



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİMDALI

GESTASYONEL TROFOBlastİK HASTALIK OLUŞUMU VE
PROGNOZU BAKIMINDAN MDM2 GEN EKSPRESYONU,
P53, C-ERB-2 VE Kİ-67 EKSPRESYONU İLE KLİNİK
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Burcu ÖZBAKIR DÜLGER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Aytekin ALTINTAŞ

Adana-2009



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİMDALI**

**GESTASYONEL TROFOBlastİK HASTALIK OLUŞUMU VE
PROGNOZU BAKIMINDAN MDM2 GEN EKSPRESYONU,
P53, C-ERB-2 VE Kİ-67 EKSPRESYONU İLE KLİNİK
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Burcu ÖZBAKIR DÜLGER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Aytekin ALTINTAŞ

TF2007LTP26-Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu

Adana-2009

TEŞEKKÜR

Her zaman yanımda olan ve beni destekleyen ailem ve dostlarıma, başta tez danışmanım Prof. Dr. Aytekin Altıntaş olmak üzere asistanlık eğitimimde emeği geçen kıymetli hocalarıma, tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Derya Gümürdülü, Doç. Dr. Hatice Korkmaz Güvenmez, Arş. Gör. Naciye Özeren, Arş. Gör. Bermal H. Biçen, Biyoistatistik Bilim Uzm. Evren Aslaner, Uzm. Biyolog Akın Yiğın, Biyolog Öznur Akın, Biyolog Mehmet Kurul ve Teknisyen Gülafer Korkut'a, birlikte çalıştığım asistan, hemşire ve personellere teşekkürlerimi sunarım.

Burcu Özbakır Dülger

Adana, 2009

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMA LİSTESİ	vi
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER.	vii
ABSTRACT – KEYWORDS	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Plasenta gelişimi	3
2.2. Gestasyonel trofoblastik hastalıklar	4
2.2.1. Epidemiyoloji	5
2.2.2. Moleküler patogeneze	7
2.2.2.1. Tam mol	7
2.2.2.2. Parsiyel mol	9
2.2.2.3. İnvazif mol	11
2.2.2.4. Koryokarsinom	11
2.2.3. Patoloji	12
2.2.3.1. Tam mol	12
2.2.3.2. Parsiyel mol	13
2.2.3.3. İnvazif mol	14
2.2.3.4. Koryokarsinom	15
2.2.3.5. Plasenta yerleşim bölgesinden gelişen trofoblastik tümör	17
2.2.4. Klinik özellikler	17
2.2.4.1. Semptom ve bulgular	17
2.2.4.2. Evreleme	21
2.2.4.2.1. FIGO evreleme şeması	21
2.2.4.2.2. WHO prognostik skorlama sistemi	21
2.2.5. Tedavi	22
2.2.5.1. Mol hidatiform Tedavi	22
2.2.5.1.1. Vakum küretaj	22
2.2.5.1.2. Histerektomi	23
2.2.5.1.3. Profilaktik kemoterapi	23
2.2.5.1.4. Takip	23
2.2.5.2. Gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN)	24
2.2.5.2.1. Düşük riskli GTN	24
2.2.5.2.2. Yüksek riskli GTN	25
2.2.5.2.3. Kemoterapi	26
2.2.6. Tedavi sonrası	27
2.3. p53 ve mdm-2 genleri	27
2.4. c-erbB-2 geni	29

2.5. Ki-67	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	30
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	51
KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	68

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no.</u>	<u>Savfa</u> <u>no.</u>
Tablo 1. Gestasyonel trofoblastik hastalık için FIGO evreleme şeması	21
Tablo 2. Gestasyonel trofoblastik hastalık için WHO/FIGO prognostik skorlama sistemi	22
Tablo 3. RNA'dan cDNA sentezi basamakları	34
Tablo 4. RealTime PCR target (hedef) gen protokolü	35
Tablo 5. RealTime PCR housekeeping (referans) gen protokolü	35
Tablo 6. Vaka ve kontrol grubu olgularının demografik özelliklerinin karşılaştırılması	36
Tablo 7. Vaka grupları ve kontrol grubunun yaş, gravida, parite, abortus, interval bakımından sıralama ortalamalarının karşılaştırılması	37
Tablo 8. Vaka grupları ve kontrol grubunda infertilite öyküsü değişkeninin dağılımının karşılaştırılması	37
Tablo 9. Mol, GTN ve kontrol gruplarının yaş, gravida, parite, abortus, interval değişkenleri bakımından sıralama ortalamalarının karşılaştırılması	38
Tablo 10. Mol, GTN ve kontrol gruplarının infertilite değişkeni bakımından dağılımının karşılaştırılması	38
Tablo 11. İyi ve kötü prognozlu GTN gruplarında yaş, gravida, parite, abortus, interval ve beta-hCG değişkenlerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması	38
Tablo 12. Ekspresyon değişkenleri bakımından vaka ve kontrol gruplarının karşılaştırılması	39
Tablo 13. Mol, GTN ve kontrol grupları arasında p53 ekspresyonu varlığının karşılaştırılması	40
Tablo 14. İyi ve kötü prognozlu GTN grupları arasında p53 ekspresyonu varlığının karşılaştırılması	40
Tablo 15. Mol, GTN ve kontrol grupları arasında c-erbB-2 ekspresyonu varlığının karşılaştırılması	41
Tablo 16. İyi ve kötü prognozlu GTN grupları arasında c-erbB-2 ekspresyonu varlığının karşılaştırılması	41
Tablo 17. Mol, GTN ve kontrol grupları arasında Ki-67 ekspresyonu bakımından sıralama ortalamasının karşılaştırılması	41
Tablo 18. Mol, GTN ve kontrol grupları arasında mdm2 gen ekspresyonu bakımından sıralama ortalamasının karşılaştırılması	42

