



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Trofoblastik Hastalıklar Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Yönetimi Kılavuzu”

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarım,

Başta Jinekolojik Onkoloji Uzmanları olmak üzere, tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları için “Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu” hazırlıkları Türk Jinekolojik Onkoloji Derneğinin 18 Kasım 2017 tarihinde İstanbul’da geniş bir katılımı ile gerçekleştirilen toplantısında başlatılmış ve bu süreç içerisinde geliştirilerek tamamlanmıştır. Bu kılavuz over kanseri, endometriyum kanseri, serviks kanseri, vulva kanseri ve gestasyonel trofoblastik neoplazilerin yönetimini bir bütün olarak ele almayı amaçlamıştır. Jinekolojik Kanserler Yönetim Kılavuzu oluşturulurken temelde güncel uluslararası European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzları esas alınmıştır. Bununla beraber bu süreçte pek çok farklı kaynak da incelenmiştir. Bu kılavuzun hazırlanmasında katkıları olan genç arkadaşlarıma ve Prof. Dr. Sinan Özalp’a teşekkürü borç bilirim.

Türk Jinekolojik Onkoloji Camiası’na faydalı olması dileğiyle.

Türk Jinekolojik Onkoloji Derneği

Dip Not: Bilindiği gibi kanser tedavisi ve yönetimi kişisel olarak değerlendirilmeli ve uygulanmalıdır. Bu kılavuz pratikte Jinekolojik Onkoloji ile ilgilenen arkadaşlarımız için kanıta dayalı veriler çerçevesinde, tavsiye niteliğinde hazırlanmıştır. Meslektaşlarımızın hasta bazında yaptığı klinik değerlendirme sonucu vermiş olduğu kararlar, işbu kılavuzda yer alan önerilere uyulmadığı gerekçesi ile herhangi bir yaptırıma tabi tutulamaz. Aynı şekilde derneğimiz ve Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu’ nun yazarları ve danışmanları işbu kılavuzda yer alan öneriler sonucunda meydana gelebilecek durumlardan hiçbir şekilde sorumlu tutulamaz.



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Trofoblastik Hastalıklar Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Yönetimi Kılavuzu”

TROFOBLASTİK HASTALIKLAR GESTASYONEL TROFOBLASTİK NEOPLAZİLERİN YÖNETİMİ KILAVUZU

Dr. S. Sinan Özalp; Dr. Müge Harma; Dr. Murat İbrahim Harma

Giriş

Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH)'lar plasentadan kaynaklanan ve birbiri ile ilişkili hastalıklar zincirini ifade etmektedir. Günümüzde hCG'nin beta subünitinin hassas olarak ölçülebilmesi, bunun tümör belirleyici olarak kullanılması ve bu hastalıklarda kemoterapinin etkin olması nedeniyle Gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN)'ler hastalığın yaygın olduğu durumlarda bile tedavi edilebilmektedir. GTH histopatolojik olarak en sık hidatidiform mol (HM), invaziv mol ve koryokarsinom olarak üç grupta incelenmekte daha nadir olarak da plasental yerleşim bölgesinden gelişen trofoblastik tümör (PYBGTT - PSTT)'ler ve epitelioid trofoblastik tümör (ETT)'ler bu grupta yer almaktadır. GTN'ler invaziv mol, koryokarsinom, PYBGTT ve ETT olarak sınıflanmaktadır. GTN genellikle HM sonrası gelişmesine rağmen terapötik veya spontan abortus, ektopik veya term gebeliği de izleyebilmektedir.

Tedavi endikasyonları

Molar gebelikten sonra evreleme ve yönetimi

2002'den bu yana FIGO, evreleme ve prognostik skorlaması uygulayarak GTN verilerini yayınlamaktadır ve hekimler bu verileri kullanmaktadır (Tablo 2) [19]. Prognostik skorlama, tek ajan kemoterapisine (MTX veya aktinomisin D (ActD)) direnç potansiyelini öngörmektedir. 0-6 ve ≥ 7 puanları sırasıyla düşük ve yüksek direnç riskini gösterir. Yüksek riskli hastaların tek ajan ile tedavi edilme şansı neredeyse yoktur ve çoklu ajan tedavisi gerektirir. Evreleme, tedavinin belirlenmesinde yardımcı olmaz ancak merkezler arasındaki sonuçları karşılaştıran klinisyenlere yardımcı olacak ek bilgi sağlar. Prognostik skorlamada değerlendirilen değişkenler arasında şunlar sayılabilir: (i) tümör hacmi (hCG düzeyi, metastaz büyüklüğü ve metastaz sayısı), (ii) tutulum yeri, (iii) önceden kemoterapi direnci ve (iv) önceki gebelikten bu yana geçen süre (Tablo 2) [19].

