

Novine u dijagnostici trofoblastnih bolesti

Mihaela Mocko Kaćanski

Odsek patologije, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad,
Srbija

Apstrakt

Gestacijske trofoblastne bolesti (GTB) su bolesti i tumorska stanja u vezi sa trudnoćom a koje se najčešće javljaju u generativnom periodu žene. Ovo su retki tumori a javljaju se kod neadekvatne proliferacije trofoblasta. U ovim stanjima uvek dolazi do povišenja vrednosti beta subjedinice humanog horionskog gonadotropina (β hCG). Hidatidne mole, parcijalne i kompletne, su u većini slučajeva benignog karaktera i karakterišu se edemom gotovo avaskularnih horionskih resica, nazubljenih ivica, pseudoinkluzijama hiperplastičnog trofoblasta i sincicijalnim izdancima. Invazivne mole su agresivne lezije trofoblasta sa miometrijalnom i/ili vaskularnom invazijom. Horiokarcinom, trofoblastni tumor posteljičnog ležišta i epiteloidni trofoblastni tumor su jasno maligni tumori proliferisanog intermedijernog trofoblasta, sa metastatskim potencijalom. Tumorolika stanja su placentalni nodul i naglašeno postaljično mesto koji predstavljaju proliferativne lezije i reaktivne procese i ne smatraju se pravim tumorima. U GTB najčešći simptom je vaginalno krvarenje koje je praćeno povišenjem serumskih vrednosti β hCG. GTB moraju biti potvrđene histološki na većem broju uzoraka. Kontrole su neophodne kod svih pacijentkinja sa dijagnostikovanom GTB a to se rutinski sprovodi merenjem nivoa β hCG-a. S obzirom da se kod GTB u svim entitetima radi o proliferaciji jednog ili više trofoblastnih tkiva, od izuzetne je važnosti dobro poznavati i uobičajene razvojne oblike tkiva normalne trudnoće da bi se adekvatno mogli primeniti poznati dijagnostičko histološki kriterijumi tumorskih bolesti ovog tipa.

Ključne reči: gestacijske trofoblastne bolesti, hidatidna mola, horiokarcinom, humani horioni gonadotropin.

Uvod

Gestacijske trofoblastne bolesti (GTB) su lezije trofoblasta različitih proliferativnih kapaciteta i to u rasponu od neneoplastičnih hidatidnih mola (kompletne mole, parcijalne mole i invazivne mole) do jasno neoplastičnih stanja (gestacijski horiokarcinom, trofoblastni tumor posteljičnog ležišta i epiteloidni trofoblastni

Recent advances in diagnostics of trophoblastic disease

Mihaela Mocko Kacanski

Department of Pathology, Clinical CenterVojvodina, Novi Sad, Serbia

Abstract

Gestational trophoblastic disease (GTD) is a term used for a group of pregnancy-related tumours, overwhelmingly affecting women of child-bearing age. These tumours are rare, and they appear when trophoblastic cells start to grow out of control. In these conditions production of beta subunit of human chorionic gonadotropin (hCG) is evident. Hydatidiform moles, partial or complete, are in most cases benign featured by villous hydrps, scalloping effect, hyperplastic trophoblastic pseudoinclusions and syncytiotrophoblastic sprouts. Invasive mole is an aggressive trophoblastic lesion with myometrial and/or vascular invasion. Choriocarcinoma, placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor are clearly malignant tumors with proliferation of intermediate trophoblast, with metastatic potential. Tumor-like trophoblastic conditions are placental site nodul and exaggerated placental site which are proliferative lesions and reactive processes and are not considered as true tumor lesions. In all of these conditions vaginal bleeding is the most common symptom followed by elevation of serum beta hCG. GTD has to be confirmed histologically with extensive sampling of the material. Follow up is necessary in all women with GTD and it is routinely done by measurement of serum levels of hCG. Since GTDs are proliferative conditions of different trophoblastic tissues, pathologists should be well histologically educated about normal pregnancy stages and its abnormalities in order of adequate diagnosing these rare conditions.

Key words: gestational trophoblastic disease, hydatid mole, choriocarcinoma, human chorionic gonadotropin.

tumor). Svaki od ovih entiteta ima jasnu sliku ponašanja koja je u vezi sa proliferatinim kapacitetom konstitucionog trofoblasta. Ujedno u sklopu ovih stanja ističu se i dva entiteta i to naglašeno posteljično mesto i placentni nodul kao tumorolika stanja^{1,2,3}.

