

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklarda İzlem

FOLLOW UP IN GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASES

S. Sinan ÖZALP*

* Prof.Dr., Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD ve Jinekolojik Onkoloji BD, ESKİŞEHİR

Özet

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar hidatidiform mol, invaziv mol ve koryokarsinomu içerirler. Hidatidiform mol anormal gebeliktir, invaziv mol ise myometrium ve komşu yapıları invaze eden hidatidiform moldür. Koryokarsinom, hidatidiform mol dahil herhangi bir gebeliği izleyen malign tümördür. Gestasyonel trofoblastik hastalıkların en önemli özellikleri hCG yapım kapasiteleridir. Trofoblastik hastalığı olanların teşhisinde, tedavisinde ve izlenmesinde hCG gereklidir. Hidatidiform mol en sık görülen gestasyonel trofoblastik hastalıktır. Molar gebeliğin boşaltılmasından sonra klinik değerlendirme ve seri olarak hCG düzeylerinin yakın olarak izlenmesi malign potansiyel nedeniyle her olgu için gereklidir. Eğer hidatidiform molün boşaltılması veya diğer herhangi bir gebelik şekli sonrası malign potansiyel teşhis edilirse, klinik değerlendirme, metastatik yayılım araştırılması için tetkikler ve hCG tayini daha sonraki tedaviyi planlamak için gereklidir. Hangi formda olurlarsa olsunlar, gestasyonel trofoblastik neoplazilerde, hCG düzeylerini içerecek uygun değerlendirme ve tedavi ile kür sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel trofoblastik hastalıklar, İzlem

T Klin Jinekoloj Obst 2004, 14:182-186

Summary

Gestational trophoblastic diseases include hydatidiform mole, invasive mole and choriocarcinoma. Hydatidiform mole is an abnormal pregnancy and invasive mole is a hydatidiform mole that invades the myometrium and the adjacent structures. Choriocarcinoma malign is a tumor following any type of pregnancy, including hydatidiform mole. The most important characteristic of gestational trophoblastic diseases is their capacity to produce hCG. HCG is necessary for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with trophoblastic diseases. Hydatidiform mole is the most common gestational trophoblastic disease. After the evacuation of molar pregnancy, clinical evaluation and close follow up with serial HCG titers are essential for every case because of malignant potential. If malignant potential is diagnosed after the evacuation of hydatidiform mole or any other form of pregnancy, clinical evaluation, metastatic work-up and hCG assay is necessary for the planning of further treatment. Gestational trophoblastic neoplasm is a curable disease in any form if evaluated and treated properly with follow-up including hCG titers.

Key Words: Gestational trophoblastic diseases, Follow-up

T Klin J Gynecol Obst 2004, 14:182-186

Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH)'lar plasentadan kaynaklanan ve birbiri ile ilişkili hastalıklar zincirini ifade etmektedir. GTH histopatolojik olarak hidatidiform mol (HM), invaziv mol ve koryokarsinom olarak üç grupta incelenmekte iken, son yıllarda dördüncü bir hastalık olarak plasental yerleşim bölgesinden gelişen trofoblastik tümör (PYBGTT)'ler bu gruba dahil olmuştur. HM üzerinde yapılan sitogenetik çalışmalar sonucunda komplet ve parsiyel mol belirlenmiştir. Komplet molün diploid karyotipi mevcuttur ve tüm genetik materyal paternal kaynaklıdır. Parsiyel mollar triploidtir. Parsiyel

molde genoma, bir maternal ve iki paternal yapının katıldığı gösterilmiştir. Histolojik olarak bu hastalıklardan olan komplet ve parsiyel HM'nin önceden belirlenemeyen malign potansiyeli vardır. Gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN) veya gestasyonel trofoblastik tümör (GTT) genellikle HM sonrası gelişmesine rağmen terapötik veya spontan abortus, ektopik veya term gebeliği de izleyebilmektedir. Molar gebeliği olan kadınlarda molar dokunun transformasyonu sonucunda artmış gestasyonel koryokarsinom riski varken diğer gebelik şekilleri sonrası da gelişen gestasyonel koryokarsinom ve (PYBGTT)'ler gerçek neoplazm

lardır. Günümüzde hCG'nin β subünitinin hassas olarak ölçülebilmesi, bunun tümör belirleyici olarak kullanılması ve bu hastalıklarda kemoterapi nin etkin olması nedeniyle GTN'ler hastalığın yaygın olduğu durumlarda bile tedavi edilebilmektedir. Bu nedenle de HM sonrası malign potansiyelin belirlenmesinde ve hastalığın malign şekli ile saptandığı durumlarda tedavi sonrası izlem önem kazanmaktadır (1).