Tablo I: FIGO/DSÖ Evreleme/Skorlama Sistemi Evreleme Sistemi

Evre I : Hastalık uterus 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



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Trofoblastik Hastalıklar Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Yönetimi Kılavuzu”

Tablo 2. GTN için FIGO 2000 skorum sistemi
Skor

Prognostik faktör	0	1	2	4
Yaş (yıl)	<40	≥40	-	-
Önceki gebelik	Mol	Kürtaj	Term	-
Aralık (önceki gebelik ile kemoterapi arasında geçen süre-ay)	<4	4-6	7-12	> 12
hCG (IU/l)	<10 3	10 3 -10 4	10 4-10 5	> 10 5
Metastazların sayısı	0	1-4	5-8	> 8
Metastazların yeri	Akciğer	Dalak ve böbrek	GI sistem	Beyin ve karaciğer
En büyük tümör boyutu	-	3-5 cm	> 5 cm	
Önceki başarısız kemoterapi	-	-	Tek ilaç	> 2 ilaç



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Trofoblastik Hastalıklar Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Yönetimi Kılavuzu”

Bir hastanın toplam puanı, her bir prognostik faktör için bireysel puanlar toplanarak elde edilir. Düşük risk, 0-6; yüksek risk, ≥ 7 . PSTT skorlanmamalı; evrenmelidir. Evre I, hastalık uterus ile sınırlı; Evre II, pelvise kadar uzanan hastalık; evre III, hastalık akciğerlere ve / veya vajinaya yayılmış; evre IV, karaciğer, böbrek, dalak ve beyin gibi tüm diğer metastaz yerleri. [19]

CC ve PSTT / ETT için evreleme

Daha önce bir gebeliği takiben yükselmiş hCG ve GTN şüphesi bulunan kadınlar (CC veya PSTT/ETT), göğüs ve abdomen kontrastlı BT'si, beyin ve pelvisin MR görüntüsü, bir dopler ultrasonu ve beyin omurilik sıvısı ile serum hCG oranını değerlendirmek için lomber ponksiyondan fayda görebilir. Oran 1: 60'dan fazla ise gizli bir merkezi sinir sistemi hastalığını akla getirir [1]. Buna ek olarak, klinik tanı konusunda şüphe varsa, paternal genlerinin varlığı ile tümörün gestasyonel kaynaklı olduğunu doğrulamak için doku elde edilmeli ve genetik analiz yapılmalıdır. CC için, FIGO puanlama / evreleme sistemi yukarıda anlatılanla aynıdır. Bununla birlikte, PSTT/ETT daha az hCG üretimi, yavaş büyüme, geç metastaz ve daha az kemosenitivite ile farklı bir biyolojik davranış göstermektedir. Sonuç olarak, puanlama sistemi PSTT/ETT için geçerli değildir, ancak FIGO evreleme, tedavi yoğunluğuna uyum sağlamaya yardımcı olmak için kullanılır (aşağıya bakın). Bazı araştırmacılar son zamanlarda pozitron emisyon tomografisi (PET) / BT görüntülemeyi kullanmaya başlamıştır, ancak deneyim hala oldukça sınırlıdır. Bu yöntem, rezeksiyon alanını tanımlamak için nükseden hastalıklarda daha yararlıdır. diğer kanserlerde olduğu gibi hem yalancı pozitif, hem de yalancı negatif sonuçlara yol açabilmektedir [1].

Düşük riskli hastalığın yönetimi

GTN geliştiren HM hastalarının yaklaşık % 95'i düşük risklidir (0-6 puan). Belirgin olarak uterin kaviteye sınırlanmış evre I hastalığı olan kadınlarda, ikinci D & C'nin kemoterapi ihtiyacını azaltmadaki rolü tartışmalıdır. İngiltere'de elde edilen sonuçlar, yalnızca hCG <5000 IU / l olan ve myometriyumdan ziyade kavitede hastalık bulunanlarda bu prosedürün değerli olduğunu göstermektedir. Gerçekten de, ikinci bir D&C'nin düşük etkinliği, enfeksiyona neden olma, hemoraji ve uterus perforasyonu gibi riskleri, yaklaşık % 100 iyileşme oranı ve kemoterapinin göreceli güvenliği ile dengelenmelidir ([1]'de gözden geçirilmiştir). Bazen fertilitasını tamalayan evre 1 hastalar, histerektomi talebinde bulunmaktadır; fakat bu kemoterapiye olan ihtiyacı ortadan kaldırmaz.

Sonuç olarak, hemen hemen tüm düşük riskli GTN hastalarında, MTX veya ActD ile tek ajan kemoterapi tercih edilen tedavi yöntemidir. Randomize edilmemiş, çoğunlukla retrospektif olarak yapılan çalışmalarla % 50-90 oranında remisyon yaratma şansını ortaya koyan çeşitli rejimler geliştirilmiştir [20]. Bu değişkenlik doz, sıklık ve uygulama yolundaki ve hastaları tedavi yöntemlerini seçmek için kullanılan kriterlerdeki farklılıkları yansıtmaktadır [17]. Bazı araştırmacılar, her 2 haftada bir 5-8 gün içinde verilen daha yoğun terapilerin, her 2 haftada bir verilen tedavilere göre daha



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Trofoblastik Hastalıklar Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Yönetimi Kılavuzu”

üstün olduğunu savunmuştur [21]. Bazıları, ActD'nin MTX'den daha fazla remisyon sağladığını öne sürmektedir. Bu sorunlardan bazılarına değinen birkaç randomize çalışma [22] yeterince güçlendirilmemiş ve sıklıkla uluslararası düzeyde kullanılmayan rejimleri karşılaştırmıştır [20]. Sonuç olarak, yakın zamanda yeni daha büyük bir uluslararası randomize çalışma, Avrupa / dünyanın birçok yerinde daha yaygın olarak kullanılan MTX rejimlerini karşılaştırmaya başlamıştır (Tablo 3) ve bazı merkezler başka yerlerde [MTX 0.4 mg / kg (maksimum 25 mg) IV gün1-5 her 2 hafta] [23] ile ActD 1.25 mg/m² ile IV, 2 hafta rejimlerini kullanmaktadır. Önemli olarak, genellikle direnç nedeniyle birinci basamak tedavisinde başarısız olan hastalar, ikinci ve bazen üçüncü sıra kemoterapi ile kolaylıkla kurtarılabilir, böylece genel hayatta kalma (OS) yaklaşık % 100'dür [23-25]. Hayatta kalma oranı çok yüksek olduğu için, hastaların daha zararlı tedavilere maruz kalmasını en aza indirmek amacıyla önce en az toksik tedaviden başlamak mantıklı görünmektedir.

