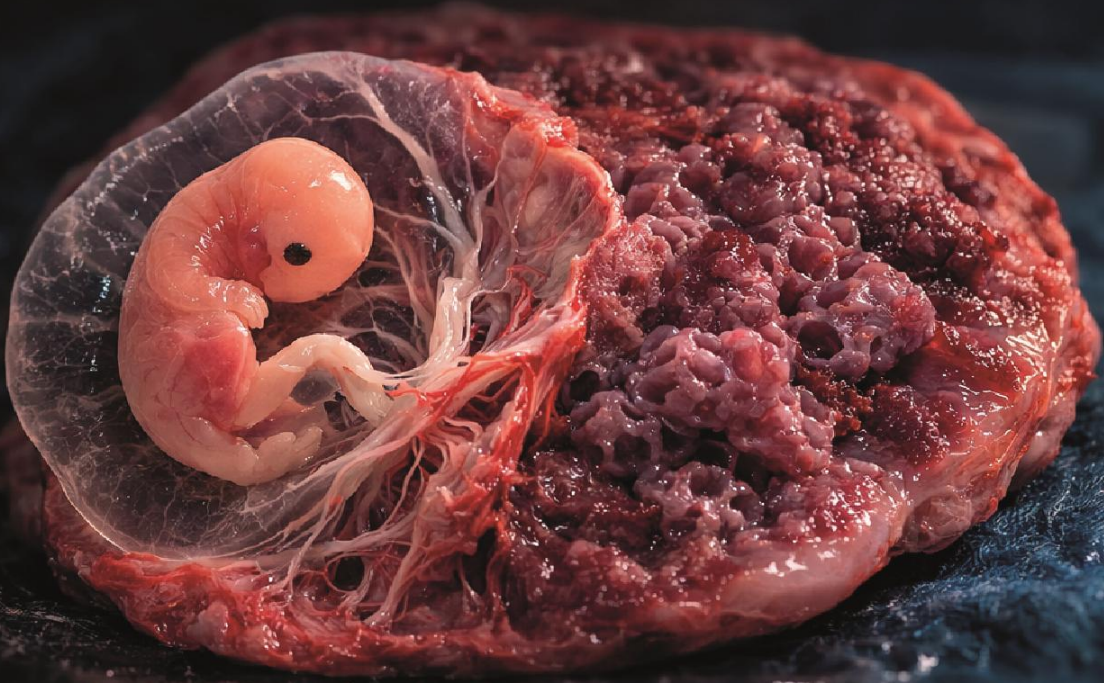


GESTASYONEL TROFOBlastİK HASTALIKLAR — VE — NEOPLAZİLER



ERKAN MAVİGÖK



BİDGE Yayınları

**GESTASYONEL TROFOBlastİK HASTALIKLAR VE
NEOPLAZİLER**

Yazar: Dr.Öğr.Üyesi ERKAN MAVİGÖK

ISBN: 978-625-8673-91-3

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 26.02.2026

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İçindekiler

Tanımı	5
Sınıflaması	5
Epidemiyoloji.....	6
Risk Faktörleri.....	7
Mol Hidatiform	8
Patogenezi	9
Komplet Parsiyel Ayrımı.....	9
Komplet Hidatidiform Mol (KHM).....	10
Parsiyel Hidatidiform Mol (PHM)	10
Molar Gebelik Klinik Bulgular	11
Molar Gebelik Tanısı	12
Tedavisi	13
Molar Gebelik ve Normal Fetus Birlikteliği (CHMCF)	14
Tedavi Sonrası İzlem.....	15
Güncel 2024-2025 FIGO İzlem Kılavuzu (56 Gün Kuralı):.....	15
Post Molar Trofoblastik Neoplazi İçin Risk Faktörleri.....	16
Mol Sonrası Gebelik	18
Gestasyonel Trofoblastik Neoplaziler (GTN).....	18
Persistan Gestasyonel Trofoblastik Hastalık / Postmolar GTN Tanı Kriterleri (FIGO).....	19

Histopatoloji: İnvaziv Mol	20
Gestasyonel Koryokarsinom	21
İmmünohistokimya:	21
Plasental Yerleşimli Trofoblastik Tümör (PSTT)	22
İmmünohistokimya ve Tümör Belirteçleri:.....	22
Epiteloid Trofoblastik Tümör (ETT).....	22
İmmünohistokimya:	23
Tanı (GTN).....	23
GTN FIGO Sınıflaması	24
GTN Yönetimi	26
Düşük Riskli GTN Yönetimi	26
Yüksek Riskli GTN Yönetimi	26
Ultra-Yüksek Riskli ve Metastatik Hastalarda Yaklaşım	27
İmmünoterapi (FIGO 2025 Perspektifi)	28
PSTT ve ETT'de Tedavi Protokolü	28
GTN Takip	29
GTN Sonrası Gebelik.....	30
Gebelik Sonuçları:.....	31
Referanslar	32

Tanım

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar (GTH), gebelik süreciyle doğrudan ilişkili olan ve plasentanın temel hücresel yapı taşı olan trofoblast hücrelerinden (sitotrofoblast, sinsitiyotrofoblast ve intermediyer trofoblast) köken alan, klinik, morfolojik ve genetik açıdan oldukça geniş bir yelpazeye yayılmış premalign ve malign lezyonlar spektrumudur.(1, 2) Normal fizyolojik gebeliklerde embriyonun uterusu implantasyonunu, maternal kan akımının fetusa yönlendirilmesini ve gebeliğin immünolojik toleransını sağlayan trofoblast hücreleri, bu hastalık grubunda genetik ve epigenetik regülasyonlarını kaybederek anormal bir proliferasyon sürecine girerler.(3)

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar, fetal dokulardan ziyade maternal dokuları invaze etme eğiliminde olan ve hücresel aktivitelerinin bir göstergesi olarak yüksek seviyelerde insan koryonik gonadotropini (hCG) salgılayan tümöral oluşumlardır.(2) Hastalık spektrumu, klinik olarak tamamen benign seyredebilen ve sadece lokal uterin kavitede sınırlı kalan formlardan, tedavi edilmediği takdirde saatler/günler içinde masif kanamalara ve yaygın hematojen metastazlara (özellikle akciğer ve beyin) yol açarak fatal seyredebilen malign neoplazilere kadar uzanır.(1) Günümüzde erken tanı imkanları ve modern kemoterapi rejimleri sayesinde GTH, onkoloji tarihindeki en başarılı tedavi edilebilir katı (solid) tümör gruplarından biri olarak kabul edilmektedir.(1)

Sınıflaması

Gestasyonel trofoblastik hastalıkların sınıflandırılması, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) 2024-2025 güncel konsensüs raporlarına göre hücresel morfoloji, klinik davranış ve malignite potansiyeli temel alınarak iki ana kategori altında toplanmaktadır.(1, 4)

1. **Premalign (Benign / Non-neoplastik) Formlar:** Bu grupta trofoblastik hücrelerin anormal proliferasyonu izlenmesine rağmen doku mimarisi (özellikle korionik villüs yapıları) bir ölçüde korunmuştur. Metastatik potansiyelleri yoktur ancak malign formlara dönüşüm açısından risk taşırlar.
 - Komplet Hidatidiform Mol (KHM)
 - Parsiyel Hidatidiform Mol (PHM)
 - Atipik Plasental Yerleşimli Nodül (APSN): Yakın zamanda WHO sınıflamasına dahil edilen, tipik plasental yerleşimli nodül ile epitelioid trofoblastik tümör (ETT) arasında morfolojik geçiş özelliği gösteren, artmış hücresellik ve atipi barındıran bir öncü lezyondur.(5, 6, 7)
2. **Malign Formlar (Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi - GTN):** Plasental dokunun invaziv ve metastatik özellikler kazanmış malign dönüşümüdür. İnvaziv mol dışındaki formlarda villöz yapılar tamamen kaybolmuştur.
 - İnvaziv Mol (Korioadenoma Destruens)
 - Gestasyonel Koryokarsinom (CC)
 - Plasental Yerleşimli Trofoblastik Tümör (PSTT)
 - Epitelioid Trofoblastik Tümör (ETT).(1, 2)

Ayrıca, patolojik bir varyant olmamakla birlikte, klinik pratikte mikroskopik incelemede insidental olarak saptanan ve tamamen non-neoplastik, reaktif bir süreç olan "Plasental Yerleşimli Nodül (PSN)" de trofoblastik lezyonlar spektrumunun benign ucunda yer alır.(8)

Epidemiyoloji

Gestasyonel trofoblastik hastalıkların epidemiyolojisi coğrafi bölgeler, etnik kökenler ve sosyoekonomik gelişmişlik düzeylerine göre dramatik farklılıklar göstermektedir.(9, 10) Küresel epidemiyolojik veriler incelendiğinde, Asya, Afrika ve Orta Amerika ülkelerinde GTN prevalansının Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'ya kıyasla anlamlı düzeyde (bazen 10 kata kadar) yüksek olduğu görülmektedir.(10)

Batı ülkelerinde (Avrupa ve Kuzey Amerika) en yaygın görülen alt tip olan komplet hidatidiform mol insidansı 1000 ila 2000 gebelikte 1 oranında saptanırken, parsiyel mol 1000 gebelikte yaklaşık 3 vakada izlenmektedir.(11, 12) Ancak Japonya, Güneydoğu Asya ülkeleri ve Endonezya gibi bölgelerde molar gebelik insidansı 1000 doğumda 11.5 gibi çarpıcı rakamlara ulaşabilmektedir.(10) GTN'nin en agresif formları olan koryokarsinom ve plasental yerleşimli tümörler ise genel obstetrik popülasyonda çok daha nadir olup, tahmini olarak 20.000 ila 50.000 gebelikte 1 görülme sıklığına sahiptir.(11) Küresel ölçekte her yıl yaklaşık 220.000 kadının GTN tanısı aldığı ve bu olguların yaklaşık 22.000'inin malign karakterdeki GTN spektrumunda olduğu tahmin edilmektedir.(1)