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Sekil no.</u>	<u>Sayfa no.</u>
Şekil 1. Metastaz gelişen mol hidatiform olgusunda p53 antikoruna karşı sitotrofoblastik hücrelerde belirgin nükleer immünoreaktivite x 400.	42
Şekil 2. İnvazif mol olgusunda c-erbB-2 antikoruna karşı villöz trofoblastlarda belirgin membranöz immünoreaktivite x 400.	43
Şekil 3. Spontan regrese olan komplet mol hidatiform olgusunda Ki-67 antikoruna karşı sitotrofoblastlarda belirgin nükleer immünoreaktivite x 200	43

KISALTMA LİSTESİ

Act-D	: Aktinomisin-D
BT	: Bilgisayarlı tomografi
EMA-CO	: Etopsoid, metotreksat, Aktinomisin-D, Siklofosfamid, Vinkristin,
EMA-EP	: Etopsoid, metotreksat, Aktinomisin-D, Etoposid/Sisplatin
ETT	: Epiteloid trofoblastik tümör
FA	: Folinik asit
GTH	: Gestasyonel trofoblastik hastalık
GTN	: Gestasyonel trofoblastik neoplazi
hCG	: İnsan koriyonik gonadotropin
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HPL	: İnsan plasental laktojen
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
MR	: Manyetik rezonans
Mtx	: Metotreksat
PBS	: Fosfat buffer saline
PCNA	: Proliferasyon gösteren hücrelerin nükleer antijeni
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PSTT	: Placenta yerleşim bölgesinden gelişen trofoblastik tümör
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon

ÖZET

Gestasyonel Trofoblastik Hastalık Oluşumu ve Prognozu Bakımından mdm2 Gen Ekspresyonu, p53, c-erbB-2 ve Ki-67 Ekspresyonu ile Klinik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Amaç: mdm2 gen ekspresyonu, p53 ekspresyonu, c-erbB-2 ekspresyonu, Ki-67 ekspresyonu ve klinik parametrelerin gestasyonel trofoblastik hastalık oluşumu ve prognozundaki etkilerinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Birimi'nde Ocak 1997- Ağustos 2009 tarihleri arasında gestasyonel trofoblastik hastalık tanısı alarak takip ve tedavi olmuş, Çukurova yöresinde yaşayan 81 hasta ile 23 kontrol olgusu olmak üzere toplam 104 olgu çalışmaya alındı. Hem vaka ve kontrol grubu, hem de vaka grubu alt gruplara ayrılarak yapılan değerlendirmede mdm2 gen ekspresyonu, p53 ekspresyonu, c-erbB-2 ekspresyonu, Ki-67 ekspresyonu, yaş, gravida, parite, abortus, sigara kullanımı, infertilite öyküsü, kan grubu ve beta-hCG değerleri analiz edildi.

Bulgular: Vaka ve kontrol grubu arasında p53 ekspresyonu ve parite değişkenleri bakımından anlamlı sonuç elde edilirken diğer değişkenler bakımından sonuçlar benzer bulundu. Vaka grubu, iyi ve kötü klinik prognoza sahip vakalar olmak üzere ikiye ayrılarak değerlendirildiğinde; mdm2 gen ekspresyonu, p53 ekspresyonu, c-erbB-2 ekspresyonu ve beta-hCG seviyesi değişkenleri bakımından anlamlı sonuç elde edilirken diğer parametreler bakımından sonuçlar benzer bulundu.

Sonuç: p53 ekspresyonu ve parite sayısı gestasyonel trofoblastik hastalık oluşumunda etkili değişkenler olup, hastalık için tanısal olarak anlamlı bulundu. mdm2 gen ekspresyonu, p53 ekspresyonu, c-erbB-2 ekspresyonu ve beta-hCG seviyesi değişkenleri gestasyonel trofoblastik hastalığın kötü prognostik gelişiminde anlamlı bulundu. Değerlendirmeye alınan diğer değişkenler ile gestasyonel trofoblastik hastalık oluşum ve prognozu arasında ilişki saptanamadı.

Anahtar kelimeler: gestasyonel trofoblastik hastalık, mdm2, p53, c-erbB-2, Ki-67, beta-hCG.

ABSTRACT

Evaluation of Clinical Parameters, mdm2 Gene Expression, p53, c-erbB-2 and Ki-67 Expression in Development and Prognosis of Gestational Trophoblastic Disease

Purpose: To evaluate the mdm2 gene expression, p53 expression, c-erbB-2 expression, Ki-67 expression and clinical parameters in the formation and prognosis of the gestational trophoblastic disease.

Materials and Methods: Eighty-one participants living in the Cukurova region who have attended the Cukurova University, Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology, Gynecologic Oncology Division between January 1997 and August 2009 and diagnosed and treated as gestational trophoblastic disease with twenty-three control patients were enrolled in this case control study. The patients were analyzed in between case and control groups, and in between the case subgroups. Analyzed parameters were the mdm2 gene expression, p53 expression, c-erbB-2 expression, Ki-67 expression, age gravida, parity, abortus, cigarette smoking, infertility history, blood types and beta-hCG.

Results: There was statistical significant difference at the p53 expression and parity parameters between the case and control groups, the results were similar. For the rest of the parameters, when the case group was subgrouped into good prognostic patients and poor prognostic patients, the levels of mdm2 expression, p53 expression, c-erbB-2 expression and beta-hCG were statistically significant whereas the other parameters remained similar in between the subgroups.

Conclusion: p53 expression and parity were the parameters effecting the formation of the gestational trophoblastic disease which had diagnostic significance. mdm2 gene expression, p53 expression, c-erbB-2 expression and beta-hCG levels were found to be statistically significant in the development of the poor prognostic disease. The other parameters which were analyzed did not have a relationship with the formation and prognosis of the gestational trophoblastic disease.