Tablo 3. Düşük riskli hastalar için metotreksat ve folinik asit kemoterapi rejimi

Metotreksat (MTX)	48 saat boyunca toplam dört doz için intramüsküler enjeksiyon 50 mg
Kalsiyum folinat (folinik asit)	Her MTX enjeksiyonundan 30 saat sonra oral 15 mg

Her 2 haftada bir tekrarlanır, yani 1., 15., 29. günler vs.

Charing Cross Hastanesinde (Tablo 3) geliştirilen folinik asit rescue (MTX / FA) ile MTX rejimi, etkili, iyi tolere edilmiş ve ActD'nin aksine saç dökülmesine neden olmadığından MTX / FA yaygın olarak kabul edilmiştir

[24]. Kanama komplikasyonlarını izlemek için hastanede kısa bir süre kaldıktan sonra, hastaların çoğu evde, pratisyen hekim ile veya yerel sağlık hizmeti düzenlemelerine bağlı olarak en yakın hastanede tedavi edilebilir. Kadınların yaklaşık % 2'si ağız ülseri, göz ağrısı ya da seyrek olarak serozitten kaynaklanan plöritik ya da peritoneal ağrılar çekmektedir

[24]. Kemoterapi sırasında, tedavide bir değişikliğe ihtiyaç duyulacak direnç başlangıcı ile ilgili erken dönemde karar verebilmek için hCG en az haftada bir



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Trofoblastik Hastalıklar Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Yönetimi Kılavuzu”

kez ölçülmelidir; böylece plato veya yükselişi olan en az iki örnek elde edilebilir. MTX / FA'ya direnç geliştiren hastalarda sırasıyla hCG'nin <300 veya >300 IU / l olup olmadığına bağlı olarak ActD'ye veya kombine ajan kemoterapisine geçiş, hemen hemen tüm kalan kadınları tedavi edecektir [25]. Kemoterapi hCG normal olana kadar ve sonra 6 hafta daha sürdürülmelidir (Şekil 5). Sonrakiler, rezidü tümör hücrelerini ortadan kaldırmaya ve nüks etme ihtimalini en aza indirmeye yardımcı olur

[26]. Gerçekten de randomize olmayan veriler, konsolidasyon tedavisinin sadece bir döngüye indirilmesinin nüks riskini ikiye katladığını göstermektedir

[26]. Bu veriler ışığında, Hollanda ikiden üçlü konsolidasyon döngüsüne geçiş yaptı. Skorlamada 5-6 puan alan hastaların sadece % 30'u düşük riskli tedaviyle iyileşebilmektedir[1]. Sonuç olarak, bu grupta MTX / FA direnci geliştiren kadınların % 70'inin başlangıçta daha yoğun tedavi alabilmesi için FIGO puanlama sistemini geliştirmek yararlı olacaktır. Bunun için doppler ultrasonografide görülen vaskülaritenin yardımcı olabilir[16]. Üstelik son veriler, >400 000 IU/l hCG'ye sahip bu kategorideki kadınların MTX / FA tarafından tedavi edilmesinin pek mümkün olmadığını ve bu nedenle çok ajanlı tedavinin baştan verilmesi gerektiğini göstermektedir [27]. İlk tedavinin erken döneminde ilaç direnci olan hastaları saptamaya yönelik diğer umut verici stratejiler için normogramlar ve hCG kinetik analizleri yapılmaktadır [28, 29].

Yüksek riskli GTN'nin yönetimi

≥7 skorlu hastaların (Tablo 2) ilaç direnci geliştirme riski yüksektir ve bu nedenle tek ajan kemoterapisi ile tedavi edilmemektedir.

Günümüzde dünyada yaygın olarak kullanılan EMA / CO rejimidir (Tablo 4).

Tablo 4. Yüksek riskli hastalar için EMA / CO kemoterapi rejimi

EMA

1.gün

Etoposid	100 mg / ml 2, 30 dakika içinde, iv infüzyon
Aktinomisin D	0.5 mg iv bolus



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Trofoblastik Hastalıklar Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Yönetimi Kılavuzu”

M etotreksat	300 mg / m ² , 12 saat boyunca IV infüzyon ile
--------------	---

2. gün

Etoposid	100 mg / ml ² , 30 dakika içinde, iv infüzyon
----------	--

Aktinomisin D	0.5 mg iv bolus
---------------	-----------------

Folinik asit kurtarma (metotreksat infüzyonuna

başladıktan 24 saat sonra başlanarak)	Dört doz için 12 saatte bir 15 mg iv veya oral yolla
--	---

CO

Gün 8

Vinkristin	1 mg / m ² IV bolus (en fazla 2 mg),
------------	--

Siklofosfamid	600 mg / m ² IV infüzyon 30 dakika boyunca
---------------	--



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Trofoblastik Hastalıklar Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Yönetimi Kılavuzu”

EMA, her hafta CO ile dönüşümlü olarak kullanılır. Miyelosupresyonun yol açtığı uzamış siklus aralıklarından kaçınmak için, ikinci gün etoposid ve aktinomisin D dozları atlanarak EMA'nın azaltılması gerekebilir. İv, intravenöz.

