

Bölüm 26

GESTASYONEL TROFOBLASTİK NEOPLAZİLERDE GENETİK YAKLAŞIM

Neslihan DÜZKALE TEKER¹

GİRİŞ

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar (GTH), normal veya anormal fertilizasyonu takiben, plasentada yer alan trofoblastların anormal proliferasyonu sonucu ortaya çıkan bir grup hastalıktır. Jinekolojik maligniteler içerisinde en çok kür sağlanabilen bu hastalık grubu, plasentadan köken alıp, değişken derecede lokal invazyon ve metastaz gösterebilir⁽¹⁾. GTH'lar benign ve malign GTH'lar 2 ana gruba ayrılır. Benign GTH'lar; komplet ve parsiyel mol hidatiform, egzajere plasental site ve plasental site nodülden oluşur. Malign olanlar (persistan GTH ve gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN)); invaziv mol hidatiform, koryokarsinoma (KK), plasental site trofoblastik tümör ve onun bir varyantı olan epiteloïd trofoblastik tümördür (Şekil 1).

Bu tümörlerin lokal invazyon ve uzak metastaz yapma potansiyelleri mevcuttur⁽²⁾. Bu hastalık grubunun insidansını etkileyen bazı risk faktörleri; sosyoekonomik düzey, kan grubu, menarş yaşı, maternal yaş, parite, geçirilmiş mol gebelik öyküsü, genetik faktörler, malnütrisyon, parazitler ve enfeksiyonlar olarak sıralanabilir⁽³⁾. Her 1000 gebeliğin 1-3 kadarı mol hidatiform (MH) tanısı alır. MH'ların yaklaşık %10'u GTN'ne transforme olur⁽⁴⁾.

¹ Uzm. Dr.,Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, neslihanduzkale@gmail.com

kalabilmesi için temel olan inaktif moleküler yollara özgü tasarlanan hedefe yönelik tedaviler, klinikte umut vaat etmektedir. Bu tedavi tipinde, inhibitörlerin spesifik yolları seçerek elimine etmesi, standart kemoterapiklerin aksine, maksimum terapötik etki ve minimum yan etki sağlar. GTN'lerde ve hücre hatlarında eksprese olan çeşitli moleküller için hedeflenmiş yeni terapötiklerin yakın gelecekte kullanılabileceği ve bu grup hastalıkta yararlı olacağı düşünülmektedir⁽²⁷⁾ (Tablo 2).

Tablo 2: GTN'de moleküler hedefler ve kullanılması muhtemel ilaçlar

Moleküler Hedefler	Kullanılması Muhtemel İlaçlar
c-MYC	Antisenseoligonucleotides
EGFR	Cetuximab, gefitinib, erlotinib
MAPK*	CI-1040, PD59089
MMP	Marimastat
mTOR**	AP23573, RAD001, CCI-779

*MAPK=mitogen-activated protein kinase,

**mTOR=mammalian target of rapamycin

Sonuç

Son yıllarda moleküler genetik alanındaki gelişmeler, klinisyenlerin MH ve GTN'deki moleküler değişimleri daha yakın izlemelerine olanak sağlamaktadır. Nadir görülen bu hastalıkta hastaların çoğunluğunun tedavi edilebilir olmasına rağmen, bir grup hastanın neden agresif ve ilaca rezistans olduğu, mol hidati-formu olanlarda, bu oluşumun tahliyesi sonrasında hangi hasta grubunda GTN gelişebileceği ve kimlerin tedavi alması gerektiği ile ilgili konular halen tam olarak aydınlatılamamıştır. GTN'lerde genetik, epigenetik ve posttranslasyonel kontrol mekanizmalarının kompleks bir etkileşim paterni mevcuttur. Yapılacak geniş ölçekli araştırmalarla yeni verilerin toplanması, sadece hastalığın etyopatogenezi-nin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamayacak aynı zamanda terapötik potansiyeli olabilecek aday moleküllerin de keşfedilmesine imkan tanıyacaktır.

KAYNAKÇA

1. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. Am J Obstet Gynecol. 2010 Dec;203(6):531-9.
2. Stevens FT, Katzorke N, Tempfer C, et al. Gestational Trophoblastic Disorders: An Update in 2015. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015 Oct;75(10):1043-1050.
3. Bracken MB, Brinton LA, Hayashi K. Epidemiology of hydatidiform mole and choriocarcinoma. Epidemiol Rev. 1984;6: 52-75
4. Sebire NJ, Seckl MJ. Gestational trophoblastic disease: current management of hydatidiform mole. BMJ. 2008 Aug 15;337:a1193. doi: 10.1136/bmj.a1193.