Son yirmi yılda birinci trimester ultrasonografi taramalarının rutin antenatal bakımın ayrılmaz bir parçası haline gelmesi, hastalığın epidemiyolojik saptanma zamanlamasını değiştirmiş, hastaların büyük bir kısmının hastalık henüz klinik komplikasyonlara (örn. masif uterin kanama, rüptür, kriz) yol açmadan erken evrede teşhis edilmesini sağlamıştır.(9, 11)

Risk Faktörleri

Molar gebelik gelişimi ve sonrasında hastalığın neoplastik seyrini etkileyen primer risk faktörleri temel olarak demografik, genetik ve çevresel bileşenlerden oluşmaktadır. Literatürde tanımlanmış en tutarlı ve majör risk faktörleri şunlardır:

- **Maternal Yaş:** Üreme çağının her iki uç noktası, anormal gametogenez ve fertilizasyon defektleri açısından yüksek risk taşır. Özellikle 21 yaş altı ve 35 yaş üstü kadınlarda komplet mol riski normale göre yaklaşık 2 kat artarken, 40 yaş ve üzerindeki kadınlarda bu risk 7.5 ila 10 kata kadar dramatik bir tırmanış göstermektedir.(13)
- **Geçirilmiş Molar Gebelik Öyküsü:** Daha önce hidatidiform mol öyküsü bulunan hastalarda, bir sonraki

gebelikte yeniden molar dejenerasyon gelişme riski yaklaşık %1 ila %1.7 arasındadır (genel popülasyon riskinin çok üzerindedir).(14, 15) Arka arkaya iki komplet mol geçiren kadınlarda, üçüncü bir gebeliğin de molar gebelik olma ihtimali %15 ila %25 (1/4 oranına) seviyelerine kadar yükselmektedir.(16, 17)

- **Genetik ve Ailesel Yatkınlık:** Tekrarlayan hidatidiform mol (RHM), aynı hastada iki veya daha fazla molar gebelik görülmesi durumu, son yıllarda genetik boyutuyla aydınlatılmıştır. Ailesel tekrarlayan hidatidiform moller (FRHM), genellikle otozomal resesif geçişli olan ve maternal etki genleri olarak bilinen *NLRP7* (kromozom 19q13.4) ve *KHDC3L* (kromozom 6q1) genlerindeki patojenik mutasyonlarla karakterizedir.(10, 18) Bu mutasyonlar, oosit gelişimi sırasında maternal epigenetik imprinting süreçlerini bozarak normal embriyogenezi engeller.
- **Beslenme ve Çevresel Etkenler:** Diyetteki A vitamini (karotenoid) ve hayvansal yağ eksikliği, özellikle Asya ve Afrika'daki yüksek insidansı açıklamak için öne sürülen sosyoekonomik temelli teorilerdir.(12, 19)
- **Diğer Faktörler:** Uzun süreli kombine oral kontraseptif kullanımı, sigara tüketimi ve A veya AB kan grubu fenotipine sahip kadınlarda (özellikle eşleri O kan grubunda ise) koryokarsinom gelişme riskinin arttığına dair veriler mevcuttur.(13)

Mol Hidatiform

Mol hidatiform veya hidatidiform mol, plasental dokunun temel bileşeni olan koryonik villüslerin yaygın veya fokal olarak hidropik (ödemli) şişmesi ve bu yapıları çevreleyen trofoblastik tabakanın çeşitli derecelerde hiperplazisi ile karakterize edilen, non-neoplastik ancak premalign bir hastalıktır.(2, 20) Makroskopik olarak, içi berrak sıvı dolu, ince duvarlı, şeffaf veziküllerin (üzüm salkımı benzeri kistik yapılar) kitle oluşturmasıyla tanınır.(9)

Mol hidatiform, genetik kökenine, histomorfolojik görünümüne ve klinik davranışına göre iki farklı antiteye ayrılır: Komplet Hidatidiform Mol (KHM) ve Parsiyel Hidatidiform Mol (PHM).(20) Bu ayrım sadece akademik bir sınıflandırma olmayıp, hastanın gelecekteki malignite riskini, izlem protokolünü ve gebelik prognozunu doğrudan belirleyen kritik bir ayırmadır.

Patogenezi

Gestasyonel trofoblastik hastalıkların moleküler patogenezi, normal üreme biyolojisinin temeli olan biparental (hem anne hem babadan gelen) genomik katkının bozulması üzerine kuruludur. Mol hidatiformda temel problem, embriyonik gelişimi organize eden genetik imprinting (damgalama) mekanizmasının paternal (baba kaynaklı) genom lehine aşırı sapmasıdır.

Trofoblastik proliferasyonun moleküler temelleri incelendiğinde, molar dokularda hücrel döngüyü kontrol eden p53 gibi kritik tümör baskılayıcı genlerin disregülasyonu, BCL-2 (B-cell lymphoma 2) genini içeren anti-apoptotik yolların aşırı aktivasyonu ve epidermal büyüme faktörü reseptörlerinin (EGFR) artmış ekspresyonu dikkati çekmektedir.(3) Bu genetik ve epigenetik sapmalar, normal şartlarda belirli bir sınırdan durması gereken trofoblastik invazyonun durdurulamamasına ve sürekli bir hücrel hiperplaziye yol açar. Ayrıca mikroRNA (miRNA) profillerindeki değişimler de molar dokuların immün sistemden kaçmasında ve neoplastik progresyonunda rol oynamaktadır.(3)

Komplet Parsiyel Ayrımı

KHM ve PHM arasındaki ayrım, fertilizasyon düzeyindeki anormallikler temelinde gerçekleşir ve günümüzde sitogenetik analizlerin yanı sıra ileri immünohistokimyasal (IHC) boyama teknikleriyle kesin olarak yapılabilmektedir.(9, 20)

Komplet Hidatidiform Mol (KHM)

- **Genetik Yapı:** Olguların %80-90'ında karyotip 46,XX'tir ve bu genetik materyalin tamamı paternal kaynaklıdır (Androjenetik diploidi). KHM, maternal kromozomlarını herhangi bir nedenle kaybetmiş (veya deaktive olmuş) "boş" bir oositin, tek bir sperm (23,X) tarafından döllenmesi ve ardından bu spermin kendi genetik materyalini endoreduplikasyon yoluyla kopyalaması sonucu oluşur.(18, 20) Daha nadir durumlarda (%10-20), boş oosit aynı anda iki ayrı sperm tarafından döllenir (dispermik fertilizasyon) ve bu durumda 46,XY karyotipi ortaya çıkabilir. Her iki durumda da maternal genomik katkı sıfırdır.(9)
- **Histopatoloji:** Korionik villüslerin tamamında jeneralize, belirgin hidropik şişme ve kistik dejenerasyon izlenir. Villüslerin çevresinde çembersel (sirkumferensiyal) ve şiddetli trofoblastik hiperplazi bulunur. En kritik özellik, fetusa ait kan damarlarının (fetal eritrositlerin) ve embriyonik dokuların (fetal eklerin) tamamen yokluğudur.(9, 20)
- **İmmünohistokimya (p57):** Komplet ve parsiyel molü ayıran altın standart IHC belirteci **p57 (CDKN1C)** proteinidir. p57, maternal allelden eksprese edilen ve paternal alleli susturulan bir gendir. KHM'de maternal genom bulunmadığı için p57 hücrel boyaması kesin olarak **negatiftir** (ekspresyon kaybı).(9, 18)
- **Malignite Riski:** KHM hastalarının %15-20'sinde süreç postmolar gestasyonel trofoblastik neoplaziye (GTN) evrilir.(9)

Parsiyel Hidatidiform Mol (PHM)

- **Genetik Yapı:** Genellikle diandrik monoginik triploidi karakterine sahiptir (69,XXY, 69,XXX veya 69,XYY). Aktif ve normal bir maternal oositin (23,X), aynı anda iki ayrı sperm tarafından (dispermi) döllenmesi veya genetik materyalini ayırmamış diploid bir sperm tarafından

döllenenmesi sonucu oluşur. Burada hem anne hem baba genleri mevcuttur, ancak paternal genlerde aşırı dozaj vardır.(9, 18, 20)

- **Histopatoloji:** Hidropik değişiklikler ve trofoblastik hiperplazi jeneralize değil, fokaldır (bölgeseldir). Genişlemiş, düzensiz konturlu (scalloped) kistik villüslerin yanı sıra tamamen normal veya fibrotik küçük villüsler de bir arada izlenir.(9, 21) Fetal damarlar, çekirdekli fetal eritrositler ve bazen deforme olmuş bir fetus veya amniyotik kese kalıntıları mikroskopik alanda saptanabilir. Fetal ekler izlenir.(20, 22)
- **İmmünohistokimya (p57):** PHM'de maternal genom bulunduğu için p57 boyaması villöz sitotrofoblastlarda ve stromal hücrelerde **pozitifdir** (güçlü nükleer ekspresyon).(9, 18) Mikrosatellit kısa tandem tekrar (STR) genotiplendirmesi ile diandrik triploidi net olarak gösterilebilir.(9)
- **Malignite Riski:** PHM'nin postmolar GTN'ye dönüşme riski çok daha düşüktür (% 0.5-5 arası).(9)