Kategorija	Podtipovi
Hidatidne mole	Parcijalna mola Kompletna mola Invazivna mola
Trofoblastni tumori	Horiokarcinom Trophoblastic tumor posteljičnog ležišta (TTPL) Epiteloidni trofoblastni tumor (ETT)
Tumorolika stanja	Naglašeno posteljično mesto Placentni nodul/plak

Tabela 1. Vrste mola i tumorolika stanja

U cilju adekvatnog razumevanja faza razvoja ranog trofoblasta neophodno je upoznavanje i shvatanje morfološke i embrionalnih stadijuma kroz koje ovo tkivo u normalnoj trudnoći prolazi. Posle oplodnje, blastocita se diferentuje u embrionalne i ekstraembrionalne ćelije a nešto kasnije nastaje trofoblast odnosno preteča posteljice. Trofoblastne ćelije se dalje diferentuju u vilozni i ekstravilozni trofoblast. Vilozni trofoblast se sastoji od vilognog citotrofoblasta i sinciciotrofoblasta. Ekstravilozni trofoblast se sastoji od horionske ploče, choriona leave, ćelijskih ostrvaca, septi, implantacionog mesta i bazalne ploče. Vilozni i ekstravilozni trofoblast proizilaze iz različite faze trofoblastne diferencijacije, a isto tako njihove lezije imaju drugačije morfološko, kliničko i biološko ponašanje^{4,5,6}.

Nedavne studije biomarkerske ekspresije ukazuju na dualnu diferencijaciju ćelijskih populacija u različitim trofoblastnim bolestima. Hidatidne mole su proliferativne lezije vilognog trofoblasta. Horiokarcinom je jasno maligni tumor čiji trofoblast pokušava da oponaša primitivne ćelije previlognog stadijuma posteljice. Intermedijerni trofoblast na nivou implantacionog mesta daje ćelije koje daju trofoblastni tumor posteljičnog ležišta i naglašeno posteljično mesto. Dokazano je da intermedijerni trofoblast u horionu leve daje ćelije koje čine epitelnji trofoblastni tumor i placentni nodul⁷.

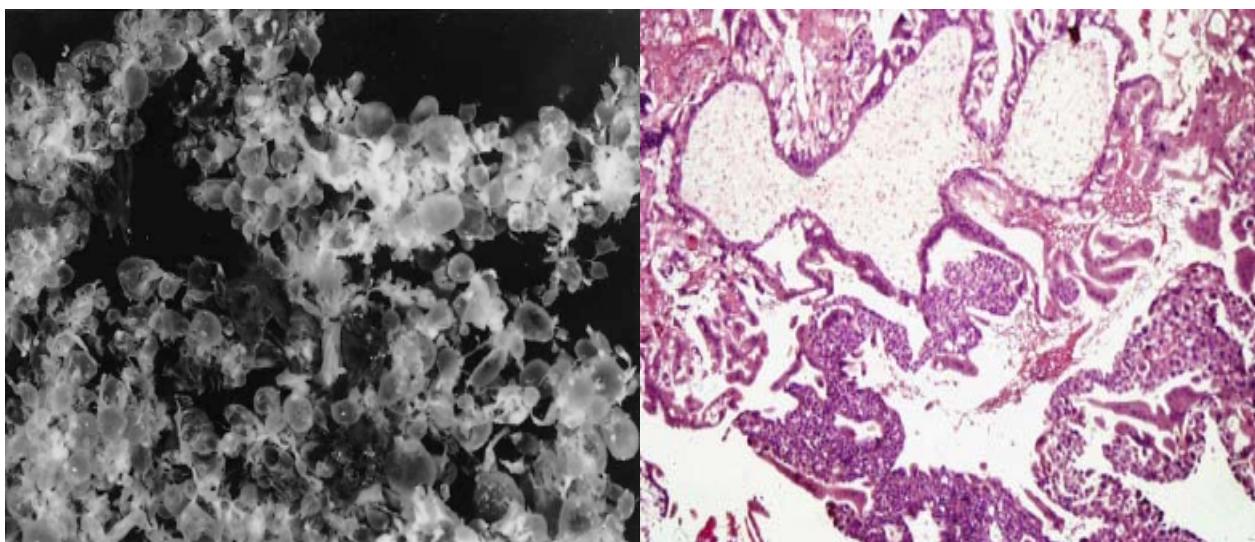
Najveća incidencija hidatidne mole na 1000 trudnoća se registruje u jugo-istočnoj Aziji i to 13 u Indoneziji, 8 na Tajvanu, 5 na Filipinima i Kini a 3.8 u Japanu. Severna Amerika, Evropa i Okeanija imaju najnižu incidenciju od oko 0.5 - 1.84 na 1000 trudnoća. Prijavljanje gestacijskih trofoblastnih tumora značajno varira zbog dijagnostičkih definicija i individualizovanih kriterijuma patologa ali i od uključivanja kliničkih parametara te biohemijskih dijagnostičkih metoda. Najviša stopa gestacijskih trofoblastnih neoplazmi se beleži u Indoneziji i to 5.4 na 1000 trudnoća dok je najniža u severnoj Americi, Evropi i Okeaniji i to oko 0.05 na 1000 trudnoća^{8,9}.

