

## İNVAZİV MOL HİDATİDİFORM : OLGU SUNUMU VE LİTERATÜR DERLEMESİ

### INVASIVE MOLE HYDATIFORM : CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

<sup>1</sup> Mustafa Coşan TEREK      <sup>1</sup> Levent AKMAN      <sup>2</sup> Osman ZEKİOĞLU      <sup>1</sup> Yılmaz DİKMEN  
<sup>2</sup> Yıldız ERHAN      <sup>1</sup> Mustafa ULUKUŞ

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İzmir

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, İzmir

**Anahtar Sözcükler :** mol, invaziv mol, metastaz

**Key Words :** mole, invasive mole, metastasis

### ÖZET

*İnvaziv mol nadir görülmesine rağmen, doğurganlık çağındaki genç kadınlarda gözlenmesi ve hızlı tedavi edilmezse mortal sonuçları nedeni ile önemlidir.*

*Makalemizde 37 yaşında ve 42 yaşında, küretaj sonrası devam eden vajinal kanama ve 25 yaşında küretaj sonrası human koryonik gonadotropin (hCG) değerinde devam eden yükselme nedeni ile başvuran üç hastamız sunulmuştur. İnvaziv mol tanısı alan hastalara kemoterapi uygulandı. Paritesini tamamlamış olan iki hastamıza histerektomi uygulandı, fertilitésinin korunması arzusu olan hastamıza ise hCG değeri negatif olduğu için takibe alındı.*

*Molar gebelik küretajı sonrasında, hastaların %15-20'inde postmolar gestasyonel trofoblastik hastalık gelişebilir. Küretaj sonrasında devam eden vajinal kanama, hCG değerlerinin düşmemesi veya yükselmesi ve kalıcı teka lutein kistleri en sık gözlenen bulgulardır. Bu hastalarda metastaz araştırması yapılmalıdır. Genellikle, küretaj sonrasında kemoterapi gerekir ve bazende histerktomi yapılabilir.*

### SUMMARY

*Although invasive mole is seen in fertile young women rarely, because of fatal outcomes it is important to treat it rapidly.*

*We presented 37-year-old and 42-year-old patient with vaginal bleeding after endometrial curettage and 25-year-old patient who has a continuous high level of human chorionic gonadotropin (hCG) after endometrial curettage. We diagnosed invasive mole and performed chemotherapy. We performed hysterectomy to the two patients who completed the parity and follow-up of the patient which hCG value is negative and wishes to preserve fertility.*

*After molar pregnancy curettage, 15-20% patients can develop postmolar gestational trophoblastic diseases. The vaginal bleeding that continues after molar pregnancy curettage, high or not decrease value of hCG and the persistent theca lutein cysts are the most frequency findings. The patients must be researched for metastasis. Usually, after curettage chemotherapy is necessary and sometimes hysterectomy can be done.*

### GİRİŞ

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar (GTH); insan plasentasındaki trofoblast hücrelerinden gelişen, benign-malignite arasında geniş bir alanı kapsayan hastalıkları içerir. Bu grupta, mol hidatidiform (kısmi veya tam), invaziv mol (Chorioadenoma destruens), koryokarsinoma ve plasental alan tümörleri vardır. İnvaziv mol, tam hidatidiform molün myometriuma invazyon veya çevre dokulara metastazı sonucu meydana gelir.

İnvaziv molde, tam hidatidiform molde gözlenen histolojik özellikler bulunur ve ek olarak myometrial kas demetleri arasında trofoblastlar gözlenir. Tam hidatidiform mol, coğrafik ve ırksal farklılıklar olmakla birlikte A.B.D'de 1500-2000 gebelikte bir gözlenmektedir. Bu molar gebelikli hastaların %15-20'si invaziv molle ve %2-3'ü de koryokarsinoma ile sonuçlanmaktadır (1).

Protein, hayvansal yağlar ve karotenden fakir diyet, önceki molar gebelik öyküsü, maternal yaş (adölesan, genç veya ileri yaş) ve ileri paternal yaş riski arttırmaktadır. Tam hidatidiform mollü hastalarda en sık gözlenen klinik bulgular vajinal kanama, yüksek human koryonik gonadotropin (hCG) düzeyleri ve gebelik haftasından uyumsuz olarak büyük saptanan uterustur (2). İnvaziv mollü hastalarda küretaj sonrası devam eden hCG düzeyinde yükselme ve/veya vajinal kanama gözlenir.

