

# GESTASYONEL TROFOBlastİK NEOPLAZİLER; DERLEME

Dr. Anıl TURHAN ÇAKIR  
Doktor Öğretim Üyesi  
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Kadın-Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı  
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi  
Bilim Dalı



4.1.2021

## Giriş

Gestasyonel trofoblastik neoplaziler (GTN), trofoblastik hastalıkların malign formudur. Bu grupta invaziv mol, koryokarsinom, plasental site trofoblastik tümör (PSTT) ve epiteloïd trofoblastik tümör (ETT) yer alır.

Koryokarsinom insidansı Kuzey Amerika ve Avrupa'da 40.000 gebelikte 1 iken Güneydoğu Asya'da 40.000 gebelikte 9,2 ve Japonya'da 3,3'dür (1). Ülkemizde ise 28 merkezin katıldığı 10 yılı kapsayan retrospektif çalışmada GTN insidansı 1000 doğum için 0,38 olarak bulunmuştur (2).

GTN'lerin %50'si molar gebelik sonrası gelişirken, %25'i term veya preterm gebelik sonrası, %25'i de düşük veya ektopik gebelik sonrası gelişir (3-4). Spontan düşük sonrası GTN insidansı 1500 gebelikte 1 iken, term gebelik sonrası GTN insidansı 150.000 gebelikte birdir. Komplet mol hidatiform sonrası hastaların %15-20'sinde, parsiyel mol hidatiform sonrası ise %0,5-5'inde GTN gelişir (3-5). GTN nin tanısının hızlıca konulması önemlidir. Tanı ve tedavideki gecikme tedaviye cevabı azaltabilir, morbidite ve mortaliteyi arttırabilir.

## Sınıflama

### İnvaziv Mol

Histolojik olarak trofoblastik proliferasyon gösteren villusların myometriuma invazyonu tanıyı koydurur. Derin myometrial invazyon uterin serozaya ulaşabilir ve tedavi edilmez ise uterin ruptür ve

ciddi intraperitoneal kanamalara sebep olabilir. İnvaziv mol hematojen yol ile yayılır. En sık metastaz yeri akciğer ve vajinadır (6).

Tanı sıklıkla klinik olarak konur. İnvazyonun tanısını, küretaj materyalinde myometrium genellikle olmadığı için koymak zordur. Bu yüzden genellikle histerektomi yapılırsa histolojik tanısı konulabilir.

### **Koryokarsinom**

Oldukça malign trofoblastik kökenli bir tümördür. GTN'nin en agresif formudur. Hematojen yol ile yayılıp oldukça kanamalı metastatik lezyonlara yol açabilir. Uterus dışında tüplerde, overde, akciğer, karaciğer, dalak, böbrek, bağırsak veya beyinde bulunabilir (7).

Makroskopik olarak hemorajik ve nekrotik bir kitle formasyonu oluştururken mikroskopik olarak villus formasyonu olmaksızın belirgin atipi gösteren sito ve sinsityotrofoblastik hücrelerin myometriuma invazyonu ile karakterizedir. Koryon villusu içermez (8). İmmünohistokimyasal olarak tüm trofoblast hücreler hCG, inhibin ve sitokeratin ile güçlü boyanır. Hücrelerin yaklaşık yarısında da Ki-67 yaygın olarak eksprese edilir (9).

### **Plasental Site Trofoblastik Tümör**

PSTT mononükleer intermediyer trofoblast hücrelerden köken alan nadir bir GTN formudur. Sıklıkla erken evrede tanı alırlar, yavaş büyüyüp geç metastaz yaparlar. Genellikle fundus veya servikse lokalize olurlar (8). İmmünohistokimyasal boyamada hCG ile fokal boyanırken sitokeratin ve human plasental laktojen ile diffüz olarak boyanır. Ki-67 hücrelerin %10-30'unda eksprese edilir (1,7). Vasküler invazyon, nekroz ve hemoraji nadirdir ve lenfatik metastaz yapma eğilimindedir.