Molar Gebelik Klinik Bulgular

Geçmiş yıllarda molar gebelikler sıklıkla ikinci trimester de şiddetli semptomlar ve komplikasyonlarla klinik verirdi. Günümüzde yaygın ultrasonografi kullanımı sayesinde olgular asemptomatik erken gebelik döneminde yakalansa da (11), klinik bulgu veren hastalarda spektrum oldukça spesifiktir:

1. **Anormal Vajinal Kanama:** KHM hastalarının %90'ından fazlasında başvuru şikayeti ilk trimesterde başlayan, düzensiz, lekelenme veya şiddetli tarzda olabilen vajinal kanamadır.(10) Kanama sırasında karakteristik üzüm tanesi benzeri veziküler dokuların vajinadan dökülmesi (vezikül eliminasyonu) patognomoniktir.(23)
2. **Beklenenden Büyük Uterus (Large-for-date):** Aşırı trofoblastik proliferasyon ve villöz dokularda biriken kan/sıvı nedeniyle, uterus boyutu son adet tarihine göre hesaplanan

gebelik haftasından belirgin şekilde (bazen haftalarca) daha büyüktür. Bu durum KHM'de çok tipikken, PHM'de uterus büyüklüğü genellikle gebelik haftasıyla uyumlu veya daha küçüktür.(10, 21, 24)

3. **Hipereomezis Gravidarum:** Devamlı salgılanan aşırı yüksek düzeydeki β -hCG (>100.000 mIU/mL), santral sinir sistemindeki kemoreseptör trigger zonu uyurarak şiddetli ve inatçı bulantı-kusmalara neden olur.(10, 24)
4. **Hipertiroidizm:** β -hCG molekülünün alfa alt birimi (α -hCG), tiroid uyarıcı hormon (TSH) ile yapısal olarak özdeştir. Çok yüksek β -hCG seviyeleri, TSH reseptörleriyle çapraz reaksiyona girerek tiroid bezini aşırı uyarır. Hastalarda taşikardi, terleme, tremor ve kilo kaybı gibi klinik hipertiroidi bulguları veya subklinik tirotoksikoz gelişebilir.(21, 24)
5. **Erken Başlangıçlı Preeklampsi:** Normal gebeliklerde preeklampsi 20. haftadan sonra beklenirken, gebeliğin erken döneminde (ilk 20 hafta) hipertansiyon ve proteinüri gelişimi molar gebelik için çok güçlü bir uyarıcıdır.(10, 24)
6. **Teka Lutein Kistleri:** Artmış hCG stimülasyonuna ikincil olarak overlerde dev boyutlara ulaşabilen (genellikle >6 cm, bazen 20 cm'yi bulabilen) çok odacıklı, bilateral ovarian teka lutein kistleri oluşur.(24) Bu kistler over torsiyonu veya rüptür riski taşıyabilir.

Molar Gebelik Tanısı

Klinik şüphe ile başlayan tanı sürecinde ilk ve en önemli basamak **Pelvik Ultrasonografi**'dir.(10)

- **Komplet Mol USG Bulguları:** Uterus kavitesini dolduran, homojen yapısını kaybetmiş, sayısız anekoik kistik boşluklar içeren, amniyotik kese veya embriyonun izlenmediği "kar fırtınası" veya "üzüm salkımı" görünümü tipiktir.(10, 21)
- **Parsiyel Mol USG Bulguları:** Tanınması daha zordur. Tipik olarak kistik alanlar içeren genişlemiş ve fokal hidropik dejenerasyon gösteren bir plasenta (İsviçre peyniri

görünümü) ile birlikte canlı veya ölü bir fetüs, fetal yolk kesesi kalıntıları saptanabilir.(10, 21)

Görüntülemeye eşlik eden **Serum kantitatif β -hCG** seviyesinin gebelik haftasına göre anormal derecede yüksek olması (sıklıkla 100.000 mIU/mL'nin çok üzerinde) tanıyı destekler.(24)

Ancak, klinik, laboratuvar ve radyolojik veriler ne kadar tipik olursa olsun, molar gebeliğin kesin tanısı cerrahi evakuasyon materyalinin **histopatolojik muayenesi** ve genetik analizleriyle konulur.(10, 21)

Tedavisi

Molar gebeliğin standart ve en etkili birincil tedavisi, tanının konulmasının hemen ardından uterin kavitenin cerrahi olarak tamamen boşaltılmasıdır.(18)

Cerrahi Evakuasyon (Vakum Aspirasyon): Elektronik veya manuel vakum aspirasyonu (suction curettage) tercih edilen altın standart yöntemdir.(10) İşlem mutlaka ultrasonografi rehberliğinde yapılmalı ve yeterli genişlikte (genellikle 7-12 numara) aspirasyon kanülleri kullanılmalıdır.(10, 25) Genişlemiş ve yumuşamış myometriyum nedeniyle uterin perforasyon riski yüksek olduğundan körleme (blunt) küretajdan kaçınılmalı veya sadece aspirasyon sonrasında çok nazikçe kontrol amacıyla uygulanmalıdır. Masif kanama riskini yönetmek, myometrial kontraktiletiyi artırmak ve işlem süresini kısaltmak için cerrahiye başlarken intravenöz oksitosin infüzyonu başlatılmalı ve işlem sonrası birkaç saat devam ettirilmelidir.(10) Rh-negatif kadınlara işlem anında anti-D immünglobulini (Rh-immünglobulin) uygulanması zorunludur.(10)

Tıbbi Abortus ve Histerotomi Kontrendikasyonu: Prostaglandinler veya oksitosin ile medikal indüksiyon (tıbbi abortus) yapılması, güçlü uterin kontraksiyonların trofoblast hücrelerini maternal venöz dolaşıma iterek trofoblastik embolizasyona ve hastalığın sistemik yayılımına (postmolar GTN

gelişim riskinde artışa) yol açabileceği için kesinlikle önerilmemektedir.(10, 25)

Histerektomi: Üreme çağını tamamlamış, çocuk istemi olmayan veya yaşı ilerlemiş (>40 yaş) hastalarda profilaktik amaçlı histerektomi değerli bir alternatiftir. Histerektomi overler korunarak yapılabilir. Bu yaklaşım, postmolar GTN gelişim riskini %15-20'lerden %3-5 seviyesine indirdiği için önemli bir morbidite önleyicidir.(11) Ancak histerektomi yapılması, metastaz riskini sıfıra indirmez ve β -hCG takip zorunluluğunu ortadan kaldırmaz.(11)

Profilaktik Kemoterapi: Evakuasyon sırasında veya hemen sonrasında uygulanan profilaktik tek ajan kemoterapi (Metotreksat veya Aktinomisin-D), postmolar GTN insidansını %3 ila %8 arasında azaltabilir. Ancak bu uygulama rutin değildir; sadece hastanın izlem protokollerine uyum sağlayamayacağı şüphesi olan, uzak coğrafi bölgelerde yaşayan veya yüksek riskli faktörlere sahip spesifik vakalarda tercih edilir.(10)

Molar Gebelik ve Normal Fetus Birlikteliği (CHMCF)

Komplet hidatidiform molün canlı, yapısal olarak normal bir fetüs ile aynı uterin kavitede bir arada bulunması durumu (Complete Hydatidiform Mole with a Coexisting Fetus - CHMCF), obstetrik literatürde 22.000 ila 100.000 gebelikte 1 görülen oldukça nadir ve yüksek riskli bir senaryodur.(11)

Patogenezi incelendiğinde, bu durum genellikle dizigotik ikiz gebelik varyantıdır; oositlerden biri normal bir sperm tarafından döllenip normal bir fetüs ve plasenta oluştururken, diğer oosit boş bir yapıya sahip olup androjenetik döllenme ile komplet molar plasentaya dönüşmektedir.(10)

Klinik Yönetim ve Riskler: Tarihsel olarak bu gebeliklerde annenin karşı karşıya kaldığı riskler nedeniyle gebeliğin derhal terminasyonu (sonlandırılması) önerilmekteydi.(26) Ancak güncel obstetrik yaklaşımlarda, masif kanama, şiddetli preeklampsi, ciddi hipertiroidizm, HELLP sendromu veya disseminine intravasküler

koagülasyon (DIC) gibi anneyi tehdit eden ağır medikal komplikasyonların yokluğunda, ailenin onayıyla "bekleme-gör" (expectant management) stratejisi uygulanabilmektedir.(27, 28) Kapsamlı seriler, bekleme-gör yaklaşımı ile yakından izlenen gebeliklerin %40 ila %60'ının canlı doğumla (sıklıkla preterm eylemle, ortalama doğum haftası 28 hafta civarında) sonuçlanabildiğini göstermektedir.(10, 28) Doğan bebeklerde, ikiz eşi olan molar plasenta nedeniyle büyük konjenital anomali riskinde bir artış bildirilmemiştir.(11)

Bununla birlikte, gebeliğe devam etmenin anne açısından önemli bir bedeli vardır. CHMCF hastalarında gebelik sırasında veya sonrasında metastatik GTN gelişme riski, tekil molar gebeliklere (genel %15-20) kıyasla belirgin şekilde daha yüksektir (%27 ila %46 arasında değişir).(10) Bu nedenle aileye, fetüsün sağkalım potansiyeli ve annenin kemoterapi gereksinimi riski hakkında multidisipliner merkezlerde detaylı danışmanlık verilmelidir.