Molar gebelik gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörlerinden biri anne yaşdır. Yirmi yaş altı gebeliklerde görülen minimal insidans artışı 35 yaş üzerindeki gebeliklerde belirgin hale gelmektedir (2,3). Türkiye'den yapılan çalışmalarda üretkenliğin erken ve geç yaşlarında görülme sıklığında belirgin farklar olduğu saptanmıştır (4). Üretkenliğin ileri yaşlarında molar gebeliğin iki kat daha sıklıkla görüldüğü saptanmıştır (5). İleri yaşta gelişen HM'lerde malign potansiyel artmaktadır. HM nadiren postmenopozal dönemde de saptanabilmektedir (6).

Normal trofoblastın, steroid hormonları ve glikoproteinleri de içine alan geniş bir sentez aktivitesi vardır. GTH'lara yaklaşımda en etkili belirleyici sistem hCG tayinidir. Trofoblastik hastalığın erken döneminde eğer hCG değeri serumda 100000 mIU /ml üzerine çıkmazsa teşhiste yardımcı değildir. Bazen normal, özellikle çoğul gebeliklerde de serum hCG değeri bu seviyelere ulaşabilmektedir. Serum veya idrardaki hCG miktarı canlı tümör hücrelerinin sayısı ile yakın paralellik göstermektedir. HCG miktarı canlı hücre aktivitesi ile paralellik gösterdiği için, seviyesindeki yükselme ve düşmeler radyolojik ve diğer tanı yöntemlerinden daha fazla değer taşır. Fakat burada da hatırlanması gereken hCG yarı ömrünün 30-48 saat olduğu ve klerensi için belli bir zamanın geçmesi gerektiğidir. GTH'ların izlenmesinde hCG etkin tümör belirleyici olarak rol almaktadır. Hastalığın tedavisi ile hCG değeri düşmekte, rekürrenslerde ise yükselmektedir (1).

HM'lerin hem lokal invazyon yapma, hem de uzak yayılım potansiyelleri vardır. Hastalığın izlenmesinde ve tedavinin planlanmasında histolojik tanı şartı yoktur ve yaklaşımda hCG değerleri ile karar verme ön plandadır. Çok

merkezli bir değerlendirmede molar gebeliğin boşaltılmasından sonra tedavi gereken hasta sayısının önemli değişiklikler gösterdiği ortaya konmuştur. Bu çalışmada tedavi gereken hasta sayısının en düşük %5.7 en yüksek ise % 36 olduğu belirlenmiştir (7). Tedavi gereken hasta sayısındaki bu önemli farkın kaynağı tedaviye başlamak için kullanılan kriterlerin farklı olmasıdır. HM sonrası kemoterapiye kesin başlama kriterleri hCG'nin yükselmesi, metastatik hastalığın saptanması ve histolojik olarak koryo karsinom tanısının konmasıdır. Merkezler hCG'nin plato çizmesi veya belli bir dönemin sonunda hala pozitif olması ya da belli bir dönem sonunda hCG değerinin yüksek olması kriterlerinden yararlanarak da tedaviyi planlamaktadır.

Komplet mol sonrası persiste hastalık gelişme olasılığı parsiyel molenen daha fazladır. Geniş serilerde yapılan çalışmalarda, komplet molenen sonra persiste hastalık gelişme riski %10-45, parsiyel molenen sonra persiste hastalık gelişme riski ise %0-12 olarak verilmektedir (4,8-10).

