

165 Gestasyonel Trofoblastik Hastalık Olgusunun Klinik Analizi

CLINICAL ANALYSIS OF 165 GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE CASES

Serdar OĞUZ*, G.Armağan KARAKOCA*, Tuğrul AYDOĞDU*, Oya GÖKMEN*

*Dr., Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Amaç :GTH(Gestasyonel trofoblastik hastalık) tanısı alan 165 olgunun, klinik özelliklerini,tedavi yaklaşımlarını ve sonuçlarını araştırmak ve bu bulguları literatür ile karşılaştırmak.

Materyel Metod : Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniği'nde, 1996-1999 yılları arasında GTH tanısı ile takip edilen 165 hastanın dosyaları tanı, tedavi ve sonuçları bakımından retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: 165 olgunun 100'ü(%60.6) mol hidatidiform, 45'i (%27.2) persistan mol ve 20'si (%12.1) malign GTH tanısı almıştı.GTH sıklığını 1000 doğumda 1.78, koryokarsinom sıklığını 1000 doğumda 0.21 olarak bulduk.Her üç gruptaki hastaların yaş dağılımları arasında anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0.05$). Toplam 10 hastada (%6) geçirilmiş mol hidatidiform öyküsü mevcuttu. Hastaların %71.5'i kliniğe vajinal kanama ile başvurdu, %20'sinde bulantı-kusma mevcuttu. 100 MH'lu(Mol hidatidiform) olgunun 96'sı dilatasyon ve vakum ile kürtaj ile tedavi edilirken, sadece 4 hastaya ileri yaşta olmaları nedeniyle total abdominal histerektomi uygulandı. Persistan mol olgularında ilk adım olarak tek ajan kemoterapi uygulandı. Bu grupta 40 hasta (%89) metotraksat ile tam bir remisyon sağlandı.Bu grupta kür sayısı 1-9 arasında değişmekteydi. (Ortalama 3.6 kür). Tek ajan kemoterapisine yanıt vermeyen 5 hastadan 3'ünde (%6.6) metotraksat ve aktinomisin-D kullanıldı ve 2 hastaya (%4.4) multi ajan kemoterapi protokolünden EMA-CO(etoposide, methotraksat, aktinomisin-c ve siklofosfamid, vinkristin) uygulandı. Malign GTH olgularında, hastaların FIGO evrelemesine göre dağılımı şu şekildedeydi: 14 hasta (%70) IA, 4 hasta (%20) IB, 2 hasta (%10) IIIA evresinde idi.Bu grupta 12 hastaya Mtx.,6 hastaya Mtx.+ Act.-D ve 2 hastaya EMA-CO uygulandı. 2 olguda ve perfarasyon nedeniyle de bir olguda toplam 3 olguda total abdominal histerektomi yapıldı.

Sonuç: Tedavi öncesi β hCG değerlerinin yüksek olması ve remisyon için geçen sürenin (β hCG düzeyinin negatif olması) uzamasının, persistan hastalık ve malignite riskini artırdığı gözlemlendi. Erken teşhis ve tedavi ile başarı oranının %100'e ulaştığı bir hastalık olan GTH'ta, hastanın yakından takibi, tedavisinin en önemli kısmını oluşturur. Remisyonu takiben de, hastalar kaderine terkedilmemeli ve hastalığın önemi ve tehlikeleri hastaya etraflıca anlatılmalıdır.

Anahtar Kelimeler : Gestasyonel trofoblastik hastalık

T Klin Jinekoloj Obst 2002, 12:87-94

Summary

Aim: The aim of the study was to analyze the clinical characteristics, treatment approaches and outcome of 165 patients with gestational trophoblastic disease and compare the results with the literature.

Material and Method: One hundred sixty five (165) cases diagnosed as GTD was admitted to Zekai Tahir Burak Women Health Education and Research Hospital between 1996-1999.All patients were evaluated retrospectively according to their clinical characteristics, treatment modalities and outcomes in Oncology department.

Findings: Out of 165 cases, 100 was diagnosed as mole hydatidiform (60.6%), 45 was diagnosed as persistan mole (27.2%) and 20 as malign GTD (12.1%). The prevalence of GTD and choriocarcinoma were 1.78 and 0.21 in 1000 birth respectively. There was a significant difference ($p<0.05$) regarding the ages of the three groups. A history of previous hydatidiform mole was found in 6% of the patients. The most common presenting symptom was vaginal bleeding with 71.5% and nausea-vomiting with 20%. Dilatation and vacuum curettage was the first line treatment for 96 patients with mole hydatidiform but only 4 patients were treated by total abdominal hysterectomy because of older age. The persistant cases firstly were treated by single agent methotrexate chemotherapy. Complete remission was achieved with the administration of methotrexate in 40 patients (89%). In this group the number of the chemotherapy cycle was changing between 1-9 (On average 3.6) In 5 patients who were resistant to single agent methotrexate chemotherapy, 3 of them (6.6%) were treated with combination of methotrexate and actinomisin-D and 2 of them (4.4%) were treated with multiagent chemotherapy EMA-CO. In malign GTD group 14 patients (70%) were in Stage I A, 4 patients (20%) were in Stage IB and 2 patients (10%) were in Stage IIIA according FIGO staging system.12 patients received Mtx., 6 patients received Mtx.+ Act-D and 2 patients received EMA-CO. (etoposide, methotrexate, actinomycin D and cyclophosphamide, vincristine). In 2 Stage III A cases and in one uterine perforation case, total abdominal hysterectomy was performed.

Conclusion: It was observed that when the β hCG levels were high before the treatment and in case of a longer period of remission, the malignancy and persistant disease risk was increased. In GTD, with early diagnosis and treatment, 100% cure can be succeeded and close follow up of these patients is the most important point of the treatment. The importance and the risks of the disease must be explained to the patients and these patients must be followed after the remission.