Tedavi Sonrası İzlem

Cerrahi tahliye işleminin ardından hastanın iyileşme sürecinin izlenmesi ve gizli GTN gelişiminin erken saptanması için seri insan koryonik gonadotropini (β -hCG) takibi altın standarttır.(9) Normalleşme kriteri, genellikle haftalık yapılan ölçümlerde üst üste üç kez tespit edilemeyen veya normal sınırlarda ($<1-2$ mIU/mL) β -hCG değeri elde edilmesidir.(29)

Güncel 2024-2025 FIGO İzlem Kılavuzu (56 Gün Kuralı):

GTH izlem protokollerinde son yıllarda büyük kohort çalışmalarının sonuçlarına dayanarak devrim niteliğinde bir güvenli takip kısaltması (56 gün kuralı) benimsenmiştir.(30)

- **Erken Normalleşme (<56 Gün):** Eğer bir komplet mol hastasında β -hCG düzeyi tahliyeden sonraki ilk 56 gün (yaklaşık 8 hafta) içinde normale dönerse, hastanın ilerleyen

dönemde GTN geliştirme riski son derece düşüktür (%0.04, yani yaklaşık 2619 hastada 1). Bu hastalarda, normalleşmenin ardından yapılan 1 aylık doğrulayıcı testten sonra (veya merkez politikasına göre en fazla ek 4 ay sonra) izlem güvenle sonlandırılabilir.(25, 30, 31, 32)

- **Geç Normalleşme (≥56 Gün):** β -hCG'nin normalleşmesi 56 günden uzun süren hastalarda, risk potansiyeli nispeten yüksektir (GTN riski 4 kat artarak %0.16'ya, 642'de 1'e çıkar). Bu grupta, normalleşme sağlandıktan sonra bile 6 ay boyunca aylık β -hCG ölçümlerine devam edilmesi kesinlikle önerilmektedir.(30, 31, 33)
- **Parsiyel Mol İzlemi:** Parsiyel mollerde malignleşme riski daha düşük olduğundan, değerler normale döndükten sonra en az 4 hafta arayla alınan iki numunenin normal çıkması, izlemi sonlandırmak için yeterli kabul edilmektedir.(32)

İzlem süreci boyunca hastaların yeni bir gebelik yaşamasını engellemek kritik önem taşır, zira yeni gebeliğin üreteceği hCG ile tümör rekürrensini üreteceği hCG'nin ayırt edilmesi imkansızdır. Bu nedenle, izlem tamamlanana kadar güvenilir bir kontrasepsiyon yöntemi (sıklıkla kombine oral kontraseptifler) kullanılmalıdır.(25, 34)

Post Molar Trofoblastik Neoplazi İçin Risk Faktörleri

Molar gebelik tahliyesi sonrası malign form olan GTN'ye ilerleme, komplet hidatidiform mollerin %15-20'sinde, parsiyel mollerin ise %0.5-5'inde görülür.(9, 10) Hangi hastanın maligniteye ilerleyeceğini tahmin etmek amacıyla çeşitli klinik, demografik ve radyolojik özellikler risk indikatörü olarak kullanılmaktadır. Tablo 1'de, bir hastada molar evakuasyon sonrası persistan hastalık/neoplazi gelişme riskini artıran temel faktörler özetlenmiştir.

Tablo 1: Postmolar Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi (GTN) Gelişimi İçin Majör Risk Faktörleri (11, 23, 24, 35, 36)

Risk Faktörü	Parametre ve Özellikleri	Patofizyolojik/Klinik Gerekçe
Maternal Yaş	>35 yaş (Özellikle >40 yaş) ve <20 yaş.	Üreme spektrumunun uçlarında anormal oosit gelişimi ve artmış kromozomal instabilite riski.(24)
Önceki Gebelik Tipi	İndeks gebeliğin Komplet Mol olması.	Koryokarsinom ve invaziv mol gelişimi, parsiyel mole kıyasla KHM'de çok daha fazladır.(11, 13)
Başvuru (Pre-evakuasyon) β-hCG Düzeyi	>100.000 mIU/mL olması.	Tümör yükünün ve trofoblastik proliferasyon hızının çok yüksek olduğuna işaret eder.(24, 36)
Klinik ve Radyolojik Boyut	Uterus boyutunun gebelik haftasına göre (Large-for-date) belirgin büyük olması.	Aşırı hücre sel büyüme, myometrial invazyon şüphesi ve sıvı birikimini yansıtır.(24, 36)
	Overlerde dev teka lutein kistleri (>6 cm çap).	Uzun süreli ve yüksek dozdaki hCG stimülasyonunun overlerdeki şiddetli yansımadır.(24)
Eşlik Eden Medikal Komplikasyonlar	Preeklampsi, hipertiroidizm, hiperemesis, masif kanama veya trofoblastik embolizasyon öyküsü.	Hastalığın agresif sistemik yansımalarını gösterir, tümör yüküyle koreledir.(24)
Müdahale Türü	Primer cerrahinin dilatasyon ve aspirasyon olması (Histerektomiye kıyasla).	Histerektomi uygulananlarda malign dönüşüm riski %3-5 seviyesine geriler.(11)
Post-evakuasyon Dinamikleri	β -hCG normalleşme süresinin uzaması (Özellikle 56 günü aşması).	Her bir haftalık uzamanın, GTN riskini 1.3 kat artırdığı saptanmıştır.(23)

Mol Sonrası Gebelik

Gestasyonel trofoblastik hastalık tanısı almış ve başarıyla tedavi edilmiş (sadece küretajla iyileşen veya kemoterapi gerektirmeyen) kadınların gelecekteki üreme şansları üzerine yapılan devasa popülasyon bazlı çalışmalar son derece rahatlatıcı sonuçlar sunmaktadır.(15, 37) Molar gebelik öyküsü, kadının uzun vadeli fertilitatesini bozmaz ve ileriki gebeliklerde konjenital anomali, erken doğum, düşük veya stillbirth (ölü doğum) gibi obstetrik komplikasyonların riskinde genel popülasyona kıyasla anlamlı bir artışa neden olmaz.(15, 38)

Bununla birlikte, dikkate alınması gereken en önemli husus **tekrarlama (rekürrens) riskidir**. Komplet veya parsiyel bir hidatidiform mol öyküsü olan kadınlarda, sonraki herhangi bir gebelikte hastalığın yeniden molar gebelik olma ihtimali %1 ila % 1.7 (yaklaşık 1/60 ila 1/100) arasındadır.(15, 17, 38) İki kez mol geçirenlerde bu oran dramatik şekilde artarak %15-25'leri bulur.(17) Bu epidemiyolojik gerçeklik nedeniyle, GTH öyküsü olan tüm kadınlarda bir sonraki gebeliğin ilk trimesterinde (tercihen 8. gebelik haftasında) normal gestasyonel gelişimi doğrulamak ve molar rekürrensi dışlamak için erken pelvik ultrasonografi yapılması (25) ve ilgili gebelik nasıl sonlanırsa sonlansın (canlı doğum, abortus vs.) bitiminden 6-8 hafta sonra serum β -hCG seviyelerinin kontrol edilmesi evrensel bir kılavuz önerisidir.(25)

Gestasyonel Trofoblastik Neoplaziler (GTN)

Gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN), fetal/plasental kökenli trofoblastik dokunun lokal olarak miyometriyumu aşırı derecede invaze etme ve kan damarlarına girerek hematogen yolla (özellikle akciğer, vajina, beyin ve karaciğer) uzak organlara metastaz yapma kapasitesi kazandığı malign durumları kapsar.(1, 2)

GTN olgularının yaklaşık %50'si önceden geçirilmiş bir hidatidiform molü (en sık KHM) takiben ortaya çıkarken, %25'i

normal term gebelikleri, %25'i ise abortus veya ektopik gebelikleri takiben gelişir.(11, 39, 40) Çok nadir durumlarda hastalığın çıkış (indeks) gebeliği, teşhis anından 10 yıl kadar önce bile gerçekleşmiş olabilir.(39) Normal dokulara son derece agresif bir şekilde saldırmasına ve mortalite potansiyeli çok yüksek olmasına rağmen GTN, hücre döngüsüne müdahale eden sitotoksik kemoterapötik ajanlara karşı son derece duyarlıdır. Multidisipliner ve deneyimli merkezlerde yönetildiğinde, metastatik evrede dahi olguların büyük çoğunluğunda (tam kür oranı %90-100'e yaklaşmaktadır) kesin iyileşme sağlanmaktadır.(1, 9)

Hastalık spektrumu dört farklı patolojik antiteyi içerir: İnvaziv mol, Gestasyonel koryokarsinom, Plasental yerleşimli trofoblastik tümör (PSTT) ve Epiteloid trofoblastik tümör (ETT).(1, 2)

Persistan Gestasyonel Trofoblastik Hastalık / Postmolar GTN Tanı Kriterleri (FIGO)

Postmolar dönemde GTN tanısı, klasik onkoloji pratiğinden farklı olarak çoğu zaman mikroskopik doku teşhisine (biyopsiye) ihtiyaç duyulmadan, tamamen tümör belirteci olan serum β -hCG seviyelerinin dinamikleri analiz edilerek konulur. Tümörün şiddetli vaskülarizasyonu nedeniyle teşhis amaçlı biyopsi yapılması masif kanama riski taşıdığından kontrendike kabul edilir.(4) FIGO tarafından belirlenen ve küresel olarak kabul gören tanı kriterleri Tablo 2'de sunulmuştur. Bu kriterlerden herhangi birinin varlığı, kemoterapiye başlanması için yeterli kanıt sayılır.

