

Molar Gebeliklerde Tedavisi Sonrasında Serum β -hCG Klirensinin Değerlendirilmesi *Evaluation Of Serum Beta Human Chorionic Gonadotrophin Clearance Following Treatment Of Molar Pregnancies*

Taner GÜNAY, Oğuz Devrim YARDIMCI

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Turkey

ÖZ

Amaç: Komplet ve Parsiyel Mol tanısıyla tedavi edilen hastaların klinik özellikleri ile birlikte tedavi sonrası takiplerinde serum β -hCG değerinin normale dönmesine kadar geçen süreyi değerlendirmek.

Gereç ve Yöntemler: 2010 Ocak ile 2018 Ocak arasında hastanemizde Komplet Mol ve Parsiyel Mol tanısı ile suction küretaj yapılmış hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, parite, tedavi öncesi serum β -hCG değeri, tedavi sonrası takiplerinde negatif serum β -hCG değeri elde edilinceye kadar geçen süre, tedavi ile kür sağlanan hasta sayısı ile persiste hastalık gelişen olgular kaydedildi.

Bulgular: Toplam 44 hastanın 29 (%65.9)'una Komplet Mol, 15 (%34.1)'ine ise Parsiyel Mol tanısıyla suction küretaj yapıldı. Komplet Mol grubunda tedavi sonrası takiplerine ulaşılabilen 25 hastadan 22(%88)'sinde primer tedavi ile kür sağlanırken 3 (%12) hastada persiste hastalık oluştu. Parsiyel Mol grubunda ise takiplerine ulaşılan 13 hastanın 11 (%84.6)'inde kür sağlandı ve 2 (%15.4) hastada persistans oluştu. Tedavi öncesi Komplet Mol grubunda median serum β -hCG düzeyi 187.924 (48.956 – 635.982) mIU/ml olup tedavi sonrasında ortalama 8 haftada hastalarda normal serum β -hCG değeri elde edildi. Parsiyel Mol grubunda ise median serum β -hCG 90.258 (30.569- 165.241) mIU/ml bulundu ve ortalama 10 haftada hastalar negatif serum β -hCG değerine ulaşıldı.

Sonuç: Mol gebeliğin boşaltılmasından sonra üç negatif serum β -hCG değeri elde edilinceye kadar haftalık sonrasında da düzenli olarak serum β -hCG takibi yapılması persiste hastalığın erken tanısında ve gestasyonel trofoblastik hastalıkların tedavi sonrası yönetiminde kritik önemdedir.

Anahtar Kelimeler: Komplet mol, parsiyel mol, serum β -hCG

ABSTRACT

Aim: We aimed in this study to identify the normalization time of serum beta human gonadotrophin (β -hCG) levels following the treatments of complete and incomplete molar pregnancies along with the clinical characteristics of patients.

Material and Methods: The medical records of patients who underwent suction curettage for indications of complete and incomplete molar pregnancies in our hospital between January 2010 and January 2018 were reviewed retrospectively. Patient's ages, parities, pretreatment β -hCG levels, durations of return of β -hCG level to normal and the number of patients cured with treatment and persisted cases were picked.

Results: In total 44 patients, suction curettage was done for 29 (65,9%) and 15 (34,15%) patients with the diagnoses of complete and incomplete molar pregnancies, respectively. As cure was rendered with primary treatment for 22 (88%) patients in complete molar pregnancy group of 25 patients whose follow-up records handled, three (12%) cases were persisted. In incomplete molar pregnancy group of 13 patients, 11(84,6%) got cure and two (15,4%) persisted. For the complete molar pregnancies the median serum β -hCG level before treatment was 187.924 (48,956-634,982) mIU/ml and at an average of eight weeks negative serum β -hCG levels were obtained. For the incomplete molar group, the median serum β -hCG level before treatment was 90,258 (30,569-165,241) mIU/ml and the mean normalization time for bhcg levels was 10 weeks.

Conclusion: Following the suction of molar pregnancies, regular measuring of the serum β -hCG levels untill a negative result up to three weeks has a critical role in the early diagnosis of persisted disease and posttreatment management of gestational trophoblastic diseases.