Key Words: Gestational trophoblastic disease

T Klin J Gynecol Obst 2002, 12:87-94

Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH), günümüzde, erken tanısı konabilen ve etkin tedavi yöntemleri ile tedavi edilebilen bir hastalıktır. Geniş yayılım varlığında dahi tedavi edilebilen nadir insan tümörlerindedir (1,2). Hertig, GTH'ları, "Tanrı'nın yarattığı ve insanoğlunun kür sağladığı ilk kanser" olarak tarif etmiştir (3). Ancak, hastalıkta remisyon sağlandıktan sonra, reproduktif çağda olan bu hastalarda ileride gebelik elde edilip edilemeyeceği ve elde edilecek gebeliğin nasıl sonuçlanacağı, anksiyete ve fertilitate arzusunun azalmasına yol açabilmektedir.

Günümüzde, gestasyonel trofoblastik hastalıkların (GTH) tanı ve tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Ancak halen takibinde, özellikle hasta uyumunda zorluklar yaşanmaktadır. Bu nedenle, GTH hekimler tarafından çok iyi bir şekilde tanınması ve hastalara titizlikle tedavi süresi boyunca takip altında olmalarının mutlak olduğunun belirtilmesi gereken bir hastalıktır. Bu nedenlerle, GTH'ı iyi tanımak ve tanımlamak, hastalara, bu hastalığın tedavi edilebilir olduğunu, ancak takipsizliğin hastalığın seyrinde önemli bir risk faktörü olduğunu anlatmak biz hekimlerin görevidir.

Referans hastanesi olarak hizmet veren hastanemizde, GTH sıklığını saptamak tedavi öncesi β hCG değerlerinin ve remisyon için geçen sürenin malignite açısından önemini belirlemek ve tedavideki yaklaşımlarımızı belirlemek amaçlarıyla bu çalışma gerçekleştirildi ve elde edilen veriler literatür ile karşılaştırıldı.

Materyel ve Metod

Bu çalışma Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniği'nde, 1996-1999 yılları arasında gerçekleştirildi. Gestasyonel trofoblastik hastalık tanısı alan 165 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Bu çalışmada onkoloji servisinin özel hasta takip dosyaları ve nisaiye dosyalarından yararlanıldı.

Mol hidatidiform tanısı, ultrasonografi ile veya vezikül düşürme yakınması ile başvuran olgularda, düşük materyalinin makroskopik ve histopatolojik değerlendirilmesi ile konuldu. Müdahale öncesi, tüm olgulara fizik muayene ve pelvik muayene yapıldı ve pelvik ultrasonografisi, hemogram, kan grubu, rutin biyokimya, dilusyonel β hCG, akciğer grafisi istendi. Hastaların tedavileri, hemogram sonucuna göre en az bir ünite kan hazırlandıktan sonra, genel anestezi altında hemoraji ve uterin perforasyon riski göz önünde bulundurularak, uzman bir hekim tarafından, infüzyon mayisine 20-40 IU oksitosin ilave edildikten sonra suction küretaj ile gerçekleştirildi. Alınan tüm materyal histopatolojik inceleme için patolojiye gönderildi.

Suction küretaj sonrasında, hastaların izlenmesinde temel olan haftalık dilusyonel serum β hCG ölçümleri, hastanemiz hormon laboratuvarında, immunometrik assay

ile chemiluminescent yöntemiyle yapıldı. (Hastanemizde kullanılan Diagnostic Products Corporation (DPC)'nin Immulite 2000 sisteminde analitik sensitivitesi 0.4 mIU/ml'dir.)

Müdahaleden sonra hastalarımız özellikle kanama yönünden yakın takibe alındı. Bir hafta sonra hastaların jinekolojik muayeneleri yapıldıktan sonra hastalar seri serum β hCG monitorizasyonuna alınarak taburcu edilip, onkoloji polikliniğine ayaktan takibe çağrıldılar. Haftalık izlem periyodunda β hCG değerinin negatif olarak ölçülmesi, remisyon olarak kabul edildi. Daha sonraki ölçüm aralıkları 2-4 hafta arasında belirlendi. Bunu takiben hastalar 6 ay boyunca aylık β hCG takibinde kaldılar. β hCG değerleri 1 sene boyunca negatif seyreden hastalar kür olarak kabul edildiler. İzlemde üst üste yapılan 2 ölçümde, titrenin iki katından daha fazla artması veya arka arkaya yapılan 3 haftalık ölçümde yarıdan daha az düşme (plato) veya artma olması halinde hastalar persistan mol olarak kabul edildiler.

Malign metastatik GTH'lı hastalarda, metastaz araştırmasında, pelvik muayene, akciğer grafisi, İ.V.P., kolon grafisi, ultrason tetkikleri hastanemizde yapıldı. Tiroid sintigrafisi ve akciğer, beyin, batın tomografisi imkanları olmadığından, gerekli olan vakalarda, diğer hastahanelere konsülte edildi.

Kemoterapi gereken hastalarda ilk tek ajan olarak metotraksat (Mtx) tercih edildi. Mtx klasik olarak 25 mg/gün dozda, 5 günlük kürler halinde intravenöz olarak uygulandı. Mtx toksisitesi gelişen hastalara ve daha yüksek doz Mtx vermek istediğimiz hastalara Mtx+folinik asit tedavisi beraber uygulandı. Mtx 25 mg/gün dozda 5 günlük tedavi sonrası, bir haftalık bekleme periodunda 0.1 mg/kg/gün folinik asit uygulandı. Tedavi süresince haftalık β hCG ölçümlerine devam edildi. β hCG değerinin negatif (<10 mIU/ml) olmasından sonra bir kür daha kemoterapi uygulandı.

Tek başına Mtx'a yanıt alınamayan vakalarda Mtx ve Aktinomisin kombinasyonuna geçildi. (Aktinomisin -D 0.5 mg/gün dozda 5 günlük kürler şeklinde uygulandı.) Mtx veya Aktinomisin-D'ye yanıt vermeyen ve metastatik koryokarsinomlu hastalarımızda multiajan kemoterapi uygulandı. Multiajan kemoterapide Etoposid, Metotraksat, Aktinomisin-D, Siklofosamid, Vincristin (EMA-CO) protokolü uygulandı. β hCG değerinin normal değerlere ulaşmasından sonra üç kür daha kemoterapi uygulandı.