Bu rejimle tedavi edilen hastaların beş yıllık OS'inin % 75- % 90 aralığında olduğu rapor edilmiştir [31-33]. 1980 ile 1994 yılları arasında Charing Cross Hastanesi'ndeki 272 vakada OS % 86.2 [% 95 güven aralığı (CI) % 81.9 ila% 90.5] idi [32]. Karaciğer ve beyin metastazlarının uzun vadeli sağkalımı sırasıyla sadece % 27 ve % 70 iken; hem karaciğer hem de beyin metastazlarında bu oran sadece % 10'dur [1]. Olumsuz sonuçları olan hastaların çoğunun önceden HM'si yoktur, hCG takibi için kayıtlı değildir ve sonuçta yaygın hastalığa yakalanmışlardır. Bu, kanamadan veya hastalığın tespitinden sonra 4 hafta içinde metabolik komplikasyonlarından ve/veya yeterli kemoterapi verilmeden önce ölümle sonuçlanmıştır. Bu hastalar hariç tutulursa beyin metastazı olan hastaların sağkalımı diğer hastalarla benzerdir [34]. Karaciğer metastazı durumu da benzer olabilir; 1977 ve 2005 yılları arasında Charing Cross Hastanesi'nde tedavi edilen karaciğer metastazı olan 37 hastanın OS'si 5 yılda % 50'ye yükselmiştir, ancak erken ölümler hariç tutulduğunda hayatta kalma oranı % 70 civarındadır [35].

Çok ileri hastalığı olan hastalarda erken dönem ölümleri azaltmak için, 1-3 hafta boyunca haftada bir kez tekrarlanan 100 mg/m² düşük doz etoposid ve birinci ve ikinci gün 20 mg/m² sisplatin ile başlama kemoterapisinin bu problemi hemen hemen ortadan kaldırdığı bulundu. Gerçekten de, düşük doz etoposid ve sisplatin indüksiyonu, gestasyonel olmayan CC'yi dışlamak için genetik test ile kombine edildiğinde, yüksek riskli hastalarda uzun süreli OS verilerini % 94'ün üzerine çıkarmaya yardımcı olmuştur [36].

Düşük riskli hastalığa benzer şekilde, normal hCG değerleri varsa 6 hafta veya karaciğer ve beyin metastazları gibi kötü prognostik özellikler mevcutsa 8 hafta boyunca tedaviye devam edilir [1]. Ardından, hastalar gelecekteki karşılaştırmalar için tedavi sonrası durumu belgelemek üzere yeniden görüntülenir. Rezidüel kitlelerin çıkarılması gereksizdir, çünkü tekrarlama riski yaklaşık % 3'ten düşüktür [1].

İlaca dirençli hastalığın yönetimi

Yüksek riskli GTN hastalarının yaklaşık % 20'sinde birincil kemoterapi sırasında veya sonrasında ilaca direnç gelişebilir, ancak bu bireylerde tedavi etkinliği % 75-80'lere ulaşmaktadır (36). HCG monitörizasyonu, tedavi sırasında direncin erken tespitini mümkün kılar ve bu da, normogramlar ve kinetik modeller kullanılarak potansiyel olarak daha hızlı tespit edilebilir



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Trofoblastik Hastalıklar Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Yönetimi Kılavuzu”

[28 , 29 , 38]. Nükseden hastalarda, flor-18 florodeoksiglukoz-PET (FDG-PET) taraması, cerrahi rezeksiyon ve tedaviyi kolaylaştırmak için aktif hastalığın yerinin belirlenmesine yardımcı olabilir [39]. Charing Cross Hastanesi'nde etoposidin sisplatin (EP) ile kombine, etoposid ve ActD'nin ikinci gününü atlayan EMA ile haftalık olarak değişen bir rejim geliştirildi [41]. Bu rejimin hayatta kalma oranları $> \% 80$ olup, toksisitesi belirgindir [41]. Birçok ilaç dirençli GTN'nin paklitaksel bazlı tek ajan veya kombinasyon tedavisine [42-45], gemesitabin ve kapesitabine cevap verdiği ve/veya iyileştirdiği bildirilmiştir [46, 47]. Bunlardan haftada iki kez değişen iki kat paklitaksel/sisplatin ve paklitaksel/etoposidin (TP/TE; Tablo 5) EP/ EMA'ya göre daha iyi tolere edilebileceği ve relaps olmuş ve/veya refrakter GTN hastalarında etkili olduğu randomize edilmemiş verilerde görülmektedir

[45]. Bu sonuçlara bakılmaksızın, the International Society of the Study of Trophoblastic Diseases (ISSTD) son zamanlarda EMA/CO gibi sisplatin / paklitaksel-bazlı kombinasyon tedavilerinin ardından nükseden hastalar için optimal tedaviyi belirlemek için EP/EMA'ya karşı TE/TP'nin randomize bir çalışması planlanmıştır.

