



God's First Cancer and Man's First Cure

# Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar

Doç. Dr. Kemal ÖZERKAN

# Giriş

- Sıklığı 1/1500-2000 gebelik
- Sonraki gebelikte tekrarlama < %5
- Reprodüktif çağın sınırlarında riski artar
- GTH → GTN
- Komplet HM sonra %15 invazyon, %4 metastaz
- Yaygın metastaz varlığında dahi tedavi edilebilen nadir insan malignitesi,
- Plasentadan kaynaklanan tümörler,

# GTH Histolojik Sınıflandırma

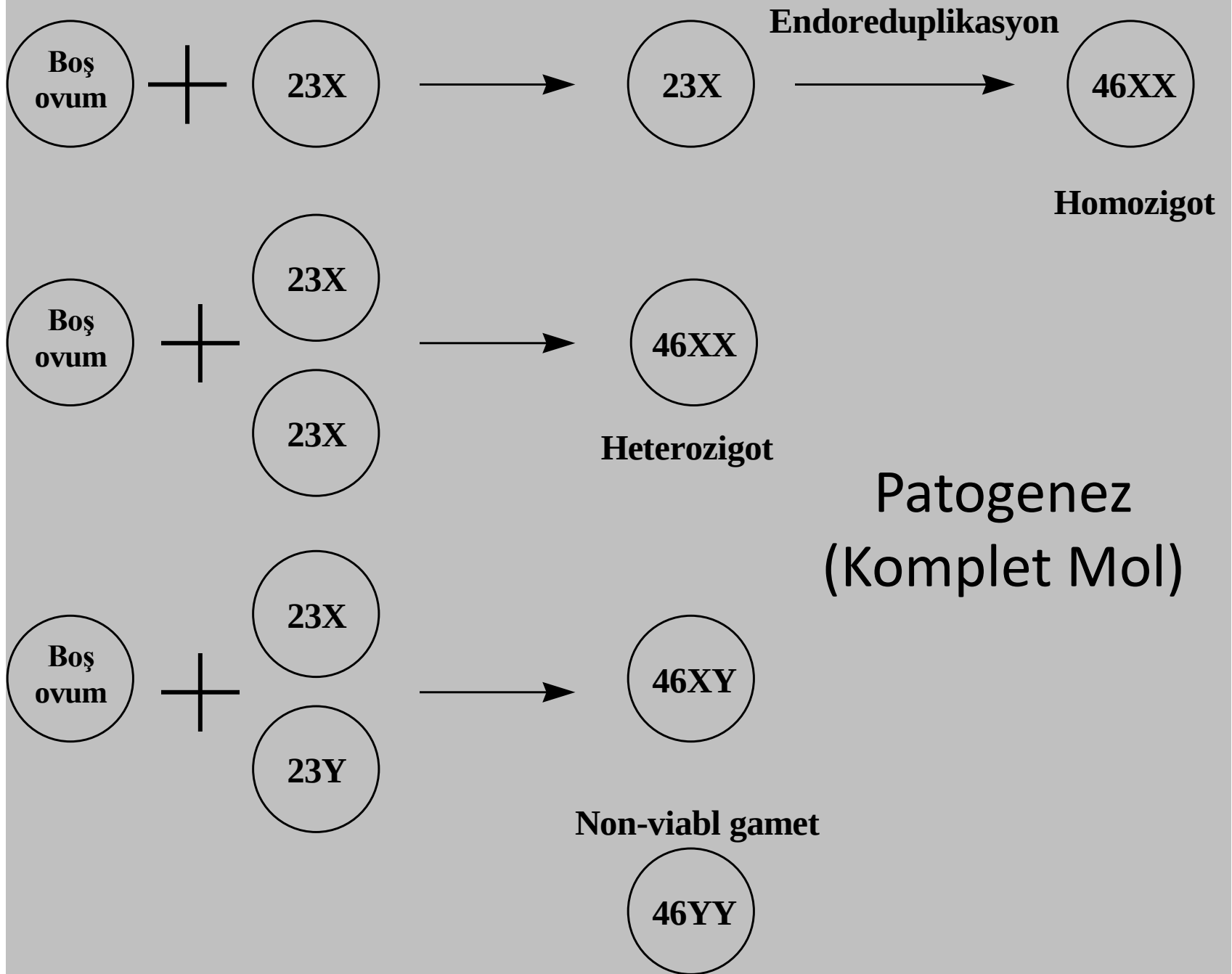
- Hidatidiform Mol
  - Komplet
  - Parsiyel
- İnvazif Mol
- Koryokarsinom
- Plasental Yerleşim Bölgesinden Gelişen Trofoblastik Tümör