Yazışma adresi: Mustafa Coşan TEREK, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İzmir, TÜRKİYE

Makalenin geliş tarihi : 12.02.2004 ; kabul tarihi : 01.03.2005

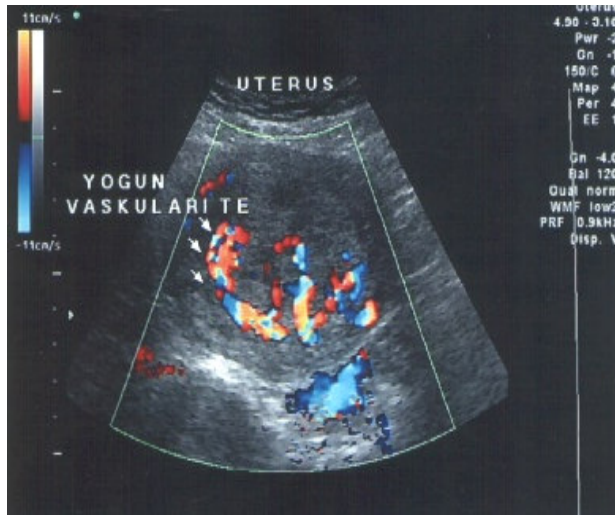
İnvaziv mol tanısı genellikle histerektomi materyalinde konabilen bir tanı olsa da eğer küretaj materyalinde invazyonu gösteren myometrium dokusu mevcutsa küretaj ile de tanınabilir. Küretaj, invaziv mollü hastalarda yeterli hCG düşüşü sağlayamamaktadır ve genellikle devam eden hCG yüksekliği ve vajinal kanama için kemoterapi bazen'de histerektomi gerekebilmektedir. Makalemizde, kliniğimize kısa zaman aralıkları ile başvuran ve invaziv mol saptadığımız üç olgumuzu, nadir gözlenen gebelikler olması nedeniyle sunduk.

### OLGU 1

37 yaşında bayan hasta, gebelik beş, parite üç idi. Beş ay önce gebelik küretajı olan hasta, adet dönemlerinde olan aşırı kanama şikayeti nedeniyle servisimize başvurdu. Hastanın soygeçmişinde ve özgeçmişinde özellik yoktu. Rutin biyokimya, hemogram ve tam idrar tahlili sonuçları normal sınırlarda idi. Öyküsünde, beş ay önce küretaj olan hastaya, vaginal kanamasının devam etmesi üzerine bir ay önce tekrar küretaj uygulandığı öğrenildi. Kliniğimize halen devam eden vaginal kanama nedeniyle başvuran hastanın jinekolojik değerlendirmesinde, bimanuel dijital palpasyonda kollum kapalı, uterus bir aylık gebelik cesametinde, mobil ve adneksler nonpalpabl saptandı.

İkinci küretaj öncesi beta-hCG değeri 46697 mIU/mL olan hastanın, küretaj sonrası kontrol beta-hCG değerleri 150581 mIU/mL ve üç gün sonra 197060 mIU/mL olarak saptandı. Kliniğimizde hastaya tekrar küretaj uygulandı. Dışarıda yapılan ikinci küretajın, hastanemizde patolojik değerlendirilmesi sonucu mol hidatidiform olarak geldi.

Pelvik ultrasonografide, myometrium dokusu heterojen vasıfta olup, özellikle fundus korpus posterior duvarda yaygın heterojenite ve kitle görünümü (Resim 1), ayrıca endometrial kavitede az miktarda sıvı mevcuttu.



**Resim 1.** Renkli Doppler sonografide invaziv mol olgusunda vaskülarite artışının görünümü

Ayrıca, endometrial doku düzensiz izlendi. Her iki over normal ve douglasta sıvı yoktu. Doppler sonografi incelemesinde, uterusu diffüz olarak çok belirgin vaskülarite artışı (Resim 2) ve myometriumda özellikle

posterior duvarı yaygın Resimde tutan invaziv mol ile uyumlu görüntü izlendi. Arterial yapıların ölçümlerinde düşük dirençli akım saptandı (Rezistans indeks: 0,31).