Tablo 2: FIGO Postmolar GTN Tanı Kriterleri (9, 19, 25, 41)

Kriter Başlığı	FIGO Tanı Şartları (Herhangi biri yeterlidir)	Açıklama
1. hCG Platosu	En az 3 haftalık (21 gün) bir periyot boyunca, peş peşe yapılan 4 ölçümde (1., 7., 14. ve 21. günler) serum β -hCG seviyesinin plato çizmesi.	Plato: Ölçümler arası düşüşün %10'dan az olması durumudur. Tümör hücrelerinin ölmediğini gösterir.
2.hCG Yükselmesi	En az 2 haftalık (14 gün) bir periyot boyunca, peş peşe yapılan 3 ölçümde (1., 7. ve 14. günler) serum β -hCG seviyesinde ardışık artış izlenmesi.	Artış: Önceki değerlere göre %10 veya daha fazla (bazı kaynaklarda sadece 'artış' yeterlidir) yükselme olması. Aktif proliferasyonu yansıtır.
3.Persistan Yükseklik	Serum β -hCG düzeyinin molar gebelik tahliyesinden sonra 6 aydan uzun süre boyunca saptanabilir pozitiflikte sebat etmesi.	Güncel kılavuzlarda merkezlere göre inisiyatif esneklikleri barındırmakla birlikte geleneksel bir onkolojik uyarıdır.
4. Histopatolojik Kanıt	Küretaj, vajinal nodül eksizyonu veya operasyon materyalinde Koryokarsinom tanısının kesin histopatolojik olarak konulması.	Koryokarsinom tanısı varlığı, hCG düzeyinden bağımsız olarak direkt GTN tedavisi başlatılmasını gerektirir.
5.Metastaz Varlığı	Uterus dışında herhangi bir uzak organ metastazının (örn. akciğer, beyin, karaciğer) görüntüleme ile saptanması.	Doğrudan sistemik hastalık kabul edilir ve evreleme/tedavi planını tetikler.

Histopatoloji: İnvaziv Mol

İnvaziv mol (eski adıyla korioadenoma destruens), GTN vakalarının en sık görülen tipidir ve büyük oranda komplet hidatidiform molü takiben gelişir.(2, 11, 35) Mikroskobik morfolojisi komplet mole çok benzer, hidropik kistik korionik villüsler ve hiperplastik trofoblast tabakaları bir arada bulunur.

İnvaziv molü benign KHM'den ayıran tek ve en kritik patolojik bulgu; molar villüslerin desiduaıyı aşarak **miyometriyum derinliklerine lokal infiltrasyonu** ve komşu uterin kan

damarlarının duvarlarına penetrasyonudur.(40, 42) Bu derin doku yıkımı (destruens) uterin rüptür ve intraperitoneal hemoraji riskini artırır. Olguların %15 kadarında lokal vajinal veya akciğer metastazları saptanabilse de, bu hücrelerin malign transformasyonları tam gelişmediği için spontan regresyon (gerileme) potansiyelleri de mevcuttur.

Gestasyonel Koryokarsinom

Gestasyonel koryokarsinom, trofoblastik farklılaşmanın en ileri, en anaplastik ve biyolojik olarak en agresif formudur. Hastaların yaklaşık yarısında öncül lezyon KHM iken, diğer yarısında normal gebelik, abortus veya dış gebelik sonrası ortaya çıkabilir.(11, 39, 40)

Mikroskopik Özellikler: Koryokarsinomun histopatolojik tanısında belirleyici özellik, **korionik villüs yapılarının tamamen yokluğudur**.(41, 43) Lezyon, anaplastik ve atipik mononükleer sitotrofoblastlar ile multinükleer dev sinsitiyotrofoblastik hücrelerin düzensiz, karmaşık bir bifazik proliferasyonundan ibarettir.(39, 43) Tümör dokusu kendi intrinsik kan damarlarından yoksundur; bunun yerine konakçı (maternal) dokuya ait damarları tahrip ederek büyür.

Bu yıkıcı vasküler invazyon karakteri nedeniyle histolojik kesitlerde yaygın masif hemoraji (kanama) ve santral nekroz alanları koryokarsinomun değişmez bir parçasıdır.(40, 43)

İmmünohistokimya:

- Tümör hücreleri, aşırı miktarda hormon üretimini yansıtacak şekilde **β -hCG için yaygın ve güçlü pozitif**dir.(39, 43)
- P63 ekspresyonu negatiftir (bu özellik onu ETT'den ayırır).(43, 44)
- Hücre döngüsünün ve agresif proliferasyonun bir göstergesi olan **Ki-67 proliferasyon indeksi oldukça yüksektir, genellikle %90'ın üzerindedir**.(39, 43)

Hastalık beyin, karaciğer ve akciğerlere erken hematogen metastaz yapma eğilimindedir. Ölümcül potansiyeline rağmen kemoterapiye en duyarlı tümörlerden biridir.

Plasental Yerleşimli Trofoblastik Tümör (PSTT)

Plasental yerleşimli trofoblastik tümör (PSTT), plasentanın maternal dokuya tutunduğu "implantasyon bölgesi"ndeki intermediyer (ara) trofoblast hücrelerinden köken alan son derece nadir bir malignitedir.(8) Sıklıkla normal bir term gebelikten aylar veya yıllar sonra ortaya çıkarlar.(40)

Mikroskopik Özellikler: Koryokarsinomun o yıkıcı hemorajik yapısının aksine, PSTT kanama oluşturmada miyometriyumun kas lifleri (miyositler) arasına kordonlar ve tek hücre dizileri halinde sinsi infiltratif bir yayılım (mononükleer patern) gösterir.(8, 42) Kan damarlarının duvarını invaze ederek spesifik bir fibrinoid nekroza yol açabilir.(8)

İmmünohistokimya ve Tümör Belirteçleri:

- Sinsitiyotrofoblastik aktivitenin düşük olması nedeniyle serum β -hCG düzeyleri normal veya kliniğe kıyasla minimal düzeyde yüksektir; bu durum tanıyı ve takibi zorlaştırır.(45)
- PSTT hücreleri karakteristik olarak **İnsan Plasental Laktojeni (hPL)**, Mel-CAM, GATA 3 ve Sitokeratin 18 (CK18) için **güçlü ve yaygın pozitif**dir.(8, 39)
- Ki-67 proliferasyon indeksi koryokarsinoma göre belirgin şekilde düşüktür (%10 ila %30 arasında değişir), bu da tümörün neden geleneksel kemoterapötiklere karşı kısmen dirençli (yavaş bölünen) olduğunu açıklar.(5, 8)

Epiteloid Trofoblastik Tümör (ETT)

Epiteloid trofoblastik tümör (ETT), fetal membranların koryonik (koryonik-leave) tip intermediyer trofoblastlarından kaynaklanan, 1998 yılında Kurman ve Shih tarafından tanımlanmış

en nadir GTN alt tipidir.(6, 8, 46) Genellikle serviks (rahim ağzı) veya alt uterin segmente yerleşme eğilimindedir.

Mikroskopik Özellikler: Skuamöz (yassı hücreli) diferansiyasyon göstermesi, bol eozinofilik sitoplazma ve keratinize alanlar içermesi nedeniyle mikroskopik incelemede sıklıkla serviksin yüksek dereceli skuamöz karsinomu ile karıştırılır.(8) Tümör hücreleri, belirgin geniş bir eozinofilik hyalinize stroma içinde nodüller, kordonlar ve nestler (yuvalar) halinde büyür.(8) Tümör sınırında "haritalı" (geographic) nekroz izlenmesi tipiktir.(8)

İmmünohistokimya:

- ETT tanısında anahtar faktör **p63 (TAp63 izoformu)**, Siklin E ve sitokeratin (CAM 5.2, AE1/AE3) boyalarının **güçlü ve diffüz pozitif** olmasıdır.(5, 6, 8, 46)
- Buna karşın, PSTT'nin karakteristik markeri olan hPL sadece fokal/tek tük hücrelerde pozitifdir. β -hCG büyük oranda negatiftir.(8, 39)
- Tümörün çoğalma hızı yavaştır; Ki-67 proliferasyon indeksi %10'un altındadır (PSTT'den bile daha düşüktür).(5, 8) Bu yavaş büyüme profili, hastalığın neden kemodirençli karakter sergilediğinin temel kanıtıdır.

Tanı (GTN)

GTN tanısı kesinleştikten sonraki en acil adım, hastalığın anatomik yaygınlığını (metastaz durumunu) belirlemektir. Tümör yayılımının doğru haritalanması, risk skorlamasını ve dolayısıyla verilecek kemoterapi rejiminin yoğunluğunu belirler.