### **Epiteloid Trofoblastik Tümör**

Nadir görülen bir tümördür. Klinik, patolojik ve prognostik olarak PSTT'ye benzer bir formdur. Morfolojik olarak skuamöz hücreli karsinoma benzer. Histolojik olarak koryonik tip intermediyer trofoblastlardan köken alırlar. Kalsifikasyon ve nekrozun sıklıkla eşlik ettiği, çevre dokuları derinlemesine invaze eden nodüller şeklinde görülürler (8).

### **Klinik Özellikler**

GTN kliniği önceki gebelik öyküsüne, hastalığın yayılımına ve histolojik tipine bağlıdır. Mol hidatiform sonrası ortaya çıkan GTN'de mol tahliyesi sonrası düzensiz kanama izlenebilir. İnvaziv mol veya karyokarsinomda yüksek hCG seviyelerine bağlı (>100.000 mIU/ml) hipertiroidizm, hiperemesis,

ovarian teka lütein kistleri ve bunların sebep olduğu taşikardi, bulantı-kusma ve pelvik bası gibi semptomlar görülebilir. GTN'li hastalar metastaz yerlerine göre ortaya çıkan semptomlar ile de başvurabilirler. Vajina metastazında, forniks ve subüretral bölgede oldukça vasküler kitle ve pürülan vajinal akıntı görülebilir. Akciğer metastazı olan hastalarda göğüs ağrısı, dispne, öksürük, hemoptizi, karaciğer metastazı olan hastalarda glisson kapsülünün gerilimine bağlı epigastrik ağrı/sırt ağrısı ve sarılık, beyin metastazı olan hastalarda baş ağrısı, nöbet, bulantı-kusma, nöropati ve hemiparazi görülebilir. (10-14). Metastatik lezyonların kanaması veya uterin perforasyona bağlı ciddi kanamalar oluşabilir hatta şok tablosu ortaya çıkabilir.

## Tanı ve Değerlendirme

GTN tanısı genellikle molar gebeliğin küretajından sonra hCG sürveyansı ile konulur. Histolojik korelasyon bazen mümkün olmamaktadır. Non-molar gebelik sonrası oluşan GTN'de, takiplerde genellikle hCG takibi yapılmadığı için, tanı genellikle geç konulmakta ve hasta metastaz bulguları ile tanı almaktadır.

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) postmolar GTN tanı kriterleri (15):

- En az 3 haftalık dönemde 4 ölçümde (0, 7, 14 ve 21. günler) hCG'nin plato çizmesi
- En az 2 haftalık dönemde 3 ölçümde (0, 7 ve 14. günler) %10 veya daha fazla hCG yükselişi
- Mol boşaltılması sonrası 6 ay persiste eden hCG yüksekliği
- Koryokarsinom histolojik tanısının bulunması

GTN tanısı konulan hastaların hikâyesi alınmalı ve tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Kanda bazal hCG, üre-kreatinin, hemogram, tiroid fonksiyon testleri, koagülasyon testleri ve HBsAg bakılmalıdır. Tercihen vajinal yol olmak üzere pelvik ultrasonografi (USG) yapılmalıdır (16). Pelvik USG, GTN tanısında kullanılabilecek kolay ulaşılabilir, ucuz ve non-invaziv bir görüntüleme tekniğidir. GTN'nin tipik sonografik ve Doppler özellikleri yoktur. USG'de çeşitli sonografik görüntüler ortaya çıkabilir. Hiperekojenik, hipoekojenik veya heterojen miyometriyal kitle bulunabilir ve genellikle endometriyum ile net bir arayüz yoktur. Doppler USG'de yoğun vaskülarite izlenebilir (17).

GTN'de en sık metastaz alanları akciğer(%80), vajina(%30), santral sinir sistemi(%10) ve karaciğer(%10)'dir. Akciğer ve vajinal metastaz yok ise diğer alanlarda metastaz nadirdir (18). Metastazları oldukça vasküler olduğu ve biyopsi almak hayatı tehdit eden kanamalara yol açabileceği için metastazlardan biyopsi önerilmez.

Vajinal metastazlar ön vajina mukozasında mavi yumuşak nodüller şeklinde görülür ve genellikle pelvik muayene ile tanınır (10).