**Resim 2.** Transvajinal sonografide invaziv mol görünümü

Metastatik odak taraması amacıyla yapılan, batın ultrasonografisi, kranial magnetik görüntüleme, akciğer grafisi ve toraks tomografisinde metastatik odak saptanmadı.

Hastaya üç kür metotreksat (metotreksat 1 mg/kg 1,3,5,7. günlerde ve folinik asit 0,1 mg/kg 2,4,6,8. günlerde) kemoterapisi uygulandı. Birinci kür sonrası beta-hCG değeri 6181 mIU/mL, ikinci kür sonrası 134 mIU/mL ve üçüncü kür sonrasında 34 mIU/mL olarak saptandı.

Paritesini tamamlamış olan hastaya, abdominal total histerektomi uygulandı. Batın gözleminde uterus bir aylık gebelik cesametinde ve her iki over normal idi. Histerektomi materyali patoloji sonucu, invaziv mol olarak geldi. Postoperatif dönemde üç kür daha aynı doz şeması ile metotreksat verildi ve hCG düzeyleri negatif gelen hasta takibe alındı.

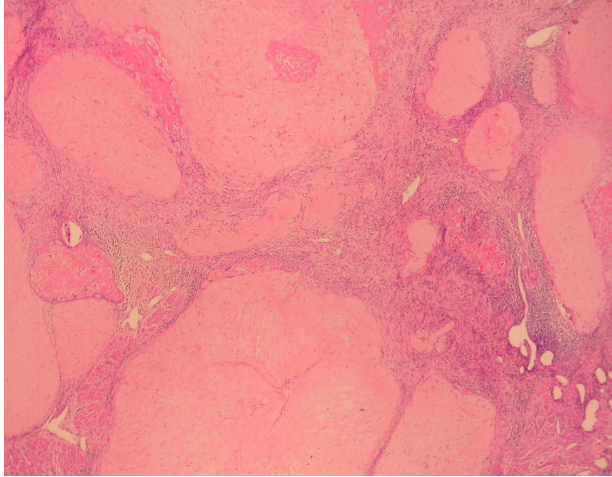
### OLGU 2

42 yaşında bayan hasta, gebelik üç, parite iki idi. İki ay önce gebelik küretajı olan hasta kliniğimize devam eden vaginal kanama yakınması ile başvurdu. Hastanın soygeçmişinde özellik yoktu. Özgeçmişinde hepatit B virüsü taşıyıcılığı mevcuttu. Rutin biyokimya ve tam idrar tahlili normaldi. Hemogramda, derin anemi saptandı. Öyküsünde, iki ay önce gebelik küretajı sonrasında, vaginal kanaması devam eden hastaya tekrar küretaj uygulandığı öğrenildi. Vajinal kanaması devam eden hastanın yapılan jinekolojik değerlendirilmesinde bimanuel dijital palpasyonda kollum kapalı, uterus iki aylık gebelik cesametinde ve bilateral overler palpabl saptandı.

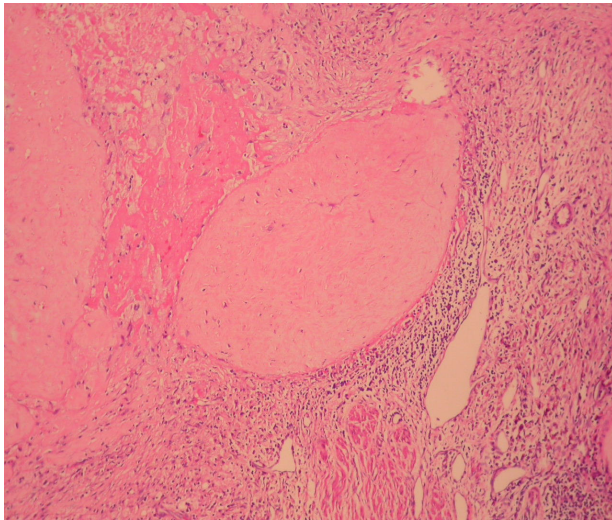
Yaptığımız beta-hCG ölçümü 8800 mIU/mL olarak bulundu. Anemisi nedeniyle kan replasmanı sonrasında hastaya küretaj uyguladık. Küretaj sonrası beta-hCG değeri 6500 mIU/mL olarak geldi. Patolojik değerlendirme mol hidatidiform olarak geldi. Pelvik ultrasonografik incelemede myometrium heterojen, endometrium kalın ve

