

Bölüm 25

GESTASYONEL TROFOBLASTİK TÜMÖRLERİN SINIFLANDIRILMASI VE GENEL BİLGİLER

Uğur TURHAN

GİRİŞ

Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTD) veya neoplazi (GTN) anormal fertilizasyonun sonucu olarak gebelikte gelişen trofoblastın anormal proliferasyonu ile karakterize bir hastalık grubudur. Genellikle spontan rezolüsyon ile sonuçlanan benign mol hidatiformdan, mortalite riski yüksek olan koriyokarsinoma, nadir görülen Plasental yerleşim yeri trofoblastik tümör (PSTT) ve Epitelioid trofoblastik tümör'e (ETT) kadar değişkenlik gösteren bir spektruma sahiptir[1].

TROFOBLAST EMBRİYOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Trofoblastik hücrelerin normal gelişimine baktığımızda; trofoblastik hücreler, embriyonun endometrial kavitede implantasyonunu sağlayan ve fetal gelişim için esas olan ana bileşenlerdir[2] Plasental gelişim sırasında, trofoektoderm hücreleri, invazif ekstrasvillöz trofoblast(EVT) ve villöz sitotrofoblast(CTB) oluşturmak üzere hızlıca farklılaşır[3, 4] Konsepsiyon sonrası 7. gün trofoblast, blastokisti saran sitotrofoblastlara farklılaşır. Konsepsiyonun 13. günündeysen sitotrofoblast tabakası invazif ve noninvazif sitotrofoblastlara farklılaşır. İnvazif sitotrofoblastlar (ekstrasvillöz trofoblast) hücre kümeleri oluşturarak uterin epiteline invaze olur ve plasenta ve fetüs arasında kan akımını sağlar. Bu süreç, ekstrasvillöz trofoblastların sinsisyotrofoblast içerisinden göç ederek desidualize olmuş endometriuma ulaşması, maternal kaynaklı spiral arterlerin duvarlarını invaze etmesi ve yüksek dirençli spiral arterlerin direncini düşürmesi ile gerçekleşir. Damar direncinin düşmesi damar içerisinden geçen kan akımının artmasını sağlar. Ekstrasvillöz trofoblastlar sinsityotrofoblastların içerisinden geçerken lakün adı verilen boşluklar oluşur. Bu intervillöz boşluklar birleşerek trabekülleri oluşturur. İntervillöz boşluk ve spiral arter oluşumu, intervillöz boşluğa daha fazla kan akımını mümkün

reas gibi bölgelerde PSST'ye ait metastazlar izlenebilmektedir[55-57]. PSTT olan 286 hastada % 5.9 oranında lenf tutulumu izlenebilmektedir[58].

İleri yaş (özellikle >34 yaş), derin myometrial yayılma ve tümör büyüklüğü kötü prognoz ile özellikle ilişkilidir[48, 52, 59]. İleri evre olması ve doğum öncesi gebelikler arasında uzun süre mevcudiyeti; PSTT için bağımsız prognostik değişkenlerdir. PSST tanısı patolojik değerlendirmede berrak hücrelerin varlığı ile konulmaktadır[51].

PSST'de en sık görülen semptom anormal vajinal kanamadır. Vakaların % 31.3-79.4'ünde görülür. Ardından 2. sıklıkla amenore görülür[48, 50, 54]. Hastalarda nadiren de olsa baş dönmesi, baş ağrısı ve öksürük şikayetleri ve nefrotik sendrom, virilizasyon, galaktore, polisitemi gibi bulgular metastaz belirtileri olabilir. Bazal serum β hCG düzeyi, vakaların % 77-90'ında yükselir fakat koryokarsinomdan çok daha düşük seviyelerde izlenir [60-62].

Chang ve ark. yaptığı bir çalışmada PSST olgularında serum β hCG seviyesinin 1.1 ile 8300 arasında değiştiğini saptamıştır[55]. Özellikle persistan düşük β hCG düzeyleri olan kadınlarda GTN tanısında serbest β hCG'nin toplam β hCG oranına bölünmesini, diferansiyel için yararlı bir biyokimyasal belirteçtir[48]. Özellikle serbest- β hCG >30% 'un üzerinde olması PSST için anlamlı olduğunu göstermektedir.