Kemoterapiye bağlı gelişebilecek yan etkilerin saptanması için her kür uygulamasından önce hastalardan kan alınarak tam kan sayımı yapıldı. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri tekrarlandı. Beyaz küre değeri < 3000/mm³, trombosit < 100.000/mm³ olduğunda, SGOT ve SGPT'nin 100 IU/L üzerinde olduğu durumlarda kemoterapiye ara verildi. Gereken hastalara kan transfüzyonu yapıldı.

Toplam 165 hastadan 7'sine (%4.2) 40 yaş üzerinde olması ve fertilitasını tamamlamış olmaları nedeniyle total abdominal histerektomi uygulandı. Bu hastalardan 4'ü MH grubuna 3'ü malign GTH grubuna aitti. Malign GTH bir hastaya dilatasyon ve vakum küretaj esnasında perforasyon olması nedeniyle histerektomi yapılmıştı. Bu hastalara, hem okült metastazları ortadan kaldırmak, hem de tümör yayılmasını engellemek amacıyla tek ajan kemoterapi uygulandı. Metotraksat kürünün 3. gününde histerektomi uygulandı ve operasyon sonrası iki gün daha metotraksat verildi.

Hastalara bir yıl süre ile oral kontraseptif verildi. Bir yıllık gözlem sonucunda, hastaların arzu etmeleri halinde, yeni bir gebeliğe izin verildi.

Çalışmanın sonuçlarının değerlendirilmesinde, ölçümle belirtilen değişkenler için gruplar arasında farklılığın önemli olup olmadığı Kruskal-Wallis varyans analizi ile incelendi. Farklılık önemli çıktığında, farklılığı yaratan grubu belirlemek için Mann Whitney U testi kullanıldı. $U = 0.05$ yanılma düzeyi karşılaştırma sayısına bölünerek ($U = 0.05/3 = 0.0167$) Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Nitelik değişkenler için gruplar arasında fark olup olmadığı kıkare (χ^2) testi ile incelendi. Yüzde değerlerinin karşılaştırılmasında, iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı.

Sonuçlar

Bu çalışmada, hastanemiz onkoloji kliniğinde 1996-1999 yılları arasında takip ve tedavi edilen 165 GTH tanısı almış hasta, retrospektif olarak değerlendirildi. 165 hastanın 100'ü mol hidatidiform, 45'i persistan mol ve 20'si malign gestasyonel trofoblastik hastalık tanısı almıştı.

1996-1999 yılları arasında hastanemizde tespit edilen doğum sayısı 92403'dür. Çalışmamızda GTH sıklığı (prevalansını) 1000 doğumda 1.78, koryokarsinom sıklığı ise 1000 doğumda 0.21 olarak tespit ettik.

100 mol hidatidiform vakasında, en genç hasta 15, en yaşlı hasta 50 yaşında olup medyan yaşın 21 olduğu görüldü. 45 persistan mol vakasında, en genç hasta 18, en yaşlı hasta 45 yaşında olup medyan yaş 26 ve 20 malign GTH olgusunda, en genç hasta 18, en yaşlı hasta 40 yaşında olup medyan yaş 23 olarak bulunmuştur. Her üç gruptaki hastaların yaş dağılımları arasında anlamlı bir fark mevcuttu ($p < 0.05$).

Mol hidatidiform grubunda 45 hasta (%45) primigravid iken, 5 hastanın (%5) 7 ve daha fazla gebelik öyküsü mevcuttu. Persistan mol grubunda, 20 hastanın (%44) gebelik sayısı 1-2 iken, 3 hastanın (%7) 7 veya daha fazla gebelik sayısı mevcuttu. Malign GTH grubundaki 10 hastanın (%50) gebelik sayısı 1-2 iken, 1 hastanın (%5) gebelik sayısı 6 idi.

Çalışma grubumuzdaki mol hidatidiform olgularında, 5 hastanın (%5) birkez geçirilmiş mol hidatidiform öyküsü

Tablo 1. GTH Olgularında Kliniğe Başvuru Semptom ve Belirtileri

Semptom ve Belirtiler	Hasta Sayısı	%
Vajinal kanama	118	71.5
Bulantı – kusma	33	20
Kasık ağrısı	8	4.8
Vezikül düşürme	6	3.6
Erken gebelik toksikozu	2	1.2
Semptomsuz, ultrason ile tanı konanlar	60	36.3

mevcuttu ve 1 hastanın da kız kardeşinde mol hidatidiform öyküsü mevcuttu. Persistan mol olgularında 2 hastada (%4.4) bir kez geçirilmiş mol hidatidiform anamnezi mevcut iken, malign GTH olgularında 3 hastada (%15) iki kez, 2 hastada (%10) bir kez olmak üzere toplam 5 hastada (%25) geçirilmiş mol hidatidiform öyküsü mevcuttu.

Çalışma grubumuzdaki hastaların kliniğe başvuru semptom ve belirtileri Tablo 1'de sunulmuştur. Hastalarımızın %71.5'inde vajinal kanama en başta gelen şikayeti oluşturmaktaydı.

GTH tanısının konmasında ultrasonografinin önemi bilinmektedir. Çalışmamızda rutin gebelik takibi için yapılan ultrasonografi sırasında 60 hastaya (%36.3) GTH tanısı konmuştur. Mol hidatidiform olgularında 49 hastanın (%49) klinik ve histopatolojik tanısı komplet mol, 51 hastanın (%51) parsiyel mol idi.

Bu hastaları, pelvik muayenede uterusun büyüklüğünün, son adet tarihine (SAT) göre hesaplanan gebelik haftasına uyumuna göre SAT'ne göre beklenen uterus cesameti ile uyumlu, büyük ve küçük uterus olmak üzere üç gruba ayırdık. Parsiyel mol hastalarının 30'unda (%59), uterus cesameti SAT'ne göre beklenenden büyük iken, komplet mol hastalarının 33'ünde (%67), uterus cesameti SAT'ne göre beklenenden büyük idi (Tablo 2). İki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi ile parsiyel ve komplet mol olguları karşılaştırıldığında, her iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($t = 0.83, p = 0.41$).