düzensizdi. Sağ overde 40 x 48 mm ve sol overde 40 x 30 mm boyutunda saf kistik oluşumlar izledik. Metastaz taramasında batin USG ve akciğer grafisi normal saptandı. Hastaya dört kür metotreksat (metotreksat 1mg/kg 1,3,5,7. günlerde ve folinik asit 0,1 mg/kg 2,4,6,8. günlerde) kemoterapisi uygulandı. Birinci kür sonrası beta-hCG değeri 152 mIU/mL, ikinci kür sonrası 66 mIU/mL ve üçüncü kür sonrasında 26 mIU/mL ve dördüncü kür sonrası 7 mIU/mL olarak saptandı

Paritesini tamamlamış olan hastaya, abdominal total histerektomi uygulandı. Batin gözleminde uterus iki aylık gebelik cesametinde ve her iki overde basit kistik oluşumlar izlendi. Histerektomi materyali patoloji sonucu, invaziv mol olarak geldi. Postoperatif dönemde üç kür daha aynı doz şeması ile metotreksat verildi ve hCG düzeyleri negatif gelen hasta takibe alındı. Resim 3 te myometrium içinde hidropik değişiklikler içeren çok sayıda villus yapısı ve Resim 4'te düz kas demetleri ve az sayıda yangısal hücreler ile çevrili hyalinizasyon gösteren villüs yapısı izlenmektedir.



**Resim 3.** Myometrium içinde hidropik değişiklikler içeren çok sayıda villus yapısı (H&E x 40)



**Resim 4.** Düz kas demetleri ve az sayıda yangısal hücreler ile çevrili hyalinasyon gösteren villus (H&E, x 200)

### OLGU 3

25 yaşında bayan hasta, gebelik bir, parite sıfır idi. Molar gebelik ön tanısı ile küretaj uygulanan hastanın, küretaj sonrası beta-hCG değerlerindeki artış nedeniyle servisimize başvurdu.

Hastanın soygeçmişi ve özgeçmişinde özellik yoktu. Rutin biyokimya, hemogram ve tam idrar tahlili sonuçları normal sınırlarda idi. Öyküsünde, bir ay önce molar gebelik ön tanısı ile küretaj olan hastanın, küretaj sonrası beta-hCG değeri takiplerinde yükselme olduğu öğrenildi. Hastanın jinekolojik değerlendirmesinde, bimanuel dijital palpasyonda kollum kapalı, uterus normal cesamette, mobil ve adnexler non palpabl saptandı.

Küretaj sonrası beta-hCG değeri 960 mIU/mL olan hastanın, servisimizde kontrol beta-hCG değeri 16249 mIU/mL olarak saptandı. Dışarıda yapılan küretajın, hastanemizde patolojik değerlendirilmesi sonucu mol hidatiform olarak geldi. Pelvik ultrasonografide, uterin kavite içerisinde 20 x 18 x 15 mm boyutlarında lobüle kontürlü ve yer yer myometrium ile sınırları net ayrımlanamayan iç yapısı kısmen heterojen ve yer yer kistik alanlar içeren rest mol dokusu ile uyumlu lezyon saptandı. Lezyonun doppler sonografik incelemesinde vasküler olduğu ve düşük dirençli akım patterni saptandı (Resistans index: 0,45). Myometrial spiral arterlerde de düşük akım direnci saptandı (Rezistans index: 0,72). Sol overde 25 mm lik saf kistik oluşum mevcuttu. Douglasta sıvı saptanmadı.

Metastatik odak taraması amacıyla yapılan, batin ultrasonografisi, akciğer grafisinde metastatik odak saptanmadı.