Key words: gestational trophoblastic disease, mdm2, p53, c-erbB-2, Ki-67, beta-hCG.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH), anormal fertilizasyonun bir sonucu olarak gelişen gebelikte trofoblastın anormal proliferasyonu ile karakterize bir hastalık grubu olup genellikle spontan rezolüsyon ile sonuçlanan benign mol hidatiformdan, hayatı tehdit eden koryokarsinoma kadar değişkenlik gösteren bir spektruma sahiptir.¹ Mol ve gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN) olmak üzere ikiye ayrılır. Mol kendi içerisinde patolojik olarak tam ve parsiyel olarak ikiye ayrılır. GTN de kendi içerisinde nonmetastatik ve metastatik olmak üzere ikiye ayrılır. Metastatik GTN ise prgnozuna göre iyi ve kötü prognozlu olmak üzere ikiye ayrılır. Metastatik GTN patolojisi içerisinde sıklıkla yer alan koryokarsinom, yüksek metastatik potansiyeli olan neoplastik bir durum iken mol hidatiform, malign transformasyon olasılığı bulunan anormal plasenta yapısına sahiptir.^{2,3} Doğru tanı ve uygun tedaviyi yeterince erken alan hastaların tamamında potansiyel olarak tam iyileşme mümkündür.

Parsiyel ve tam mol hidatiformun genetik kompozisyonu iyi bilinmesine rağmen gestasyonel trofoblastik neoplazi gelişimi ve moleküler patogenezindeki anahtar basamaklar bilinmemektedir.^{4,5} Proto-onkogenlerin aktivasyonu ve tümör supresör genlerin inaktivasyonunun birçok hastalığın oluşum aşamasında etkili rol oynadığı tespit edilmiştir.⁶⁻¹⁴ p53 geni, tümör supresör gen olması ve apoptoziste anahtar rol üstlenmesi nedeniyle moleküler onkolojide en derinlemesine araştırılan genlerdendir.¹⁵⁻¹⁸ Bu gendeki mutasyonlar tümör gelişimine zemin hazırlayabilir. c-erbB-2, epidermal büyüme faktör reseptörü ailesine mensup bir onkogen olup hücre transformasyonu ve tümör patogenezinde etkili olduğu tespit edilmiştir.^{19,20} Ki-67, etkin bir doku proliferasyon belirtecidir ve molar gebeliklerin biyolojik davranışını değerlendirmede etkili olabileceği düşünülmektedir.^{11,12,21} “murine double minute” 2 (mdm2) geni, p53 bağlayıcı bölümler içeren hücresel bir fosfoproteini kodlar ve transkripsiyonel düzenleyici olarak davranır. mdm2 gen ürünü hem “wild” tip hem de mutant p53 ile etkileşime girebilir ve p53 geninin transkripsiyonel etkisini baskılayarak apoptozis ve hücre bölünmesini durdurma etkilerini kısıtlayabilir.²²

Bu çalışmanın amacı, malign transformasyon gelişmiş veya kötü klinik prognoza sahip olgular ile spontan remisyona uğramış olan gestasyonel trofoblastik hastalık olgularında mdm2 geni üzerinde p53 gen ekspresyonu üzerinde etkisi olan kısmının ekspresyonu, p53 geni, c-erbB-2 onkogeni ve Ki-67 ekspresyonunu karşılaştırmak;

dolayısı ile bu ekspresyonların gestasyonel trofoblastik hastalık teşhisi aşamasında kötü prognostik belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını tespit etmektir. GTH malign transformasyon gösterdiğinde mortalitesi yüksek bir hastalık olduğundan, neoplazi gelişmeden kullanılabilecek kötü prognostik belirteçlere ihtiyaç vardır. Eğer bu araştırmada çalışılan gen ve antijenler hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak farklı sonuç gösterirse, hastalığın ileri evre neoplazi gelişmeden bu riskin tespit edilmesinde katkı sağlayabilir ve böylece uygun tedavi modaliteleri kullanılarak tam remisyon sağlanması mümkün olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Plasenta gelişimi

Plasenta, anne ve fetüs arasında fetüsün metabolik ve sirkülatuar ihtiyacını karşılamaya yönelik çalışan dinamik bir organdır. Fetüsün normal büyümesi, plasentanın normal oluşumu, yerleşimi ve büyümesi ile mümkündür. Plasentanın oluşum ve gelişimi birçok anjiyojenik büyüme faktörleri (fibroblast büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü, plasental büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü), hücre adhezyon molekülleri, sitokinler, nitrik oksit, ekstrasellüler matriks metalloproteinazları, hormonlar, ve transkripsiyon faktörlerinin üretim ve koordinasyonunu gerektirir.²³

Menstruel siklusun luteal fazında endometrium desidualize olur ve ve konsepsiyon ürününün yapışması için uygun ortamı hazırlar. Konsepsiyondan 4 gün sonra morula, uterin kaviteye ulaşır ve blastokiste dönüşür. Blastokist, bir kutbunda embryoblast adı verilen iç hücre kütlesi ve trofoblast adı verilen dış hücre kütesinden oluşmaktadır. Konsepsiyondan 7 gün sonra trofoblast, blastokisti çevresel olarak saran sitotrofoblasta dönüşür. Yeni oluşmuş sitotrofoblastın bir tabakası kendiliğinden sinsisyotrofoblast hücrelerine dönüşür. Sinsisyotrofoblast hücreleri protein ve steroid hormonları üretir. Sitotrofoblastlar çekirdekli hücreler olup, mitoz ve hücre duvarının kaybı ile gebelik boyunca çekirdeksiz sinsisyotrofoblastlara dönüşürler. On üçüncü gün sitotrofoblast tabakası invazif ve noninvazif sitotrofoblastlara farklılaşır. İnvazif sitotrofoblastlar (ekstravillöz trofoblast) hücre kümeleri oluşturarak uterus epiteline invaze olur ve fetüs ile temasa geçerek plasenta ve fetüs arasında kan akımını sağlar. Bu süreç, ekstravillöz 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.²³