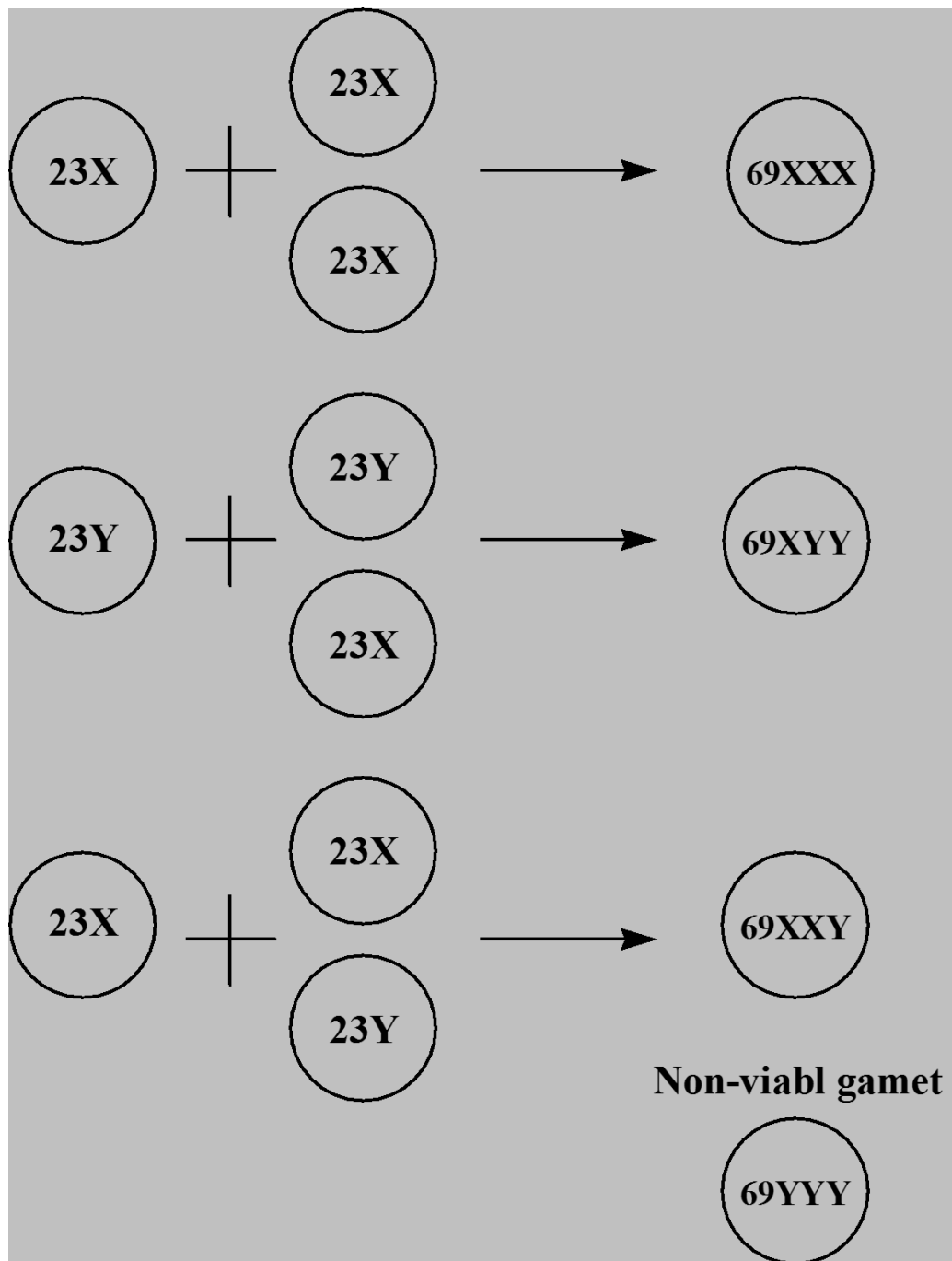
# Tanım

- GTH (Mol Hidatidiform, K&P)
- GTN gelişimi
  - Komplet HM (%16) – Parsiyel HM (%0.5)
  - Term gebelik
  - Abortus
  - Ektopik