Lezyonun serozaya yakınlığı nedeni ile küretaj yapılmadı. Hastaya dört kür metotreksat (metotreksat 1 mg/kg 1,3,5,7. günlerde ve folinik asit 0,1 mg/kg 2,4,6,8. günlerde) kemoterapisi uygulandı. Birinci kür sonrası beta-hCG değeri 1085 mIU/mL, ikinci kür sonrası 142 mIU/mL ve üçüncü kür sonrasında 6 mIU/mL ve dördüncü kür sonrasında 0,3 mIU/mL olarak saptandı.

Fertilitesinin korunmasını arzu eden hastaya bir kür daha metotreksat tedavisi sonrası beta-hCG değeri negatif gelmesi üzerine takibimize alındı.

### TARTIŞMA

GTH nadir gözlenmesine rağmen, özellikle doğurganlık çağındaki genç popülasyonda gözlenmesi ve hızlı bir Resimde tedavi edilmezse mortalite sonuçları nedeniyle önemlidir. Tam hidatidiform mol gebelikleri, %20 oranında postmolar gestasyonel trofoblastik hastalıklara (invaziv mol, persistan mol, koryokarsinom) dönüşebilir (2). Tam hidatidiform mollü hastalarda; kanama, yüksek hCG düzeyleri ve gebelik haftasından uyumsuz uterus büyüklüğüne ek olarak, bu hastalarda fetal kalp sesinin alınamaması ve mol için karakteristik olan üzüm tanesi şeklinde hidropik villüslerin spontan düşürülmesi kilinisyeni

molar gebelik için uyarıcı olmalıdır. GTH'da, trofoblastlardan hCG salgılanır ve serum düzeyi klinik ile uyum gösterir. Yüksek hCG değerleri nedeniyle hastalarda; hiperemesis, teka lutein kistleri, preeklampsi ve klinik hipertiroidi de gözlenebilir. Mol gebeliğinde gözlenen 1-3 cm çapında, damarsız, şeffaf hidropik villüslar beyaz üzüm tanelerine benzerler. Tam hidatidiform molde fetus, fetal ve amniotik membranlar bulunmaz. Mikroskopik bakışında, tüm villuslar hidropiktir, stromada fetal damarlar gözlenmez ve intersisyal ödem vardır. İnvaziv molde, myometriuma karışmış endometrial stromal yapılar ve villuslar gözlenir. Koryokarsinomada, farklı olarak nekroz ve hemoraji alanları vardır (3). Ayırıcı tanıda plasentanın yapışma anomalilerini göz önünde tutmak gerekir.

Mol gebeliklerinde, küretaj sonrasında klinik gerileme hCG değerlerinin periyodik takibi ile yapılır. İnvaziv mol tanısı, genellikle küretajı takip eden ilk altı ay içinde konulmaktadır. İnvaziv mol hastalarında, en sık küretaj sonrası devam eden kanama veya takiplerinde hCG değerlerinde gerilememe ya da yükselmenin devam etmesi saptanır. Son yıllarda, myometrial invazyonla ters ilişkili olarak bulunan, trofoblastlar tarafından salınan nm 23-H1 proteinin ekspresyonunun tam hidatidiform mol hastalarında myometrial invazyonu göstermede güçlü bir marker olarak kullanılması tavsiye edilmektedir (4). İnvaziv mol tanısı, genellikle histerektomi materyalinde konulmaktadır. Küretaj ile tanı konulabilmesi için myometriuma direk olarak invazyonu gösterecek myometrial dokunun bulunması gerekir. İnvaziv mollü hastaların, ultrasonografik incelenmesinde myometrium fokal, düzensiz bir ekojenite şeklindedir. Renkli doppler sonografide, genellikle myometriumda genişleme gösteren düşük empedanslı, yüksek hızlı diastolik akımlı damarlar mevcuttur (5).

İnvaziv molde nadir olarak hematojen yolla; en sık akciğer, vajen, vulva ve broad ligamenti olmak üzere; sistemik metastazlar olabilmektedir (1). Vasküler ve frajil olan metastatik odaklardaki kanamalar (serebral, gastroenterolojik, ürolojik, pulmoner kanamalar) mortaliteye neden olabilir.

