

BÖLGEMİZDE TROFOBLASTİK HASTALIKLAR

Dr. Yıldız ERDEM(x)

Dr. Suna SORAN(xx)

ÖZET

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 1967-1971 yılları arasında tesbit edilen 55 trofoblastik hastalık vakası etüd edildi.

Bölgemizde buna göre 200 doğum ve düşükte bir molhidatiform, binde bir oranında da chorion epithelioma-gibi yüksek bir orana ulaşıldığı ortaya çıkarıldı.

Mol tespit edilip takip edilen 12 hastadan 5'inde trofoblastik aktivitenin devam ettiği görüldü (%11,1)

10 chorion epithelioma vakasının 7'sinde hastahaneye ilk müra-caatlarında geniş metastazlar tesbit edildi.

Tedavi edilebilen vakalara yapılan kombine tedaviye rağmen kemoterapiden fazla bir fayda temin edilemedi ve chorion vakaları içinde 3 vaka klinikte eksitusla neticelendi.

1- Giriş :

Trofoblastik hastalıklar üzerinde günümüze kadar çeşitli çalışmalar-yapılmış, etyolojideki nedenler araştırılmış ve tedavide çeşitli metodlar kullanılmış olmakla beraber yine de bu hastalık grubu gerek etyoloji, gerekse

tedavi yönünden tam bir aydınlığa kavuşmuş değildir.

Bölgemizde de bu çeşit hastalıklara sıklıkla rastlamış olmamız, mortalitenin ve choriocarsinomaya dönüşüm

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum servisi Öğretim Üyesi.

(xx) Aynı Servis Uzmanı.

oranının yüksek görülmesi nedeniyle bundan sonraki çalışmalarımıza ışık tutabilecek bir ön çalışmayı faydalı bulduk.

2. Materyel ve Metod :

Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğ'in'de 1967-1971 yılları arasında tesbit ettiğimiz 55 trofoblastik tümörlü hasta çalışmamıza konu olmuştur. Bu vakalar çeşitli yönleriyle (sosyal, klinik ve laboratuvar) incelenmiş ve literatürdeki çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılarak tartışılmıştır.

3. Bulgular :

1967-1971 yılları arasında Kliniğimizde 6034 doğum, 2209 düşük olmuş, aynı süre içinde 44 mol (% 0,53), bir invazivmol (% 0,01), 10 chorion epithelioma (% 0,12) tesbit edilmiştir. Molhidatiform vakalarımız yaş bakımından incelendiğinde daha fazla 31-40 yaşlar arası 24 vaka (% 55) olmak üzere, 21-30 yaşlar arası 18 vaka (% 41) olduğu tesbit edilmiştir. Chorion epithelioma vakalarımızda ise 31-40 yaş arasına rastlayan 6 vaka ile en yüksek oranın (%60) olduğu görülmüştür.

Trofoblastik hastalıklar parite bakımından ele alındığı takdirde 43-vaka ile (% 07,7) oranında multiparlarda sık olduğu görülmektedir. Chorion epitheliomada ise yine 10 vakamızdan dokuzu (% 90) multipardır.

Vakalarımızın klinik bakımından tetkikinde ise kanama, anemi ve fundus yüksekliği trisemptomunun 26

vaka (% 47.3) ile ilk sırayı aldığı dikkati çekmektedir. Diğerleri kanama, fundus yüksekliği 13 vaka (% 23.7); kanama anemi 7 vaka (% 12.7); kanama fundus yüksekliği, tokşemi 3 vaka (% 5,5); kanama, fundus yüksekliği, lutein kisti 2 vaka (% 3,6) şeklinde bir sıra takip etmektedir. Bu duruma göre kanama bütün vakalarda vardır.

Chorion epithelioma vakalarında müdahale şekli olarak total abdominal histerektomi bilateral salpingo-ooferektomi 4 vakamızda (% 40) yapılmıştır. 2 vakada total abdominal histerektomi bilateral salpingo-ooferektomiye ilâve olarak kemoterapi (%20) tatbik edilmiştir. 2 hasta (% 20) ameliyatı kabul etmemiş, 2 vakaya (% 20) ise özel bir tedavi tatbik edilememiştir. Chorion epithelioma nedeniyle hastahanedede exitus olan vakamız 3 tanedir. Bu üç vakanın hikâyelerine göre 2 sinin geçmişinde mol, diğerlerinde ise abortus vardır.