# Etyoloji

- Anne yaşı, (<20 – >35)
- Önceki gebelikler, (risk x10, %1, nHM ↑ ChorioCa ↑)
- Diyet ve beslenme, prot,karot,folik,çinko,bakır↓,B12↑
- Coğrafi, (Asya x7-10)
- Genetik,
  - KHM, diploid, androjenik, 46XX, 48XY, paternal
  - PHM, triploid, biparental, 69XXY, 69XXX, 69XYY
  - Ailesel KHM, 19qda lokalize NALP7 geni
- Çevresel faktörler (düşük sosyoekonomik)





Patogenez  
(Parsiyel Mol)



| Morfolojik Bulgular               | Komplet | Parsiyel |
|-----------------------------------|---------|----------|
| Fetal yada embryonik doku         | Yok     | Var      |
| Villuslarda hidatiformik şişme    | Yaygın  | Fokal    |
| Trofoblast hiperplazisi           | Yaygın  | Fokal    |
| Koryonik villuslarda invajinasyon | Yok     | Var      |
| Trofoblastik stromal inklüzyonlar | Yok     | Var      |
| Karyotip                          | Diploid | Triploid |

# hCG

- Tüm GTN'ler hCG üretir
- Önemi
  - Tarama
  - Monitörizasyon
  - İzlem

# HM – Tanı

## **Komplet HM**

- Vajinal Kanama
- Aşırı Uterin Büyüme
- Hiperemezis Gravidarum
- Hipertiroidi
- Preeklampsi
- Aşırı Yüksek hCG
- USG: Kar fırtınası

## **Parsiyel HM**

- Abortus
- Aşırı Uterin Büyüme (nadir)
- Preeklampsi (nadir)
- hCG >100.000 (nadir)
- Embryo (+)
- USG: Fetüs + Plasentada fokal kistik boşluklar

# Malign Transformasyon Risk Faktör

- Epidemiyolojik
  - Erken ve geç yaş
  - Tekrar etme
- Klinik
  - Yüksek hCG titreleri
  - Hipertiroidi
  - Preeklampsia
  - Teka Lutein Kist varlığı

# Kar Fırtınası



# Teka-Lutein Kistleri



# HM'e Yaklaşım

- Hemen BOŞALTMA... → Mortalite
  - Anemi, Kan Kaybı, Hipertansiyon, RDS
- Ön Değerlendirme,
- Hazırlık,
- Sonra BOŞALT...

# HM'de Boşaltım

- Düşük olmamış
  - Vakum Küretaj
- Düşük Sonrası
  - Vakum Küretaj
  - Keskin Küretaj
- Laparotomi
  - Komplikasyon
  - Malign potansiyelin düşürülmesi - TAH



# HM sonrası izlem – 1

- Süre
  - Üç kere (-) hCG değeri elde edinceye kadar haftalık
  - Ayda bir 6 ay
  - 1 yıl izlenmelidir.
- Semptomlar
  - Kanama → D&C → yetersiz, invazyon, ChorioCa
  - Metastaz semptomları
  - Akut Karın

# HM sonrası izlem – 2

- Muayene
  - Metastaz bulguları
  - Uterin büyüklük
  - Teka Lutein kist varlığı ve büyüklüğü
  - Alt genital bölgede metastaz varlığı
- Etkin kontrasepsiyon → 1 yıl
  - Neden? Gebelik tabloyu karıştırır
  - RIA → HAYIR
  - OK...

# hCG'e Göre Tedavi Endikasyonları

- hCG'nin plato çizmesi,
- Belirli bir süre sonra tekrar yükselmesi,
- Belirli bir süre hala pozitifliğin devamı,
- Regresyon eğrileri.

## Kesin Tedavi Endikasyonları

- Yükselen hCG değerleri,
- Histolojik Koryokarsinom tanısı,
- Metastazların saptanması.

# FIGO tanı-tedavi kriterleri

- Arka arkaya üç hafta süresince yapılan dört ölçümde (1,7,14,21. günler) hCG'nin plato çizmesi,
- Arka arkaya iki hafta süresince yapılan üç ölçümde (1,7,14. günler) hCG'nin yükselmesi,
- hCG'nin 6 ay ya da daha uzun süre yüksek kalması,
- Koryokarsinomanın histolojik olarak tanı alması,
- Metastatik hastalığın saptanması.