Sonuç: Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTD) veya neoplazi (GTN), özellikle mortalite riski yüksek olan, tanısı zor olan koryokarsinoma, Plasental yerleşim yeri trofoblastik tümör (PSTT) ve Eiteloid Trofoblastik Tümör (ETT) gibi bir çok geniş spektrum gösteren bir klinik durumdur. Patofizyoloji yeteri kadar anlaşılmış olsa da hastalıkta semptomlar gelişmeden önce tanı genellikle konulamamaktadır. Yüksek mortalite riski, geç tanı; bu hastalarda hastalığın ciddiyetini arttırmakta ve tedavi şansını zora sokmaktadır. Klinisyen, rutin kontrole gelen her hastada GTN açısından tetikte olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar, Molar gebelik

KAYNAKÇA

1. Lurain, J.R.J.A.j.o.o. and gynecology, *Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole*. 2010. **203**(6): p. 531-539.
2. Hemberger, M., et al., *ELF5-enforced transcriptional networks define an epigenetically regulated trophoblast stem cell compartment in the human placenta*. 2010. **19**(12): p. 2456-2467.
3. Pijnenborg, R., et al., *Trophoblast invasion and the establishment of haemochorial placentation in man and laboratory animals*. 1981. **2**(1): p. 71-91.
4. Benirschke, K., G.J. Burton, and R.N. Baergen, *Early development of the human placenta*, in *Pathology of the human placenta*. 2012, Springer. p. 41-53.
5. Elvin, J.J.C.P.C., RL Kennet.–Elsevier, *Crum Ch. P., Genest DR Complication of early pregnancy, including trophoblastic neoplasma*. 2006: p. 995.

6. Seckl, M.J., N.J. Sebire, and R.S.J.T.L. Berkowitz, *Gestational trophoblastic disease*. 2010. **376**(9742): p. 717-729.
7. Savage, P., et al., *The demographics of molar pregnancies in England and Wales from 2000–2009*. 2010. **55**(7-8): p. 341-5.
8. Tham, B., et al., *Gestational trophoblastic disease in the Asian population of Northern England and North Wales*. 2003. **110**(6): p. 555-559.
9. Ozalp, S.S., et al., *Multicenter analysis of gestational trophoblastic neoplasia in Turkey*. 2014. **15**(8): p. 3625-3628.
10. Bruce, S. and J. Sorosky, *Gestational trophoblastic disease*, in *StatPearls [Internet]*. 2018, StatPearls Publishing.
11. Parazzini, F., et al., *Parental age and risk of complete and partial hydatidiform mole*. 1986. **93**(4): p. 582-585.
12. Parazzini, F., et al., *Risk factors for gestational trophoblastic disease: a separate analysis of complete and partial hydatidiform moles*. 1991. **78**(6): p. 1039-1045.
13. Altieri, A., et al., *Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases*. 2003. **4**(11): p. 670-678.
14. Görker, S., et al., *Comparison of the effects of all-trans retinoic acid, methotrexate, actinomycin D, and combined chemotherapy on different choriocarcinoma cell culture models*. 2019.
15. Visca, E., C.A. Vökt, and S.J.T.U.R.t. Tercanli, *Sonographic diagnosis of gestational trophoblastic disease in early pregnancy*. 2008. **65**(11): p. 657-661.
16. Fine, C., et al., *Sonographic diagnosis of partial hydatidiform mole*. 1989. **73**(3 Pt 1): p. 414-418.
17. Genest, D.R., et al., *A clinicopathologic study of 153 cases of complete hydatidiform mole (1980-1990): histologic grade lacks prognostic significance*. 1991. **78**(3 Pt 1): p. 402-409.
18. Hou, J.-l., et al., *Changes of clinical features in hydatidiform mole: analysis of 113 cases*. 2008. **53**(8): p. 629-633.
19. Clayton, L., et al., *Endocrine aspects of trophoblastic neoplasia*. 1981. **26**(4): p. 192-199.
20. Jeffers, M., et al., *Partial hydatidiform mole: a common but underdiagnosed condition. A 3-year retrospective clinicopathological and DNA flow cytometric analysis*. 1993. **12**(4): p. 315-323.
21. Berkowitz, R.S., et al., *Natural history of partial molar pregnancy*. 1985. **66**(5): p. 677-681.
22. Tsukamoto, N., et al., *Gestational trophoblastic disease in women aged 50 or more*. 1985. **20**(1): p. 53-61.
23. Berkowitz, R.S. and D.P.J.N.E.J.o.M. Goldstein, *Chorionic tumors*. 1996. **335**(23): p. 1740-1748.
24. CASPERSSON, T., G. LOMAKKA, and L.J.H. Zech, *The 24 fluorescence patterns of the human metaphase chromosomes—distinguishing characters and variability*. 1971. **67**(1): p. 89-102.
25. Koyama, S., et al., *A case of complete hydatidiform mole with coexistent fetus: conclusive diagnosis of androgenesis of the molar placenta by variation of paternal acrocentric short arms*. 2010. **27**(02): p. 143-149.
26. Zhao, J., et al., *Clinical characteristics and genetic analyses of familial recurrent moles*. 2006. **41**(3): p. 177-181.
27. Jacobs, P.A., et al., *Mechanism of origin of complete hydatidiform moles*. 1980. **286**(5774): p. 714.
28. Bateman, A., et al., *Genetic analysis of hydatidiform moles in paraffin wax embedded tissue using rapid, sequence specific PCR-based HLA class II typing*. 1997. **50**(4): p. 288-293.
29. Repiska, V., et al., *[DNA analysis of partial and complete hydatid mole]*. Bratisl Lek Listy, 2000. **101**(5): p. 313-4.
30. Cheung, A.N.-Y.J.B.P., R.C. Obstetrics, and Gynaecology, *Pathology of gestational trophoblastic diseases*. 2003. **17**(6): p. 849-868.
31. Ariel, I., et al., *Relaxation of imprinting in trophoblastic disease*. 1994. **53**(2): p. 212-219.
32. Walsh, C., et al., *Paternally derived H19 is differentially expressed in malignant and nonmalignant trophoblast*. 1995. **55**(5): p. 1111-1116.
33. Matsuda, T., et al., *Human chromosome 7 carries a putative tumor suppressor gene (s) involved in choriocarcinoma*. 1997. **15**(23): p. 2773.
34. Wake, N., et al., *Involvement of IGF2 and H19 imprinting in choriocarcinoma development*. 1998. **60**: p. S1-S8.