Akciğer metastazı tanısını koymak için göğüs X-ray incelemesi yeterlidir. X-ray filmi negatif olan hastaların %40'ında akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) ile mikrometastazlar saptanabilir. Ancak bu mikrometastazlar sonuçları etkilemediği ve risk faktörü olarak değerlendirilmediği için, BT gerekmez. Karaciğer metastazı tanısı USG veya BT ile, beyin metastazı tanısı BT veya manyetik rezonans görüntüleme ile konulabilir (19).

İnvaziv mol ve koryokarsinomda yüksek hCG düzeyleri izlenirken PSST ve ETT'de düşük hCG düzeyleri mevcuttur. Kütleli tümörlerde dahi hCG seviyesi genellikle 1000 mIU/ mL'den azdır. Olguların %30-50'si metastatik hastalığa bağlı gelişen semptomlar ile tanı alır. Tanıda USG yardımcıdır. Endometrium ve myometriumu içeren solid veya kistik ekogenik kitle görülebilir. Tümörün vaskülaritesini belirlemek için doppler sonografi eklenebilir (20).

## Evreleme, Sınıflama ve Prognostik Risk Skorlama Sistemleri

GTN ilk olarak 1982'de anatomik olarak FIGO tarafından evrelendirilmiştir. 1992'de bazı risk faktörleri eklenerek revize edilmiştir. Bagshawe tarafından ise 1976'da çeşitli prognostik faktörleri içeren skorlama sistemi önerilmiştir. 2000 yılında FIGO GTN evreleme sistemini revize etmiştir. Günümüzde ise GTN için FIGO/WHO sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır (Tablo 1 ve 2). Bu yeni evreleme sistemi anatomik ve anatomik olmayan prognostik faktörleri birleştirmektedir (21).

**Tablo 1.** GTN için FIGO evreleme şeması (15)

<b>Evre 1</b>	Uterusta sınırlı hastalık
<b>Evre 2</b>	Uterus dışına yayılmış ama genital organlara sınırlı(adneksler, vajen, broad lig.)
<b>Evre 3</b>	Akciğer metastazı
<b>Evre 4</b>	Diğer uzak metastazlar

**Tablo 2.** Modifiye WHO GTN risk skorlama sistemi (15)

Risk Faktörü	Skor			
	0	1	2	4
Yaş	<40	≥40	-	-
Önceki gebelik öyküsü	Mol	Abortus	Term	-
İndeks gebelik ile aradaki süre (ay)	<4	4-<7	7-<13	≥13

Tedavi öncesi serum hCG (mIU/ml)	>10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>	≥10 <sup>5</sup>	-
En büyük tümör çapı	-	3-<5 cm	≥5 cm	-
Metastaz bölgeleri	Akciğer	Dalak, böbrek	Gastrointestinal	Beyin, KC
Metastaz sayısı	-	1-4	5-8	>8
Önceki başarısız kemoterapi	-	-	Tek ilaç	≥2 ilaç

Evre; FIGO anatomik evresini belirten Roma rakamı ve ardından modifiye WHO risk skorunu gösteren rakam kaydedilir (ör: II:5).

Farklı tümör karakteri ve davranışı nedeni ile PSTT ve ETT'de FIGO/WHO sistemi kullanılamaz.

Evre 1 olan hastalar düşük, evre 4 olanlar ise yüksek risk grubunda değerlendirilir. Skorum sistemi en çok evre 2 ve 3 olgularda önem kazanmaktadır. Risk skoru <7 olan hastalar düşük riskli, risk skoru ≥7 olan hastalar ise yüksek riskli olarak kabul edilir (15).

Düşük risk grubundaki hastaların %25-35'inde primer kemoterapiye direnç oluşmaktadır. Bu hastaların %70-80'i WHO skoru 5-6 olan hastalardır (22). Skoru 5-6 olan hastalarda metotreksat (MTX) direncini öngörebilmek için Doppler usg ile uterin arter pulsallite indeksi ölçümü önerilmektedir (23,24). WHO skoru 5-6 olan hastalarda tek ajan kemoterapiye direnç insidansı artmıştır. Bu nedenle çoklu ajan kemoterapi (KT) kullanım eşliğinin düşürülmesi önerilmektedir (19).