4. Tartışma :

Görüldüğü gibi Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1967-1971 yılları arasında tesbit ettiğimiz mol oranı (%0,53) chorion epithelioma işe (%0,12) olup, diğer bir deyimle 200 doğum ve düşükte bir mol, binde bir oranında da chorion epithelioma şekliyle trofoblastik hastalıklar bölgemizde yüksek rakamlara ulaşmaktadır.

Buna mukabil Novak 2500 gebelikte bir mole rastlandığını bildirmektedir. Diğer araştırmacılar ise 7000 ile 12000 gebelikte bir chorion epithelioma görüldüğünü söylemektedirler(12, 13, 16). Bizdeki bu oranın-yüksek görül-

mesinin nedenini bölgemizin sosyo-ekonomik durumuna, patolojik gebelikler hariç hastaların kliniğe normal kontrol ve doğum için müracaat etmemelerine bağlamaktayız.

Nitekim Acosta-Sison'a göre Filipinler ve Çin gibi ekonomik bakımdan geri kalmış ve hayvansal protein yönünden beslenme yetersizliği olan memleketlerde trofoblastik hastalıklara sık rastlanmaktadır(1).

Proteinden eksik beslenmenin ovum üzerinde kötü tesirler yaparak bu hastalıkların daha sık meydana gelmesine yol açtığını iddia eden diğer-yazarlar da vardır (2,14). Bu iddiaya araştırmamıza konu olan bölgemizin şartları da tamamıyla uymaktadır. Proteinsiz gıda ile trofoblastik tümör teşekkülünün ilgisindeki bio-kimyasal ve immunolojik-incelemeler diğer bir çalışmamızın konusunu teşkil edecektir.

Vakalarımızın yaş durumlarını incelediğimiz zaman trofoblastik hastalıkların en çok 31-40 yaşlar arasına rastladığını görmekteyiz. Greenhill'e göre en yüksek nisbetler yine bu yaşlar arasında tesbit edilmiştir(9).

Scott'a göre, doğum adedi arttıkça trofoblastik hastalığın meydana gelme oranı da yükselmektedir(20). Vakalarımızdan (% 97,7)'si multipar olduğuna göre paritenin artması oranının artmasıyla paralel gitmektedir.

Vakalarımızın klinik belirtiler bakımından incelenmesinde en çok görülen semptomların kanama ve uterusun normal gebelik ayına uymaması olduğu tesbit edildi. Bu sebepten gebelik esnasında veya bir mol, düşük ve doğumdan sonra kanamanın devamı, bazan da amenore chorion epitheliomayı hatırlatmalıdır.

Kanama, ve fundus yüksekliği 27 vakamızda % (47.3) bulunmuştur. Diğer araştırmacıların yazılarında da hastanın doktora müracaatında rol oynayan ilk şikayetin kanama ve uterusun normal gebelik ayına uymaması olduğu görülmüştür (3, 11, 13).

Ayrıca vezikül düşmesi klâsik kitaplarda kesin tanı metodu olarak kabul edilmekte ise de, hastalarımızın büyük bir kısmının bu bakımdan yeterli anamnez vermemesi nedeniyle bizim için önemli bir semptom olarak değerlendirilememiştir. 3 vakamızda (%3.6) lutein kisti klâsik-şemptomlarla beraber görülmüştür. Araştırmacıların yazılarında da görüldüğü üzere 1/3 vakada overlerde theca-lutein kistleri teşekkül etmektedir. Trofoblastik hastalıklarda Hertig ve Novak % 10 vakada lutein kisti tesbit etmişlerdir (13).

Kliniğimizde inceleme ve tanı gayesiyle mol düşünülen vakalarımızın hemen hemen hepsine imkânlarımız dahilinde röntgen, biyolojik, immunolojik gebelik testleri ve histo-patolojik araştırma yapılmıştır. Amniyografi ise teklif edilen hastalar tarafından genellikle kabul edilmemiştir. Bununla beraber tanı zorlukları veya hataları ile karşılaşmamız vakalarımızın geç ve klînik tablo tamamen ortaya çıktıktan sonra müracaatları ile ilgilidir kanısındayız.

Bu gün araştırmacılar trofoblastik hastaların tanısında bir çok yeni metodlar uygulamaktadırlar. Bunlar arasında bilhassa ultrasonogram(7), (14) anneyi ve fetusu radyasyon tehlikesine koymadan tanıya, ulaştırılan bir metod olduğundan tercih edilmektedir.