Keywords: Complete molar pregnancy, incomplete molar pregnancy, serum β -hCG

GİRİŞ

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar (GTH) plasentadan kaynaklanan ve birbiri ile ilişkili hastalıklar grubunu tarif etmektedir. Bu grupta komplet ve parsiyel mol, invaziv mol, koryokarsinom ve plasental yerleşim bölgesinden gelişen trofoblastik tümörler yer alır. Gestasyonel trofoblastik hastalıklar klinik ve laboratuvar bulgularıyla tanımlanan bir hastalık grubu olup invazyon ve metastazla seyredebilirler (1). Günümüzde hCG'nin β subünitinin hassas olarak ölçülebil-

mesi, bunun tümör belirleyici olarak kullanılması ve bu hastalıklarda kemoterapinin etkin olarak kullanılabilmesi nedeniyle jinekolojik onkolojide tamamen kür sağlanabilen bir hastalık olarak kabul edilmektedir (2).

Gestasyonel trofoblastik hastalıkların tanısı, tedavisi ve izleminde en etkili değerlendirme aracı serum β -hCG tayinidir (3). Serum β -hCG düzeyi ile canlı tümör hücrelerinin sayısı arasında yakın ilişki söz konusudur. Bu birliktelik nedeniyle serum β -hCG düzeyindeki yükselmeler ve düşmeler radyolojik ve diğer

Yazışma Adresi/Correspondence Address:

Taner Günay

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Ankara

Tel/Phone: +90 533 722 82 30

Email: drtanergunay@gmail.com

Geliş Tarihi : 02/05/2018

Kabul Tarihi : 30/05/2018

tanı yöntemlerinden daha fazla değer taşır. Bu noktada hatırlanması gereken hCG'nin yarılanma süresinin 30-48 saat olduğu ve klirensi için belli bir zaman geçmesi gerektirir. Molar gebeliğin boşaltılmasından sonra kabul edilen izlem süresi 12 aydır. İzlem sırasında hastalara bir yıl süre ile tercihen kombine tip oral kontraseptif kullanarak gebelikten korunması önerilmesi önemlidir (4). Üç negatif serum β -hCG değeri elde edilinceye kadar haftalık sonrasında ise aylık takip yapılması önerilmektedir. Molar gebeliğin boşaltılmasının ardından plato çizen, artan veya düşmeyen β -hCG değerleri koryokarsinom, invaziv mol veya plasenta yerleşim bölgesinden kaynaklanan trofoblastik tümör tanısını düşündürür (5).

Bu çalışmamızda komplet veya parsiyel molar gebelik tanısıyla suction küretaj yapılan hastalarda tedavi sonrasında serum β -hCG değerinin negatif olma süresini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

2010 Ocak ile 2018 Ocak arasında hastanemizde suction küretaj yapılmış 29 komplet mol ve 15 parsiyel mol tanısı alan toplam 44 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışma için lokal etik kurul kararı alındı. Hastaların yaş, parite, önceden geçirilmiş mol gebelik öyküsü, tedavi öncesi serum β -hCG değeri, tedavi sonrası takiplerinde negatif serum β -hCG değeri elde edilinceye kadar geçen süre, tedavi ile kür sağlanan hasta sayısı ile persiste hastalık gelişen olgular kaydedildi.

Komplet molar gebelik tanısını sıklıkla vajinal kanama şikayeti ile başvuran hastalarda serum β -hCG düzeyinin normalin oldukça üzerinde (sıklıkla >100.000 mIU/ml) bulunması ve ultrasonografik incelemede fetusa ait yapıların olmaması, uterusun normalde büyük olması, uterin kavite içerisinde 'kar fırtınası manzarası' olarak da tabir edilen hidropik villuslar ile bazı durumlarda teka lütein kistlerinin görülmesi desteklerken hastalarda kesin tanı yapılan suction küretaj materyalinin patolojik incelenmesi ile konuldu. Parsiyel molar gebelik tanısında ise genellikle fetusa ait yapılar izlenmekle birlikte hastalarda inkomplet abortus veya missed abortusa ait bulgular saptandı. Benzer şekilde serum β -hCG değeri normalden yüksek olan bu hastalarda klinik bulgular ile ultrasonografik değerlendirmedeki hidropik dejenerasyona bağlı bulgular komplet moldeki kadar belirgin değildi.