Koryokarsinom herhangi bir gebelik sonucunda gelişebilir. En sık HM sonrası meydana gelir ve tüm komplet molar gebeliklerin %2-3'ünde koryokarsinom oluşur. Parsiyel mol sonrası gelişen az sayıda koryokarsinom bildirilmiştir. Koryokarsinom olgularının yaklaşık %50'si komplet molar gebelik sonrası, %25'i term gebeliği takiben ve %25'i ise abortus ve tubal ektopik gebelik sonrası gelişir. Koryokarsinomlarda metastazlar genellikle hastalığın erken dönemlerinde oluşmaktadır. Uterustaki primer lezyonda tümör hücreleri önce myometrial venöz sisteme katılmakta ve parametrium, adnekslere ve vajene metastaz gelişmektedir. Sistemik dolaşıma geçen tümör hücreleri ise en sık akciğere metastaz yapmaktadır HM'de temel yaklaşım hastanın durumunun stabilize olmasından sonra molün boşaltılmasıdır (1, 11-15). Boşaltım sonrası izlemede malign potansiyelin daha yüksek oranda beklendiği boşaltım öncesi klinik ve epidemiyolojik özelliklerin hatırlanmalıdır. Yüksek risk kriterleri, yüksek hCG değerleri, aşırı uterusun büyüklük, teka lutein kistlerinin varlığıdır. Epidemiyolojik risk faktörleri ise tekrar eden HM ve yaşın 18'in altında veya 35'in üzerinde

olmasıdır. HM öyküsü daha sonra molar gebelik gelişmesi için risk faktörüdür. Bir kez HM geçirmiş bir kadında hastalığın tekrarlama riskinin yaklaşık 10 kat arttığı saptanmıştır (16). Türkiye’den yapılan yayında yedi kez tekrar eden HM olgusu sunularak tekrar eden mollerde artmış kemoterapi gereği vurgulanmıştır (17). HM boşaltıldıktan sonra malign ve invaziv hastalığı düşündürecek anamnez bulguları iyi değerlendirilmelidir. Lokal hastalıkta anormal kanama tek semptom olabilir. Yine akciğere ait metastatik hastalığı düşündürecek yan ağrısı, öksürük ve hemoptizi gibi semptomlar araştırılması gereklidir.

Molar gebeliğin boşaltılmasından sonra genelde kabul edilen izlem süresi 12 aydır. Üç negatif değer elde edilinceye kadar β hCG tayini haftada bir yapılmakta daha sonra ayda bir tayin edilmektedir. Pelvik muayene ile molün boşaltılmasından sonra 3 ay süre ile 2 haftada bir ondan sonraki dönemde ayda bir kez uterin involusyon değerlendirilmelidir. Uterusun subinvolusyonu ve buna eşlik eden anormal uterin kanama persistan hastalık yönünden uyarıcı olmalıdır. Klinik ve fizik muayene bulguları akciğer tutulumunu düşündürüyor ise akciğer grafisi veya tomografi ile değerlendirme yapılmalıdır (18-21).

Boşaltım Sonrası Kontrasepsiyon: Hastalara, negatif β hCG değerleri elde edildikten sonra 12 ay kontrasepsiyon önerilmektedir. Hasta eğer cerrahi sterilizasyon istemiyorsa tercih ya oral kontraseptifler olmalıdır. Oral kontraseptiflerle aynı zamanda hCG ile krosreaksiyon yapabilen LH’nın baskılanması sağlanmakta ve izlemi daha etkin hale getirmektedir (22-23).

Malign gestasyonel trofoblastik hastalıklar HM, term gebelik, düşük veya dış gebelik sonrası gelişmektedir. Tedavinin planlanmasında en önemli kriter hCG düzeyinin takip edilmesidir. HM sonrası kemoterapi başlama kriterlerinden biri histolojik olarak koryokarsinom tanısının konmasıdır. Diğer kemoterapiye başlama kriterleri ise hCG izlem sonuçlarına göre belirlenmektedir. Birinci kriter hCG değerinin yükselmesi, ikinci kriter bir ila dört hafta dilimi boyunca hCG değerlerinin plato çizmesi yani hCG değerlerindeki değişimlerin %10 oranının altında kalması, üçüncü kriter