Velike svetske studije su pokušale da identifikuju rizične faktore za nastanak GTB i najčešće se nalaze starost majke (trudnoće preko 40 godine živora), ranije trudnoće (prethodna molarna trudnoća nosi rizik za kasniji nastanak iste), etnička pripadnost (češće kod malezijki, kineskinja i indonežanki), genetika (češće u pojedinim porodicama) i niski socio-ekonomski status^{10,11}.

KOMPLETNNA HIDATIDNA MOLA – nazvana još i “klasična” mola nosi naziv hidatidna s obzirom da se makroskopski opis odnosi na grozdaste mase koje su karakteristika ove bolesti. Kompletan trofoblast je proliferativni poremećaj cito i sinciciotrofoblastnog bez razvoja embroina. Kompletan hidatidna mola čiji je celokupan genetski materijal očinskog porekla rezultat je oplodnje zrelim spermatozoidom jajne ćelije koja je izgubila jedro odnosno hromatin (“prazno jaje” engl. blighted ovum). Sledеće umnožavanje haploidnog spermatozidnog kompleta genetskog materijala vodi ka diploidnom genotipu. Stoga kompletne mole su obično genetskog profila 46XX, a mali broj njih je 46XY. Triploidne i tetraploidne kompletne mole se javljaju izuzetno retko i one takođe potiču jedino od očeve DNA¹².

Najčešće se kompletne mole kod pacijentkinja prepoznaju vaginalnim krvarenjem do 16 nedelje trudnoće, dok se ređe od simptoma mogu naći i hiperemeza, toksemija, hipertiroidizam ili plućna embolija. Kod kompletne mole je tipično izraženo povišenje serumskih vrednosti β GCG-a (i preko 100,000 mIU/mL) iznad normalnih vrednosti, dok se na ultrazvučnom pregledu plod ne nalazi ali je prisutan efekat "snežne mećave" (engl. snowstorm)¹³. Kod oko 25% pacijentkinja nalaze se preeklampsiske ili eklampsiske tegobe dok oko trećina razvija ovarijalne teka luteinske ciste.

Makroskopski materijal kompletne mole je po pravilu voluminozan, hemoragičan i grožđu sličan sa manjim ili većim vezikulama a što su edematozno izmenjene horionske resice, dok se plod po pravilu ne nalazi.



Slika 1. Makroskopski i histološki izgled hidatidne mole.

Histološki jasno formirana mola ima dve osnovne karakteristike i to difuzni edem horionskih resica i naglašena hiperplazija trofoblasta. Stromalni edem horionskih resica je često izražen sa formiranjem centralnih pukotina (cisterni) koje su acelularne ali sa trofoblastnim inkluzijama. Hiperplazija trofoblasta se karakteriše iregularnom ali difuznom proliferacijom koja je ujedno nepolarna i multifokalna i prostire se oko cele horionske resice. Plaže ili konfuentni agregati intermedijernog trofoblasta se mešaju sa cito ili sinciciotrofoblastom. Citološka atipija na nivou sinciciotrofoblasta i intermedijernog trofoblasta je ponekad izražena uz naglašeniju mitotsku aktivnost na nivou citotrofoblasta i intermedijernog trofoblasta. Iako je vilozna stroma hipocellularna, celularna područja se mogu naći pri vrhovima horionskih resica sa vretenastim ćelijama u miksoидnom matriksu sa brojnim apoptočnim telima. U ovim horionskim resicama krvni sudovi nedostaju ili su svedeni na rudimentne strukture^{14,15}.

S obzirom da u ranim kompletnim molama edem resica ili naglašenija proliferacija trofoblasta ne postoji histološka dijagnostika je izuzetno teška te se u tim situacijama mora posmatrati needematozna stoma koja pokazuje neadekvatnu bulboznu, polipoidnu ili filodesu sličnu konfiguraciju. Stoma je često u ovim slučajevima hipercellularna građena od zvezdastih fibroblasta u miksoидnoj stromi sa velikim brojem apoptočnih tela i nešto malo rudimentnih krvnih sudova^{15,16}. Trofoblastna proliferacija je minimalna i samo fokalna, često slična uobičajenoj gestačkoj proliferaciji.