# GTN

- Yıllar sonra gelişebilir
- Farklı organ metastazları görülebilir
  - Hemoptizi, Sarılık, MSS, GÜS, GIS bulguları
- Organ & Doku Bx ile bile tanısı konamayabilir
- Endometriumda hastalık olması şart değil
- Tanıda en önemli → ŞÜPHE...

# Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi

- Geliştiđi gebelik řekli
  - HM → %50
  - Abortus → %12,5
  - Ektopik → %12,5
  - Doğum → %25
- Histolojik karşılığı
  - İnvazif Mol
  - Metastatik Mol
  - Koryokarsinom
  - Plasental-site trofoblastik tümör

# GTN'de Yapılması Gerekenler

- Hikaye ve fizik muayene
- Tedavi öncesi hCG titresı
- Hematolojik çalışma
- Serum biyokimyası
- Akciğer filmi

# Metastaz Yerleri

- En sık lokal yayılım
  - Uterus
- En sık uzak yayılım
  - Akciğer
- En ciddi
  - Karaciğer, Beyin
- Diğer
  - GIS, GÜS, Deri

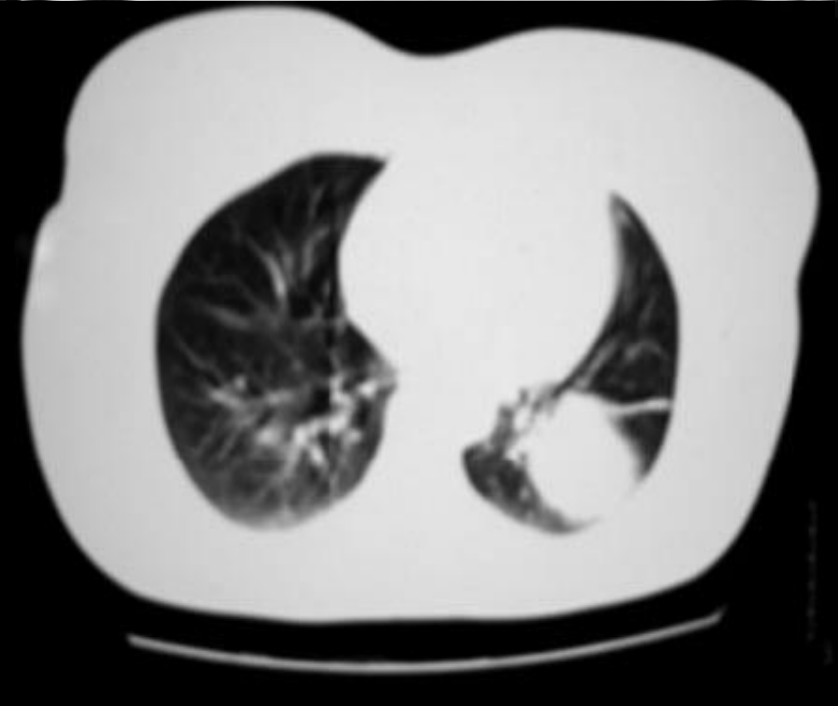
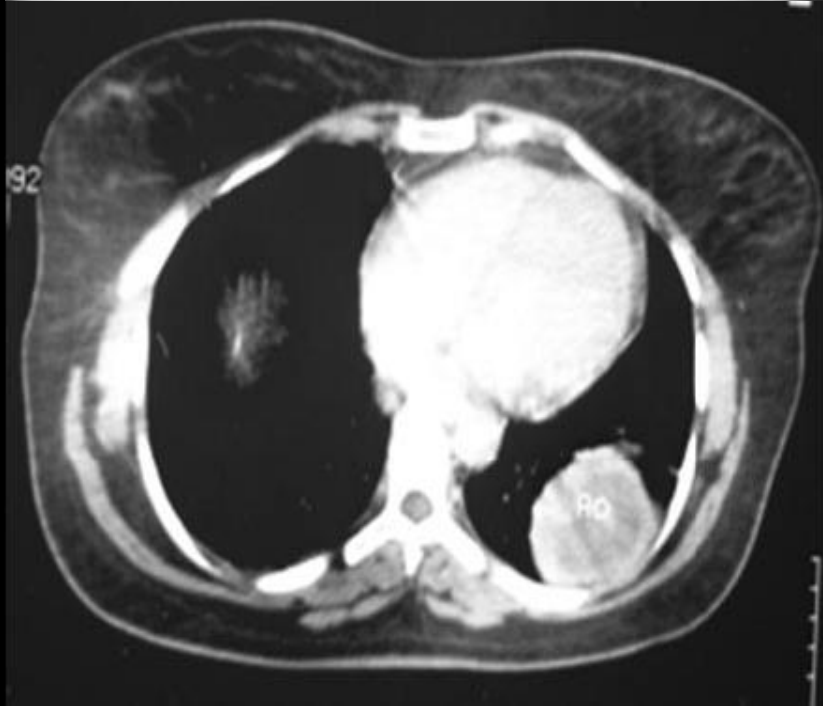
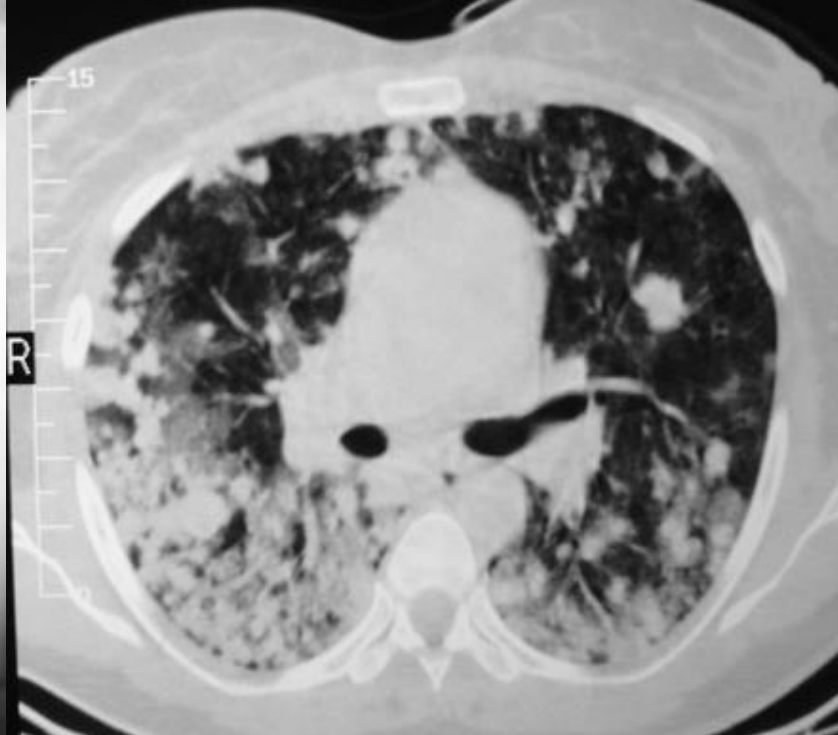
## En sık Metastaz yerleri