belli bir zaman dilimi sonunda hCG değerinin hala pozitif olmasıdır ancak süre bazı merkezlere göre 6-8 hafta kabul edilirken bazı merkezler tarafından altı ay olarak belirlenmiştir. Dördüncü kriter ise belli bir zaman dilimi sonrasında hCG düzeyinin yüksek olarak saptanmasıdır. Bazı merkezler altı – sekiz hafta sonunda yüksek değeri 20.000 İÜ/ml, bazı merkezler ise 200.000 İÜ/ml olarak belirlemişlerdir (19,24). Son yıllarda uterin arter Doppler değerlerinin malign potansiyeli belirlemede etkin olduğu gösterilmiştir (25,26).

Molar olmayan gebeliklerde ise spontan düşük, elektif olarak gebeliğin terminasyonu veya term gebelik sonrası 3 ile 6 hafta geçtiği halde hCG düzeyi hala yüksek ise koryokarsinom şüphesi vardır. Hastalığın yaygınlığının, mümkünse histopatolojisinin belirlenmesi için tam bir değerlendirme yapılması gerekmektedir. Bu değerlendirmede anamnez alınması ve fizik muayene yapılması, karaciğer, renal ve tiroid fonksiyonlarının ve kan tablosunun tayin edilmesi gerekir. Uterin trofoblastik hastalığın varlığı pelvik muayene, kürtaj, pelvik ultrason ve pelvik MRI ile ortaya konmalıdır. Metastazlar ise akciğer grafisi, karaciğer fonksiyon testleri, karaciğer sintigrafisi, karın US’si, beyin komputeze tomografisi, beyin omurilik sıvısında hCG tayini, ve bazı olgularda abdominal ve pelvik organların selektif anjiyografisi ile ortaya konabilir. Son çalışmalarda CT’nin, karaciğer ve akciğer metastazlarının erken teşhisinde önemli yeri olduğu gösterilmiştir.

Günümüzde trofoblastik hastalıklarda histolojik kriterlerin prognozu tayin edip edemeyeceği tartışması devam etmektedir. Genel olarak kabul gören görüş histolojik kriterlerin prognoz tayininde yetersiz kaldığı şeklindedir. Ayrıca her olguda histolojik tanının mevcut olmaması tedaviyi histolojik kriterlere göre planlamayı engellemektedir. GTH’da yaklaşımı planlamada çok sayıda evreleme ve skorlama sistemi önerilmiştir (27). Hastalığın yaygınlığının ve ciddiyetinin belirlenmesinde ortak bir arayışın sonucu olarak günümüzde önerilen yaklaşım ise DSÖ’nün skorlama sistemi ile FIGO’nun evreleme sisteminin birlikte kullanılmasıdır (28). Bu yaklaşımda amaç ortak bir sistem kullanarak tedavinin etkinliğini

Tablo 1. FIGO/DSÖ Evreleme/Skorlama Sistemi**Evre Sistemi**

- Evre I : Hastalık uterusu sınırlı
 Evre II : Hastalık uterus dışında fakat genital yapılarda sınırlı
 Evre III : Genital sistem tutulumu olsun veya olmasın akciğer tutulumu
 Evre IV : Diğer metastaz bölgeleri

Skor Sistemi

	0	1	2	4
Yaş	<=39	>39	-	-
Önceki gebelik	MH	Düşük	Term	-
Son gebelikten sonra geçen süre (ay)	<4	4-6	7-12	>12
Tedavi öncesi hCG (İÜ/ml)	<10 ³	10 ³ -10 ⁴	>10 ⁴ -10 ⁵	>10 ⁵
Uterus dahil, en büyük tümör (cm)	3-4	5	-	-
Metastaz sahası	-	Dalak, böbrek	GIS	Beyin, karaciğer
Saptanan metastaz sayısı	0	1-4	4-8	>8
Önceden başarısız kemoterapi	-	-	Tek ilaç	>1 ilaç