Po pravilu, kod kompletnih mola je prisutna jedarna negativnost na p57 antitelo u citotrofoblastu i stromalnim ćelijama dok je kod parcijalnih mola i spontanog abortusa pozitivno u citotrofoblastu, intermedijernom trofoblastu, stromalnim viloznim ćelijama i stromalnim decidualnim ćelijama¹⁷.

Diferencijalna dijagnoza kompletne hidatidne mole podrazumeva normalnu ranu trudnoću, hidropsni edem ne molarne trudnoće, ektopičnu trudnoću i parcijalnu hidatidnu molu.

PARCIJALNA HIDATIDNA MOLA - Parcijalne mole su najčešće triploidne i nastaju iz jajne ćelije koja je oplođena sa dva spermatozoida, vođene od očevog ka majčinom hromozomu u odnosu 2:1. Uglavnom su 69XXX, 69XXY genetskog profila a retko se nalazi i 69XYY. Tetraploidne mole su isto opisane i imaju odnos očevih i majčinih hromozoma 3:1¹⁸.

Kod parcijalnih mola najčešći simptom je vaginalno krvarenje u kasnom prvom ili početkom drugog trimestra trudnoće. Kod ovih pacijentkinja veličina uterusa odgovara gestacijskoj starosti dok su serumske vrednosti βHCG-a uobičajene ili samo blago povišene a preeklampsija ili eklampsija se retko sreću. Ultrazvučnim pregledom prisutne su samo fokalne cistične promene na posteljici uz povišenje transverzalnog dijametra gestacijskog meška. Kod parcijalnih hidatidnih mola može se naći plod ali često smanjene veličine za gestacijsku dob te sa karakterističnim malformacijama kao što je sindaktilija, spina bifida, kriptorhizam i renalna hipoplazija^{13,19}.

Makroskopski, po pravilu, količina kiretiranog materijala je manja nego kod kompletne mole ali je svaka veća nego kod hidropsnog abortusa, dok je izgled uobičajen za trudnoću sa samo fokalno prisutnim grozdastim formacijama.

Histološki kod parcijalnih mola se nalaze dve vrste horionskih resica i to jedne uobičajenog izgleda a druge edematozne, veće i nepravilne. Ove veće nepravilne resice su izreckanih nazubljenih ivica dok su okruglaste trofoblastne pseudoinkluzije česte. Prisutna je ujedno i umerena cirkumskriptna nepolarna trofoblastna hiperplazija bez atipije, dok je formiranje centralnih stromalnih cisterni ređe u odnosu na kompletne mole. Sincictroblast može ponekad da bude prominentan sa formiranjem izraštaja ili invaginatima odnosno intracitoplazmatskim lakanama. Fetalni krvni sudovi i eritrociti u njima se često registruju^{13,20}.

U citotrofoblastu i viloznim stromalnim ćelijama se nalazi pozitivna p57 nuklearna ekspresija¹⁷.

Diferencijalna dijagnostika parcijalnih mola podrazumeva kompletну molu, hidropsni abortus, gestacije sa hromozomskim anomalijama, placentalnu mezenhimnu displaziju i blizanačku trudnoću sa kompletном molum i jednim prisutnim fetusom.

TROFOBLASTNI TUMOR POSTELJIČNOG LEŽIŠTA (TTPL) - je prava neoplastična proliferacija ćelija intermedijernog trofoblasta na mestu implantacije koja se zasniva na genetskoj nestabilnosti. Za ovaku tumorsku proliferaciju ranije su korišćeni nazivi kao što su atipični horioepiteliom, atipični horiokarcinom, sinciciom i horioepitelioza ali su tek Scully i Young 1981 godine predložili naziv koji se i do danas koristi²¹.

TTPL se najčešće javlja u ranim tridesetim godinama života i preduslov je makar i jedna prethodna trudnoća sa kojom ne mora da bude u bliskoj vremenskoj povezanosti. Kod ovih pacijentkinja kao simptom se javlja vaginalno vanmenstrualno krvarenje praćeno uvećanjem materice²².

U inicijalnoj dijagnostici u oko 80% slučajeva prisutno je blaže do umereno povišenje serumskih vrednosti βHCG-a koje ne prelazi 700 mIU/mL ali koje se duplira u metastatskoj varijante ove bolesti²².

Makroskopski TTPL se nalazi u endometrijumu u vidu jasno ograničenog čvora ili polipozne mase dok na poprečnom presku se nalazi žućkasto solidno tkivo mesnatog izgleda sa fokusima nekroze i krvarenja. Duboka ili transmuralna invazija miometrijuma je česta i nalazi se u oko 50% slučajeva.