Persistan mol olgularında, parsiyel mol sonrası persiste olan grupta, uterus cesameti SAT'ne göre beklenen gebelik haftasından büyük olan hasta sayısı 8 (%62) olup, komplet mol sonrası persiste olan gruptaki hasta sayısı 26 (%81.25) idi (Tablo 2). Her iki grup, iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi ile karşılaştırıldığında, parsiyel veya komplet mol sonrası persistan mol olguları arasında cesamet açısından fark anlamlı değildi ($t = 1.34, p = 0.18$). Malign GTH olgularında yapılan pelvik muayene sonucu, uterin cesameti SAT'ne göre beklenen gebelik haftasından büyük olan hasta sayısı 13 (%65) idi (Tablo 2).

Tablo 2. GTH Olgularında Gruplara Göre Uterus Cesametinin SAT'ne Göre Uyumu İle İlgili Veriler

GRUP			SAT'ne Göre Beklenen Uterus Cesametinden;		
			Büyük	Uyumlu	Küçük
Mol Hidatidiform	Parsiyel Mol	n	30	15	6
		%	59	29	12
	Komplet Mol	n	33	16	-
		%	67	33	-
Persistan Mol	Parsiyel Mol Sonrası	n	8	3	2
		%	62	23	15
	Komplet Mol Sonrası	n	26	4	2
		%	81.25	12.5	6.25
Malign GTH	n	13	7	-	
	%	65	35	-	

Tablo 3. GTH Olgularında Gruplara Göre Tedavi Öncesi β hCG Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

GRUP	Tedavi Öncesi β hCG Değerleri (mIU/ml) için;			
	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama
Mol Hidatidiform	242	186.400	18.995	24825,25±2473,165
Persistan Mol	2050	320.000	36.860	47531,98±9125,048
Malign GTH	442	1.190.460	30.231	110368,4±63147,29

Tablo 4. GTH Olgularında Grupların Remisyon İçin Geçen Süre İle İlgili Tanımlayıcı İstatistikleri

GRUP	Remisyon İçin Geçen Süre (gün) için;			
	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama
Mol Hidatidiform	11	128	36,5	40,46±1,68
Persistan Mol	40	225	79	87,68±5,41
Malign GTH	30	242	104	113,84±11,58

Çalışmamızda, hastaların ilk başvurdukları anda, tedavi öncesi dilüsyonel β hCG değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri Tablo 3'de sunulmuştur. Mol hidatidiform olgularında ortalama β hCG değeri 18995 mIU/ml, persistan mol olgularında ortalama β hCG değeri 36.860 mIU/ml, malign GTH olgularında ise ortalama β hCG değeri 30231 mIU/ml olup, gruplara göre β hCG değerleri arasındaki fark, Kruskal-Wallis varyans analizine göre anlamlıdır ($p<0.05$). Başlangıç β hCG değeri yükseldikçe malignite riski artmaktadır.

Çalışmamızdaki her üç grup, suction küretaj, kemoterapi veya cerrahi veya bunların kombinasyonu ile tedavi edildikten sonra remisyon girme süresi, yani seri β hCG değerlerinin normal olması için geçen süre açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Mol hidatidiform olgularında, tedavinin başlamasından remisyon kadar geçen süre 40.46±1.68 gün, persistan mol olgularında 87.69±5.41 gün, malign GTH olgularında 113.84±11.58 gün olarak bulundu. Çalışma

gruplarımızın remisyon için geçen süre ile ilgili tanımlayıcı istatistikleri Tablo 4'de sunulmuştur. Ki-kare (X^2) testi kullanılarak bu gruplar karşılaştırıldığında, aradaki farkın anlamlı olduğu görülmektedir ($p<0.05$). Buna göre, β hCG düzeyinin negatif olması için gereken sürenin uzamasının malignite ile ilişkili olduğu sonucuna varılabilir.

Persistan mol olgularında ilk adım olarak tek ajan kemoterapi uygulandı. Bu grupta 40 hasta (%89) metotratsat ile tedaviye yanıt verdi. 3 hasta (%7.5) 1 kür, 10 hasta (%25) 2 kür, 8 hasta (%20) 3 kür, 9 hasta (%22.5) 4 kür, 6 hasta (%15) 5 kür, 3 hasta (%7.5) 6 kür ve 1 hasta (%2.5) 9 kür ile tedavi edildi. Ortalama 3.6 kür kemoterapi uygulaması yeterli oldu. Tek ajan metotratsat kemoterapisine yanıt vermeyen 5 hastanın (%11) özellikleri, genç hasta olmaları, primigravid olmaları ve komplet mol sonrası persistan hastalık gelişmesiydi. Tek ajan kemoterapiye yanıt vermeyen 5 hastadan 3'ünde (%6.6) metotratsat ve aktinomisin-D kullanıldı ve 2 hastaya (%4.4) multi ajan kemoterapi protokolünden EMA-CO uygulandı. İleri yaşta olan ve çocuk istemeyen hastalara primer tedavi olarak