ortaya koymak ve değişik yaklaşımlara ait sonuçları karşılaştırabilmektir. Bu yeni yaklaşımda FIGO Evre I,II,III, IV kalmakta, FIGO a,b,c risk faktörlerinin yerine DSÖ skor sistemi kullanılmakta, evreleme / skorumlama sadece GTN (GTT) için geçerli olmakta, komplet ve parsiyel mol, mol insidansını belirlemek amacıyla GTN'den ayrı olarak rapor edilmektedir. Akciğer metastazı sayısında sadece akciğer X-ray ile saptanan metastazlar sayıma dahil edilecektir ancak olanağı olan merkezler akciğer değerlendirmesinde tomografiden yararlanabilecektir. GTN'de metastaz teşhis metotları için öneriler akciğer metastazlarını saptamak için akciğer grafisi yeterlidir ve metastazları saymak için kullanılmalıdır. Akciğer CT kullanılabilir. Karaciğer metastazları CT veya US ile teşhis edilebilir. Beyin metastazları CT veya MRI ile teşhis edilebilir. PYBGTT ayrı olarak rapor edilmektedir Bu yeni sistemde karaciğer metastaz risk faktörü dört olmaktadır ve ABO kan grupları sistemden çıkarılmaktadır. FIGO risk grupları kalkmakta, DSÖ düşük risk olarak 0-6 ve yüksek risk olarak 7 ve üzeri olarak belirlenmekte ve orta risk grubu kalkmaktadır. HM sonrası GTN tanısı koyma kriterleri için öneriler, plato süresinin üç hafta süresince dört ölçümde (1., 7., 14., 21. günler), hCG yükselmesinin, iki hafta boyunca üç ölçümde, ve hCG yüksekliğinin, altıncı ayda değerlendirilmesi önerilmiş, ancak platonun ve yüksek hCG düzeylerinin kullanım kriterleri merkezlerin kararına bırakılmıştır.

GTN'de temel tedavi kemoterapidir ve malign potansiyelin ciddiyetine göre bu tedavi tek ajan veya çoklu ajanla yürütülmektedir. Tedavide diğer bir yaklaşım kemoterapiye ilave olarak histerektomi uygulanmasıdır. Günümüzde tek ajan olarak en sık metotreksat veya aktinomisin D değişik şekillerde uygulanmaktadır. Çoklu ajan tedavisinde ise en sık uygulama EMA CO protokolüdür. Histerektomi ailesini tamamlamış ve çocuk isteği olmayan hastalarda, hastalık sadece uterusu sınırlı iken uygulandığında %100 remisyona sağlamaktadır. Kemoterapi ve histerektominin birlikte uygulanması aynı zamanda hastanede kalış süresini kısaltmakta ve verilen kemoterapi kür sayısını da düşürmektedir. Histerektominin diğer bir uygulama alanı kemoterapiye cevap vermeyen olgularda uterus dışındaki hastalığın kontrol altına alındığı olgulardır. Bu tür uygulamaya geç histerektomi uygulaması adı verilmektedir. Gerek kemoterapi ile birlikte gerekse geç dönemde yapılan histerektomi kemoterapi baskısı altında yapılmaktadır. Bu uygulama ile herhangi bir morbidite artışına neden olmadan tümör embolizasyonu önlenmektedir (8,29-33). Kemoterapiye dirençli lokalize hastalık, primer tedavi ve aşırı kanama en sık histerektomi nedenleri arasındadır (34). Bazı merkezlerde kemoterapiye ilave olarak beyin ve karaciğer metastazlarının tedavisinde radyoterapi yardımcı tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır.

Malign GTH'larda tedavi hCG düzeyleri esas alınarak planlanır. HCG düzeyi normal değerlere

düşüğünde ve birer hafta aralarla bakılan dört hCG düzeyi normal sınırlarda bulunduğunda remisyon tanısı konur. Bu tanı konduktan sonra 1 veya 2 kür daha ilave kemoterapi uygulanır. Remisyon sağlandıktan sonraki takipte ise 12 ay süre ile ayda bir hCG düzeyine bakılır. Yine bir yıllık takip döneminde üçer aylık aralarla fizik muayene ve pelvik muayene yapılır, akciğer grafisi çekilir ve hematopoetik değerler kontrol edilir. Kemoterapi uygulandıktan sonra remisyon sağlanan olgularda bir yıl süreyle etkin kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Bu amaçla önerilen kontrasepsiyon oral kontraseptiflerin kullanılmasıdır.