Histološki se registruje masivna proliferacija većih, okruglastih, mononuklearnih ili ređe multinuklearnih ćelija, eozinofilne obilne citoplazme intermedijernog trofoblasta posteljičnog implantacionog mesta. Jedarni pleomorfizam je povremeno izraženiji kao i povišenje broja mitoza. Tumorsko tkivo je aranžirano u manjim gnezdima ili trakama gde na periferiji tumora ćelije raslojavaju mišićna vlakna miometrijuma. U stromi se konstatuju ekstracelularni fibrinski depoziti dok tip vaskularne invazije pokušava da napravi sličan sliku normalnog trofoblasta. Nekroze i krvarenja su često opsežni i mogu biti dominantni. Horionske resice ili delovi ploda se ne nalaze. Okolni endometrijum može pokazivati deciduiformne promene sa Arias-Stella reakcijom. Metastatski depoziti ovog tumora su gradeni isključivo od mononuklearnih trofoblastnih ćelija. Pojedini TTPL mogu fokalno pokazivati histološku sliku drugih gestacijskih tumora i to najčešće epiteloidnog trofoblastnog tumora^{23,24,25}.

U dijagnostici TTPL značajnu ulogu igra imunohistohemijska dijagnostika sa difuznom pozitivnom ekspresijom na hPL (humani placentalni laktogen), AE1/3 i CK 18 a fokalnom slabijom pozitivnosti na MUC-4,

HSD3B1, CD10, HLA-G, CD146 i hCG dok je p63 negativne ekspresije. Faktor proliferacije Ki-67 je 10%-30%^{24,25}.

Dijagnoza ovog tumora se mora raditi isključivo na operativnom materijalu dok se samo sumnja sme postaviti na materijalu dobijenom kiretmanom. Diferencijalna dijagnoza TTPL je sa naglašenim posteljičnim mestom, epiteloidnim trofoblastnim tumorom, loše diferentovanim karcinom i epiteloidnim glatko mišićnim tumorima.

Iako se TTPL terapijski rešava histerektomijom metastaze se beleže u literaturi i nalaze se najčešće u plućima, jetri i vagini.

EPITELOIDNI TROFOBLASTNI TUMOR (ETT) – tumorska proliferacija porekla horionog tipa intermedijernog trofoblasta a u literaturi se opisuje tek stotinak slučajeva od 1989 godine kada je prvi put prepoznat kao zaseban entitet²⁶. Morfološki je izuzetno sličan planocelularnom karcinomu. EET se može naći zajedno i sa ostalim GTB i to najčešće sa TTPL i horiokarcinomom i tada se ovi tumori nazivaju mešanim trofoblastnim tumorima.

EET se javlja u generativnom periodu i to 1 – 25 godina nakon trudnoće a praćen je blažim do umerenim povišenjem serumskih vrednosti βHCG-a (oko 2500 mIU/ml)^{26,27}.

U oko polovine slučajeva se lokalizuje u telu dok je druga polovina sa mestom ishodišta u grliću materice te je upravo iz ovog razloga ovaj tumor neadekvatno dijagnostikovan kao planocelularni karcinom. Metastaze se verifikuju u četvrtine pacijentkinja i nalaze se u plućima, limfnim čvorovima, jetri, žučnoj kesi, bubrežima, pankreasu, kičmenom stubu i vagini²⁷.

Makroskopski ETT je jasno ograničeni delom cistično-hemoragijski degenerativno izmenjeni čvor do 5cm koji infiltruje miometrijum u “gurajućem” maniru u širokom frontu.

Histološki nalaze se mononuklearne ćelije horion leve tipa intermedijernog trofoblasta, umerene količine fino granulirane bledo eozinofilne citoplazme, većih ovalnih jedara sa uočljivim jedarcima a koje su aranžirane u gnezda, trake i solidne plaže. Nuklearni pleomorfizam je blaži do umeren a fokalno se nalaze i pojedinačne više jedarne ćelije. Mitotski indeks je mali (obično 2/10 HPF). Karakteristična osobina ETT je i formiranje gnezda koja su okružena nekrozom i hijalinim matriksom. Nekroze su geografskog tipa dok su mali krvni sudovi okruženi hijalinom nekrozom. Oko tumorskog tkiva nalazi se deciduiformno izmenjena stroma endometrijuma ili endocervikalna sluznica^{27,28}.

Imunohistohemijski u ETT je prisutna pozitivna ekspresija trofoblastnih markera i to H3D3B1, HLA-G, hPL, Inhibin-alpha i Mel-CAM ali i CK18, AE1/3 te p63. Negativnost se registruje kod CK20, CK 5/6, TTF-1, S100, CA-125 i calretininu.