Tablo 5. Nükseden GTN için TP/TE çizelgesi

rejim	program
1. Gün	
Deksametazon	20 mg oral (paklitakselden 12 saat önce)
Deksametazon	20 mg oral (paklitakselden 6 saat önce)
Simetidine	100 ml NS'de 30 mg, 30 dakika içinde iv
Klorfenamin	10 mg bolus iv



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Trofoblastik Hastalıklar Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Yönetimi Kılavuzu”

Paklitaksel	135 mg / m ² 3 saat iv üzerinde 250 ml NS
Mannitol	1 saatte 500 ml'de % 10 iv
Sisplatin	60 mg / m ² 3 saat iv boyunca 1 litre NS
Hidrasyon sonrası	1 l AD + KCl 20 mmol + 1 gr MgSO ₄ 2 saat boyunca iv
15. Gün	
Deksametazon	20 mg oral (paklitakselden 12 saat önce)
Deksametazon	20 mg oral (paklitakselden 6 saat önce)
Simetidin	100 ml NS'de 30 mg, 30 dakika içinde iv
Klorfenamin	10 mg bolus iv
Paklitaksel	135 mg / m ² 3 saat boyunca iv 250 ml NS
Etoposid	150 mg / m ² 1 saat boyunca iv 1 litre NS

NS, normal salin; iv, intravenöz.



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Trofoblastik Hastalıklar Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Yönetimi Kılavuzu”

Refrakter hastalığı olan hastalarda başka bir yaklaşım, periferik kök hücre transplantasyonu ile yüksek doz kemoterapiyi içerir. Bununla birlikte, kür sık değildir [48], bu nedenle bu yaklaşımdan daha iyi sonuçlar elde etmek için hasta seçiminin iyileştirilmesi gerekmektedir.

PSTT ve ETT'nin yönetimi

PSTT CC'den daha yavaş büyümesi, daha geç metastaz yapması, lenf nodları tutulumunun daha sık olması ve daha az hCG üretmesi ile ayrılır

[1]. Bununla birlikte CC gibi, PHM de dahil olmak üzere herhangi bir gebelik tipinden sonra ortaya çıkabilir [49]. Genellikle anormal vajinal kanama ile kendini gösterir [2]. hCG'nin serbest beta formunun yüksek olması ile birlikte görüntüleme hastalık hacmi için hCG düzeyi düşükse PSTT'den şüphelenilebilir, ancak bu özelliklerin hiçbiri teşhis için tanısal değildir [50 , 51]. Sonuç olarak histolojik doğrulama gereklidir.

PSTT'nin yakın tarihte yayınlanan geniş popülasyon bazlı bir serisi, 30 yılda İngiltere'deki GTD olgularının %0.2'sini temsil eden 62 olguyu içerir ve prognostik özellikleri incelemiştir [2]. Tek değişkenli analizde, evre, hCG, mitotik indeks ve önceki gebeliğin üzerinden >4 yıl süre geçmesi prognostikti, ancak FIGO skoru yararsızdı. Sadece önceki gebelikten sonra geçen süre, çok değişkenli analizde sağkalımı öngörürken, sırasıyla ≥ 48 ayda % 100'ü (13/13) ölürken ve <48 ayda % 98'i (48/49) hayatta kaldı. Bu etki hastalığın evresi ya da hCG düzeylerindeki farklılıklar ile açıklanamamaktadır, ancak bu süreden sonra tümörlerde oluşan biyolojik bir değişimi yansıtabilir [2].

PSTT'nin yönetimi CC'den farklıdır. Metastatik hastalığı olan hastalar 8 haftalık EP/EMA ile kombine kemoterapi gerektirir [2]. CC'den farklı olarak, mikroskopik hastalık olabileceği için rezidüel kitleler uterus da dahil çıkarılır

[52]. En güvenilir seçenek, pelvik lenf nodu örneklemesiyle histerektomi ve over kanseri öyküsü yoksa veya hasta postmenopozal değilse overin korunmasıdır. Adjuvan tedavi ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte, hastalığın bir önceki gebeliğinden 4 yılı geçtikten sonra ortaya çıkması gibi kötü risk faktörleri olduğunda, şu anda biz 8 hafta EP/EMA veya TE/TP rejimlerinin uygulanmasını öneriyoruz. Bununla birlikte, genç nullipar kadınlarda, uterusu fokal bir anormallik olduğunda özellikle doğurganlığı korumak için uterus koruyucu cerrahi mümkün iken [1], sağ kalımı tehlikeye atan multifokal mikroskopik uterin hastalığın ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Trofoblastik Hastalıklar Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Yönetimi Kılavuzu”

[52], ve dikkatli danışmanlık gerekir.

Günümüzde, ETT'nin PSTT'ye çok benzer davrandığı düşünülmektedir, ancak gerçekte, bundan emin olmak için çok az veri mevcuttur. PSTT ve

ETT o kadar seyrek ki, tedavilerinin tam olarak optimize edilememesi olasıdır; bunun için ISSTD havuz vakalarından oluşan uluslararası bir PSTT

/ ETT veritabanını faaliyete geçirmiştir [53].

Takip ve uzun dönem etkileri

Kemoterapi sonrası relaps riski % 3'tür ve çoğu izlemin ilk yılında görülür. Bu nedenle dikkatli hCG takibi gereklidir ve gebelik ideal olarak bu periyodun sonrasına ertelenmelidir. Kullanım kontrendikasyonları olmadığı sürece, oral kontraseptif de dahil olmak üzere herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılabilir. İzlem yaşam boyu sürdürülebilir.