Tedavi öncesinde tüm hastalara pelvik muayeneyi de içeren fizik muayene ile serum β -hCG, hemogram, kan grubu, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testlerini de içeren biyokimya testleri yapıldı ve akciğer grafisi çekildi. Kesin tanı ve tedavi amacıyla hastalara ameliyathanede ve genel anestezi altında suction küretaj yapıldı. Suction küretajın başlamasıyla eş zamanlı olarak içerisinde 20 ünite oksitosin içeren 1000 ml sıvı 150 ml/sa hızında intravenöz olarak verilmeye başlandı, bu sayede uterusun daha etkili kontrakte olması ve kanama miktarının azaltılması amaçlandı. Mol gebeliğin boşaltılmasından sonra uterin kavite keskin küret ile kontrol edildi ve kalan molar doku da uzaklaştırıldı. Keskin küretaj esnasında travmatik girişimden kaçınıldı.

Molar gebeliğin boşaltılmasını takiben hastalar haftalık olarak üç negatif serum β -hCG değeri elde edilinceye kadar haftalık takip edildi. Negatif β -hCG değeri 10mIU/ml olarak kabul edildi. Üç hafta boyunca negatif serum β -hCG değeri elde edildikten sonra toplam takip 12 aya tamamlanacak şekilde aylık izlemler yapıldı. Takiplerde; en az 3 hafta boyunca 4 serum β -hCG değeri plato ($\pm$ %10) çizen hastalar, en az 2 hafta boyunca 3 serum β -hCG değerinde %10'dan fazla artış gösteren hastalar, küretaj sonrasında 6 aydan daha uzun süre serum β -hCG değeri pozitif olan hastalar ile küretaj sonrası histopatoloji sonucu koryokarsinom, invaziv mol veya plasental yerleşim yerinden kaynak-

lanan trofoblastik tümör olarak gelen hastalar persiste hastalık olarak değerlendirildi. Çalışmamızda suction küretaj sonrasında spontan remisyona giren hastalarda ortalama serum β -hCG değeri negatif olma zamanı hesaplanmış olup persistans gelişen hastalar ile küretaj yapılmaksızın direk cerrahi tedavi yapılan hastalar bu değerlendirmenin dışında bırakılmıştır.

Çalışmamızda sayısal verilerin istatistiksel analizinde kategorik değişkenler yüzde olarak, sürekli değişkenler ise ortanca değer ile en düşük ve en yüksek değer olarak gösterildi.

BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı tarihler arasında verilerine ulaşılan toplam 44 hasta değerlendirildi. Komplet mol tanısı alan 29 (%65.9) hastada median yaş 28 (17-53) ve parite 2 (0-5) olarak bulunurken parsiyel mol grubunda median yaş 30 (20-46) bulundu. Her iki gruba ait klinik özellikler Tablo 1' de görülmektedir. Komplet mol grubunda 1 (%3.4) hastada ve parsiyel mol grubunda da yine 1 (%6.7) hastada geçirilmiş mol gebelik öyküsü mevcuttu. Komplet mol grubundaki 29 hastadan 25'inin küretaj sonrasında takiplerine ulaşılabildi ve 22 (%88) hastada spontan remisyona sağlanırken kalan 3 hastanın birinde patolojik tanı koryokarsinom olarak geldiğinden diğer 2 hasta ise takiplerinde serum β -hCG değerlerinde beklenen değerler sağlanamadığı için persistans olarak değerlendirildi. Parsiyel mol grubundaki 15 hastadan tedavi sonrasında 13 hastanın verilerine ulaşıldı ve 11 (%84.6) hastada tam remisyona sağlanırken 2 (%15.4) hastada persistans gelişti. Komplet mol ve parsiyel mol grubundaki hastalarda tedavi sonrasında ilk negatif serum β hCG bulunma zamanları Tablo 2'de görülmektedir. Tedavi öncesi komplet mol grubunda median serum β -hCG düzeyi 187.924 (48.956 - 635.982) mIU/ml olup tedavi sonrasında ortalama 8 haftada hastalarda normal serum β -hCG değeri elde edildi. Parsiyel Mol grubunda ise median serum β -hCG 90.258 (30.569 - 165.241) mIU/ml bulundu ve ortalama 10 haftada hastalarda negatif serum β -hCG değerine ulaşıldı.