Memleketimizdeki bir yayına göre, miadına yakın ve canlı doğumla neticelenen müşterek gebelik ve chorion epithelioma vakalarına rastlanılmıştır (12). Vaka serimiz arasında böyle bir durum tesbit etmemekle beraber kombine gebelik ve mol, gebelikleri ikinci trimesterde olan 2 vakamızda görülmüştür. Literatürün incelenmesinde müşterek gebelik ve mol vakalarında gebeliğin en sık ikinci trimesterde olduğu görülmüştür (4). Muller ve Lapp partiel mollü miadında ve çocuğu halen yaşamakta olan bir vaka yayınlamışlardır(8). Goddard ise, fetusla birlikte görülen 3 mol vakası bildirmiştir(10).

Kliniğimizde 5 vakada mol boşaltılmasını müteakip trofoblastik aktivitenin devam ettiği tesbit edildi. Buna göre trofoblastik aktivite oranı % 12,1 'dir. Chien-tien hsu ve arkadaşları vaka takdimi olarak 7 residive vakası yayınlamışlardır(6).

Araştırmacılara göre, selim molerin invaziv mole dönüş nisbeti % 1-10 olarak bulunmuştur. Hertig, molün akibetinin % 73,5 selim, % 16 invaziv mol, % 28 chorion epithelioma şeklinde seyrettiğini söylemektedirler (13). Chorion epitheliomaların mollerden sonra sık görülmesi yazarların üzerinde durduğu bir konu olarak dikkati çekmektedir. Vakalarımızın incelenmesinde 44 mol ve anamnezinde mol olan bir invaziv mol dahil 45 molün tetkiki sırasında ancak 12 hasta sürekli olarak takibe gelmiş olup, bunların birinde chorion epitheliomaya dönüş görülmüştür.

Takipsiz olarak bize müracaat eden diğer 9 chorionepithelioma vakasının 5'inin mevcut anemnezlerinden daha

evvel mol, 4'ünün anemnezlerinden ise daha önce abortus olduğu fikrine varmaktayız. Buna göre 10 chorion epithelioma vakamızdan yukarıda bahsettiğimiz bir vaka dahil, 6 vakanın anamnezinde mol tesbit etmekle molden choriona dönüşüm oranı % 60 olarak bulunmuştur.

Bu konudaki yayınların tetkikinde ise Hertig chorion epitheliomaların % 50, molden, % 25 düşükten, % 2 normal doğum, % 1,5 ektopik tubal gebelikten, % 0.5 ise gebelikten sonra görüldüğünü söylemektedir (12;).

Vakalarımızda sıklık sırasına göre akciğer, vagen ve beyin metastazı görülmüş olup, literatürde belirtilen klâsik metastaz sırasına uygunluk mevcuttur (26,17).

Metestazların spontan olarak gerileyebileceğine dair birçok neşriyat mevcuttur (17). Spontan gerilemeye rastlamamakla beraber bir vakamızda cerrahi ve kemoterapiyi müteakip akciğer metastazlarında gerileme tesbit ettik.

Vakalarımıza tatbik ettiğimiz müdahale şekilleri içinde kürtaj en mühim yeri işgal etmektedir. 44 mol ve yine anamnezinde mol olan bir invaziv mol dahil 45 vakamıza, i.v. mayi içinde oksitosik madde verilmek suretiyle travayın inductionunu müteakip kürtaj tatbik edilmiştir, buna göre kürtaj oranı % 100'dür,

Vakalarımızda mol boşaltmayı kürtaj ile tamamlayıp, bunu histeretomi metoduna tercih etmemizin nedenleri, vakaların ileri derecede anemik, kan temininin çoğu zaman geç ve güç olması, geçen zamanın kanamalı hastanın aleyhine etki etmesi, bu durumdaki hastanın ameliyatı tolere edeme-

mesi, ayrıca vaginal yoldan kürtaj ile mol tahliye edilen hastanın hastahane- den daha kısa sürede taburcu olabil- mesi ve vakaların birçoğunun cerrahi müdahaleyi kabul etmemeleri ile ilgi- lidir.

Nitekim çok büyük uteruslarda dahi hysteretomi yerine aspiratörle bo- şaltmanın hiçbir tehlikeye yol açmadığı ve hatta hysteretomi esnasında daha sık görülebilen intravasküler koagülasyon sendromuna bağlı kanama prosesle- rinin aspiratörle boşaltma işleminde husule gelmediği görülmüştür.