EMA/CO tedavisi ile menopoz 3 yıl erken gelişir. Bunun dışında doğurganlık, MTX/FA veya EMA/CO kemoterapi sonrasında kadınların % 83'ü hamile kalması ile birlikte etkilenmez [1]. Dahası, konjenital malformasyon insidansında belirgin bir artış yoktur. Bir hasta hamile kaldığında, ultrasonla ve diğer uygun yollarla gebeliğin normal olduğunu onaylamak önemlidir. Daha sonra izlem durdurulur, ancak rekürrens veya yeni hastalık olmaması için hCG gebeliğin 6. ve 10. haftalarında yeniden kontrol edilmelidir.

Kemoterapinin geç komplikasyonları çok nadir görülür. 15 279 hastanın yıllar süren takibinde, MTX tedavisini takiben ikinci tümör insidansında anlamlı bir artış görülmemiştir [54]. Aksine, GTN için kombine kemoterapi alan 26 hasta, beklenen oran sadece 16.45 olduğunda, anlamlı farkla, başka bir kanser geliştirmiştir [54]. Bu riskin büyük kısmının kombine kemoterapi 6 aydan fazla sürerse ortaya çıktığı görülmektedir. İlginç bir şekilde, 30 000'den fazla hastanın yıllarca takibinin olduğu yeni veriler, EMA/ CO için hafif fakat anlamlı olarak lösemi riskini arttırmakla birlikte meme kanseri riski dahil diğer kanserlerde azalmanın olduğunu, ikincil kanser riskini totalde arttırmadığını göstermektedir (veriler sunulmuş). Bu, tedavi edilen hasta popülasyonunun uzun dönem izleminin devam eden önemini vurgulamaktadır.

Genel öneriler

Öneriler büyük oranda tek merkezlerden ve/veya kanıt seviyesinin (LOE) IV olduğu ulusal deneyimlerden elde edilen randomize olmayan retrospektif kohort çalışmalarına dayanmaktadır. Bununla birlikte, hastalara ölçülebilir büyük yarar sağladığı için, öneri derecesi (GOR) genellikle A'da çok yüksektir. LOE ve GOR parantez içinde verilmiştir.



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Trofoblastik Hastalıklar Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Yönetimi Kılavuzu”

- GTN yönetimi, patoloji incelemesi ve hCG monitörizasyonu ile yapılmaktadır [IV, A].
- Tek molar gebeği olan kadınları genelde suction D&C ile termine edilmelidir [IV, A]. Rekürrens için ikinci D&C genellikle sonraki kemoterapi ihtiyacını önler ve sadece GTD referans merkezine danışıldıktan sonra denenmelidir [IV, A].
- PHM'de [IV, A] suction D&C ardından anti-D profilaksisi önerilir.
- GTN'nin tek ajan kemoterapisine dirençli olma riskini belirlemek için FIGO skorlama sistemi kullanılmalıdır, ancak PSTT / ETT'de değerli değildir [IV, A].
- FIGO skoru 0-6 olan hastalar ya FA ile birlikte ya da bu olmadan tek ajan MTX, ya da ActD [II-IV, A] ile tedavi edilebilir. Çoğu Avrupa merkezlerinde MTX / FA (Tablo 3) tek başına MTX veya tek ajan ActD'den daha az toksik olduğu için tercih edilir ve birinci basamak tedavide başarısız olsa bile tüm hastalar iyileşmeyi bekleyebilirler [II-IV, A]. En sık kullanılan MTX/FA ve ActD rejimlerini karşılaştıran randomize bir çalışma halen devam etmektedir.
- Düşük riskli hastalığa yönelik kemoterapi, hCG normalizasyondan sonra 6 hafta boyunca sürdürülmelidir [IV, A].
- ≥ 7 FIGO puan alan hastaları multiajan kemoterapi almalıdır ve çoğumerkez şu an EMA/CO kullanmaktadır (Tablo 4), çünkü son derece etkili, uygulaması basit ve nispeten toksik değildir [IV, A].
- Yüksek riskli hastalığı olan hastalar, beyin metastazı ile birlikte olan ya da olmayan karaciğer metastazı gibi kötü prognostik kriterleri olan yüksek riskli hastaların idame tedavisi 6 haftadan 8 haftaya uzatılmalıdır [IV, A].
- Düşük doz etoposid ve sisplatin indüksiyonu ile aşırı yüksek riskli GTN'de erken ölümler azaltılabilir [IV, A]. Bu hastalar, EMA/CO'nun EP/EMA ile değiştirilmesinden de fayda görebilirler [IV, A].
- Düşük riskli veya yüksek riskli hastalardaki kemoterapi sonrası rezidüel akciğer veya uterin kitleler rekürrensi öngörmemektedir ve cerrahi eksizyona gerek duyulmamaktadır [IV, A].
- Yüksek başarısızlık riski olanlar daha ileri kemoterapi ile sıklıkla kurtarılabilir ve çoğu merkezde EP/EMA veya TE/TP kullanılır (Tablo 5) [IV, A]. Bu rejimleri karşılaştıran randomize bir çalışma geliştirilmektedir.
- Cerrahi tedavi, izole odaklı kemorezistan hastalığı olan bazı hastaları tek başına kurtarabilir [IV, A].



