200

a MannWhitney U testi. PT: protrombin zamanı; aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı; AST: aspartat aminotransferaz; ALT: alanin aminotransferaz; TSH: tiroid uyarıcı hormon; β-hCG: beta-insan koryonikgonadotropin.

Patolojik tanıları ile klinik tanıların dağılımı açısından anlamlı bir fark görüldü (p=0,003). Sonuçlar incelendiğinde, parsiyel mol tanısında missed abortus klinik tanı sıklığının, komplet mol tanısında ise klinik mol tanı sıklığının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu izlendi. Buna karşın, anembriyonik, fetal anomali ve inkomplet klinik tanıların parsiyel ve komplet mol tanıları ile benzer oranda dağılım gösterdiği bulundu (Tablo 3).

Tablo 3: Klinik tanı ve patolojik tanı karşılaştırması.

		Parsiyel		Komplet		p ^a
		N	%	n	%	
Klinik tanı	Anembriyonik	10	14,7	1	4,8	0.003
	Fetalanomali	1	1,5	0	0,0	
	İnkomplet	17	25,0	3	14,3	
	Missed	23	33,8	2	9,5	
	Mol	17	25,0	15	71,4	
Total		68		21		

a Fisher-Freeman-Halton testi.

TARTIŞMA

Mol hidatiform insidansı, literatür taramalarında farklılıklar göstermektedir. Genetik ve etnik faktörler ile bölgesel beslenme alışkanlıkları ve sigara kullanımını açısından görülen farklılıklar nedeniyle, istatistiksel verilerde de değişkenlik meydana gelmektedir. Mol gebelik insidansı Kuzey Amerika ve Avrupa'da 100,000 gebelikte 60 ila 120 arasında değişmekle birlikte, Güneydoğu Asya ve Japonya'da bu oran 1000 gebelikte 2'dir (7). Mol gebelik insidans sıklığını ke-

sin olarak arttırdığı bilinen risk faktörlerinden olan ileri anne yaşı ile prevalans 5 ila 10 kat artar. Önceki gebeliklerde spontan düşüklerin olması, A vitaminden fakir beslenme ve hayvansal yağlar içeren beslenme ve sigara kullanımı mol gebelik sıklığını artırır (8). Komplet mol hidatiformun bilinen etiyolojik risk faktörleri ise ileri anne yaşı (>40 yaş) ve daha önce molar gebelik öyküsünün olmasıdır. Komplet mol öyküsünün olması 19q.1 kromozomundaki NLRP7 geni ile ilişkili bulunmuştur (9).

Tersiyer bir merkez olan kliniğimizde 42 aylık dönemde gerçekleşen toplam 45,000 doğumun 90'ında mol hidatiform tanısı kondu. Bu oran %0.2 olarak hesaplandı. Budak ve ark. (10) tarafından Ocak 2012 ile Ocak 2014 tarihleri arasında Diyarbakır Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde yapılan çalışmada, histopatolojik inceleme sonucu tanı konulan 87 mol hidatiform olgusu-retrospektif olarak tarandı ve bu oran iki yıllık dönemde 1000 doğumda 2.2 olarak saptandı. Bu sonuç, bizim çalışma sonuçlarımız ile benzerlik göstermektedir. Barut ve ark. (11) tarafından Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2015 ile Ocak 2018 tarihleri arasında yapılan bir başka çalışmada, GTH tanısı patoloji sonucu ile doğrulanmış alan 89 hastada GTH insidansı 22,6/1000 doğum olarak oldukça yüksek düzeyde saptandı. Gezginç ve ark. (12) tarafından 2005 yılında Konya ilinde yapılan bir çalışmada da, GTH 1000 doğum için 3.35 olarak bulundu. Lurain ve ark. (13) tarafından yapılan bir çalışmada, GTH'nin 20 yaş altında görülme riskinin 1.5 kat, 40 yaş üstünde görülme riskinin ise 5.2 kat arttığı bildirildi. Çalışmamızdaki hastaların ortalama yaş aralığı in-