|           |     |
|-----------|-----|
| Akciğer   | %80 |
| Vajina    | %30 |
| Beyin     | %10 |
| Karaciğer | %10 |



# Metastaz Yerleri Belirlenmesi

- Beyin Metastazının Saptanması
  - CT veya MR
- Karaciğer Metastazının Saptanması
  - USG, CT, Sintigrafi
- Uterin ve Pelvik Metastazın Saptanması
  - USG, CT



# NIH Sınıflaması

1. Benign GTN: Komplet HM ve Parsiyel HM

2. Malign GTN

A. Nonmetastatik GTN

B. Metastatik GTN

1. İyi prognoz, düşük risk (herhangi bir risk faktörü yok)

2. Kötü prognoz, yüksek risk ( risk faktörü var)

a. Süre > 4 ay

b. Tedavi öncesi hCG serum düzeyi >40.000 mIU/ml

c. Beyin veya karaciğer metastazı

d. Term gebeliğin ardından GTN

e. Başarısız tedavi sonrası GTN

# FIGO Evre Sistemi

- Evre 1 : Sadece uterusu sınırlı
- Evre 2 : Adnekslere veya vajene yayılmış ancak genital organlarla sınırlı
- Evre 3 : Akciğer tutulumu
- Evre 4 : Diğer metastaz bölgeleri