FIGO risk skoru ≥13 olan hastaların 5 yıllık ölüm oranları daha yüksek olup bu durum kötü prognoz için de bağımsız bir risk faktörüdür. Bu hasta grubu ultra-yüksek riskli alt grubu oluşturur ve tedaviye standart KT rejimleri ile başlamak yerine düşük dozlu ve daha az yoğun rejimler ile başlanması önerilmektedir. Konsolidasyon tedavisine de daha uzun süre devam edilir (25,26).

## **hCG**

Bazı durumlarda doğru olmayan hCG ölçümleri, değersiz tanı, gereksiz monitörizasyon ve tedaviye sebep olabilir. Serumda yükselmiş bir hCG değeri gebelik dışlandığında trofoblastik ve germ hücreli tümörler için oldukça spesifik bir belirteçdir. Ciddi yan etkileri olan ve KT alan hastalarda yanlış pozitif hCG açısından dikkatli olunmalıdır. Bu durum fantom hCG olarak da adlandırılır ve 800 mIU/ml değerlerine ulaşabilir. Yanlış pozitif sonuçların çoğu, hastaların serumundaki hayvan immüno globülinlerine karşı oluşan antikorlardan kaynaklanmaktadır. Heterofil antikorlar büyük moleküller olduğu için glomerüler membrandan geçemezler. İdrar analizi ile yanlış pozitif sonuçlar belirlenebilir. hCG değerleri idrarda saptanabilir düzeyin altında ise dilüsyon çalışmaları ve heterofil

antikor bloke edici antikorlar da kullanılabilir (27). Bir diğer düşük hCG pozitifliği sebebi de sessiz GTH dir. Trofoblastik hastalığın bir varyantıdır. Serum hCG düzeyleri 50-200 mIU/ml aralığında bulunabilir. Sessiz GTH'de sitotrofoblastların invazyonunu gösteren hiperglikolize hCG varyantı incelenir. Tespit edilmez ise takip yeterli iken tespit edilirse tedavi gerektirir (28).

## Tedavi

### Düşük Riskli Gestasyonel Trofoblastik Neoplazide Klinik Yönetimi

Düşük riskli GTN'de tedavi tek ajan MTX veya aktinomisin D ile yapılır. MTX etkili, iyi tolere edilen ve uygun maliyetli bir ajandır. MTX ile ilişkili yan etkilerden kaçınmak için folinik-asit ile birlikte uygulanabilir. Her iki ajan da hematolojik toksisite ile ilişkilidir ve böbrek tarafından atılır. MTX hepatotoksiktir. Anormal karaciğer fonksiyon testleri varlığında aktinomisin D tercih edilmelidir.

Önerilen tedavi protokolleri şu şekildedir (19):

- MTX-folinik asit (FA) 8 günlük rejim (1,3,5,7. günlerde 50 mg MTX intramusküler(im), 2,4,6,8. günlerde MTX'den 24 saat sonra oral 15 mg FA); 2 haftada bir tekrarlanır
- 2 haftada bir 5 gün süre ile MTX 0,4 mg/kg(max. 25 mg) intravasküler(iv) veya im
- 2 haftada bir aktinomisin D pulse 1,25 mg/m<sup>2</sup> iv
- 2 haftada bir 5 gün süre ile aktinomisin D 0,5 mg iv
- Diğer: haftalık MTX 30-50 mg/m<sup>2</sup> im, 2 haftada bir 300 mg/m<sup>2</sup> MTX infüzyon

Tek ajan KT ile iyi bir cevap alınabiliyor fakat hCG seviyesi normal değerlerin üzerinde plato çiziyor ya da toksisiteye bağlı uygun doz ve sıklıkta tedavi yapılamıyorsa KT alternatif tek ajan ile değiştirilmelidir. Tek ajan KT ile hCG seviyelerinde belirgin artış saptanıyorsa, metastaz gelişmişse veya ardışık tek ajan KT'ye rezistans gelişmiş ise çoklu ajan KT'ye geçilmelidir (7). hCG seviyesi normale geldikten sonra 2-3 siklus daha konsolidasyon KT'si verilmesi rekürrens şansını azaltır. Tam remisyon oranları %100'e yakındır (19).