cerrahi yaklaşım seçildi. 100 Mol hidatidiform olgusundan 4 hastaya(%4), 20 Malign GTH olgusundan 3 hastaya ileri yaşta olmaları ve grandmultipar olmaları nedeniyle total abdominal histerektomi uygulandı. Malign GTH olgularında, hastaların FIGO evrelemesine göre dağılımı şu şekildeydi : 14 hasta (%70) IA, 4 hasta (%20) IB, 2 hasta (%10) IIIA evresinde idi. Evre I'de olan, 40 yaş üzerinde olması ve fertilitasını tamamlaması nedeniyle iki hastaya, dilatasyon ve vakum küretaj esnasında perforasyon olması nedeniyle de bir hastaya, toplam 3 hastaya(%15), total abdominal histerektomi yapıldı ve bu hastalara adjuvan tek ajan metotratsat verildi. Evre I'de olan 12 hasta (%66.7) metotratsat ile tek ajan kemoterapisine yanıt verdi. 1 hastaya (%8.3) 2 kür, 1 hastaya (%8.3) 3 kür, 5 hastaya (%41.7) 5 kür, 3 hastaya (%25) 6 kür ve 2 hastaya (%16.7) 7 kür metotratsat kemoterapisi verildi. Tek ajan kemoterapiye yanıt veren olgulara ortalama 5 kür kemoterapi yeterli oldu. Tek ajan kemoterapiye yanıt alınamayan 6 hastada (%33.3) metotratsat ve aktinomisin-D kombine kullanıldı. Bu grupta da 1 hastaya (%16.6) 2 kür, 1 hastaya (%16.6) 3 kür, 3 hastaya (%50) 4 kür ve 1 hastaya (%16.6) 5 kür Mtx + Aktinomisin-D verildi. Evre IIIA'da olan 2 hastaya multi ajan kemoterapi rejimlerinden EMA-CO 5 kür olarak uygulandı.

Tartışma

GTH insidansı değişik bölgelerde çok büyük farklılıklar göstermektedir. ABD'de insidans, bir çalışmada 1000 gebelikte 0.75 olarak bildirilmekteyken, Meksika'da 1000 gebelikte 1.6, Japonya'da 1000 gebelikte 2, İngiltere'de 1000 doğumda 1.54 olarak bildirilmiştir (4,5,6,7). Ülkemizde ise 1996 yılında hastanemizde yapılan bir çalışmada, insidans 1000 gebelikte 1.84 olarak bildirilmiştir (8). Biz bu çalışmamızda, GTH sıklığını ise 1000 doğumda 1.78 olarak saptadık.

Koryokarsinom insidansı da bölgelere göre farklılık gösterir. Latin Amerika ve Avrupa'da yapılan iki çalışmada, koryokarsinom insidansının 1000 gebelikte 0.02 olduğu saptanmıştır. Aynı dönemlerde Singapur ve Filipinler'de yapılan iki çalışmada ise hastalık insidansı 1000 canlı doğumda, sırasıyla 0.23 ve 0.17 olarak bulunmuştur (9). Biz çalışmamızda koryokarsinom sıklığını, 1000 doğumda 0.21 olarak saptadık. Hastanemizin bir referans hastanesi olarak hizmet vermesi ve hastanemize yıllık muayene olan hasta sayısının Türkiye'deki diğer hastahanelerin çok üzerinde olması çalışmamızda tespit ettiğimiz GTH ve koryokarsinom sıklığının Türkiye popülasyonunu önemli bir ölçüde temsil ettiğini düşündürmektedir. Bu nedenlerle GTH ve özellikle de koryokarsinom vakalarının hastanemizde kümüle olduğunu düşünüyoruz. Koryokarsinom insidansının az gelişmiş ülkelerde daha fazla olması doğaldır. Çünkü koryokarsinom olgularının %45'i mol hidatidiform sonrası gelişmektedir (10). Az gelişmiş ülke-

lerde, eğitim yetersizliğinin de sonucu olarak, geçirilmiş mol hidatidiform sonrası takipsizlik sonucu, koryokarsinom insidansı artmaktadır.

Koryokarsinom için yapılan çalışmalarda da dört veya daha fazla doğum yapanlarda hastalık riskinin arttığını gösteren bulgular vardır (9). Hasta gruplarının gravida yönünden dağılımı birbirine benzemesine rağmen, mol hidatidiform grubunda, hastalığın primigravidlerde daha fazla görüldüğü, persistan mol ve malign GTH gruplarında ise, yaşın artmasıyla paralel olarak, hastalığın multigravidlerde daha sık görüldüğü sonucuna varılabilir. Bu da literatür bilgilerimiz ile uyumludur.

Serimizde, olguları yaş dağılımına göre incelediğimizde, mol hidatidiform olgularından oluşan grupta 70 hasta (%70) 16-25 yaş arasında iken, persistan mol grubunda 16 hasta (%36) ve malign GTH grubunda 8 hasta (%40) 21-25 yaş arasındaydı. Literatürde ise, erken ve geç fertil dönem gebeliklerinde mol hidatidiformun daha sık görüldüğü, ileri yaş ile koryokarsinom arasında belirgin bir ilişki olduğu bilinmektedir (4). Çalışma grubumuzdaki yaş dağılımı, literatür ile uyum göstermemektedir.

Gebelik sayısı ile mol hidatidiform ve koryokarsinom arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçlarında farklılık olmasına rağmen, anne yaşı dikkate alınmaksızın yalnızca gebelik sayısının etkisi araştırıldığında, bu parametrenin molar gebelik insidansını arttırmadığı saptanmıştır (11). Bizim çalışmamızda, mol hidatidiform, persistan mol ve malign GTH olgularında, gravida yönünden dağılımı birbirine benzemektedir. Ancak, özellikle mol hidatidiform grubunda, hastalık primigravidlerde daha fazla görülmektedir. Persistan mol ve malign GTH gruplarında, multigravidlerde, yaşın da artmasının etkisiyle daha fazla hastalık görülmektedir. Bu sonuç literatür bilgilerimizle uyumludur.

Klinik ve β hCG sonucuna göre persistan mol tanısı konan 13 hastanın (%8.96) histopatolojik tanısı parsiyel mol, 32 hastanın (%22) histopatolojik tanısı komplet mol idi. GTH oluşumunda, geçirilmiş mol hidatidiform öyküsü önemli bir risk faktörüdür. Mol hidatidiform geçirmiş kadınlarda, yeni bir molar gebelik gelişme riski, diğer kadınlara göre 20-40 kat artarken, mol hidatidiform sonrası koryokarsinom oluşma riski, normal gebelik geçiren kadınlardan 1000 kat yüksektir (5). Koryokarsinom olgularının %29-83'ünün anamnezinde mol hidatidiform olduğu saptanmıştır (12). Bizim çalışmamızda, mol hidatidiform olgularından 5 hastada (%5), persistan mol olgularından 2 hastada (%4.4) bir kez geçirilmiş mol anamnezi var iken, malign GTH olgularından 5 hastada (%25) geçirilmiş mol hidatidiform öyküsü mevcuttu. Literatürdeki bilgilere paralellik gösteren bu sonuç, GTH sonrası hastaların yakından takibinin ne kadar önemli olduğunu da göstermektedir.