Son zamanlarda müşahade edilen komplikasyonlar bazı ciddi şüpheler ortaya koymuş ve bu şüpheler Histeretomi üzerinde toplanmıştır. Olsen ta- rafından rapor edilen bir vakada thera- peutic abortiona tesir eden haller yük- şek ölüm nisbeti ile mukayese edilmiş ve komplikasyonlar hysterotomi ile birlikte yapılan tubal ligasyonda daha çok görülmüştür. Ayrıca Stallworthy'- nin rapor ettiği gibi hysterotomiden sonra, erken deciduanın gelişme ve inkişafı yüzünden mesane kaidesinde görülen endometriosis teşekkülü his- teretomi yapmanın bir diğer mahzurlu yönünü teşkil etmektedir(19).

Vakalarımızın bazılarında derin kür- tajdan önce aspiratör kullanılmıştır.

Uterusun kürtajla boşaltılması es- nasında hava embolisi, perforasyon ve diğer komplikasyonlar görülmemiştir. Bundan dolayı kliniğimizde genellikle uyguladığımız bu metodun çok büyük uteruslarda dahi fazla riskli olmadığı inancını doğurmuştur.

Chorion epithelioma vakalarının % 60'ına histerektomi tatbik edil-

miştir. Hastaların hepsine tatbik et- memizin nedeni vakalarımızın ameli- yatı her zaman kolaylıkla kabul etme- meleri ve bir kısmının yaygın metastas- larla terminal safhada müracaat etme- lerindedir.

Literatürün tetkikinde cerrahi teda- vinin diğer tedavi metotları yanında bugün dahi en değerli yeri tuttuğu gö- rülmüştür. Total abdominal histerektomi bilateral salpingoo oferektomi tatbik edilen 6 vakadan ikisine cerrahi ve ke- moterapi kombine olarak kullanıl- masına rağmen mortaliteyi azaltma yö- nünden müsbet netice alınamamıştır.

Kombine tedavideki başarı oranı- mızın fazla olmamasının muhtemel bir sebebi gelen vakalarımızın ekserisinin geç kalmış veya nihai safhada olmaları ile ilgili olabileceği gibi, ayrıca cerrahi müdehale yapabildiğimiz vakaların ade- dinin azlığı dolaysıyla bu hususta kesin bir hüküm vermeye de imkân yoktur. Literatürde kemoterapi hakkında fazla iyimser yayınlara rastlanmakta ise de(15) bu tedavi hakkında ihtiyatlı fikirler beslenmenin yerinde olacağı kanaati doğmuştur. Mamafih vaka adedimiz arttıkça bu tedavinin etkililiği hakkında daha tatminkâr neticeler müteakip bir çalışmamızda bildirilecektir.

Metastatik choriocarsinomali olup methotrexate verilenlerdeki yaşama o- ranında görülen fark zahiri olabilir. Cerrahi tedavi ile kıyaslandığında met- hotrexate'ın tedavi edici etkisi hakkında araştırmacıların herbirinin verdiği raporlar çok değişik bulunmuştur. Bazı chorio- carsinoma vakalarında dramatik bir şifa vardır, özellikle operasyon yapıla- mayan vakalarda bu ilacın tedavide uygulanması uygundur (6).

Chorion epithelioma tanısı konulan hastalarımızdan 3'ü klinikte exitus olmuştur. Bu üç vakadan birisi molü müteakip choriona dönüşüm gösteren ve fakat ameliyatı kabul etmeyip yaygın metastaslarla kliniğe geri dönen vakadır. Diğer iki vaka ise takipsiz olarak chorion epithelioma halinde müraaat eden biri mol diğeri düşük anemnezli vakalardır. Neşriyatların tetkinde düşük anemnezli vakalarda ölüm oranının fazla olduğu görülmüştür. Zira, mol anemnezli hastaların daimi kontrolde bulunmaları hastalığın akibeti üzerinde müsbet tesir göstermekte, fakat düşük anemnezli vakaların hastalıklarını benimsemeyip doktora müraacaat etmemeleri ise hastalığın prognozunda menfi tesir yaratmaktadır(16,17).

Hastalığın prognozu hakkında araştırmacılar değişik oranlar vermektedir.

Summary

55 cases of trophoblastic diseases were studied at Atatürk University School of medicine, between the years of 1967-1971.

This study showed that mole occurs in about 200 and chorion epithelioma in about 1000 pregnancies in our part which is the east of Turkey.

In hydrotidiform mole trophoblastic activity of the disease continued in 5 (11,1 percent) of the cases.

Surgery and combined therapy with methotrexate did not give good result, probably because our chorion epithelioma cases generally showed and extensive metastases at the admission.

Ewing, chorion epitheliomadan kurutulmuş hiçbir vaka görmediğini, Wei ve arkadaşları 27 vakasında morolite %9, Novak ve Seah'ın 74 vakasında %82,5, Greenhill'in 37 vakasında %70 olarak belirtilmektedir (1,9,17,16,18).