35. Matsuda, T., et al., *Genetics and molecular markers in gestational trophoblastic disease with special reference to their clinical application*. 2003. **17**(6): p. 827-836.
36. Fisher, R.A., M.D. Hodges, and E.S.J.J.R.M. Newlands, *Familial recurrent hydatidiform mole*. 2004. **49**: p. 595-601.
37. Panichkul, P.C., et al., *Recurrent biparental hydatidiform mole: additional evidence for a 1.1-Mb locus in 19q13.4 and candidate gene analysis*. 2005. **12**(5): p. 376-383.
38. Chew, S.H., et al., *Morphology and DNA content analysis in the evaluation of first trimester placentas for partial hydatidiform mole (PHM)*. 2000. **31**(8): p. 914-924.
39. Carr, D.J.O. and G. Survey, *Cytogenetics and the pathology of hydatidiform degeneration*. 1969. **24**(9): p. 1173-1176.
40. Ning, F., et al., *Understanding and management of gestational trophoblastic disease*. F1000Res, 2019. **8**.
41. Smith, H.O., et al., *Trends in gestational choriocarcinoma: a 27-year perspective*. 2003. **102**(5): p. 978-987.
42. Taylor, S., et al., *Metastatic Choriocarcinoma Masquerading as a Congenital Glabellar Hemangioma*. 2019. **22**(1): p. 59-64.
43. Mangili, G., et al., *Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup*. 2014. **24**(Supp 3): p. S109-S116.
44. Brown, J., et al., *15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage*. 2017. **144**(1): p. 200-207.
45. de Mello, J.B.H., et al., *Genomic profile in gestational and non-gestational choriocarcinomas*. 2017. **50**: p. 8-15.
46. Seckl, M.J., et al., *Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles*. 2000. **356**(9223): p. 36-39.
47. Rodabaugh, K.J., et al., *Natural history of postterm choriocarcinoma*. 1998. **43**(1): p. 75-80.
48. Horowitz, N.S., D.P. Goldstein, and R.S.J.G.o. Berkowitz, *Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities*. 2017. **144**(1): p. 208-214.
49. Palmieri, C., et al., *Placental site trophoblastic tumour arising from a partial hydatidiform mole*. 2005. **366**(9486): p. 688.
50. Schmid, P., et al., *Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study*. 2009. **374**(9683): p. 48-55.
51. Angiolo, G., et al., *Placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor: Clinical and pathological features, prognostic variables and treatment strategy*. 2019.
52. Zhao, J., et al., *Placental site trophoblastic tumor: A review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment*. 2016. **142**(1): p. 102-108.
53. Chiofalo, B., et al., *Fertility sparing strategies in patients affected by placental site trophoblastic tumor*. 2017. **18**(10): p. 58.
54. Papadopoulos, A.J., et al., *Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors*. 2002. **47**(6): p. 460-464.
55. Chang, Y.-L., et al., *Prognostic factors and treatment for placental site trophoblastic tumor—report of 3 cases and analysis of 88 cases*. 1999. **73**(2): p. 216-222.
56. Zhang, H.-Y., et al., *Placental site trophoblastic tumor presented with vaginal metastasis*. 2015. **8**(2): p. 2993.
57. Ayas, S., et al., *Placental site trophoblastic tumor with multiple metastases and complete response to salvage BEP regimen: a case report and review of the literature*. 2009. **26**(1): p. 96-100.
58. Lan, C., et al., *Placental site trophoblastic tumor: lymphatic spread and possible target markers*. 2010. **116**(3): p. 430-437.
59. Bonazzi, C., et al., *Placental site trophoblastic tumor: an overview*. 2004. **49**(8): p. 585-588.
60. Baergen, R.N., et al., *Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance*. 2006. **100**(3): p. 511-520.

61. Hassadia, A., et al., *Placental site trophoblastic tumour: clinical features and management*. 2005. **99**(3): p. 603-607.
62. Lee, H.-j., et al., *Clinical characteristics and outcomes of placental site trophoblastic tumor: experience of single institution in Korea*. 2018. **61**(3): p. 319-327.