### Yüksek ve Ultra Yüksek Riskli Gestasyonel Trofoblastik Neoplazide Klinik Yönetimi

#### Yüksek Riskli Gestasyonel Trofoblastik Neoplazide Kemoterapi

Yüksek riskli hastalar tek ajan KT'ye büyük ihtimalle direnç geliştireceği için çoklu ajan KT ile tedavi edilir. Çoklu ajan KT rejimi yıllar içerisinde değişim göstermiştir. 1970-1980'lerde MAC [MTX, aktinomisin D (Act-D) ve siklofosfamid veya klorambusil] ve CHAMOCA (siklofosfamid, hidroksiüre, Act-D, MTX/folinik asid, vinkristin ve doksorubisin) rejimleri kullanılmıştır. 1980'de GTN tedavisinde

etopozid çok etkili bir ajan olarak bulunmuş ve düşük yan etki ve yüksek tam cevap ve sağ kalım oranları nedeni ile yüksek riskli GTN tedavisinde EMA-CO (etopozid, MTX, Act-D, lökovorin, siklofosfamid, vinkristin) rejimi birinci seçenek olmuştur (tablo 3). EMA-CO rejimi ile primer remisyon oranları %54 ile %91 arasında değişmektedir. Her 2-3 haftada bir uygulanır. Tedavi hCG negatif gelene kadar devam etmeli; sonrasında da hastaya en az 3 kür daha nüks riskini azaltmak için konsolidasyon KT'si verilmelidir (21).

**Tablo 3.** EMA-CO rejimi (\* intravenöz) (19)

1. gün	100 mg/m <sup>2</sup> etopozid (30 dakikada iv*) 0.5 mg Act-D (iv bolus) 100 mg/m <sup>2</sup> MTX iv puşe, sonrasında 200 mg/m <sup>2</sup> iv infüzyon (12 saatte)
2. gün	100 mg/m <sup>2</sup> etopozid (30 dakikada iv) 0.5 mg Act-D (iv bolus) 15 mg FA (im veya oral), MTX başlangıcından 24 saat sonra başlayarak her 12 saatte bir 4 doz
8. gün	1 mg/m <sup>2</sup> vinkristin (iv bolus) (maksimum 2mg) 600 mg/m <sup>2</sup> siklofosfamid (iv)

EMA-CO rejimi alopesiye ve miyelosupresyona neden olur. Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) desteği, tedavinin devamlılığının sağlanması ve nötropenik ateşli atakların önlenmesinde etkilidir. G-CSF, 2.gün kemoterapisinden 24 saat sonra başlanmalı ve daha sonra CO'dan 24 saat önce kesilmelidir. Kreatinin >2,0 mg/dl ise, kreatinin klirensi tedaviden önce bakılmalı ve 50'nin üzerinde olmalıdır. KT rejimi, her bir döngünün 15.gününde tekrar eder, her iki-üç haftada bir uygulanır (29).

#### **Ultra Yüksek Riskli Gestasyonel Trofoblastik Neoplazide Kemoterapi**

Risk skoru  $\geq 13$  olan hastalar ultra-yüksek riskli olarak tanımlanır. Bu hasta grubunda tedaviye standart KT rejimleri ile başlamak ani tümör yıkımı ile ciddi kanama, kemik iliği baskılanması, metabolik asidoz, septisemi ve çoklu organ yetmezliğine ve hatta ölüme yol açabilir. Bunu önlemek için KT'ye tam doz başlamak yerine yumuşak bir başlangıç önerilir. Seçili yüksek riskli hastalarda

(hCG>100,000 mIU/L ve FIGO/WHO>12) EMA-CO'ya başlamadan önce 1-2 siklus EP (etopozid 100 mg/m<sup>2</sup> ve sisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>) ile indüksiyon KT'si vermek sağ kalımı artırıp erken ölümleri azaltabilir (21).

Ultra yüksek riskli hastalarda en çok tercih edilen rejim EMA-CO'daki 8.günde siklofosfamid ve vinkristin ile etopozid ve sisplatinin yer deđitirdiđi EMA-EP (etopozid, MTX, Act-D, lökovorin, etopozid ve sisplatin) rejimidir. Bu hasta grubunda konsolidasyon tedavisine de daha uzun süre, 4 siklus, devam edilir (21).