Ekstravillöz trofoblastlar sinsisyotrofoblastların içerisinden geçerken lakünler adı verilen boşluklar oluşur. Bu intervillöz boşluklar birleşerek trabekülleri oluşturur. Intervillöz boşluk ve spiral arter oluşumu, intervillöz boşluğa daha fazla kan akımını

mümkün kılar. Trabeküller dallanarak ortalama on üçüncü günde plasental villus yapısı oluşumunu başlatır. Villus, yapısındaki vaskülarizasyon seviyesine göre primer (kök), sekonder veya tersiyer villus olarak isimlendirilir.^{23,24}

Her kotiledon içerisindeki villus ağacını oluşturan üç tip villus vardır. Bunlar koryonik plakadan bazal plakaya doğru uzanan ve gövdesinden dallar veren ana bir trunkus yapısındaki kök villuslar, kök villuslardan çıkan ve dallanan intermediyer villuslar ve primer olarak gaz değişimi görevini üstlenmiş olan uçtaki terminal villuslardır.

Son çalışmalar, trofoblastların p63 gibi bazı proteinlerin ekspresyonundaki farklılık ile birbirinden ayırt edilebileceği fikrini ortaya atmaktadır.²⁴ p63, hem p53 hem de p73 ile ilintili bir proteindir ve villöz sitotrofoblastlarda p63 ekspresyonu çok güçlüdür.²⁵ Sitotrofoblastlardan matür intervillöz trofoblastlara dönüşen hücreler de p63'ü eksprese ederken, sinsisyotrofoblastlar ve daha matür intervillöz trofoblastlar p63 eksprese etmez.²⁶ Trofoblastlardaki bu ekspresyon paterni farklılığının, hem trofoblast matürasyonu hem de trofoblastın destek mezenkim dokusuna (villus ve membranlar) yakınlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.²⁴

2.2. Gestasyonel trofoblastik hastalıklar

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar; kliniği, patolojik özellikleri ve genetik kompozisyonları geniş varyasyonlar gösteren bir hastalık grubudur. Hastalığın tarihçesinde eski Yunan tıbbi metinlerinde ‘nedeni bilinmeyen anormal gebelikler’den bahsedilmiş, M.Ö. 400 yılında Hipokrat mol hidatiformu ‘uterusun damlamsı yapısı’ olarak tariflemiştir. M.S. 600 yılında Armida’nın Aetius’u tarafından ‘bir uterusun idrar torbacıkları benzeri yapılar tarafından dolu olduğu’ yazılmıştır.²⁷ Henneberg Kontesi Margaret’in 1276 yılında yaşanmış olan hikayesinde, çok çocuk doğurduğu gerekçesi ile fakir bir kadını öldürttükten sonra gebe kaldığı, 365 tane vezikül şeklinde küçük gebelik kesesi doğurduğu ve tüm kesecikleri vaftiz ettirdiği bilinmektedir. 1700 yılında Smellie tarafından ‘hidatid’ ve ‘mol’ kelimeleri ilk kez gestasyonel trofoblastik hastalığın tasfirinde kullanılmış olup, 1827 yılında Velpeau ve Boivin tarafından hidatidlerin, koryonik villusların kistik dilatasyonu olduğu keşfedilmiştir. 19’uncu ve 20’nci yüzyılda, Marchand, Hertig&Edmonds, Ewing, Park, Elston, Hertz ve Chiari’nin

katkıları ile hastalığın histopatolojisi araştırılmış ve klinik ve patolojik sınıflamalar yapılabilmektedir.^{27,28}

GTH ileri yayılım göstermiş olsa bile uygun tedavi ile iyileştirilebilen nadir tümörlerdendir.^{29,30} Tam tedavi şansının % 90'ın üzerinde olmasının esas nedeni sistemik kemoterapinin kullanımı olmasına rağmen, yeni çalışmalar kombine kemoterapiye cerrahi ve radyoterapinin eklenmesinin de tedavi başarısında etkili olduğunu iddia etmektedirler.^{31,32} Hastalığın kliniği çok değişkenlik gösterdiğinden, düzenli takip ile hasta eğitimi gereklidir. Bu şekilde optimum tedavi ve takip sağlanabilir ve gebeliği takiben oluşabilecek metastatik hastalık mümkün olan en kısa sürede tespit edilebilir.¹

GTH teşhis ve takibinde en sık kullanılan biyokimyasal parametre serum beta-hCG olup, hastalık regresyonu açısından tedavi süresi ve sonrasında seri beta-hCG takibi yapılmalıdır. Hastalığın özgün histolojik özellikleri ve genetik yapısı nedeni ile yapılan yeni immünohistokimyasal çalışmalar, doğru teşhis ve tedavi modalitesinin seçiminde yol gösterici olabilir.³³⁻³⁶

2.2.1. Epidemiyoloji

Mol hidatiform için risk faktörleri epidemiyolojik ve genetik parametreleri kapsayan bir pencerede ele alınmalıdır. Birincil risk faktörleri; Asya kökenli olmak, ileri maternal yaş, düşük sosyoekonomik koşullar (bazı popülasyonlarda) ve önceki molar gebelik öyküsüdür.²⁴ İrlanda'da yapılan bir çalışma kapsamında tüm birinci ve ikinci trimester abortus materyallerinin inceleme kayıtları çıkartılmış, hem tam hem de parsiyel mol insidansı araştırılmıştır. Bu çalışmadaki patolojik kayıtlara dayanılarak elde edilen sonuçlara göre tam mol insidansı 1945'te 1, parsiyel mol insidansı 695'te 1 bulunmuştur.³⁷