celendiğinde, parsiyel mol tanısı konulan olguların yaş ortalaması $28,52 \pm 7,55$ yıl, komplet mol tanısı konulan olguların ise $31,19 \pm 9,55$ olduğu belirlendi ($p=0,357$). Maternal yaş için en küçük yaşın 14, en büyük yaşın ise 47 olduğu tespit edildi. Diğer yaş grupları ile karşılaştırıldığında, üreme çağındaki yaş grubunda GTH daha sık görüldü. Budak ve ark. (10) tarafından yapılan çalışmada, ortalama mol gebelik yaşının 28 olduğu belirlendi.

Serum β -hCG düzeyleri, GTH tanısında ve tedavisinde önemli bir rolü olan, trofoblastların etkinliğini gösteren bir belirteçtir. Mol gebeliklerde tipik olarak, aynı gestasyon zamanındaki normal ve ektopik gebeliklere kıyasla, β -hCG düzeyi oldukça yüksektir. Komplet molde β -hCG düzeyleri 100,000 mIU/mL üzerinde olup, parsiyel mole oranla oldukça yüksektir. Çalışmamızda ameliyat öncesi maksimum β -hCG düzeyi 345,836 mIU/mL ile komplet molde saptanırken, parsiyel molde en yüksek β -hCG düzeyi 46,014 mIU/mL ve komplet molde 76,292 mIU/mL olarak bulundu.

Kan gruplarının belirlenmesi, komplet veya parsiyel mol nedeniyle başvuran hastalarda yapılacak olan vakum küretaj işlemi sırasında oluşabilecek kan kaybını telafi etmek ve Rh (D) negatif hastalara uygulanacak anti-D immünglobülin ihtiyacı için önemlidir. Bagshwe ve ark. (14) tarafından yapılan bir çalışmada, molar gebeliklerde maternal A kan grubuna daha sık rastlandığı bildirildi. Bizim çalışmamızda ise, maternal kan grupları incelendiğinde, en sık ARh (+) (%32,4) ve en az olarak da (%1,5) ARh (-) kan grubu bulundu. Barut ve ark. (11) tarafından yapılan çalışmada, 36 hastanın (%40,5) 0 grubuna, 35 hastanın ise (%39,3) A grubuna sahip oldukları belirlendi. Budak ve ark. (10) da hastaların 32'sinde (%36,8) 0 Rh (+), 24'ünde (%27,6) ARh (+) kan grubu tespit etti.

Braga ve ark. (15) tarafından yapılan bir çalışmada, GTH ile ilişkili komplikasyonların başında vaginal kanama, preeklampsi ve hipertiroidinin geldiği bildirildi. Çalışmamızda hastalar arasında tiroid fonksiyon testleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Parsiyel molde ortalama TSH düzeyi $2,05 \pm 1,41$ mU/L iken, komplet molde $1,63 \pm 1,28$ mU/L idi ($p=0,174$).

Gestasyonel koryokarsinom sitotroblast ve sinitotroblastların malign formudur ve komplet mol, term gebelik, abortuslar ve ektopik gebelik sonrası gelişebilir (16). Gestasyonel koryokarsinom hızlı seyirli olup, metastatik hastalıkta erken tedavi edilmezse öldürücü olabilir. Koryokarsinomda venöz metastazlar yoluyla alt genital sisteme ve akciğerlere metastaza sık rastlanır (17). Bizim çalışmamızda parsiyel mol sonrası koryokarsinom gelişen 32 yaşındaki bir olgumuza histerektomi uygulandı. Ancak takiplerinde vajen ve akciğer metastazı gelişen hastamıza EMA-CO protokolü (etoposid, metotreksat, aktinomisin D, siklofosfamid, vinkristin) uygulandı ve tıbbi onkoloji tarafından tedavisi düzenlenerek, takipleri yapıldı.