Beyin metastazlı hastalarda MTX dozunu 1 g/m<sup>2</sup>'ye arttırmak kan-beyin bariyerini geçmeye yardımcı olabilir ya da intratekal 12,5 mg MTX uygulanabilir (30).

### **Nüks veya Kemoterapiye Dirençli Yüksek Riskli Gestasyonel Trofoblastik Neoplazide Kemoterapi**

EMA-CO'nun birincil tedavideki başarısına rağmen yüksek riskli hastaların yaklaşık %30-40'ı birincil tedaviye yanıt vermeyecek ya da nüks edecektir. Akciğer ve vajina dışındaki alanlara multipl metastaz varlığı ve yetersiz birincil KT risk faktörleri olarak sayılabilir. EMA-CO tedavisi ile nüks eden veya direnç gelişen yüksek riskli hastalarda EMA-EP veya Paklitaksel ve sisplatin ile haftalık değişen Paklitaksel ve etopozid (TE-TP) rejimi kullanılabilir. BEP (Bleomisin, Etopozid, Sisplatin) FA (5-Fluorourasil, Act-D), FAEV (Floksuridin, Act-D, Etopozid, Vinkristin), MBE (MTX, Bleomisin, Etopozid) ve VIP/ICE (Ifosfamid, Sisplatin, Etopozid) kullanılan diğer kurtarma (salvage) rejimleridir (19,21,29).

Nüks olan hastalarda, fluorine-18 fluorodeoksiglukoz-PET (FDG-PET) taraması aktif hastalık alanını tespit ederek cerrahi rezeksiyonu ve kür elde etmeyi kolaylaştırabilir (31).

### **Yüksek ve Ultra Yüksek Riskli Gestasyonel Trofoblastik Neoplazide Diğer Tedavi Yöntemleri**

GTN'de primer tedavi yöntemi KT olsa da bazı durumlarda KT'ye ek olarak cerrahi, radyoterapi (RT) ve diğer tedavi yöntemleri uygulanabilir.

#### **Cerrahi**

Cerrahi, GTN tedavisinde önemli bir rol oynayabilir. Yüksek riskli hastaların yaklaşık yarısında tedavi seyri sırasında bazı cerrahi prosedürlere ihtiyaç olacaktır (32). Histerektomi; uterusu sınırlı hastalığı olup fertilitate arzusu olmayan durumlarda, KT'ye dirençli/nüks hastalıkta tümör yükünü azaltmak için ve yaşamı tehdit eden uterin ruptür/vajinal kanamada uygulanabilir bir cerrahi prosedürdür. Metastatik lezyonların tedavisinde de cerrahi uygulanabilir. Karaciğer, dalak, böbrek ve bağırsak gibi hayati organların ciddi kanamalarında veya ekstrauterin metastaz eksizyonu için cerrahi girişimler gerekebilir. Gastrointestinal obstrüksiyon, perforasyon durumlarında laparotomi uygulanabilir.



Kemorezistans pulmoner hastalığın rezeksiyonu küratif olabilir (33). Intrakranial basınca artışı veya kanama durumlarında kraniotomi ihtiyacı olabilir (19).

### **Radyoterapi**

RT GTN tedavisinde sınırlı bir role sahiptir. Beyin metastazı tedavisinde etkili olabilir. Bu etkisi de intratekal MTX ile karşılaştırıldığında tartışmalıdır.

### **Diğer Tedavi Yöntemleri**

Uterin kanamalarda cerrahiye alternatif olarak uterin arter embolizasyonu uygulanabilir. Seçili vakalarda karaciğer kanaması veya KT'ye dirençli tümör varlığında selektif hepatic arter embolizasyonu yapılabilir. Pembrolizumab gibi immünoterapiler bazı kadınlarda hayat kurtarıcı olabilir. Ayrıca otolog kemik iliği veya kök hücre nakli ile yüksek doz KT verilebilir (29).