HM sonrası üreme fonksiyonu incelendiğinde infertilite olasılığının artmadığı saptanmıştır. HM sonrası gebeliklerde ayrıca düşük oranları, prematür doğum oranları, sezaryen oranları ve fetal anomali oranının normal popülasyonla aynı olduğu saptanmıştır. GTN sonrası kemoterapi uygulanan olgularda da obstetrik komplikasyonların artmadığı saptanmıştır. Kemoterapötik ajanların teratojenik ve mutajenik özellikleri bilinmesine rağmen GTN nedeniyle kemoterapi uygulanan olgular daha sonra gebe kaldıklarında fetal anomali riskinin artmadığı rapor edilmiştir (35,36).

KAYNAKLAR

1. Özalp S. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar, Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Eğitim, Sağlık ve Bilimsel Araştırma Çalışmaları Vakfı, Yayını 1989; 76.
2. Matsuura J, Chiu D, Jacobs PA, Shulman AE. Complete hydatidiform mole in Hawaii: An epidemiological study. *Genet Epidemiol* 1984; 1: 271-84.
3. Bagshawe KD, Dent J, Webb J. Hydatidiform mole in England and Wales 1973- 1983 *Lancet* 1986; 2: 673.
4. Özalp SS, Yalcin OT, Tanir HM. Hydatidiform mole at extreme ages of reproductive life in a developing country from 1932 to 2000. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002; 23 (4): 361-2.
5. Atasü T, Eğeci Y, Esen O, Baysal C, Güre H. Ülkemizde molhidatidiform taraması. *Çağdaş Hekimlik* 1975; 3: 17.
6. Özalp, S, Yalçın ÖT, Elmas E. Elli iki yaşında mol hidatidiform olgusu. *Jinekoloji ve Obstetrik Bülteni*, 2000; 9(1): 26-8.
7. Lurain JR, Brewer JI, Torok EE, Halpem B. Natural history of hydatidiform mole after primary evacuation. *Am J Obstet.Gynecol* 1983; 145: 591.
8. Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational trophoblastic Neoplasia. *Practical Gynecologic Oncology*. Berek JS, Hacker NF, ed, Lippincott Williams and Wilkins, USA, 2000; 615-38.
9. Rice LW, Berkowitz RS, Lage JM, Goldstein DP, Bernstein MR. Persistent gestational trophoblastic tumor after partial hydatidiform mole. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 358.
10. Bilek K, Horn LC, Abu-Hmeidan F. Pregnancy-induced trophoblastic disease. Results from the years 1976-1992. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994; 54 (9): 519-23.
11. Shih IE-M, Mazur MT, Kurman RJ. Gestational trophoblastic disease and related lesions. In: Kurman RJ.ed. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 5. Baskı, Newyork: Springer-Verlag, 2002: 1193-247.
12. Reedline RW, Abdulkarim FW. Pathology of gestational trophoblastic disease. *Semin Oncol* 1995; 22: 96-103.
13. Öner Ü. Komplet ve parsiyel mol hidatidiformda patolojik bulgular. In: Özalp S. ed. *Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar*. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Basımevi, 1997: 39-58.