Literatürde geniş serilerde yapılan çalışmalarda, komplet molde sonra persiste hastalık gelişme riski %10-30, parsiyel molde sonra persiste hastalık gelişme riski %4-12 olarak verilmektedir (13,14,15). Bizim çalışmamızda, mol hidatidiform sonrası takip esnasında persistan mol tanısı konan 13 hastanın (%8.96) histopatolojik tanısı parsiyel mol, 32 hastanın (%22) histopatolojik tanısı komplet mol idi. Bu sonuçlar, literatür verileri ile uyumludur.

Çalışmamızda, ultrasonografi ile 35 hastada (%24.1) teka lutein kisti saptadık. Literatürde mol hidatidiform vakalarının yaklaşık yarısında teka lutein over kistleri bildirilmiştir (16).

Olgulara klinik, pelvik muayene ile ultrasonografi beraber değerlendirildiğinde, GTH tanısında doğruluk oranı %98'lere ulaşmaktadır. Materyalin histopatolojik değerlendirilmesi tanının kesinleşmesinde bize yardımcı olmaktadır. Literatürde, uterus, olguların %50'sinden fazlasında son adet tarihi (SAT)'ne göre beklenen gebelik cesametinden daha büyüktür ve aşırı uterin büyüme komplet mollerin klasik belirtilerinden biridir (53). Parsiyel mol olgularının 30'unda (%59), komplet mol olgularının 33'ünde (%67), uterus cesameti SAT'ne göre beklenenden büyüktür. Persistan mol olgularında, parsiyel mol ve komplet mol sonrası gelişen olgular beraber değerlendirildiğinde 32 hastada (%75.5), malign GTH olgularında ise 13 hastada (%65) uterus cesameti SAT'ne göre beklenenden büyük olarak saptandı. Literatürde belirtildiği gibi, SAT'ne göre büyük uterus varlığında, neoplazik dönüşüm olasılığı artar (17). Bizim sonuçlarımızda, bu bulguyu desteklemektedir. Literatürde, bazı olgularda, mol gebeliklerin neoplazik dönüşüm olasılığını arttıran faktörler belirlenmiştir (17). SAT'ne göre büyük uterus varlığında, neoplazik dönüşüm olasılığı %45'dir (17). Bizim çalışmamızda hem persistan mol, hem de malign GTH olgularında %60'ların üzerinde uterus cesametinin SAT'ne göre beklenenden daha büyük olması, bu bulguyu desteklemektedir.

GTH'ların en sık rastlanılan belirtisi olan vajinal kanama, literatürde olguların %97'sinde izlenmiştir (16,18,19). Biz hastalarımızda bu oranı %71.5 olarak saptadık. Normal gebeliklerde çok sık görülmeyen bulantı, kusma şikayeti, mol gebeliklerin %20-30'unda görülür. Bizim çalışma grubumuzda da bulantı, kusma şikayetleri 33 hastada (%20) mevcuttu.

Hastalığın takibinde kullanılan β hCG ölçümlerinde, tedavi öncesi β hCG değeri yükseldikçe malignite riski artmaktadır (20,21). Tedavi sonrası remisyona girme süresi malign olgularda uzamaktadır (21). Bizim çalışmamızda da, tedavi öncesi dilusyonel β hCG değerleri mol hidatidiform, persistan mol ve malign GTH olgularında karşılaştırıldığında, aradaki fark anlamlı çıkmıştır ($p < 0.05$). Aynı şekilde, çalışmamızdaki gruplarında remisyona için

geçen süreler arasında da anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p < 0.05$). Başlangıç β hCG değeri yükseldikçe ve β hCG değerinin negatif olması için gereken süre uzadıkça, malignite riski artmaktadır.

Mol hidatidiform tedavisinde, dilatasyon ve vakum küretaj ile uterusun boşaltılması tercih edildi. Sadece 4 hastaya (%4) ileri yaşta olmaları ve grandmultipar olmaları nedeniyle total abdominal histerektomi uygulandı. Literatürde, mol hidatidiformda, yaş ilerledikçe malign dönüşüm olasılığının arttığı, histerektomi ile malign GTH olasılığının %20'lerden %3-10 civarına düşürülme olanağı olduğu bildirilmiştir (22,23).

Persistan mol olgularında da, literatürde önerildiği gibi, öncelikle tek ajan kemoterapi uygulandı. Metotraksat ile tedaviye yanıt %89 olarak belirlendi. Ortalama 3.6 kür kemoterapi uygulaması yeterli oldu. Literatürde, Evre I hastalarda, tek ajan kemoterapi uygulaması ile %60 ile %93 arasında, ortalama %88 remisyona elde edildiği bildirilmektedir (24-26). Bizim çalışma grubumuzdaki malign GTH olgularından Evre I'de olan hastaların %66.7'si tek ajan metotraksat kemoterapisine yanıt vermiş ancak tek ajan metotraksat kemoterapisine resistan olan %33.3 hastada metotraksat ve aktinomisin-D kullanılmıştır. Sonuç, literatür verilerine paralellik göstermektedir.