5. Froeling FE, Seckl MJ. Gestational trophoblastic tumours: an update for 2014. *Curr Oncol Rep.* 2014 Nov;16(11):408.
6. Berkowitz RS, Goldstein. Gestational trophoblastic disease. In: Berek JS, Hacker NF. *Gynaecology Oncology.* 2014; 5th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins.
7. Murdoch S, Djuric U, Mazhar B, et al. Mutations in NALP7 cause recurrent hydatidiform moles and reproductive wastage in humans. *Nat. Genet.* 38(3), 300–302 (2006).
8. Kou YC, Shao L, Peng HH et al. A recurrent intragenic genomic duplication, other novel mutations in NLRP7 and imprinting defects in recurrent biparental hydatidiform moles. *Mol. Hum. Reprod.* 2008;14(1), 33–40.
9. Wang CM, Dixon PH, Decordova S et al. Identification of 13 novel NLRP7 mutations in 20 families with recurrent hydatidiform mole; missense mutations cluster in the leucinerich region. *J. Med. Genet.* 2009;46(8), 569–575.
10. Novakovic B, Rakyan V, Ng HK et al. Specific tumor-associated methylation in normal human term placenta and first trimester cytotrophoblasts. *Mol. Hum. Reprod.* 2008;14(9), 547–554.
11. Wong NC, Novakovic B, Weinrich B et al. Methylation of the adenomatous polyposis coli (APC) gene in human placenta and hypermethylation in choriocarcinoma cells. *Cancer Lett.* 2008;268(1), 56–62.
12. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1), 57–70.
13. Chao A, Tsai CL, Wei PC et al. Decrease in expression of micro RNA199b increases protein levels of SET (protein phosphatase 2A inhibitor) in human choriocarcinoma. *Cancer Lett.* 2009;291(1), 99–107.
14. Siu MK, Wong ES, Chan HY, et al. AN: Overexpression of NANOG in gestational trophoblastic diseases: effect on apoptosis, cell invasion, and clinical outcome. *Am. J. Pathol.* 2008;173(4), 1165–1172.
15. Chan HY, Siu MK, Zhang HJ et al. Activated STAT3 expression in gestational trophoblastic disease: correlation with clinicopathological parameters and apoptotic indices. *Histopathology* 2008;53(2), 139–146.
16. Li HW, Leung SW, Cheung AN, et al. Expression of MAPSIN in gestational trophoblastic disease. *Gynecol. Oncol.* 2006;101(1), 76–81.
17. Smith HO. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2003;46(3), 541–556.
18. Shi Y-F, Xie X, Zhao C-L, et al. Lack of mutation in tumour suppressor gene p53 in gestational trophoblastic tumours. *Br J Cancer* 1996; 73: 1216–19.
19. Landers JE, Haines DS, Strauss JF 3rd, George DL. Enhanced translation: a novel mechanism of mdm2 oncogene over expression identified in human tumor cells. *Oncogene* 1994; 9: 2745–50.
20. Okamoto T, Niu R, Yamada S, Osawa M: Reduced expression of tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)2 in gestational trophoblastic diseases. *Mol. Hum. Reprod.* 2002;8(4), 392–398.
21. Xue WC, Chan KY, Feng HC et al. Promoter hypermethylation of multiple genes in hydatidiform mole and choriocarcinoma. *J. Mol. Diagn.* 2004; 6(4), 326–334.
22. Siu MK, Wong ES, Chan HY, Ngan HY, Chan KY, Cheung AN: Overexpression of NANOG in gestational trophoblastic diseases: effect on apoptosis, cell invasion, and clinical outcome. *Am. J. Pathol.* 2008;173(4), 1165–1172.
23. Wong SC, Chan AT, Chan JK, et al. Nuclear β -catenin and Ki-67 expression in choriocarcinoma and its premalignant form. *J. Clin. Pathol.* 2006;59(4), 387–392.
24. Asanoma K, Matsuda T, Kondo H et al. NECC1, a candidate choriocarcinoma suppressor gene that encodes a homeodomain consensus motif. *Genomics* 2003;81(1), 15–25.
25. Fong PY, Xue WC, Ngan HY et al.: Caspase activity is downregulated in choriocarcinoma: a cDNA array differential expression study. *J. Clin. Pathol.* 2006;59(2), 179–183.
26. Chan HY, Siu MK, Zhang HJ et al. Activated STAT3 expression in gestational trophoblastic disease: correlation with clinicopathological parameters and apoptotic indices. *Histopathology* 2008;53(2), 139–146.
27. Shihle M. Gestational trophoblastic neoplasia-pathogenesis and potential therapeutic targets. *Lancet Oncol.* 2007 Jul;8(7):642–50