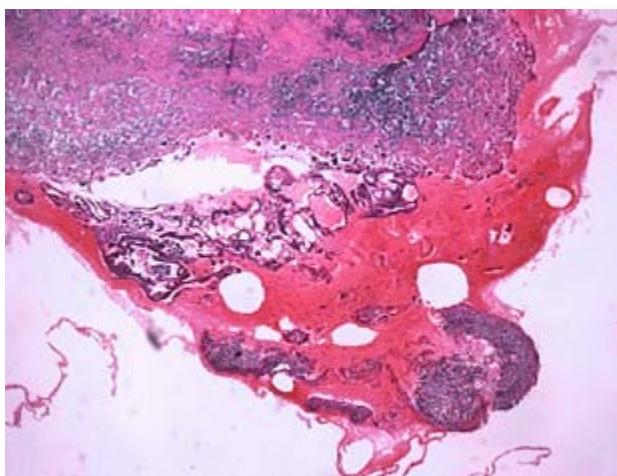
Diferencijalno dijagnostički problem ETT, s obzirom na čestu lokalizaciju u grliću materice, je sa planocelularnim karcinomom. Kod dijagnostike ovog tumora treba razmišljati i o TTPL, horiokarcinomu, nodulu posteljičnog mesta, epiteloidnom leiomiosarkomu te loše diferentovanom endometrioidnom adenokarcinomu.

GESTACIJSKI HORIOKARCINOM – najagresivnija forma trofoblastne bolesti gde tumor pokušava da imitira trofoblast razvojne placente. Vaginalno krvarenje je najčešći simptom ali se povremeno nalaze prvo metastatski depoziti u plućima, jetri, centralnom nervnom sistemu ili gastrointestinalnom sistemu a kasnije i primarni tumor.

Javlja se u generativnom periodu, i to u periodu od 1–23 godine nakon trudnoće. Dovodi se u tesnu vezu sa ostalim GTB ali najčešće sa hidatidnim molama iz kojih može nastati^{29,30}.

Makroskopski horiokarcinom je veća, destruktivna tamnije mrko – hemoragična masa sa opsežnim nekrotičnim promenama koja masivno infiltruje miometrijum.

Histološki se nalazi destruktivna agresivna nejasno ograničena lezija sa izraženim nekrotičnim i hemoragičnim promenama. Tipičan je bilamelarni tip rasta gde su u centralnim delovima smeštene mononuklearne ćelije dok je periferija okružena višejedarnim sinciciotrofoblastnim ćelijama naglašene citološke atipije i izraženo povišenog broja mitoza. Horionske resice se ne nalaze kod kompletno formiranih horiokarcinoma. Okolni endometrijum pokazuje deciduiformne promene dok se u oko polovine slučajeva nalaze na jajnicima teka-luteinske ciste^{29,30}.



Slika 2. Histološki izgled horiokarcinoma

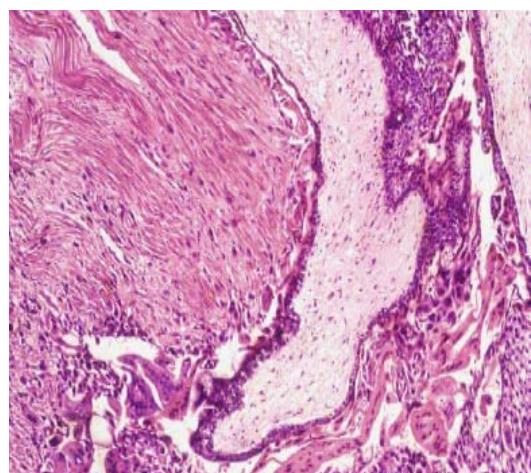
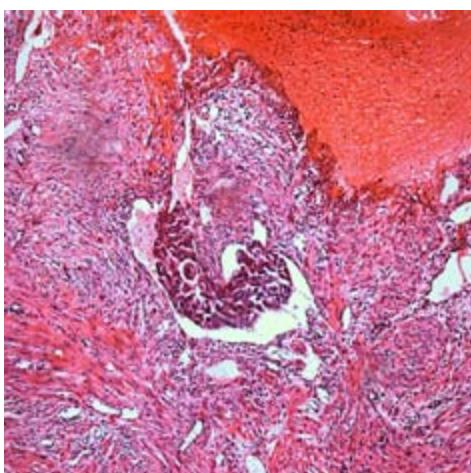
IN SITU ILI INTRAPLACENTALNI HORIOKARCINOM nastaje u zreloj, razvijenoj, ročnoj placenti i ima sve karakteristike "klasičnog" horiokarcinoma³¹.

Imunohistohemijski sinciciotroblastne ćelije su pozitivne na hCG, hPL i HSD3B1 dok su ćelije neoplastičnog intermendijernog trofoblasta pozitivne na HLA-G, MUC-4, CD 146 i hPL. Ki 67 pokazuje proliferaciju oko 90%³².