- **Sistemik Görüntüleme:** Başlangıçta pelvik ultrasonografi ile uterin kitlenin lokalizasyonu, boyutu ve pelvik vaskülarizasyon değerlendirilir.(9, 42)
- **Metastaz Taraması:** Hastalığın en sık metastaz yaptığı organ akciğerler olduğu için temel tarama testi Akciğer

Grafisi (CXR) veya Toraks Bilgisayarlı Tomografisidir (BT).(25, 47) Eğer akciğerlerde metastaz saptanırsa (veya hastada koryokarsinom şüphesi varsa), potansiyel ölümcül metastazları dışlamak için mutlaka Beyin Manyetik Rezonans (MR) Görüntülemesi ve Karın/Pelvis BT çekilmesi zorunludur.(4, 9, 47)

- **Biyopsi Kontrendikasyonu:** Vajina, akciğer, karaciğer veya beyindeki şüpheli metastatik lezyonlardan biyopsi alınması, GTN tümörlerinin şiddetli anjiyogenezi nedeniyle ölümcül boyutlarda kanamalara neden olabileceğinden, genel cerrahi prensiplerinin aksine bu tümörde biyopsiden özenle kaçınılmalıdır.(4)

GTN FIGO Sınıflaması

Tedavi şemasını (kemoterapinin tek ajan mı yoksa çoklu ajan mı olacağını) belirlemek için hastalar Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu'nun (FIGO) Anatomik Evreleme ve Modifiye DSÖ Prognostik Risk Skorlama sistemine tabi tutulur.(19, 47, 48)

Bu sistem, hastanın anatomik evresinin Romen rakamlarıyla (I, II, III, IV), hastanın prognostik risk faktörlerinden aldığı toplam puanın ise iki nokta üst üste işaretinin ardından Arap rakamlarıyla belirtilmesiyle oluşturulur (Örn: Evre III:4, Evre IV:11 gibi).(24, 49, 50)

Tablo 3: GTN FIGO Anatomik Evreleme Sistemi (49, 51, 52, 53)

Evre	Anatomik Yayılım Özellikleri
I	Gestasyonel trofoblastik tümör tamamen ve sıkıca uterus korpusuna sınırlıdır.
II	Tümör uterus dışına uzanmış olup adnekslere, geniş bağa veya vajinaya yayılmıştır; ancak genital yollarla sınırlıdır.
III	Genital yol tutulumu olsun veya olmasın, tümör akciğerlere metastaz yapmıştır (En sık metastaz).
IV	Diğer tüm uzak organlara yayılım mevcuttur (Örn. Beyin, Karaciğer, Böbrek, Dalak, Gastrointestinal sistem).

Tablo 4: FIGO (Modifiye DSÖ) Prognostik Risk Skorlama Sistemi (4, 32, 54)

Risk Faktörü / Prognostik Kriter	0 Puan	1 Puan	2 Puan	4 Puan
Maternal Yaş (yıl)	<40	≥40	-	-
İndeks(Öncül) Gebelik Tipi	Mol hidatiform	Abortus (düşük)	Term (Normal) Gebelik	-
İndeks Gebelik Bitişinden Tedaviye Kadar Geçen Süre (Ay)	<4	4 - 6	7 - 12	>12
Tedavi Öncesi Serum β-hCG Düzeyi (IU/L)	<10 ³ (<1000)	10 ³ - 10 ⁴	10 ⁴ - 10 ⁵	≥10 ⁵ (≥100.000)
En Büyük Tümör Çapı (Uterus lezyonu dahil)	<3 cm	3 - <5 cm	≥5 cm	-
Metastaz Bölgesi	Akciğer	Dalak, Böbrek	Gastrointestinal	Karaciğer, Beyin
Metastaz Sayısı (Adet)	0	1 - 4	5 - 8	>8
Daha Önce Başarısız Kemoterapi Öyküsü	Yok	-	Tekli Ajan başarısızlığı	İki veya daha fazla ajan

Skor Analizi ve Kategorizasyon:

- **Düşük Riskli GTN (Skor 0-6):** Hastalar tek ajanlı (mono) kemoterapiye son derece duyarlıdır. İyileşme oranları %100'e yaklaşır.(9, 48, 54)
- **Yüksek Riskli GTN (Skor 7-12):** Hastalar tek ajana direnç geliştirme eğilimindedir. Başlangıçtan itibaren ağırsif, çoklu ajan kemoterapisi gerektirirler. Kür oranı ~%90 civarındadır.(9, 54)
- **Ultra-Yüksek Riskli GTN (Skor ≥13 veya yaygın karaciğer/beyin metastazı):** Ciddi yaşamı tehdit eden kanamalar ve "tümör lizis sendromu" riski barındırır. Modifiye edilmiş indüksiyon protokolleri ile tedaviye başlanmalıdır.(4, 54, 55)

GTN Yönetimi

Kemoterapi, gestasyonel trofoblastik neoplazilerde primer tedavi yöntemidir. Uygulanacak rejim, hastanın yukarıda hesaplanan FIGO risk skoruna göre şematize edilir.(55)

Düşük Riskli GTN Yönetimi (Skor 0-6)

Birinci basamak tedavide "Monokemoterapi" stratejisi uygulanır. En yaygın kullanılan iki ilaç Metotreksat (MTX) ve Aktinomisin-D'dir (Act-D).(9, 48)

- **Metotreksat (MTX) Rejimi:** Tipik olarak 8 günlük döngüler halinde uygulanır (1., 3., 5. ve 7. günlerde 50 mg intramüsküler MTX; bu günleri takip eden 2., 4., 6. ve 8. günlerde sistemik toksisiteyi azaltmak için 15 mg folinik asit kurtarması [leucovorin rescue]).(48, 50) Alopesi (saç dökülmesi) yapmaması hastalar tarafından tercih edilme nedenidir.
- **Aktinomisin-D (Act-D) Rejimi:** İki haftada bir uygulanan intravenöz bi-weekly Act-D (1.25 mg/m²) rejiminin, randomize kontrollü çalışmalarda (örn. GOG denemeleri) MTX'e kıyasla tam yanıt (Complete Response - CR) elde etme oranında (%70'e karşın %53) istatistiksel üstünlüğe sahip olduğu kanıtlanmıştır.(48, 56, 57) Ancak Aktinomisin-D, saç dökülmesi, bulantı ve kusma gibi yan etki profilinin daha yüksek olması dezavantajını taşır.(56, 57)
- Tümör boyutları normallere döndükten ve β -hCG düzeyleri tespit edilemez seviyelere indikten sonra, mikroskopik düzeydeki kalıntı hücreleri yok etmek ve relapsı önlemek amacıyla kemoterapiye 2 ila 3 kür daha (konsolidasyon küreleri) devam edilir.(4, 50)

Yüksek Riskli GTN Yönetimi (Skor ≥ 7)

Yüksek riskli hastalık tek ajanlı kemoterapiye yüksek oranda dirençlidir. Dünyanın her yerindeki referans GTD merkezlerinde

(Charing Cross vb.) standart birinci basamak tedavi **EMA/CO rejimi**'dir.(4, 58, 59)

EMA/CO Protokolü:

- **Gün 1 (EMA):** Etoposid (100 mg/m² IV 30 dk), Aktinomisin-D (0.5 mg IV puşe) ve Metotreksat (300 mg/m² IV 12 saatlik infüzyon).(58, 59, 60)
- **Gün 2 (EMA):** Etoposid (100 mg/m² IV) ve Aktinomisin-D (0.5 mg IV) tekrarlanır. 1. gündeki Metotreksatın başlangıcından 24 saat sonra başlanmak üzere, her 12 saatte bir 4 doz 15 mg Folinik asit kurtarması (Leucovorin) oral veya IM verilir.(58, 59, 60)
- **Gün 8 (CO):** Siklofosfamid (600 mg/m² IV infüzyon) ve Vinkristin (1 mg/m², maksimum 2 mg IV puşe).(58, 60)
Döngüler 14 günde bir tekrarlanır. Bu yoğun rejim, hastaların yaklaşık %80-90'ında tam remisyon sağlar.(9, 59)

Ultra-Yüksek Riskli ve Metastatik Hastalarda Yaklaşım (Skor ≥13, Beyin/Karaciğer Metastazı)

Karaciğer veya beyin metastazları, masif tümör hacmi ve kanama riski nedeniyle EMA/CO rejimine hemen başlanması durumunda "tümör lizis sendromu", akut solunum sıkıntısı (ARDS) veya letal serebral kanamalara yol açabilir.(4) Bu ölümcül tablodan kaçınmak için 2024-2025 kılavuzlarında, ana tedavi öncesinde 1-2 kür modifiye edilmiş nazik bir indüksiyon tedavisi olan **düşük doz EP (Etoposid 100 mg/m² ve Sisplatin 20 mg/m²)** uygulanarak tümör yükünün güvenli bir şekilde küçültülmesi önerilmektedir.(4, 9, 61) Beyin metastazlarında tümöre yönelik cerrahi eksizyon (kraniyotomi) veya tüm beyin radyoterapisi, Metotreksatın sistemik dozunun yükseltilerek BOS geçişinin artırılması protokolde yer alan diğer hayati manevralardır.(9, 62)

İmmünoterapi (FIGO 2025 Perspektifi)

Geleneksel kemoteraplere yanıt vermeyen (EMA/CO ve ikincil serilere dirençli) refrakter veya multipl nüks eden GTN olgularında tıp dünyasındaki en büyük devrim immünoterapidir.(63) Normal trofoblast hücrelerinin fetusu anne immün sisteminden korumak amacıyla geliştirdiği PD-L1 (Programmed death-ligand 1) ekspresyon mekanizması, GTN hücrelerinde de aşırı derecede aktiftir.(63)

- PD-1 eksenini üzerinden çalışan **Pembrolizumab** ve **Avelumab** gibi İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri (ICI), daha önce kür şansı bulunmayan çoklu dirençli hastalarda bile %70-80 gibi oldukça yüksek oranlarda tam ve dayanıklı remisyonlar sağlamıştır.(63, 64)
- Yakın zamanda yayımlanan Birleşik Krallık kılavuzları ve FIGO onayları, en az iki basamaklı çoklu ajan tedavisinde başarısız olmuş yüksek riskli hastalarda, yüksek doz kök hücreli kemoterapilerin neden olacağı kalıcı kısırlık (infertilite) ve ağır toksisiteler yerine, fertilitiyi koruyucu bir alternatif olarak Pembrolizumab kullanımını güçlü bir şekilde önermektedir.(45, 63, 64)