Bagshawe, EMA-CO rejimi ile metastazları ve yüksek risk skoru olan hastalarda %83 remisyona rapor etmiştir (27). 1998'de yapılan bir çalışmada da, daha düşük ilaç toksisitesi, daha çabuk remisyona ve daha düşük başarısızlık nedeniyle EMA-CO rejimi yüksek riskli hastalarda tercih edilmesi gerektiği, ayrıca EMA-CO rejimi ile %90.6 remisyona sağlanırken MAC rejimi ile %67.5 remisyona sağlandığı bildirilmiştir (28). Tek ajan metotraksat kemoterapisine yanıt vermeyen 5 hastanın (%11) özellikleri, genç hasta olmaları, primigravid olmaları ve komplet mol sonrası persistan hastalık gelişmesiydi. Literatürde, metotraksat tedavisine resistans %7-10 arasında bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki sonuç, literatürdeki sonuçlara paraleldir. Tek ajan kemoterapiye yanıt alınamayan %11 olgudan %6.6'sında metotraksat ve aktinomisin-D alternatif olarak kullanılmış, %4.4'ünde ise multiajan protokolünden EMA-CO uygulanmıştır.

Son yıllarda yüksek riskli GTH'larda daha etkili ve toksisitenin daha düşük olduğu bildirilen EMA-CO protokolü tercih edilmektedir ve %76-94 arasında değişen remisyona oranları bildirilmektedir (29,30). Çalışmamızda, Evre IIIA'da olan 2 olguda total abdominal histerektomi ve multiajan kemoterapi rejimlerinden EMA-CO 5 kür uygulandı.

GTH'ta, remisyona sağlandıktan sonra, reproduktif çağda olan bu hastalarda, ileride gebelik elde edilip edilemeyeceği ve elde edilecek gebeliğin nasıl sonuçlanacağı, anksiyete ve fertilitate arzusunun azalmasına yol açabilmek-

tedir. Sitotoksik ilaçların, gebelik sırasında verilmesi durumunda teratojenik ve mutajenik etkileri olduğu bilinmektedir (31). Ancak bunların daha sonraki gebelikler üzerindeki etkileri hakkında elimizde yeterli bilgi mevcut değildir. Konu ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları, gestasyonel trofoblastik hastalık tedavisinin fertilité üzerinde olumsuz etkisi olmadığı yolundadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda infertilité oranları %2.5-%16 arasında değişmektedir (32-34). Hastanemizde, 1997 yılında, GTH'larda tedavi sonrası gebelik sonuçlarının değerlendirildiği 122 hastayı kapsayan bir çalışmada, infertilité oranı %4.1 olarak tespit edildi (36). Literatürde, kemoterapi almayan mol hidatidiform olgularında, term gebelik oranları %68.7-%85.4 arasında, prematür doğum oranı %0.9-2.7 arasında, ölü doğum oranı %0-1.4 arasında, abortus oranı ise %6.2-%14.1 arasında değişmektedir (36-38). Hastanemizde yapılan çalışmada ise, term gebelik oranı %78.8, prematür doğum oranı %2.3, ölü doğum oranı %0 olarak bulundu (39). Bu sonuçlar literatür ile uyum göstermektedir. Ancak spontan abortus oranı %7.1, elektif abortus oranı %7.1 olmak üzere toplam abortus oranı %14.2 olup literatür sonuçlarına göre çok az oranda yüksek bulundu (39). Bu durum, literatürde sadece spontan abortus oranının verilmesine bağlı olabilir (36-38). Kemoterapi almayan grupta, rekürren mol oranları, literatürde %1.2 ile %25 arasında değişmekteyken (35-38), hastanemizde yapılan çalışmada bu oran %4.7 olarak bulundu.

Literatürde kemoterapi alan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda term doğum oranı %69-%82.2, prematür doğum oranı %0-%14.2, ölü doğum oranı %0-%3.1, abortus oranı %7.3-%23.1, rekürren mol oranı ise %0-%17.3 arasında değişmektedir (40,41,32,42). Hastanemizde yapılan çalışmada, term doğum oranı %76.1, prematür doğum oranı %3.3, ölü doğum oranı %1.1, spontan abortus oranı %6.9 ve elektif abortus oranı %10.4 olmak üzere toplam abortus oranı %17.3 olarak bulundu (35). Bu sonuçlar literatür verileri ile uyum içindedir.

Hastanemizde yapılan bu çalışmanın sonuçlarının ve literatür bilgilerinin ışığında, gestasyonel trofoblastik hastalık tedavisinde kullanılan sitotoksik ilaçların term doğum, prematür doğum, ölü doğum, rekürren mol, elektif abortus ve spontan abortus açısından hastalar üzerinde olumsuz etkilerinin olmadığı hastaların fertilitelerinin korunduğu söylenebilir.