Diferencijalna dijagnoza horiokarcinoma je sa kompletnom hidatidnom molom, ranim gestacijskim viloznim trofoblastom, naglašenim posteljičnim mestom, TTPL, ETT, negestacijskim horiokarcinomom te loše diferentovanim karcinomima uterusa³².

PERZISTENTNA TROFOBLASTNA NEOPLAZMA – kao termin je prvi put predložena od strane WHO 2002 godine i podrazumeva perzistentne mole, invazivnu molu, metastatsku molu, horiokarcinom ili drugu gestacijsku bolest kod kojih perzistiraju osnovni simptomi čak i nakon terapijskih protokola³³. Kod svih ovih pacijentkinja neophodno je sprovesti hemoterapijski modalitet dopunskog lečenja. Osnovni kriterijum u dijagnostici ovih stanja su perzistentno povišene serumske vrednosti βHCG-a.

INVAZINA HIDATIDNA MOLA – molarna trudnoća ali sa naglašenim urastanjem horionskih resica u miometrijum. Kod ovih pacijentkinja prisutno je čak i nakon evakuacione kiretaže vaginalno krvarenje uz konstantno povišene vrednosti βHCG-a. Makroskopski i histološki se nalazi raslojavanje mišićnog tkiva molarno izmenjenim horionskim resicama i hemoragičnim masama³⁴.



Slika 3. Histološki izgled invazivne mole u kiretmanu i operativnom materijalu.

TUMORIMA SLIČNA TROFOBLASTNA STANJA – Izdvajaju se dva entiteta koja ne predstavljaju tumorske proliferate nego hiperplastične reakcije intermedijernog trofoblasta a to su naglašeno posteljično mesto (NPM) i posteljični nodul (PN).

POSTELJIČNI NODUL (PN) – je nodularna hiperplazija intermedijernog trofoblasta na horionu leve maksimalnog prečnika 10mm. Javlja se kod pacijentkinja srednje životne dobi oko godinu do dve dana nakon trudnoće, a praćeno je vaginalnim krvarenjem³⁵.

NAGLAŠENO POSTELJIČNO MESTO (NPM) – Ewing je ovaj entitet 1910 godine nazvao sincicijalni endometritis ali se danas naziv više ne koristi jer nije reč o upalnom procesu. Javlja se u generativnom periodu i predstavlja umnožavanje intermedijernog trofoblasta u endometrijumu i površnom miometrijumu na mestu implantacije³⁶.

Nakon potvrđene dijagnoze GTB i tačne tipizacije lezije pacijentkinja dalje podleže dijagnostičko – terapijskim protokolima u cilju stejdžinga i proširenosti bolesti uz obavezno merenje vrednosti βHCG-a jer se na taj način obezbeđuje adekvatno kasnije kontrolisanje uklonjenosti ili perzistencije tumorskog tkiva.

S obzirom da se kod GTB u svim entitetima radi o proliferaciji jednog ili više trofoblastnih tkiva od izuzetne je važnosti dobro poznavati i uobičajene razvojne oblike tkiva normalne trudnoće da bi se adekvatno mogli primeniti poznati dijagnostičko histološki kriterijumi tumorskih bolesti ovog tipa³⁷.

Literatura

1. Tavassoli F, Peter D. World Health Organization: tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC PRESS; 2004
2. Tham KF, Ratnam SS. The classification of gestational trophoblastic disease: a critical review. Int J Gynaecol Obstet. 1998;60 Suppl 1:S39–49
3. Hancock BW. Staging and classification of gestational trophoblastic disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003;17(6):869–83
4. Aplin JD. The cell biology of human implantation. Placenta. 1996;17(5–6):269–75
5. Carson DD, Bagchi I, Dey SK, Enders AC, Fazleabas AT, Lessey BA, et al. Embryo implantation. Dev Biol. 2000;223(2):217–37
6. Yoshinaga K. Research on blastocyst implantation essential factors (BIEFs). Am J Reprod Immunol. 2010;63(6):413–24
7. Shih IM, Kurman RJ. The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. Int J Gynecol Pathol. 2001;20(1):31–47
8. Cheah PL, Looi LM, Sivanesaratnam V. Hydatidiform molar pregnancy in malaysian women: a histopathological study from the University Hospital, Kuala Lumpur. Malays J Pathol. 1993;15(1):59–63
9. Di Cintio E, Parazzini F, Rosa C, Chatenoud L, Benzi G. The epidemiology of gestational trophoblastic disease. Gen Diagn Pathol. 1997;143(2–3): 103–8
10. Palmer JR, Driscoll SG, Rosenberg L, Berkowitz RS, Lurain JR, Soper J, et al. Oral contraceptive use and risk of gestational trophoblastic tumors. J Natl Cancer Inst. 1999;91(7):635–40
11. Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M, Newlands E. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. BJOG. 2002;109(1):99–102
12. Baasanjav B, Usui H, Kihara M, Kaku H, Nakada E, Tate S, et al. The risk of post-molar gestational trophoblastic neoplasia is higher in heterozygous than in homozygous complete hydatidiform moles. Hum Reprod. 2010;25(5):1183–91
13. Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. N Engl J Med. 2009;360(16):1639–45
14. Keep D, Zaragoza MV, Hassold T, Redline RW. Very early complete hydatidiform mole. Hum Pathol. 1996;27(7):708–13
15. Mosher R, Goldstein DP, Berkowitz R, Bernstein M, Genest DR. Complete hydatidiform mole. Comparison of clinicopathologic features, current and past. J Reprod Med. 1998;43(1):21–7
16. Qiao S, Nagasaka T, Nakashima N. Numerous vessels detected by CD34 in the villous stroma of complete hydatidiform moles. Int J Gynecol Pathol. 1997;16(3):233–8