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Trofoblastik Hastalıklar Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Yönetimi Kılavuzu”

•PSTT / ETT evre ve risk faktörlerine göre yönetilir, kötü sonuç için en üstün olanı bilinen en son gebelikten sonra geçen süredir. Pelvik lenf nodu örnekleme ile histerektomi, son bilinen gebelikten sonra 4 yıl içinde ortaya çıkan evre I hastalık için önerilir [IV, A]. Metastatik hastalık için örneğin EP/ EMA ile multiajan kemoterapi önerilir [IV, A]. 4 yıldan sonra ortaya çıkanlar multiajan ve daha sonra yüksek dozda kemoterapiden yarar görebilir [IV, B].

Tablo 7'de gösterilen sistem kullanılarak kanıt seviyeleri ve öneri dereceleri uygulanmıştır. Derecelendirilmemiş ifadeler, uzmanlar ve ESMO tarafından standart klinik uygulama olarak kabul edilmiştir.

Tablo 7. Kanıt seviyeleri ve tavsiye notları (The Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Dereceleme Sisteminden uyarlanmıştır a)



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Trofoblastik Hastalıklar Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Yönetimi Kılavuzu”

Kanıt seviyeleri

I İyi metodolojik kalitenin (önyargı için düşük potansiyel) en az bir büyük, randomize, kontrollü denemesinden veya heterojenite olmadan iyi yürütülen randomize çalışmalardan elde edilen meta analizlerin kanıtı

II Küçük randomize çalışmalar veya önyargı şüpheleri olan daha geniş randomize çalışmalar (daha düşük metodolojik kalite) veya bu denemelerin veya gösterilen heterojenite ile yapılan çalışmaların meta-analizleri

III Prospektif kohort çalışmaları

IV Retrospektif kohort çalışmaları veya vaka kontrol çalışmaları

V Kontrol grubu olmaksızın yapılan çalışmalar, vaka sunumları, uzman görüşleri

Tavsiye dereceleri

A Etkin bir kanıt, önemli bir klinik yarar ile şiddetle önerilir

Kanıt seviyeleri

B Etkinlik için güçlü veya orta derecede kanıt, ancak sınırlı bir klinik yarar, genellikle önerilir

C Etkinlik veya fayda için yetersiz kanıt risk veya dezavantajları (advers olaylar, maliyetler ...), isteğe bağlı

D Etkinliğe karşı veya advers sonuç için orta derecede kanıt, genellikle tavsiye edilmez

E Etkinliğe karşı ya da istenmeyen sonuçlar için güçlü kanıt, asla önerilmez



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Trofoblastik Hastalıklar Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Yönetimi Kılavuzu”

Kaynaklar

1. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010; 376: 717–729.
2. Schmid P, Nagai Y, Agarwal R et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet* 2009; 374: 48–55.
3. Hou JL, Wan XR, Xiang Y et al. Changes of clinical features in hydatidiform mole: analysis of 113 cases. *J Reprod Med* 2008; 53: 629–633.
4. Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Histomorphometric features of hydatidiform moles in early pregnancy: relationship to detectability by ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 76–80.
5. Hinshaw K, Fayyad A, Munjuluri P. The management of early pregnancy loss. In *Green-top Guideline*. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2006.
6. Seckl MJ, Gillmore R, Foskett M et al. Routine terminations of pregnancy-should we screen for gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet* 2004; 364: 705–707.
7. Fisher RA, Lavery SA, Carby A et al. What a difference an egg makes. *Lancet* 2011; 378: 1974.
8. Sebire NJ, Foskett M, Paradinas FJ et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet* 2002; 359: 2165–2166.
9. Fisher RA, Savage PM, MacDermott C et al. The impact of molecular genetic diagnosis on the management of women with hCG-producing malignancies. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 413–419.
10. Sebire NJ, Seckl MJ. Immunohistochemical staining for diagnosis and prognostic assessment of hydatidiform moles: current evidence and future directions. *J Reprod Med* 2010; 55: 236–246.
11. Sebire NJ, Savage PM, Seckl MJ, Fisher RA. Histopathological features of biparental complete hydatidiform moles in women with NLRP7 mutations. *Placenta* 2013; 34: 50–56.
12. Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1393–1403.
13. Sebire NJ, Foskett M, Short D et al. Shortened duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following complete or partial hydatidiform mole: evidence for revised protocol of a UK regional trophoblastic disease unit. *BJOG* 2007; 114: 760–762.



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Trofoblastik Hastalıklar Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Yönetimi Kılavuzu”

14. Kohorn EI. Negotiating a staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia. A progress report. *J Reprod Med* 2002; 47: 445–450.
15. Agarwal R, Teoh S, Short D et al. Chemotherapy and human chorionic gonadotropin concentrations 6 months after uterine evacuation of molar pregnancy: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012; 379: 130–135.
16. Agarwal R, Harding V, Short D et al. Uterine artery pulsatility index: a predictor of methotrexate resistance in gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer* 2012; 106: 1089–1094.
17. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 654–662.
18. Darby S, Jolley I, Pennington S, Hancock BW. Does chest CT matter in the staging of GTN? *Gynecol Oncol* 2009; 112: 155–160.
19. FIGO Oncology Committee, FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 77: 285–287.
20. Alazzam M, Tidy J, Hancock BW et al. First line chemotherapy in low risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21; (1): CD007102.
21. Kohorn EI. Is lack of response to single-agent chemotherapy in gestational trophoblastic disease associated with dose scheduling or chemotherapy resistance? *Gynecol Oncol* 2002; 85: 36–39.
22. Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC et al. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 825–831
23. Lurain JR, Chapman-Davis E, Hoekstra AV, Schink JC. Actinomycin D for methotrexate-failed low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2012; 57: 283–287.
24. McNeish IA, Strickland S, Holden L et al. Low risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid, 1992 to 2000. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1838– 1844.
25. Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I et al. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000–2009. *Br J Cancer* 2012; 107: 1810– 1814.
26. Lybol C, Sweep FC, Harvey R et al. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 576–579.
27. McGrath S, Short D, Harvey R et al. The management and outcome of women with post-hydatidiform mole ‘low-risk’ gestational trophoblastic neoplasia,