# DSÖ Risk Skorlama Sistemi

Table 4

Modified WHO prognostic scoring system as adapted by FIGO

| Scores                                | 0     | 1             | 2           | 4               |
|---------------------------------------|-------|---------------|-------------|-----------------|
| Age                                   | <40   | >40           | –           | –               |
| Antecedent pregnancy                  | Mole  | Abortion      | Term        |                 |
| Interval months from index pregnancy  | <4    | 4–7           | 7–13        | >13             |
| Pretreatment serum hCG (IU/L)         | <1000 | <10,000       | <100,000    | >100,000        |
| Largest tumor size (including uterus) | –     | 3–<5 cm       | >5 cm       |                 |
| Site of metastases                    | Lung  | Spleen/kidney | GI          | Liver/brain     |
| Number of metastases                  | –     | 1–4           | 5–8         | >8              |
| Previous failed chemotherapy          |       |               | Single drug | 2 or more drugs |

# GTN'lerde Tedavi Seçim Kriterleri

- KLİNİK
- FIGO
- DSÖ
- **FIGO+DSÖ**
- Temel yaklaşım Kemoterapi Seçimi
- FIGO ve DSÖ'e göre
  - FIGO Evre 1-3 ve DSÖ skor  $<7$  puan  $\rightarrow$  Tek ajan
  - FIGO Evre 4 ve DSÖ skor  $\geq 7$  puan  $\rightarrow$  Çoklu ajan

# Tek Ajan Kemoterapi

- Methotrexate

20-25 mg im, 1-5.gün, 7-10 gün tekrar

- Actinomycin-D

10-12 gr/kg iv, 1-5.gün, 7-10 gün tekrar

- Methotrexate

30-50 mg/m<sup>2</sup> im, haftada bir

- Methotrexate+Folinic acid

1 mg/kg iv, 1.3.5.7.gün + 0,1 mg/kg 2.4.6.8.gün, 7-10 gün tekrar

# Çoklu Ajan

- MAC
- EMA
- EMA-CO
- CHAMOMA
- MEA
- EP-MEA



# EMA-CO

## EMA (Kür 1)

1. Gün; Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> 200 ml salin içinde 30 dakikada  
Metotraksat 100 mg/m<sup>2</sup> intravenöz  
Aktinomisin-D 0.5 mg intravenöz puşe
2. Gün; Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> 200 ml salin içinde 30 dakikada  
Aktinomisin-D 0.5 mg intravenöz puşe  
Folinik asit 15 mg oral veya intramüsküler  
metotraksat başlamasından 24 saat sonra başlanarak  
her 12 saate bir olmak üzere 4 kez  
2. küre başlamadan önce ilaçsız 5 gün ara.

## CO (Kür 2)

8. Gün; Siklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup> 20 dakika süre içinde infüzyon.  
Vinkristin (Oncovin) 1mg/m<sup>2</sup> intravenöz puşe (maks. 2 mg)  
Bunu takip eden 6 gün ilaçsız dönem.

# GTN Tedavi Sonrası İzlem

- Erken evrelerde HM gibi
- Rekürrens %3, ilk 1 yıl içinde
- Bir yıllık remisyon sonrası rekürrens < %1
- Bir yıl etkin kontrasepsiyon
- İleri evrelerde süre 2 yıla uzatılabilir
- Sonraki gebeliklerde yüksek HM olasılığı nedeniyle erken dönemde USG

# GTN'de Histerektomi

- Primer tedavi
- Aşırı kanama
- KT dozunun azaltılması
- KT'e dirençli lokalize hastalık



# GTN'de Prognoz

- Genel yaşam % 98
- Düşük riskli grupta % 100
- Yüksek riskli grupta % 86
- İlaça dirençli olgularda yeni tedaviler
  - Moleküler hedefli tedaviler
  - Antianjiyogenez ilaçları
- KT sonrası sekonder malignansi riski %50 artar
  - (myeloid lösemi, meme Ca, kolon Ca)

# GTN sonrası Doğurganlık

- HM sonrası
  - Fertilite etkilenmez
  - %1-2 HM oluşur; Erken USG ve hCG takibi
- Non metastatik ve iyi prognozlu metastatik GTN
  - Remisyon için histerektomi gerekebilir
  - Fertilite koruyucu tek ajan KT sonrası fertilite aynı
- Kötü prognozlu GTN
  - Çoğu histerektomi gerektirir
  - Fertilite korunarak çoklu ajan KT sonrası fertilite %50-65
  - KT sonrası anomali riski farklı değil
  - Obstetrik komplikasyonlar yüksek değil

# GTN ve Gebelik

- 1/25-100 bin gebelik (>125 olgu)
- Canlı doğumlar bildirilmiştir.
- Major sorun paraneoplastik sendromlar
- (HELLP, PIH vb)
- Fetusa transplasental metastaz: 15-20 olgu