PSTT ve ETT'de Tedavi Protokolü

Spektrumun diğer ucundaki Plasental Yerleşimli Trofoblastik Tümör (PSTT) ve Epiteloid Trofoblastik Tümör (ETT), klasik koryokarsinoma göre farklı bir biyolojik tabiat sergiler. Bu hücrelerin mitotik çoğalma hızları (Ki-67 proliferasyon indeksleri %10-30 bandında) nispeten düşüktür; bu da tümörü DNA sentezini hedefleyen geleneksel kemoterapötiklere karşı "kemodirençli" hale getirir.(5, 8, 45, 65)

1. Erken Evre (Evre I) Yönetimi: Tümör sadece uterusu sınırlıysa, PSTT ve ETT için temel tedavi ve "altın standart" yaklaşım kemoterapi değil, **cerrahidir**. Çoğu durumda Histerektomi

ve pelvik lenf nodu örnekleme tek başına küratif olabilmektedir.(32, 45, 65, 66, 67)

2. İleri Evre (Evre II-IV) ve Yüksek Riskli Hastalık:

Uterus dışına yayılım olan hastalarda cerrahiye ek olarak mutlaka adjuvan çoklu kemoterapi uygulanmalıdır. Kemoterapi endikasyonunu belirleyen bir diğer kritik unsur **zamanlamadır**. İndeks (öncül) gebelik üzerinden teşhise kadar geçen sürenin **48 aydan (4 yıldan) uzun olması**, hastalığın oldukça dirençli ve zayıf prognoza sahip bir forma ulaştığının kanıtı sayılır ve yoğun kemoterapiyi gerektirir.(32, 66, 67)

- **Özel Kemoterapi Rejimleri:** PSTT ve ETT, klasik EMA/CO rejimine iyi yanıt vermediği için, tedavi protokolü yoğun platin ve taksan içerikli rejimlere kaydırılmıştır. Güncel olarak en çok önerilen kombinasyonlar; **EMA/EP** (Etoposid, Metotreksat, Aktinomisin-D / Etoposid, Sisplatin) veya toksisitesi nispeten daha kabul edilebilir bulunan **TP/TE** (Paklitaksel, Sisplatin / Paklitaksel, Etoposid) protokolleridir.(65, 66, 68)

GTN Takip

Tedaviye bağlı serum β -hCG seviyesi saptanamaz düzeye indiğinde ve konsolidasyon (pekiştirme) kemoterapileri tamamlandığında, nüksleri erken yakalayabilmek amacıyla hasta çok sıkı bir sürveyans (izlem) programına alınır.(4, 37)

- **Düşük Riskli GTN:** Metotreksat veya Aktinomisin-D monokemoterapisi ile iyileşen hastalarda hastalık relapsı (nüks) riski oldukça düşüktür (%3-5). Bu grupta serum β -hCG takibi genellikle tedavi bitiminden itibaren en az **12 ay boyunca** (aylık olarak) sürdürülür.(4, 25, 37)
- **Yüksek Riskli GTN / Metastatik Hastalık:** Kemoterapi (EMA/CO) sonrası nüks riski daha yüksek (%10-20) olduğundan, bu hastalar β -hCG düzeyleri ile beraber rutin akciğer grafisi ve gerekli görüldüğünde beyin/pelvik

görüntüleme ile daha uzun süre (genellikle 24 ay) yakın izlemde tutulur.(4)

- **PSTT / ETT:** Tümör belirteci olarak β -hCG güvenilir değildir; zira hücreler zaten doğaları gereği çok az hCG üretir.(45) Bu vakalarda uzun dönem MR veya BT ile görüntüleme destekli bir multidisipliner takip izlenir.(45)
- İzlem süreci boyunca (özellikle ilk 12 ay) yeni bir gebeliğin oluşması kesinlikle kontrendikedir ve mutlaka etkin bir oral kontrasepsiyon ile korunulmalıdır.(25, 37)

GTN Sonrası Gebelik

Üreme çağındaki genç hastaları etkileyen bir kanser türü olması nedeniyle GTN tedavisi sonrası en büyük kaygı doğurganlığın (fertilitenin) kaybedilmesidir. Ancak kapsamlı güncel sistematik derlemeler, histerektomi geçirmediği müddetçe modern kemoterapi gören kadınların üreme potansiyellerinin büyük oranda korunduğunu müjdelemektedir.(69, 70, 71)

- **Tek Ajan Kemoterapi:** Düşük risk grubunda uygulanan MTX veya Act-D rejimleri, over (yumurtalık) folikül rezervini neredeyse hiç bozmaz ve kalıcı infertiliteye neden olmaz.(11, 71)
- **Çoklu Ajan (EMA/CO) Kemoterapi:** Agresif kemoterapi ajanları alan yüksek risk grubundaki kadınlarda tedavi süresince menstruasyon (adet) düzensizlikleri ve geçici amenore görülme sıklığı artar.(69, 71) Popülasyon ortalamalarına göre bu hastalarda fizyolojik menopoz yaşı yaklaşık üç yıl öne çekilebilmektedir.(11, 71) Buna rağmen genç hastalarda kalıcı over yetmezliği veya kalıcı infertilite son derece nadir bir durumdur.(71) Ancak kemodirenç gelişen ve refrakter hastalık nedeniyle Kök Hücre Nakli (SCT) destekli çok yüksek doz kemoterapi alan grupta, gonadotoksik etkiye bağlı kalıcı amenore gelişimi neredeyse kesindir ve bu tedaviden sonra doğal yolla gerçekleşmiş gebelik vakası günümüze kadar literatürde tanımlanmamıştır.(11, 71)

Gebelik Sonuçları:

Kritik bir nokta, gebeliğin kemoterapi bitiminden ne kadar süre sonra başladığıdır. Eğer kadın, sistemik ilaç toksisitesi dokulardan tamamen temizlenmeden önce (kemoterapinin tamamlanmasından sonraki **ilk 6 ay içinde**) gebe kalırsa, gelişen embriyonun artmış oksidatif stres ve toksik maruziyetine bağlı olarak abortus (düşük) oranları dramatik bir şekilde (%37.5 gibi oranlara) artmaktadır.(11, 70, 71)

Tıbbi tavsiyelere uyarak tedavi sonlandıktan en az 12 ay (1 yıl) sonra çocuk sahibi olmayı deneyen kadınların sonuçları oldukça yüz güldürücüdür. Bu gruptaki kadınların büyük çoğunluğu sağlıklı bir hamilelik geçirir ve çalışmalara göre gebeliklerin %80-85'i miadında, hiçbir konjenital malformasyon saptanmadan canlı doğum (live birth) ile sonuçlanmaktadır.(69, 71, 72) Bebeklerdeki fetal anomali oranları toplum geneli ile tamamen aynıdır.(37, 70) Bu bağlamda, gestasyonel trofoblastik neoplaziler, hastanın hayatını tehdit eden ağır bir tümöral tablo çizmesine rağmen, multidisipliner uzmanlaşmış kliniklerde çağdaş yaklaşımlarla yönetildiklerinde onkolojinin tam şifa ve fertilitate koruyucu mucizelerinden biri olarak kabul edilmektedir.

Referanslar

1- Lok CAR, et al. "FIGO 2024-2025 gestational trophoblastic disease guidelines official report," Journal of Clinical Oncology, 2025. URL: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO-24-02326>

2- National Center for Biotechnology Information (NCBI). "Gestational trophoblastic disease comprehensive review 2024-2025," StatPearls Publishing, 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470267/>

3- "Molecular Basis of Gestational Trophoblastic Diseases," MDPI. URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/16/8739>

4- Lok CAR, et al. "FIGO 2024-2025 gestational trophoblastic disease guidelines official report," Journal of Clinical Oncology. URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO-24-02326>

5- International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) - Trophoblastic tumors histopathology. URL: <https://www.iccr-cancer.org/datasets/docs/iccr-tropho-histott/>

6- "p63 Expression in distinguishing Epithelioid and Placental Site Trophoblastic Tumors," ResearchGate. URL: https://www.researchgate.net/publication/8395821_p63_Expression_Is_Useful_in_the_Distinction_of_Epithelioid_Trophoblastic_and_Placental_Site_Trophoblastic_Tumors_by_Profiling_Trophoblastic_Subpopulations

7- "Atypical placental site nodules vs Epithelioid trophoblastic tumors," PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36728542/>

8- ICCR Datasets. Immunohistochemistry (IHC) profiling of Trophoblastic tumors. URL: <https://www.iccr-cancer.org/datasets/docs/iccr-tropho-histott/>

9- Ngan HYS, et al. "Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2025 update," International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2025. URL:

https://www.researchgate.net/publication/393520189_Diagnosis_and_management_of_gestational_trophoblastic_disease_2025_update

10- Gestational trophoblastic disease epidemiology updates.
PMC Articles. URL:

<https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-gestational-trophoblastic-disease-gtd-treatment-market>

11- MDPI. Gestational trophoblastic disease epidemiology in Western countries vs Asia. URL: <https://www.mdpi.com/1648-9144/61/9/1642>

12- Incidence of GTN and associated variables in distinct geographical populations. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39242293/>

13- Lurain JR. "Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole." American Journal of Obstetrics & Gynecology. URL: https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2012/09/AJOG_Lurain-article-on-GTD.pdf

14- "Risk of recurrence of hydatidiform mole in subsequent pregnancy," Human Reproduction. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26202916/>

15- "Subsequent pregnancy outcomes after complete and partial molar pregnancy," QXMD. URL: <https://read.qxmd.com/read/24937955/subsequent-pregnancy-outcomes-after-complete-and-partial-molar-pregnancy-recurrent-molar-pregnancy-and-gestational-trophoblastic-neoplasia-an-update-from-the-new-england-trophoblastic-disease-center>