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Trofoblastik Hastalıklar Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Yönetimi Kılavuzu”

but hCG levels in excess of 100 000 IU l(-1). Br J Cancer 2010; 102: 810–814.

28. van Trommel NE, Massuger LF, Schijf CP et al. Early identification of resistance to first-line single-agent methotrexate in patients with persistent trophoblastic disease. J Clin Oncol 2006; 24: 52–58.

29. You B, Harvey R, Henin H et al. Early prediction of treatment resistance in low-risk gestational trophoblastic neoplasia using population kinetic modelling of hCG measurements. Br J Cancer 2013; 108: 1810–1816.

30. Deng L, Yan X, Zhang J et al. Combination chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic tumour. Cochrane Database Syst Rev 2009 April 15; (2): CD005196.

31. 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): S85– S96.

32. Bower M, Newlands ES, Holden L et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumours: results from a cohort of 272 patients. J Clin Oncol 1997; 15: 2636–2643.

33. Turan T, Karacay O, Tulunay G et al. Results with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasia. Int J Gynecol Cancer 2006; 16: 1432–1438.

34. Newlands ES, Holden L, Seckl MJ et al. Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. J Reprod Med 2002; 47: 465–471.

35. Ahamed E, Short D, North B et al. Survival of women with gestational trophoblastic neoplasia and liver metastases: is it improving? J Reprod Med 2012; 57: 262–269.

36. Alifrangis C, Agarwal R, Short D et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposidecisplatin and genetic analysis. J Clin Oncol 2013; 31: 280–286.

37. Seckl MJ, Newlands ES. Investigation and treatment of patients with persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumours/neoplasia in the United Kingdom. In: Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS, Cole LA (eds) Gestational Trophoblastic Disease, 3rd Edition, 2009; 335–365; ISSTD. org. ISSTD, London.

38. Lybol C, Westerdijk K, Sweep FC et al. Human chorionic gonadotropin (hCG) regression normograms for patients with high-risk gestational trophoblastic neoplasia treated with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine) chemotherapy. Ann Oncol 2012; 23: 2903–2906.

39. 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.



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Trofoblastik Hastalıklar Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Yönetimi Kılavuzu”

40. Lurain JR, Nejad B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 618–623.
41. Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L et al. Etoposide and cisplatin/ etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/ cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. *J Clin Oncol* 2000; 18: 854–859.
42. Jones WB, Schneider J, Shapiro F, Lewis JL, Jr. Treatment of resistant gestational choriocarcinoma with taxol: a report of two cases. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 126–130.
43. Osborne R, Covens A, Mirchandani D, Gerulath A. Successful salvage of relapsed high-risk gestational trophoblastic neoplasia patients using a novel paclitaxel-containing doublet. *J Reprod Med* 2004; 49: 655–661.
44. Termrungruanglert W, Kudelka AP, Piamsomboon S et al. Remission of refractory gestational trophoblastic disease with high-dose paclitaxel. *Anticancer Drugs* 1996; 7: 503–506.
45. Wang J, Short D, Sebire NJ et al. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE). *Ann Oncol* 2008; 19: 1578– 1583.
46. Pandian Z, Seckl MJ, Smith R, Lees DA. Gestational choriocarcinoma: an unusual presentation with response to gemcitabine and surgery. *BJOG* 2004; 111: 382–384.
47. Bianconi M, Jankilevich G, Otero S et al. Successful salvage of a relapsed high risk gestational trophoblastic neoplasia patient using capecitabine. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 268–271.
48. El-Helw LM, Seckl MJ, Haynes R et al. High-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support in refractory gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer* 2005; 93: 620–621.
49. Palmieri C, Fisher RA, Sebire NJ et al. Placental site trophoblastic tumour arising from a partial hydatidiform mole. *Lancet* 2005; 366: 688.
50. Cole LA, Khanlian SA, Muller CY et al. Gestational trophoblastic diseases: 3. Human chorionic gonadotropin-free beta-subunit, a reliable marker of placental site trophoblastic tumors. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 160–164.
51. Harvey RA, Pursglove HD, Schmid P et al. Human chorionic gonadotropin free beta-subunit measurement as a marker of placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2008; 53: 643–648.



Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu

“Trofoblastik Hastalıklar Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin Yönetimi Kılavuzu”

52. Pfeffer PE, Sebire N, Lindsay I et al. Fertility-sparing partial hysterectomy for placental-site trophoblastic tumour. *Lancet Oncol* 2007; 8: 744–746.
53. The ISSTD global Placental Site Trophoblastic Tumour database. International Society of the Study of Trophoblastic Diseases.
54. Rustin GJ, Newlands ES, Lutz JM et al. Combination but not single agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumours increases the incidence of second tumours. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2769–2773.