17. McConnell TG, Murphy KM, Hafez M, Vang R, Ronnett BM. Diagnosis and subclassification of hydatidiform moles using p57 immunohistochemistry and molecular genotyping: validation and prospective analysis in routine and consultation practice settings with development of an algorithmic approach. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(6):805–17
18. Bifulco C, Johnson C, Hao L, Kermalli H, Bell S, Hui P. Genotypic analysis of hydatidiform mole: an accurate and practical method of diagnosis. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(3):445–51
19. Doshi N, Surti U, Szulman AE. Morphologic anomalies in triploid liveborn fetuses. *Hum Pathol.* 1983; 14(8):716–23
20. Sebire NJ, Fisher RA, Rees HC. Histopathological diagnosis of partial and complete hydatidiform mole in the first trimester of pregnancy. *Pediatr Dev Pathol.* 2003;6(1):69–77
21. Scully RE, Young RH. Trophoblastic pseudotumor: a reappraisal. *Am J Surg Pathol.* 1981;5(1):75–6
22. Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, Osann K, Scully RE. Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol.* 2006; 100(3):511–20
23. Baergen RN, Rutgers J, Young RH. Extrauterine lesions of intermediate trophoblast. *Int J Gynecol Pathol.* 2003;22(4):362–7
24. Lee Y, Kim KR, McKeon F, Yang A, Boyd TK, Crum CP, et al. A unifying concept of trophoblastic differentiation and malignancy defined by biomarker expression. *Hum Pathol.* 2007;38(7):1003–13
25. Shih Ie M. Trophogram, an immunohistochemistry-based algorithmic approach, in the differential diagnosis of trophoblastic tumors and tumorlike lesions. *Ann Diagn Pathol.* 2007;11(3):228–34
26. Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(11):1393–403
27. Li J, Shi Y, Wan X, Qian H, Zhou C, Chen X. Epithelioid trophoblastic tumor: a clinicopathological and immunohistochemical study of seven cases. *Med Oncol.* 2011;28(1):294–9
28. Sebire NJ, Lindsay I. Current issues in the histopathology of gestational trophoblastic tumors. *Fetal Pediatr Pathol.* 2010;29(1):30–44
29. Smith HO, Kohorn E, Cole LA. Choriocarcinoma and gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005;32(4):661–84
30. Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foskett M, et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet.* 2000;356(9223):36–9
31. Fukunaga M, Ushigome S, Ishikawa E. Choriocarcinoma in situ: a case at an early gestational stage. *Histopathology.* 1995;27(5):473–6
32. Baker PM, Oliva E. Immunohistochemistry as a tool in the differential diagnosis of ovarian tumors: an update. *Int J Gynecol Pathol.* 2005;24(1):39–55
33. Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment. *Int J Gynecol Cancer.* 2001;11(1):73–7
34. Mandal D, Nandi N, Dey RP, Biswas RR, Bhattacharya AK, Biswas SC. Partial invasive molar pregnancy – 2 case reports. *Al Ameen J Med Sci.* 2010;3(1):91–3
35. Shih IM, Seidman JD, Kurman RJ. Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermediate trophoblast. *Hum Pathol.* 1999;30(6): 687–94
36. Chen X, Shi Y, Xie X. The clinical and pathological characteristics of exaggerated placental site. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1998;33(6):352–4
37. Buza N, Hui P. Gestational trophoblastic disease: histopathological diagnosis in the molecular era. *Diagn Histopathol.* 2010;16(11):526–37