SONUÇ

Sonuç olarak, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, ancak maligniteye dönüşme olasılığı olan bu hastalıkları önlemek amacıyla etkin kontrasepsiyon yöntemlerinin kullanımı ve toplumun tüm kesimlerine ulaşabilen antenatal takip ve izlem programları

yaygınlaştırılmalıdır. Bu hastalar, β hCG düzeyleri tamamen sıfırlanana kadar mutlaka monitörize edilerek izlenmelidir. Özellikle insidansın yüksek olarak izlendiği bölgelerde erken ve geç gebelik yaşı, tekrarlayan spontan düşükler, beslenme alışkanlıkları, sigara kullanımı, hayvansal gıdalarla ağırlıklı beslenme gibi faktörler göz önünde bulundurularak, takip ve tedavi planlanmalıdır

KAYNAKLAR

1. Comparison between vacuum aspiration and forceps plus blunt. Asuka Sato, Hirokazu Usui, Makio Shozu. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology 58 (2019) 650-655.
2. Khorn E. Practice bulletin No.53—Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. Obstet Gynecol. 2004 Dec; 104 (6):1422-3.
3. Alampady K.P, Shanbhogue, Neeraj Lalwani, Christine O. Menias. Gestational Trophoblastic Disease. Radiol Clin N Am 51 (2013) 1023-1034.
4. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. Curr Obstet Gynecol. Rep 2014; 3:40-43.
5. Braga A, Mora P, de Melo AC, Nogueira-Rodrigues A, Amim-Junior J, Rezende-Filho J, Seckl MJ. Challenges in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia worldwide. World J. 2019 Feb 24; 10 (2):28-37.
6. Yuk JS, Baek JC, Park JE, Jo HC, Park JK, Cho IA. Incidence of gestational trophoblastic disease in South Korea: a longitudinal, population-based study. PeerJ. 2019; 7:e6490. 019 Feb 24; 10 (2):28-37.
7. Lurain JR. Gestational Trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatiform mole. Am J Obstet Gynecol. 2010; 203:531-539.
8. Sasan Ghassemzadeh, Michael Kang. Hydatidiform Mole. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. StatPearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2019 Jan
9. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia. Hematol Oncol Clin N Am 26 (2012) 111-131
10. Budak MŞ., Kaya C., Şentürk MB, Akgol S, Pektaş MK, Tunç SY., Göklü MR. Klinikimizde tanı alan parsiyel ve komplet mol hidatiform olgularının retrospektif analizi. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2016; 56 (2)
11. Barut M.U., Sak S., Sak M.E. Retrospective Assessment of Molar Pregnancy Cases Admitted to Our Clinic Dicle Tıp Dergisi / Dicle Med J (2018) 45 (4) : 431-437
12. Gezginc K, Gorkemli H., Çelik Ç. Acar A., Çolakoğlu MC. Klinikimizdeki Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklı Vakaların Analizi. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi Haziran 2004, Cilt 7, Sayı 2, Sayfa 70-74
13. Lurain JR. Pharmacotherapy of gestational trophoblastic disease. Expert Opin Pharmacother. 2003; 4: 2005- 17.
14. Bagshwe KD, Dent J, Webb J: Hydatiform mole in United Kingdom 1973-1983. Lancet. 1986; 2: 673- 7.
15. Braga A, Moraes V, Maestá I, Amim Júnior J, Rezende-Filho Jd, Elias K, et al.: Changing trends in the clinical presentation and management of complete hydatidiform mole among Brazilian women. Int J Gynecol Cancer. 2016; 26: 984-90)
16. Mangla, M.; Singla, D.; Kaur, H.; Sharma, S. Unusual clinical presentations of choriocarcinoma: A systematic review of case reports. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2017, 56, 1-8.
17. Rao, A.L.; Devi, R.S. An unusual presentation of choriocarcinoma. Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. 2017, 6, 1668. Seidler, D.; Franklin, M. Metastatic Choriocarcinoma to the Lung: Changing Dogma. Chest 2016, 150, 765A