### **PSST ve ETT Tedavisi:**

#### **PSTT tedavisi:**

PSTT nadir görülen bir tümör olması sebebi ile tedavi küçük olgu serilerine dayanmaktadır. Uterusa sınırlı tümöre (FIGO evre 1) önerilen tedavi şekli cerrahidir. Histerektomi uygulanır. FIGO evre 2'de cerrahi sonrası relaps ve mortalite oranları yüksek olduğu için çok ajanlı KT eklenmesi düşünülebilir. Fakat adjuvan tedavinin mortalite üzerine etkisi tartışmalıdır. Metastatik tümörlerde (FIGO evre 4) çoklu ajan KT önerilmektedir. Rejimlerin birbirine üstünlüğü kanıtlanamamıştır. Kullanılan bazı rejimler şunlardır: EMA/CO, EP/EMA ve MAE (MTX, Daktinomisin, Etopozid) (34).

PSTT, KT'ye kısmen dirençli olduğu için KT rejimlerine ek olarak tümörün eksizyonu düşünülebilir bir tedavi seçeneğidir. Histerektomi, akciğer metastazının rezeksiyonu, tıkaçıcı abdominal lezyonların çıkarılması gibi cerrahiler hastalığın kontrolünde iyi sonuçlar verebilir (34).

#### **ETT tedavisi:**

ETT oldukça nadir görülen bir tümördür. Davranış ve prognoz açısından PSTT ile yakın benzerlik gösterdikleri için onlar gibi tedavi edilirler (34).

#### **Takip:**

Düşük riskli GTN'de (MTX/Aktinomisin D sonrası) 12 ay boyunca, yüksek riskli GTN'de (EMA-CO veya eşdeğeri sonrası) 2 yıl boyunca aylık hCG takibi yapılmalıdır. PSTT/ETT'de en az hCG ve uygun bir görüntüleme yöntemi ile 5 yıllık takip yapılmalıdır (16).

Son KT dozunda sonra en az bir yıl boyunca doğum kontrol yöntemi tavsiye edilmelidir. Bu hem gebeliğin olası bir relapsı gizlemesini önlemek hem de anormal gebelik insidansını azaltmak için gereklidir. Herhangi bir metot kullanılabilir. KT sonrası rahim içi araç takmadan önce en az 6 haftalık bir bekleme süresi önerilir (16).

MTX ve folinik asitten sonra belirgin bir artmış sekonder malignansi risk yoktur. EMA-CO'dan sonra normal popülasyona göre 1,5 kat artmış risk söz konusudur. Miyeloid lösemi en sık görülen ikinci malignitedir. Ardından meme ve kolon kanseri ve melanom gelmektedir (16).

## Kaynaklar

1. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: Epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:531–539.
2. Ozalp SS, Telli E, Oge T, Tulunay G et al. Multicenter analysis of gestational trophoblastic neoplasia in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(8):3625-8.
3. Hertig AT, Mansell H. Tumors of the female sex organs. Part 1. Hydatidiform mole and choriocarcinoma. In: *Atlas of Tumor Pathology (1st series)*, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 1956. Fascicle 33.
4. Ngan S, Seckl MJ. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. *Curr Opin Oncol* 2007; 19:486.
5. Smith HO. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46:54.
6. Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational trophoblastic diseases. In: *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 3rd ed, Hoskins WJ, Perez CA, Young RD (Eds), Williams and Wilkins, Philadelphia 2000. p.112.
7. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet.* 2010;376:717–729.
8. Usubütün A. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıkların Patolojisi. Ayhan A, Özalp SS, Harma M, Harma Mİ, Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklara Genel Bakış. 1. Baskı. Ankara, Türkiye. Güneş Tıp Kitabevleri, 2020; 31-46.
9. Shih IM, Kurman RJ. Ki-67 labeling index in the different diagnosiis of exaggerated placental site, plasental site trophoblastic tumor and choriocarcinoma: a double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and Mel-CAM antibodies. *Hum Pathol* 1998; 29:27.