GTH insidansı dünyanın değişik bölgelerinde birbirinden çok büyük farklılıklar göstermektedir. Örneğin, Japonya'da rapor edilmiş molar gebelik insidansı (1000 gebelikte 2) Avrupa ya da Kuzey Amerika'da rapor edilen insidanstan (1000 gebelikte 0,6-1,1) üç kat fazladır.³⁸ Endonezya'da molar gebelik insidansı 85 gebelikte 1'dir ve bu durum ciddi bir halk sağlığı problemi yaratmaktadır.³⁹ İnsidanslar arasındaki bu varyasyonun bir nedeni etnik köken iken bir nedeni de bölgeler arasında popülasyon bazlı veya hastane bazlı kayıt sistemi kullanım farklılıkları olmasıdır. İngiltere'de

yapılmış bir çalışmada Asya kökenli olan ve olmayan popülasyondaki mol gebelik insidansı araştırılmış ve Asya kökenli popülasyonda risk 1,9 kat fazla bulunmuştur.⁴⁰

Molar gebelik reproduktif çağda olan tüm kadınlarda görülebilirken, maternal yaşı 35 üzerinde olması bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. İleri yaştaki kadının ovumu anormal fertilizasyona daha yatkın olabilir. Bir çalışmada 35 yaşın üzerindeki kadınlarda tam mol riski 2,0 kat artmış, 40 yaşın üzerindeki kadınlarda aynı risk 7,5 kat artmış bulunmuştur.⁴¹ Ayrıca 20 yaşın altındaki kadınlarda da hafif artmış bir risk (1,5 kat) mevcuttur.²⁴

Bazı vaka-kontrol çalışmaları, belirli popülasyonlarda molar gebelik insidansının yüksek olmasını besinsel ve sosyoekonomik faktörlere bağlamaktadır. Filipinler’de yüksek sosyoekonomik şartlarda yaşayan bireylerde molar gebelik insidansı 2000 gebelikte 1 iken, düşük sosyoekonomik koşullarda yaşayan bireylerde insidans 200 gebelikte 1 bulunmuştur.³⁹ Aynı popülasyonda, düşük sosyoekonomik seviyedeki bireylerde riskin 10 kat fazla olması dikkat çekicidir. Amerika Birleşik Devletleri ve İtalya’da yapılan vaka-kontrol çalışmaları, diyetle karoten alımının normalden az olmasının tam molar gebelik için artmış risk oluşturabileceği sonucunu ortaya atmıştır.^{42,43} Molar gebelik insidansının yüksek olduğu bölgelerde A vitamini eksikliği de sık görülmektedir. Bu nedenle diyetel faktörler de tam mol insidansındaki bölgesel farklılıkları kısmen açıklayabilir.

Önceki gebelik öyküsü de hastalık epidemiyolojisinde yer tutmaktadır. Nulliparlarda gestasyonel trofoblastik hastalık görülme riski multiparlara göre 1,9 kat artmış bulunmuştur²⁴, önceki gebeliğinde spontan abortus öyküsü bulunan bireylerde risk 1,9-3,3 kat artmış bulunmuştur.³⁹ Bir kez molar gebelik geçirme öyküsü bulunan kişilerde mol gebeliğin tekrarlama riski yaklaşık % 1 iken, iki kez molar gebelik geçirme öyküsü bulunan kişilerde tekrarlama riski % 16-28’dir.³⁹

İnfertilite ve tedavisi ve ultrasonografi ile 6cm üzerinde olduğu tespit edilen teka lutein kistleri de risk faktörü olabileceği düşünülen ancak farklı çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmış ve bu nedenle risk faktörü olduğu ispat edilememiş parametrelerdir.⁴⁴⁻⁴⁶

Parsiyel molar gebelik oluşumundaki risk faktörleri ile ilgili sınırlı bilgi mevcuttur. Tam ve parsiyel molün epidemiyolojik özellikleri farklılık gösterebilmektedir. Maternal yaş ve parsiyel mol arasında ilişki bulunmamıştır.⁴¹ Parsiyel mol gelişiminde oral kontraseptif kullanımı ve menstruasyon düzensizliklerinin etkisi olabileceği ortaya

atılmıştır. Ayrıca yapılan çalışmalarda parsiyel mol oluşumu ile besinsel faktörler arasında da bir ilişki bulunmamıştır.⁴⁷

İnvazif mol, tam mol hidatiform olgularının % 10-15'inde ve parsiyel mol olgularının % 0,5'inde gelişir.²⁸ Benign bir neoplazi olarak kabul edilse de invazif mol lokal olarak invazyon göstermekte ve uzak metastazlara neden olabilmektedir.⁴⁸

Tam mol hidatiformu takiben gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN) gelişmesi riski popülasyonlar arasında değişkenlik gösterse de Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere ve Japonya'da yapılan birçok çalışmada bu oranın yaklaşık olarak % 17-33 olduğu gösterilmiştir. Parsiyel mol hidatiformu takiben GTN gelişmesi olasılığı belirgin biçimde daha düşük olup % 0-12 oranındadır.⁴⁹

Metastatik GTN, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bazı çalışmalara göre 40 mol hidatiformda 1, 5000 ektopik gebelikte 1, 15000 abortusta 1 ve 150000 normal gebelik sonrasında 1 oranında izlenmektedir.²³ Diğer bir yerel çalışmada da, tam mol hidatiform olgularının benzer şekilde % 2-5'inde metastatik GTN geliştiği tespit edilmiştir.⁵⁰ Batı ülkelerinde metastatik GTN görülme insidansının 1:20000-40000 olduğunu belirten araştırmalar da mevcuttur.²⁸