16- Recurrent molar pregnancies and their association with genetic features. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11354253/>

17- Risk ratios of subsequent molar pregnancy (1 in 100 vs 1 in 4). Human Reproduction. URL:

<https://academic.oup.com/humrep/article-abstract/30/9/2055/622581>

18- "Genetics and Pathogenesis of Complete and Partial Moles," Diseases, 2024. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39057130/>

19- "Clinical staging and treatment modifications for GTN," JCGO. URL: <https://jcgo.org/index.php/jcgo/article/view/876/541>

20- "Partial Hydatidiform Mole," ResearchGate. URL: https://www.researchgate.net/publication/391640727_Partial_Hydatidiform_Mole

21- Uterus Ultrasound, Molar Pregnancy findings. NCBI Bookshelf. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459155/>

22- Histopathological characteristics and partial mole criteria. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5596819/>

23- Multivariate analysis of postmolar GTN development. URL: <https://cdn.fortunejournals.com/articles/multivariate-analysis-of-risk-factors-for-persistent-gestational.pdf>

24- PDQ Gestational Trophoblastic Disease Treatment. Prognostic Factors. National Cancer Institute. URL: <https://www.cancer.gov/types/gestational-trophoblastic/hp/gtd-treatment-pdq>

25- Follow-up recommendations and contraceptive use in GTD. PubMed. URL: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/gestational-trophoblastic-disease-green-top-guideline-no-38/>

26- "Outcome of molar pregnancy with a coexisting living fetus," BMC Pregnancy Childbirth. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9440514/>

27- Coexistence of hydatidiform mole and a live fetus (CHMCF) management. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12411817/>

28- Live birth rates and maternal risks in CHMCF. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8843380/>

29- DrOracle AI - Post-Molar Pregnancy Follow-Up Protocols. URL: <https://www.droracle.ai/articles/472842/what-is-the-recommended-follow-up-for-a-patient-after>

30- "The 56-day rule in follow-up of complete hydatidiform moles," PMC. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12041671/>

31- "Safe surveillance protocols for hydatidiform moles," Follow-up modifications based on 56-day rule. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40309224/>

32- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2020 Guidelines on GTD follow-up. URL: https://mastermrcog.com/wp-content/uploads/2025/03/Compressed%20Guidelines/Green-Top/2020/BJOG%20-%202020%20-%20%20-%20Management%20of%20Gestational%20Trophoblastic%20Disease_compressed.pdf

33- "Gestational Trophoblastic Disease (GTD) occurrence after hCG normalization," Systematic Review. URL: https://www.jogcr.com/article_719485.html

34- RCOG Green-top Guideline No. 38. Management of Gestational Trophoblastic Disease. URL: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/gestational-trophoblastic-disease-green-top-guideline-no-38/>

35- Variables and odds ratios predicting post-molar GTN. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2025.1643590/full>

36- "Multivariate analysis of risk factors for persistent GTN," Fortune Journals. URL:

<https://cdn.fortunejournals.com/articles/multivariate-analysis-of-risk-factors-for-persistent-gestational.pdf>

37- Miscarriage rates and reproductive tracking post GTN chemotherapy. URL: <https://www.mdpi.com/1648-9144/61/9/1642>

38- Risk of repeat molar pregnancy in subsequent gestations. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12504931/>

39- "Choriocarcinoma Histopathology and IHC Markers," UCSF. URL: https://www.ucsfcmecme.com/2018/MAP18001A/SLIDES/13_ZALO_UDEK_Choriocarcinoma.pdf

40- ICCR Guidelines on Histopathological changes in GTN. URL: <https://www.iccr-cancer.org/wp-content/uploads/2022/08/ICCR-Trophoblastic-1st-edn-v1-bookmark.pdf>

41- Diagnosis of postmolar GTN by hCG criteria. URL: <https://e-century.us/files/ajcr/14/3/ajcr0155657.pdf>

42- "Clinical features of PSTT and ETT," ResearchGate. URL: https://www.researchgate.net/figure/The-clinical-features-of-PSTT-and-ETT_tbl2_362739105

43- IHC patterns of Choriocarcinoma. Ki-67 >90%, hCG positive. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12236286/>

44- Role of p63 and Ki-67 in distinguishing trophoblastic lesions. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3129081/>

45- Chemotherapy resistance and biological markers in PSTT and ETT cases. PMC. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12382574/>

46- "p63 Expression in distinguishing Epithelioid and Placental Site Trophoblastic Tumors," ResearchGate. URL: https://www.researchgate.net/publication/8395821_p63_Expression_Is_Useful_in_the_Distinction_of_Epithelioid_Trophoblastic_and

Placental Site Trophoblastic Tumors by Profiling Trophoblastic Subpopulations

47- Prognostic scoring and imaging requirements for GTN. ResearchGate. URL: https://www.researchgate.net/figure/FIGO-prognostic-scoring-system_tbl1_221812887

48- Clinical trial protocols for low-risk GTN treatment schedules. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40543844/>

49- Modified WHO Prognostic Scoring System adapted by FIGO. NCBI. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65977/table/CDR0000062901_325/

50- Alberta Health Services. Clinical Guidelines for GTN treatment options. URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gyne008-gestational-trophoblastic-neoplasia.pdf>

51- "FIGO anatomical staging for gestational trophoblastic neoplasia," PMC Articles. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12165762/>

52- FIGO Anatomical Staging for GTN detailed descriptions. URL: <https://www.sdb.unipd.it/b2-trophoblastic-2>

53- Merck Manuals. FIGO anatomic staging of gestational trophoblastic neoplasia. URL: <https://www.merckmanuals.com/professional/multimedia/table/figo-anatomic-staging-of-gestational-trophoblastic-neoplasia>

54- FIGO 2000 GTN risk scoring system. URL: https://www.researchgate.net/figure/FIGO-2000-scoring-system-for-GTN_tbl2_262044445

55- Low-risk vs High-risk systemic management flowcharts. URL: <https://www.preprints.org/manuscript/202409.1575>

56- Biweekly Actinomycin D vs Weekly Methotrexate for low-risk GTN. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10464396/>

57- GOG Phase III Trial comparing Methotrexate and Dactinomycin regimens. URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.30.4386>

58- EMA-CO and EP-EMA specific chemotherapy dosing schedules. URL: https://www.cancercareontario.ca/en/system/files_force/EMA-CO_GY_GTD.pdf?download=1

59- Management modifications and dosing parameters for EMA-CO resistance. URL: <https://www.oatext.com/management-of-ema-co-resistant-refractory-gestational-trophoblastic-neoplasia.php>

60- Detailed EMA-CO dosing schedule day-by-day. NCBI PDQ. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65977/table/CDR0000062901_253/

61- Low-dose EP induction protocols for high-risk GTN prior to EMA/CO. URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.43.1817>

62- Management algorithms for GTN with hepatic metastasis. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5868620/>

63- "Checkpoint Inhibition in Gestational Trophoblastic Neoplasia," Frontiers in Immunology 2025. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2025.1544585/full>

64- Immunotherapy (Pembrolizumab) consensus guidelines for multi-drug resistant GTN. URL: https://www.researchgate.net/publication/400366743_Checkpoint_Inhibition_in_Gestational_Trophoblastic_Neoplasia_A_Narrative_Review_on_the_Reawakening_of_Antitumor_Immunity

65- TP/TE and EP-EMA applications in PSTT and ETT. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6768657/>

66- "Management of PSTT and ETT: A Review,"
Gynecologic Oncology. URL:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35201361/>

67- "Current Management of Placental Site Trophoblastic Tumor and Epithelioid Trophoblastic Tumor," ResearchGate. URL:
https://www.researchgate.net/publication/358539312_A_Review_of_Current_Management_of_Placental_Site_Trophoblastic_Tumor_and_Epithelioid_Trophoblastic_Tumor

68- Platinum and Etoposide regimens (TP/TE, EMA/EP) in intermediate trophoblastic tumors. URL: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/gtn.pdf>

69- "Pregnancy outcomes and fertility after chemotherapy for GTN," EJOGRB 2025. URL:
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2025.114774>

70- "Systematic review of pregnancy outcomes after chemotherapy for GTN," PubMed. URL:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28001257/>

71- "Fertility rates and reproductive outcomes after gestational trophoblastic disease," Int J Gynecol Cancer. URL:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33649007/>

72- Reproductive outcomes in patients with GTN. URL:
<https://www.oatext.com/reproductive-outcomes-after-treatment-of-patients-with-gestational-trophoblastic-neoplasia.php>

73- "Complete molar pregnancies with a coexisting fetus: Pregnancy outcomes and review of literature," Thieme. URL:
<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/a-1678-3563.pdf>

74- Cancer Research UK. PSTT, ETT and Atypical placental site nodule overviews. URL:
<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/gestational-trophoblastic-disease-gtd/pstt-ett>

75- Recurrent Hydatidiform Mole Clinical Features,
Semantic Scholar. URL:

<https://www.semanticscholar.org/paper/Recurrent-Hydatiform-Mole%2C-Clinical-Features-and-El-Zayadi-Hemida/05b5b0f81a970bdd5cb4ddd33554d7a920f2bfc4>

76- Trials for PD-1 inhibitors and targeted therapies in
chemo-refractory GTN. URL:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12021912/>

77- EviQ Guidelines for High-Risk GTN chemotherapy and
fertility counseling. URL:

<https://www.eviq.org.au/getmedia/8da9c14c-c60b-439e-a6a4-1554291af0d8/ID-599-Gestational-trophoblastic-disease-high-risk-EMA-CO-protocol-and-PI.pdf.aspx>