14. Paşaoğlu Ö. Koryokarsinom ve plasental yerleşim bölgesinde gelişen trofoblastik tümörlerde patolojik bulgular. In: Özalp S. ed. *Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar*. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Basımevi, 1997: 59-75.
15. Tyrey L. Human Chorionic Gonadotropin: Properties and assay methods. *Semin Oncol* 1995; 22: 121-9.
16. Sand PK, Lurain JR, Brewer JI: Repeat gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 140.
17. Özalp S, Yalcin OT, Tanir HM, Etiz E. Recurrent molar pregnancy: report of a case with seven consecutive hydatidiform moles. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 52(3): 215-6.
18. Güner, H. Tanı ve izlemde insan koryonik gonadotropini ve diğer hormonal yöntemler. *Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar*. Özalp S, ed. Anadolu Üniversitesi Basımevi, Eskişehir, 1997; 77-89.
19. Altıntaş A. Mol hidatidiformda tanı,yaklaşım ve profilaktik kemoterapi. In: Özalp S, ed. *Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar*. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Basımevi, 1997: 119-35.
20. Ayhan A, Özalp S. Benign trofoblastik Hastalıklar (Hydatidiform mole) 100 olgunun klinik incelenmesi. *Hacettepe Tıp / Cerrahi Bülteni* 1982; 15(1): 56-62.
21. Özalp S, Hassa H, Şener T, Minsin T. Elli dokuz mol hidatidiform olgusunun değerlendirilmesi. *Jinekoloji ve Obstetrik Bülteni* 1998; 7(2): 51-6.
22. Curry SL, Schlaerth JB, Kohorn EI, Boyce JB, Gore H, Twiggs LB, ve ark. Hormonal contraception and trophoblastic sequalae after hydatiform mole (A Gynecologic Oncology Group Study). *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 805.
23. Deicas RE, Miller DS, Rademaker AW, Lurain JR. The role of contraception in the development of postmolar gestational trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 221.
24. Ngan HYS, Pecorelli S, Jones III HW, Bender HG, Benedet JL. Gestational trophoblastic diseases. In: Benedet JL., Pecorelli S.ed. *Staging classification and clinical practice guidelines of gynecologic cancers by the FIGO Committee on Gynecologic Oncology*. UK, Elsevier, 2000: 79-87.
25. Yalçın ÖT, Özalp S, Tanır HM. Assessment of gestational trophoblastic disease by Doppler ultrasonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 103(1); 83-7.
26. Abd El Aal DE, El Senosy ED, Kamel MA, Atwa M. Uterine artery Doppler blood flow in cases of hydatidiform mole and its correlation with beta-hCG. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111(2): 129-34.
27. Bengisu E. Gestasyonel trofoblastik hastalıklarda sınıflandırma ve evrelendirme. In: Özalp S, ed. *Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar*. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Basımevi, 1997: 107-17.
28. Kohorn EI, Gillespie AM, Hancock BW, Kim SC, Lurain JR, Newlands E, ve ark. Workshop report: Combining the staging system of International Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring system of World Health Organization for Trophoblastic Neoplasia. Report of the Working Committee of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease and the International Gynecologic Cancer Society. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 84-8.
29. Arvas M, Gezer A, Kaleli S. Metastatik olmayan gestasyonel trofoblastik hastalıklar. In: Özalp S, ed. *Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar*. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Basımevi, 1997: 137-49.
30. Ayhan A. Metastatik gestasyonel trofoblastik hastalıklar. In: Özalp, S. ed. *Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar Anadolu, Eskişehir: Üniversitesi Basımevi:1997: 151-71.*
31. Ayhan A, Durukan, Özalp S. Malign trofoblastik Hastalıklar (50 olgunun klinik olarak incelenmesi). *Hacettepe Tıp / Cerrahi Bülteni* 1981;14 (4): 418-26.
32. Hammond JB, Weed JC, Currie JL. The role operation in the current therapy gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 844.
33. Soper JT. Surgical therapy for gestational trophoblastic disease. *JRM* 1994; 39: 168.
34. Pisal N, North C, Tidy J, Hancock B. Role of hysterectomy in management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 2002; 87(2): 190-2.
35. Ayhan A, Özalp S. Trofoblastik neoplazilerde tedavi sonrası üreme sorunu. *Fertilite ve İnfertilite Derneği Bülteni*, 1983; 6(21): 1-2.
36. Tuncer, Z.S. Trofoblastik hastalıklarda kontrasepsiyon ve tedavi sonrası üreme fonksiyonu, *Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar*, Özalp S ed. Anadolu Üniversitesi Basımevi Eskişehir :1997: 183-91.

Geliş Tarihi: 25.02.2004

Yazışma Adresi: Dr. S.Sinan ÖZALP

Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
ESKİŞEHİR
ssozalp@superonline.com