2.2.2. Moleküler patogeneze

2.2.2.1. Tam mol

Mol hidatiformun kökeninde genetik olarak anormal gelişmiş gebelikler olduğu artık ispatlanmıştır. Rapor edilen prevalans büyük farklılıklar gösterse de, mol gebeliklerde genetik cinsiyetinin çoğunlukla dişi (XX) olduğu kabul görmekteydi.⁵¹ Karyotip tayini yapılabilmeye başlanınca, tam mol hidatiform olgularının büyük bir çoğunluğunun 46,XX yapısında olduğu tespit edildi.^{52,53-55} Casperson ve ark. tarafından kinakrin boyama tekniğine (Q-boyama) göre yapılan kromozom belirteç çalışmaları ile insan karyotipindeki her bir kromozomun kesin kaynağının tanımlanabilmesi mümkün oldu.⁵⁶ Q ve C bantlamadan (sentromerik bölgelerin Giemsa ile boyanması) elde edilen veriler çoğu tam molün androjenetik kaynaklı olduğunu göstermiştir. Bu durum her iki kromozom setinin de paternal kaynaklı olduğunu, kromozomal yapıda maternal DNA'nın bulunmadığını, maternal DNA'nın sadece mitokondride bulunduğunu göstermektedir.^{53,57-58}

Her iki paternal kromozom çiftinin aynı çekirdek içerisinde bulunması iki yolla meydana gelebilir. Birinci yol; efektif maternal genomu olmayan bir yumurtanın

haploid yapıdaki (23,X) sperm ile döllendikten sonra sitokinler olmadan duplikasyona uğraması ve 46,XX homozigot androgenetik kaynaklı yapıyı oluşturmaktadır. 400'ün üzerinde tam mol üzerinde yapılan çalışmaların sonucunda, tam mollerin % 92-96'sının 46,XX homozigot androgenetik kaynaklı karyotip yapılı olduğu tespit edilmiştir.^{53,59} Bu çalışmaların sonuçları, HLA çalışmaları ve gen problama yöntemi ile desteklenmiştir.^{60,61} İkinci yol; efektif maternal genomu olmayan 'boş' ovumun iki ayrı haploid sperm ile döllenmesi, yani dispermi oluşmasıdır. İki ayrı haploid sperm, sırasıyla 23,X ve 23,Y kromozomlarını taşıyorsa 46,XY heterozigot androgenetik kaynaklı yapı oluşur.^{59,62,63} İki ayrı 23,XX yapılı haploid sperm ile oluşan 46,XX heterozigot androgenetik karyotip de tanımlanmıştır. Birçok seride oran ortalama % 20-25 bulunmuştur.⁶³ 46,YY molar gebelik tanımlanmamıştır, bunun muhtemel sebebi 46,YY kombinasyonunun yaşamla bağdaşmamasıdır.²⁸

Trofoblast gelişimini kontrol eden genlerin tam lokalizasyonu bilinmemektedir ancak son dönemde yapılmış olan çalışmalar dikkati 7, 11 ve 19'uncu kromozomlar üzerine çekmektedir.^{64,65,66} Son dönemlerde gen lokalizasyonu belirlenebilmesi amacı ile birçok çalışma yapılmıştır. Matsuda ve ark.'ın yapmış olduğu çalışmada 7p12-7q11.23 bölgelerinde delesyon, NECC1 gen ekspresyonu kaybı ve H19gen ekspresyonu artışı ile tam mol gelişimi ile karsinogenezi arasında ilişki bulunmuştur.⁶⁷ Fisher ve ark, Slim ve ark ile Panichkul ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada 19q13.4 1.1Mb bölgesinde tespit edilen mutasyonun ailesel olarak tam mol gelişimi ve hastalığın persistan mole progresyon göstermesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. 19q13.4 1.1Mb bölgesinin kodladığı protein NALP7 olup patojen kaynaklı inflamasyon ve apoptozdan sorumludur. Bu durum, mutasyonun görüldüğü hasta grubunda hastalığın persistan kliniği ile uyum göstermektedir.⁶⁸⁻⁷⁰ Fisher ve ark.'nın yapmış olduğu bir olgu sunumunda tam molde klasik olarak izlenen bir çift paternal kromozom seti ile beraber tek maternal 11. kromozomun görüldüğü tam mol vakası tariflenmiştir.⁷¹ Bu durum, bazı tam mollerde minimal maternal kromozom parçacıkları izlenebileceğinin bir işaretidir. Mark ve ark.'nın yaptığı bir olgu sunumunda ise konjenital Trizomi 8 hastalığı bulunan bir olguda gelişen mol hidatiformu takiben 10 gestasyonel trofoblastik hastalık olgusunda daha 8. kromozom incelenmiş, 2 olgunun materyalinde Trizomi 8 (bir çift paternal ve bir tek maternal 8. kromozom), 2 olgunun materyalinde triploidi izlenmiştir. Bu durum, ikiden fazla 8. kromozom varlığının gestasyonel trofoblastik hastalık ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.⁷²

Bazı tam mol vakalarında maternal kromozomal DNA yapısı izlenmiştir.^{71,73} Biparental tam mol olarak rapor edilen vakalardan daha önce rapor edilenlerin bir kısmı parsiyel mol veya nonmolar gebelik iken yanlış teşhis edilmiş vakalar olmasına rağmen, daha yeni araştırmalar da kromozomal yapıda maternal DNA olabileceğini desteklemiştir.^{74,75} Bildirilen çalışmalar tam mol patogenezinin tahmin edilenden daha heterojen olduğunu ve nadiren de olsa maternal DNA kaybolmasa bile tam mol oluşabileceğini göstermektedir. Bu durum muhtemelen “imprinting” mekanizmasında bir relaksasyon sonucu oluşmaktadır.²⁸