Kliniğimizde 3 exitus vakamızdan 2'sinin mol, diğerlerinin düşük anemnezi vermesi literatürden farklılık göstermektedir. Bunun nedenini bölgemiz halkının kültür seviyesinin düşük olması ve hastalıkların gereği kadar önemsemeyip mol düşürenlerin dahi kontrole gelmeyişlerinin yanında, tedavi süresinin uzun olması sebebiyle hasta sahiplerinin hastalarını ısrarla taburcu etmek arzusuna ve netice olarak akibetlerinin tam olarak öğrenilmeyişlerine bağlayabiliriz.

Kaynaklar :

1. Acosta-Sison, H.: The relative frequency of various anatomic sites as the point of first metastasis in 32 cases of chorion epithelioma. Am. Obst. Gynec. 75: (1149-1152) 1958
2. Acosta-Sison, H.: Changing attitudes in the management of hydatiform mole. Am. J. Obst. and Gynec. Volum: 88, No: 55, p: 634 (1964)
3. a) Bayçu, T.: Korion Epitheliomoda methotrexat'la komplementer tedavi. Ankara Tıp Fakültesi Mecmuası 18 (707-720) (1965).
b) Bayçu, T.: Korion epithelioma. Ege J. Obst. Meci 1, (13-30), 1962.

4. Clark Perry B., MD. Gusdon John P, Jr, MD, Facog and Burt Richard L, PDH, MD, FAGOG Hydatiform mole with coexistent Fetus: Discussion and Review of Diagnostic Methods Obstetrics and Gynecology 35 No: 4, 597, April (1970)
5. Chien-Tien Hsu, Chung-Hsuan Lai, Che Lang CHANGCHIEN, Bin Chuan Chanhgien Repeat Hydatiform (Report of seven cases). *Ami Ji Obsti and-Gynec.* 87, No:4, p. 543 (1963)
6. Chien-Tien Hsu, MD. Ynng-Sheng Cheng, MD. Taipei, Taiwan, Republic of China. *Am. Obst. and Gynec.* Volum: 103 Number 1, Page: 60, 1969.
7. Donald I, M.B.E., MD., B.S. (Lond.) B.A. (Cape Town), (Glasg); F. R.C.O.G., F.C.O. and GG. (S.A.), 1968.
8. Gerald C. Kohl: Molhydatid and four and half months fetus. *Am. J. Obst. and Gynec.* 79, No: 6, p. 1091 (1960)
9. Greenhill, J.P.: *Obstetrics*, V.B. Saunders Company Philadelphia London, 1966. p: 694-813i
10. Coddard, I Hormone determinations in three cases of hydatiform mole associated with well developed fetus. *Ami j. Obst. and Gynec.* 79.: p. 956 (1960).
11. Hammond Charles B. MD, and Parker Roy T, MD. Facogi Diagnosis and Treatment of the Trophoblastic Disease: A report from the south eastern regional center. *Obst. and Gynec.* 35, No: 1, p: 132, January (1970).
12. Hülagu, C.: Miadında gebelik ve chorion epithelioma, *Türk Jinekoloji ve Obs. Meci* 1: 46-60(1953)
13. Hertig, A.T., Manzell, H.: Hydatiform mole and chorion epithelioma in "Armed Forces Inst. of Path" (1956)
14. Jeffcoate T.N.A. MD, F.R.C.S. (EDİN), F,R,C,O,G, *Principles of Gynecology* (1969)
- 15i Kaptanoğlu, M.: Molhydatiform chorion epithelioma ve methotrexat. *Ege Tıp Bülteni* 4, p. 460, 192a.
16. Novak, E.R., Jones, S.G., Jones, W.H.: *Novak's textbook of gynecology* (1965) p: 514-541.
17. Novak, E., Novak, E.R. *Gynecology and obst. Pathology* W.B Saunders Co Philadelphia (1958) P: 522-552.
18. Novak E. and Seah C.S. Benign trophoblastic lesions in Mathieu Memorial chorion epithelioma registry molhydatiform and syncytial endometritis. *Am. J. obst. and Gynec.* 69, No: 1 p: 376, 1954
19. Rudy E. Sabbgha, MD, and T. Terry Hayashi, MD, FACOG. Disseminated intravascular coagulation complicating Histeretomy in Elderly Gravida. *Journal of Obstetrics and-Gynecology* volum: 38. December 1971, Number: 6 p: 844-847.
20. Scott.: Choriocarcinoma. *Am. J. Obs i Gynec.* 83: 185-193 (1962)