10. Kulusarı A, Karaman E. Gestasyonel Trofoblastik Neoplazide Klinik. Ayhan A, Özalp SS, Harma M, Harma Mİ, Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklara Genel Bakış. 1. Baskı. Ankara, Türkiye. Güneş Tıp Kitabevleri, 2020; 53-58.
11. Berry E, Hagopian GS, Lurain JR. Vaginal metastases in gestational trophoblastic neoplasia. J Reprod Med 2008;53: 487-92.
12. Lurain JR. Gestational trophoblastic tumors, Semin Surg Oncol 1990;6:347-53.
13. Jones WB, Wagner-Reiss KM, Lewis JL Jr. Intracerebral choriocarcinoma. Gynecol Oncol 1990; 38:234.
14. Bakri YN, Subhi J, Amer M, et al. Liver metastases of gestational trophoblastic tumor. Gynecol Oncol 1993; 48:110.
15. FIGO Oncology Committee, FIGO committee report, FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000, International Journal of Gynecology & Obstetrics, International Journal of Gynecology & Obstetrics 77 2002;285-287.
16. New Zealand Gynaecologic Cancer Group. 2014. Gestational Trophoblastic Disease: New Zealand Gynaecologic Cancer Group guidelines. Wellington: Ministry of Health.
17. Lin LH, Polizio R, Fushida K, Francisco RPV. Imaging in Gestational Trophoblastic Disease. Semin Ultrasound CT MR. 2019 Aug;40(4):332-349.
18. Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia Rev Bras Ginecol Obstet. 2015 Jan;37(1):42-51.
19. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, Lurain JR, Massuger L. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. Int J Gynaecol Obstet. 2018 Oct;143 Suppl 2:79-85.
20. Topfedaisi Özkan N, Güngör T. Plasental Site Trofoblastik Tümör. Ayhan A, Özalp SS, Harma M, Harma Mİ, Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklara Genel Bakış. 1. Baskı. Ankara, Türkiye. Güneş Tıp Kitabevleri, 2020; 109-117.
21. Turhan Çakır A, Harma M. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar. Üstün C, Kara OF, Güven D, Güvendağ Güven ES, Jinekolojide Temel Prensipler. 1. Baskı. Ankara, Türkiye. Akademisyen Kitabevi, 2020; 427-435.
22. Parker VL, Pacey AA, Palmer JE, Tidy JA, Winter MC, Hancock BW, Classification systems in Gestational trophoblastic neoplasia - Sentiment or evidenced based?, Cancer Treat Rev. 2017 May;56:47-57.
23. Agarwal R, Harding V, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, et al. Uterine artery pulsatility index: a predictor of methotrexate resistance in gestational trophoblastic neoplasia. Br J Cancer. 2012;106(6):1089-94.

24. Sita-Lumsden A, Medani H, Fisher R, Harvey R, Short D, Sebire N, et al. Uterine artery pulsatility index improves prediction of methotrexate resistance in women with gestational trophoblastic neoplasia with FIGO score 5-6. *BJOG*. 2013;120(8):1012-5.
25. Bolze PA, Riedl C, Massardier J, Lotz JP, You B, Schott AM, Hajri T, Golfier F., Mortality rate of gestational trophoblastic neoplasia with a FIGO score of  $\geq 13$ , *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Mar;214(3):390.
26. Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, Lurain JR., Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease, *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 Oct;131 Suppl 2:S123-6.
27. Sel G, Turhan Çakır A, Zengin Aksel T, Harma M. hCG Molekülü. Ayhan A, Özalp SS, Harma M, Harma Mİ, Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklara Genel Bakış. 1. Baskı. Ankara, Türkiye. Güneş Tıp Kitabevleri, 2020; 59-74.
28. Harma M. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar. Yenen MC, Alanbay İ, Jienkolojik Onkoloji El Kitabı. 1. Baskı. Ankara, Türkiye. Modern Tıp Kitabevi, 2015; 961-968.
29. Sel G, Turhan Çakır A, Harma M. Yüksek ve Ultra Yüksek Riskli Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Klinik Yönetimi. Ayhan A, Özalp SS, Harma M, Harma Mİ, Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklara Genel Bakış. 1. Baskı. Ankara, Türkiye. Güneş Tıp Kitabevleri, 2020; 95-107.
30. Newlands ES, Holden L, Seckl MJ, McNeish I, Strickland S, Rustin GJ. Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med*. 2002;47:465–471.
31. Dhillon T, Palmieri C, Sebire NJ et al. Value of whole body 18FDG-PET to identify the active site of gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2006; 51:879–887.
32. Lurain Jr.  
Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jan;204(1):11-8.
33. Soper JT. Role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003 Dec;17(6):943-57.

34. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Gestational Trophoblastic Disease Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2020 Jul 31. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002–. PMID: 26389414.