Bir dişinin gametinde kalıttığı kromozomların yarısı babasından gelmektedir ve yumurta oluşumundaki normal “imprinting” mekanizmalarındaki bir relaksasyon veya bozukluk erkek “imprint” genlerinde fazlalığa neden olabilir. Bu durum hiçbir kromozomal anomali tespit edilmeyen biparental karyotipe sahip mol gelişimine neden olabilir.²⁸ Trofoblastik hastalıklarda H19 ve IGF2 gibi bazı imprint genlerdeki değişimin gösterilmiş olması bu teoriyi desteklemektedir.⁶⁴ Tam molün aynı hastada tekrarlaması ve bir hastada mol için aile öyküsü bulunması durumunda “imprinting” bozuklukları, hastalık oluşumunda önemli bir mekanizma olabilir çünkü bu durumlarda oluşan tam moller androgenetik olmaktan ziyade biparentaldir.^{74,75} Defektif maternal “imprint” genlerin mevcut olduğu aileler gösterilmiştir.⁶⁶

Triploidi ve tetraploidinin rapor edildiği birkaç androgenetik tam mol vakası rapor edilmiştir.^{49,76,77,78,79} Karyotipi incelenmiş vakaların çoğunluğunda, paternal kromozomların maternal kromozomlardan fazlalığı mevcut olup bu durum molar gebeliklerin oluşumunda ploididen ziyade paternal ve maternal imprint genetik materyalin birbirine oranının daha önemli olduğu görüşünü desteklemektedir.⁷⁷ Bu vakalar çok nadir görülmektedir. Yeni çalışmalar tam mollerin çoğunluğunun diploid olduğunu ama tahmin edilenden daha fazla anaploid ve hiperdiploid hücre popülasyonu içerdiğini göstermiştir.^{76,80,81} Bu çeşitlilik, predispozan koşullarda moller gibi neoplazilerin gelişimini içeren progresif genetik bozuklukları yansıtabilir.²⁸

2.2.2.2. Parsiyel mol

Önceki dönemlerde morfolojik sınıflama yetersiz olduğundan parsiyel mol ile ilgili yapılan sitogenetik çalışmalar yetersiz kalmaktaydı. Ancak birçok çalışmada hidropi ve triploidi arasında ilişki tespit edilmiştir.^{82,83} Szulman ve Surti parsiyel molü

daha net tanımladılar ve bu hastalık kategorisi altına sadece kesin trofoblast fazlalığı olan olguları dahil ettiler.^{54,55} Çalışmalarında parsiyel mol vakalarının büyük çoğunluğunda triploid karyotip olduğunu tariflediler. Daha sonra başka araştırmacılar tarafından flow sitometri, uygun boyanmış bölümlerin imaj analizi, foresans in situ hibridizasyon ve arjirofilik nükleolar organize edici bölümlerin sayımı yöntemleri kullanılarak yapılan araştırmalarda da aynı sonuçlara ulaşıldı.^{49,59,80,85,86} Klinik olarak tespit edilen gebeliklerin % 1'inde triploidi mevcut iken, ilk trimestrda abortus gelişen triploidi vakalarının % 80'inde parsiyel mol mevcuttur.⁸⁷ Jacobs ve ark., ek haploid komponent paternal (diandry) ise molar gebelik oluştuğunu, komponent maternal (digyny) ise sonucun genellikle non-molar olduğunu göstermiştir.⁸⁴ Bazı digynik triploid gebelikler ilk trimestrin başlarında abort eder ama diğerlerinde hastalık ancak ikinci trimestrda teşhis edilir ve belirgin fetal gelişim vardır. İkinci durumda, digynik triploidlerin oranı daha yüksektir.⁸⁸⁻⁹⁰ Sitogenetik çalışmalar tam moldeki gibi kromozomal heteromorfizmler (restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmleri ve minisatelit polimorfizmler) ve HLA polimorfizmleri ile triploid parsiyel molde gözlenen diandrik yapının varlığı ispatlanmıştır.^{77,87,89,91} Redline ve ark., diandrik ve digynik triploidler arasında bazı histolojik benzerlikler rapor etmiş, digynik triploid vakalarının bir kısmında morfolojik olarak parsiyel mol tanısı koymuştur ama aşırı trofoblast proliferasyonu veya persistan trofoblastik hastalık için artmış risk olduğuna dair bir delil bulunmamaktadır.^{84,92} Parsiyel mollerin çoğunluğu triploid olmasına rağmen tetraploid parsiyel mol vakaları da bildirilmiştir ve bu durum, maternal genomun varlığında birden fazla paternal kromozom seti ile açıklanmaktadır.⁹³ Plasentada parsiyel hidrops ve triploid mozaizm gösteren izole vakalar rapor edilmiştir ki bu durum daha önceden canlı doğum gerçekleşmiş hidropik plasentaların bir kısmını açıklayabilir.⁹⁴

Trizomi vakalarının belirgin bir kısmında trofoblastik hiperplazi rapor edilmiştir ama bir gebelik ürününe neyin hiperplaziye neden olduğu ve erken abortuslarda görülen trofoblastik kabuk ya da şeritlerdeki yoğun trofoblast ile mollerde görülen aşırı trofoblastın anormal yerleşiminin net olarak birbirinden nasıl ayrılacağı tam olarak açıklığa kavuşmadan bu problemin kritik değerlendirilmesi sağlıklı olmayacaktır.⁹⁵ Yine de, deneyimli ellerde bile parsiyel mol ile triploidi arasında % 100 ilişki tespit edilememiştir.⁴⁹ Bu durum; monozomiler, trizomiler, digynik triploidi ile plasental mozaizm gibi hidropik abortuslara neden olan diğer kromozomal anomalilerin bazı klinik ve morfolojik özelliklerinin parsiyel mol özelliklerine benzediği sorusuna bir ışık tutmaktadır.^{49,94,96,97}

Pratik nedenlerle, parsiyel mollerin büyük çoğunluğunun triploid nadiren de tetraploid olduğu söylenebilir. Parsiyel mollerde anaploid popülasyonlar da gösterilmiş olup, anaploidi tam molde görülenden daha seyrek olarak görülmektedir.⁸¹