Sonuç olarak, erken teşhis ve tedavi ile başarı oranının %100'e ulaştığı bir hastalık olan GTH'ta, hastanın yakından takibi, tedavinin en önemli bölümlerindedir. Remisyonu takiben de hastalar kaderine terkedilmemeli ve hastalığın önemi ve tehlikeleri hastaya etraflıca anlatılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Berkowitz RS, Goldenstein DP. The management of molar pregnancy and gestational trophoblastic tumors. In: Knapp RC, Berkowitz RS, eds. Gynecologic Oncology. 2nd ed. New York: Mc Graw-Hill, 1993: 328-38.
- Bagshawe KD. Risks and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. Cancer 1976; 38 : 1373-85.
- Hammond CB. Gestational trophoblastic neoplasms : History of the current understanding. Obstet Gynecol Clin North Am 1988; 15(3) : 435.
- Palmer JR. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. J Reprod Med 1994; 39 : 155-62.
- Lorigan PC, Sharma S, Bright N, Coleman RE, Hancock BW. Characteristics of women with recurrent molar pregnancies. Gynecol Oncol 2000 Sep; 78:288-92.
- Atrash HK, Hogue CJR, Grimes DA. Epidemiology of hydatidiform mole during early gestation. Am J Obstet Gynecol 1986; 154 : 906.
- Grimes DA. Epidemiology of gestational trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol 1984; 150 : 309-18.
- Mungan T, Kuşcu E, Dabakoğlu T, Şenöz S, Uğur M, Çobanoğlu Ö : Hydatidiform mole : clinical analysis of 310 patients. Int J Gynaecol Obstet 1996; 52 (3) : 233-6.
- Teah ES, Dawood MY, Ratnom SS. Epidemiology of hydatidiform mole in Singapore. Am J Obstet Gynecol 1971; 110 : 415.
- Zanetha G, Maggi R, Colombo M, et al. Chanlocarcinoma coexistent with intrauterine pregnancy : Two additional cases and review of the literature. Int J Gynecol Cancer 1997; 7 : 66.
- Berkowitz RS, Cramer DW, Berstein MR, et al. Risk factors for complete molar pregnancy from a case-control study. Am J Obstet Gynecol 1985; 152 : 1016.
- Brocken MB, Briston LA, Hayashi K. Epidemiology of hydatidiform mole and choriocarcinoma. Epidemiol Rev 1984; 6 : 52.
- Goto S, Yamada A, Ishizuka T, et al. Development of postmolar trophoblastic disease after partial pregnancy. Gynecol Oncol 1993; 48 : 165.
- Bagshawe KD, Lawler SD, Paradinas FJ et al. Gestational trophoblastic tumours following initial diagnosis of partial hydatidiform mole, lancet 1990; 5(335), 1074-76.
- Zalel Y, Dgani R. Gestational trophoblastic disease following the evacuation of partial hydatidiform mole : a review of 66 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997; 71(1) : 67-71.
- Berek JS, Hacker NF. Pratik Jinekolojik Onkoloji, Güner H. Çev.Ed. 1997: 457-80.
- Mornow CP, Nakamura R, Schlaerth J, et al. The influence of oral contraceptive on the postmolar human chronic gonadotropin regression curve. Am J Obstet Gynecol 1985; 151 : 906.
- Berkowitz RS, Goldstein DR. Pathogenesis of gestational trophoblastic neoplasms Pathobiol Annu 1981; 11 : 391-441.
- Du Beshter B, Berkowitz RS, Goldstein DP, et al. Metastatic gestational trophoblastic disease. Experience at the New England Trophoblastic Disease Center. 1965 to 1985 Obstet Gynecol 1987; 69-390.
- Kamariah K, Satsugasingom N, Nasri NM. Hydatidiform mole and postevacuation regression patterns of serum βhCG. Obstet Gynecol 1993; 48-52.
- Chen RJ, Huang SC, Chow SN, Hsich CY, Hsu HC. Persistent trophoblastic tumour within partial hydatidiform mole as the anteceolent pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101(4) : 330-4.
- Jones WB, Lewis JL. Integration of surgery and other techniques in the management of trophoblastic disease. Obstet and Gynecol Clin North Am 1988; 15 : 565.
- Bahar AM, El-Ashnehi MS, Senthilselvan A. Hydatidiform mole in the elderly : Hysterectomy or evacuation : Int J obstet Gynecol, 1989; 29 : 233.
- Ayhan A, Yapar EG, Deren Ö, et al. Remission rates and significance of prognostic factors in gestational trophoblastic tumors. J Repred Med 1992; 37(5) : 461.
- Lurain JR, Casanova LA, Miller DS, et al. Prognostic factors in gestational trophoblastic tumors : A proposed new scoring system based on multivariate analysis. Am J Obstet Gynecol 1991; 164 : 611-6.

26. Feldman S, Goldstein DP, Berkowitz RS. Low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors. *Semin Oncol* 1995; 22(2) : 166.
27. Bagshawe KD. Treatment of high-risk choriocarcinoma. *J Reprod Med* 1984; 29 : 813.
28. Kim SJ, Bae SN, Kim JH, et al. Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high-risk GTT-25 years experiences of KRI-TRD, *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60 Suppl 1 : 85 : 96.
29. Novak *Jinekoloji*, onikinci baskı. 1261-82.
30. Newlahds ES, Bagshawe KD, Begent RHJ, et al. Results with the EMACO regimen in high risk gestational trophoblastic tumors 1979 to 1989. *Br J Obstet Gynecol* 1981;98:550-7.
31. Barber RK. Fetal and neonatal effects of cytotoxic agents. *Obstet Gynecol* 1981;51:415.
32. Kjer JJ, Iverson T. Malignant trophoblastic tumors in Norway. Fertility rate after chemotherapy. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97 : 623.
33. Tuncer Z, Bernstein MR, Goldstein D, Lu K, Berkowitz RS. Outcome of pregnancies occurring within one year of hydatidiform mole, *Obstet Gynecol* 1999; 94 : 588.
34. Goldstein DP, Ross S. Reproductive performance after molar pregnancy and gestational trophoblastic tumors. *Clinical Obstet Gynecol* 1984; 27 : 221-7.
35. Oğuz S, Öztekin Ö, Ergün Y ve ark. Gestasyonel trofoblastik hastalıklarda tedavi sonrası gebelik sonuçlarının değerlendirilmesi. *Jinekolojik Onkoloji* 1999; 2 : 71-5.
36. Ngan XY, Wang LC, Ma HK. Reproductive performance of patients with gestational trophoblastic disease in Hong Kong. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67 : 11.
37. Laborde O, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy experience in patients with gestational trophoblastic disease. *New England Trophoblastic Disease Center, 1965-1992, J Reprod Med* 1994; 39(3) : 228.
38. Mola JRL, Glodfarb JM. Reproductive performance of patients after gestational trophoblastic disease. *Semin Oncol* 1995; 22(2) : 193.
39. Palmer JR. Oral contraceptive use gestational choriocarcinoma *Cancer Detection Prevention* 1991;15:45.
40. Yapar EG, Ayhan A, Ergeneli MH. Pregnancy outcome after hydatidiform mole, initial and recurrent. *J Reprod Med* 1994; 39(4) : 297.
41. JR, Sciarra JJ. Study and treatment of gestational trophoblastic diseases at the John I Brewer Trophoblastic Disease Center, 1962-1990, *Eur J Gynecol Oncol* 1991; 6 : 425.
42. Berkowitz RS, Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP. Management of gestational trophoblastic disease: subsequent pregnancy experience. *Semin Oncology* 2000 Dec;27(6):678-85.

Geliş Tarihi: 13.12.2000

Yazışma Adresi: Dr.Serdar OĞUZ

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, ANKARA