Tablo 1: Komplet mol ve parsiyel mol tanısı alan hastaların klinik özellikleri

Özellik	Komplet Mol	Parsiyel Mol
Hasta sayısı	29 (%65.9)	15 (%34.1)
Yaş, median (range)	28 (17-53)	30 (20-46)
Parite, median (range)	2 (0-5)	2 (0-5)
Mol gebelik öyküsü	1 (%3.4)	1 (%6.7)
Tedavi sonrası serum β -hCG değeri bilinen hasta sayısı	25 (%86.2)	13 (%86.7)
Kür sağlanan hastalar	22 (%88)	11 (%84.6)
Persiste hastalık gelişenler	3 (%12)	2 (%15.4)
Tedavi öncesi serum β -hCG değeri (mIU/ml), median (range)	187.924 (48.956 - 635.982)	90.258 (30.569 - 165.241)
Tedavi sonrası serum β -hCG değerinin negatif olma zamanı, hafta, median (range)	8 (3-19)	10 (5-21)

Tablo 2: Komplet ve parsiyel mol hastalarında tedavi sonrasında serum β -hCG'nin negatif olma zamanı

Hafta	0-3	4-6	7-9	10-12	13-24
Komplet Mol (n=22)	1	7	8	3	3
Parsiyel Mol (n=3)	0	2	3	3	3

TARTIŞMA

Çalışmamızın primer amacı komplet ve parsiyel mol tanısı alan hastalarda suction küretaj sonrasında spontan remisyon için gereken ortalama sürenin hesaplanmasıydı. Çalışmamızda bu sürenin komplet mol gebelik sonrasında ortalama 8 hafta, parsiyel mol gebelik sonrasında ise ortalama 10 hafta olduğunu bulduk. β -hCG yarılanma ömrü 30-48 saat olan ve gestasyonel trofoblastik hastalıkların tanı ve takibinde kullanılan en önemli tetkiktir (6). Serum β -hCG düzeyi komplet mol gebeliklerde parsiyel mol gebeliklere göre daha yüksek olmasına rağmen bazı çalışmalarda suction küretaj sonrasında serum β -hCG değerinin normale dönme süresi parsiyel molar gebeliklerde komplet molar gebeliklere göre daha uzun bulunmuştur (7,8). Biz de çalışmamızda tedavi sonrası normal serum β -hCG değerine ulaşma süresinin parsiyel mol grubunda komplet mol gebelik grubuna göre ortalama 2 hafta daha uzun olduğunu bulduk. Ayrıca tedavi öncesi serum β -hCG düzeyi ile tedavi sonrası normal hCG değerlerine dönme süresi arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (9,10). Süreler arasındaki bu farklılığın en önemli nedenleri arasında başlangıç serum β -hCG düzeyi, geride kalan trofoblast miktarı ile bu dokulardan salınan hCG miktarı ve yarılanma ömrü ile kullanılan testin duyarlılığı önemli rol oynar. Biz çalışmamızda negatif serum β -hCG değerine ulaşma süresi 12 hafta ve üzerinde olan komplet mol grubundaki tüm hastalarda başlangıç serum β -hCG 210 bin mIU/ml'nin üzerinde, parsiyel mol gebelik grubunda ise 110 bin mIU/ml'nin üzerinde bulduk.

Birçok araştırma mol hidatiform geçirmiş kadınlarda sonradan molar gebelik gelişme riskinin diğer kadın popülasyonuna göre arttığını göstermiştir. Bir kez mol gebelik geçirenlerde bu riskin 10 kat, iki kez geçirenlerde ise yaklaşık 100 kat arttığı hesaplanmaktadır (11). Biz de çalışmamızda komplet mol gebelik grubunda 1 (%3.4) hastada ve parsiyel mol gebelik grubunda 1 (%6.7) mol gebelik öyküsü saptadık.