İnvaziv mol hastalarında küretaj sırasında kanama, uterin rüptür, eklampsi, sistemik emboliler (özellikle oluşabilecek pulmoner komplikasyonlar önemlidir) oluşabilir. hCG

yüksekliği devam eden, metastatik odak saptanan, metastatik odaktan veya uterustan kanaması olan hastalara kemoterapi başlanmaktadır. 1-Tedavi öncesi serum beta hCG seviyesinin 40000IU/ml'nin üzerinde olması 2- Hastalığın son gebelikten 4 aydan sonra ortaya çıkması 3- Beyin ve/veya karaciğer metastazı 4- Daha önce kemoterapinin başarısız olması 5- Daha önceden zamanını doldurmuş gebeliğinin olması gibi yüksek risk faktörlerinden birine sahip olanlar kötü prognozlu grup olarak sınıflandırılır. Metastazı olmayan ve yüksek risk faktörlerine sahip olmayan (iyi prognozlu) metastatik hastalığı olanlarda kemoterapide tek ajan olarak metotreksat kullanılır, eğer yanıt alınmazsa daktinomisin kullanılır (6). Kötü prognozlu metastatik hastalıkta ise çoklu ajan kemoterapisi (metotreksat, aktinomisin-D ve klorambucil) uygulanır. Kemoterapiye dirençli, ciddi kanaması veya uterus rüptürü olan ve paritesini tamamlamış hastalarda histerektomi diğer bir tedavi seçeneğidir. Eğer hastalarda, haftalık olarak bakılan hCG değerleri ardarda normal sınırlarda bulunursa remisyon olarak kabul edilir. Remisyona giren hastalarda tedaviden sonra, ilk üç ay içinde bir-iki haftada bir, diğer üç ay içinde iki-dört haftada bir ve ilk yılın sonuna kadar bir-iki ayda bir bakılır. Molar gebeliği olanlarda hastalığın tekrarlama ihtimali arttığı için öteki gebeliklerin takibinde dikkatli olmak gerekir. Molar gebelik sonrasında hCG'nin takip edildiği ilk bir yıl içinde tekrar gebe kalma olayı ertelenmelidir.

Bizim serimizde olgu bir ve ikide küretaj sonrası devam eden kanama; olgu üçte devam eden hCG yüksekliği mevcuttu. Üç olgumuzda da ultrasonografide myometrium dokusunda yaygın heterojenite ve kitle görünümü; ayrıca doppler sonografide, rezistans indeksler düşük olarak saptandı. Olgularımızda taramalarda metastastatik odak saptamadık (akciğer grafisi, batin ultrasonografisi, toraks tomografisi, kranial magnetik görüntüleme). Başlangıçta olgu bire üç kür, olgu iki ve üçe dört kür kemoterapi (metotreksat) uyguladık. Sonrasında, olgu bir ve ikiye paritesini tamamladığı için histerektomi yapıp, operasyon sonrası üç kür daha kemoterapi (metotreksat) uyguladık. Olgu üçte, hCG'si negatif bulundu ve fertilitésinin korunması amacıyla bir kür daha kemoterapi (metotreksat) sonrasında takibimize aldık.

#### KAYNAKLAR

1. Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB : Danforth's Obstetrics and Gynecology. Philadelphia, Lippincot&Wilkins, 9th edition 2003;1039-1053
2. Soper JT, Evans AC, Conoway MR: Evaluation of prognostic factors and staging in gestational trophoblastic tumors. Obstet Gynecol 1994; 84: 969-972
3. Berkowitz RS, Goldstein DP: Gestational trophoblastic disease. In Moosa, AR et al. (eds): Comprehensive Textbook of Oncology. Baltimore, Williams&Wilkins; 1989.
4. Alex S, Panikkar B, Devi C, Balaran P: Expression of nm23-H1 protein in relation to myometrial invasion in complete hydatidiform moles. J Soc Gynecol Investig 2002; 9: 111-115
5. Desai RK, Desberg AL: Diagnosis of gestational trophoblastic disease : Value of endovaginal color flow Doppler sonography. AJR 1991;157:787-788
6. Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS : Gestational trophoblastic disease. 1st ed Chaman&Hall Medical, New York, 1997.