Günümüzde molar gebeliğin tedavisi için tercih edilen yöntem suction küretajdır (5,12). Molar gebelikte boşaltım sonrası spontan remisyon hızı ortalama %80, gestasyonel trofoblastik neoplazi gelişme riski ise ortalama %20 olarak bildirilmektedir (13). Bu nedenle hastaların tedavi sonrası yönetimde ilk tercih hastaların klinik ve laboratuvar izlemi olmaktadır. Ancak küretaj sonrası uzun süren kanama, 5 cm'den büyük teka lutein kistleri, anormal uterus büyüklüğü, serum β hCG > 100.00 mIU/ml, rekürren mol olması, anne yaşının > 40 ve genetik mutasyonların eşlik etmesi durumlarında spontan remisyon olasılığının düşüktür. Bizim çalışmamızda suction küretaj ile başarı oranımız komplet mol grubunda %88 iken parsiyel mol grubunda %84.6 idi. Küretaj sonrası hCG seviyelerinde beklenen düşme sağlanamayan ve kemoterapi başlama endikasyonu ortaya çıkan hastalarda ise FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) tarafından kabul edilen evreleme sistemi ile Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün modifiye skorlama sisteminin birlikte kullanıldı. DSÖ skoru 7'nin altında olanlarda ve FIGO evre I,II,III olgularında tedavi olarak tek ajan kemoterapisi kullanılırken daha riskli gruptaki hastalarda ise çoklu ajan kemoterapisi kullanıldı. Komplet mol grubunda küretaj sonrası spontan remisyon sağlanamayan 3 hastadan 2'si tek ajan kemoterapisi (metotreksat) ile başarı sağlanırken 1 hasta Evre I ve DSÖ skoru 8 olduğu için çoklu ajan (EMA-CO protokolü) ile remisyon sağlandı. Parsiyel mol gebelik grubunda ise remisyon sağlanamayan 2 hasta da Evre I düşük riskli olarak değerlendirildi ve tek ajan metotreksat tedavisi ile başarı sağlandı.

SONUÇ

Molar gebelik tedavisinde tercih edilen ilk tercih edilen yöntem vakum küretaj olup tedavi sonrasında hastaların haftalık olarak takibine alınması persiste hastalığın erken tanısı ve tedavisi için kritik öneme sahiptir. Hastalığın gerek tanısında gerekse de takibinde kullanılan en önemli tetkik serum β -hCG tayinidir. Molar gebeliklerde vakum küretaj sonrası hastalarda ortalama 8-10 hafta içinde spontan remisyon beklenir. Tedavi öncesi serum β -hCG değeri yüksek olan ve spontan remisyon süresi uzamış hastalarda persiste hastalık açısından dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hammond CB. Gestational trophoblastic neoplasms: history of the current understanding. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1988 Sep;15(3):435-41.
2. Clark RM, Nevadunsky NS, Ghosh S, Goldstein DP, Berkowitz RS. The evolving role of hysterectomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med.* 2010 May-Jun;55(5-6):194-8.
3. Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, Seki K, Sekiya S. Subsequent pregnancy outcome in patients with spontaneous resolution of HCG after evacuation of hydatidiform mole: comparison between complete and partial mole. *Hum Reprod.* 2001;16:1274-1277.
4. Parazzini F, Cipriani S, Mangili G et al. Oral contraceptives and risk of gestational trophoblastic disease. *Contraception* 2002;65;
5. Kendall A, Gillmore R: Chemotherapy for trophoblastic disease: current standards. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:33-8.
6. Lurain JR, Brewer JL, Torok EE, Halpern B. Natural history of hydatidiform mole after primary evacuation. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:591-5.
7. Rob L, Rovova H, Pluta M, Kulovany E, Hrehorcak M, Chmel R, et al. Regression of hCG in various types of molar pregnancies clinical course and prognosis. *Ceska Gynecol* 2001;66:230-5
8. Schlaerth JB, Morrow CP, Kletzky OA, Nalick RH, D'Ablaing GA. Prognostic characteristics of serum human chorionic gonadotropin titer regression following molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981;58:478-82.
9. Van Trommel NE, Ngo Duc H, Massuger LF, Schijf CP, Sweep CG, Thomas CM. Early identification of persistent trophoblastic disease with serum hCG concentration ratios. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:318-23.
10. Berkowitz R, Ozturk M, Goldstein D, et al. Human chorionic gonadotropin and free subunits' serum levels in patients with partial and complete hydatidiform moles. *Obstet Gynecol.* 1989;74:212Y216.
11. Yalcin OT, Ozalp SS, Tanir HM. Hydatidiform mole at extreme ages of reproductive life in a developing country from 1932 to 2000. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002;23:361-2.
12. DiSaia PJ, Creasman WT. Gestational Trophoblastic Neoplasia. In: DiSaia PJ, Creasman WT (eds). *Clinical Gynecologic Oncology*. St Louis: Mosby-Yer Book Inc. 1997:180-201.
13. Roberts JP, Lurain JR. Treatment of low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors with single-agent chemotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1917-21