2.2.2.3. İnvazif mol

Myometrial invazyonun patogenezi net olarak bilinmemektedir. Molün uterus içerisinde kalma süresinin uzunluğu ile invazyon ve persistan hastalık gelişimi arasında ilişki bulunmazken, metastaz oluşumu ile arasında ilişki tespit edilmiştir.^{49,98} İmplantasyon bölgesinde invazyonu kontrol eden mekanizmalarda bozulma invazif mol gelişimine neden olmaktadır.²⁸ Kollajenazlar, adhezyon molekülleri, plazminojen aktivatör, düşük moleküler kütle polipeptidi-2, laminin reseptörü-1 gibi moleküller üzerinde durulmakla beraber henüz yeterince ipucu bulunmamıştır.⁹⁹⁻¹⁰⁴

2.2.2.4. Koryokarsinom

Koryokarsinom maternal dokularda proliferen olan fetal doku proliferasyonu olduğundan, neoplastik bir allograft olarak değerlendirilebilir.²⁸ Daha önceki morfolojik çalışmalar, sellüler allograft reddine benzer lenfoplazmasitoid hücre birikimi olduğunu ve daha fazla reaksiyon olan hastalarda prognoz ve sağkalımın daha yüksek olduğunu tespit etmiştir.¹⁰⁵ Mol ve koryokarsinom etrafında biriken lenfoid infiltrat, normal gebeliktekenden farklıdır ve koryokarsinom vakalarında immünsupresyona neden olabilmektedir.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

Koryokarsinomun görülme sıklığının tüm gestasyonel hastalık grubu içerisinde rölatif olarak az olması, ayrıntılı sitogenetik analiz yapılmasını kısıtlamaktadır. Yapılan çalışmalarda, koryokarsinom vakalarında çok çeşitli ploidiler ve kromozomal bozukluklar tespit edilmiştir.^{61,109,110} Ayrıca molde tespit edilebilen onkogen ve büyüme faktörleri koryokarsinomda daha sıklıkla tespit edilmektedir. Özellikle c-fms, c-fos, c-myc ve c-ras onkogen ve protoonkogenlerinin dokuda eksprese olduğu tespit edilmiştir.¹¹¹⁻¹¹⁶ Moleküler genetik tekniklerin kullanımının artması, koryokarsinomda birçok mitojen ve gen ürünlerinin farklılaştığının belirlenebilmesini sağlamıştır.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Yapılan bazı çalışmalarda koryokarsinom olgularında mol olgularının aksine tümör

supresör gen bölgesi olan 7q21-q31 gen bölgesinde amplifikasyon ve 8p12-p21 gen bölgesinde kayıp tespit edilmiş ancak bazı çalışmalarda da bu farklılığın prognostik değeri olmadığı sonucuna varılmıştır.¹²⁰ “Proliferating Cell Nuclear Antigen” (PCNA), p53, mdm-2 proteini ve c-erbB-2’nin artmış ekspresyonu ile nm23 proteininin azalmış ekspresyonunun gestasyonel trofoblastik hastalıkta prognostik etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^{10,121,122} Ayrıca tümör supresör genlerden olan maspin ve PTEN’in de koryokarsinom gelişiminde etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^{123,124}

2.2.3. Patoloji

2.2.3.1. Tam mol

İkinci ve üçüncü trimesterde, moldeki koryonik villusların veziküllere dönüşmesi ile makroskopik olarak normalden büyük uterus, uterus içerisinde üzüm salkımı görüntüsü oluşması ve molar doku ile ilişkili fetüs izlenmemesi çok karakteristiktir.^{1,24,27,28,48} Bunun yanında son yıllarda ultrasonografi ve hasta takibindeki hassasiyetin artması ile, tanı konulduğundaki gebelik haftası ortalama 9,4-12’ye kadar gerilemiştir; bu nedenle yukarıda tarif edilen makroskopik görüntü oluşmayabilir ve mikroskopik değerlendirme yapılmazsa tanı konamayabilir.^{24,28,98,125}

Mikroskopik olarak tam mole ait 4 klasik bulgu mevcuttur. Villusları saran proliferatif sitotrofoblastik veya sinsisyotrofoblastik elemanlar, villöz stromal ödem, avasküler villuslar ve villöz olmayan gestasyonel dokuların (bu dokular koryonik membran, amnion, yolk kesesi ve çekirdekli eritrositleri de içeren tüm fetal yapılardır) yokluğu.^{24,48}

Tam mole ait ilk bulgulardan olan proliferatif trofoblastik yapılar villus yüzeyini kısmen veya tamamen sarmış olabilir ancak trofoblastlar villuslara sıkı bir şekilde yapışmamıştır. Hatta proliferasyonun arttığı bölgelerde trofoblastlar anormal yerleşimli olabilir. Trofoblast tabakasının alttaki stromaya psödoinklüzyonlar/inklüzyonlar olarak uzanım göstermesi parsiyel mollerde daha sık görülmesine rağmen tam mollerde de izlenebilmektedir. Kistik veya solid yapılı, irregüler veya oval şekilli inklüzyonlar, parsiyel moldeki halka şekilli inklüzyonlardan farklı olması ile ayırt edilebilir.

Trofoblastik dokuda pleomorfizm, anaplazi varlığını gösteren ve örnekte tespit edildiğinde molar gebelik tanısı koymada önemli bir bulgudur.^{81,126} Histolojik

çalışmalar, trofoblastik hücrelerde artmış proliferasyon ve anaplazi görüldüğünde malignite gelişiminden şüphelenmekle beraber molün benign veya malign progresyonu ile ilgili kesin kanıt sunmaz.

Tam mole ait ikinci bir tanısal özellik olan hidropik değişiklik, ikinci trimestrda generalize ve yoğun olarak izlenir. Koryonik villuslar, stromal sıvı birikimi ile genişler ve hafif ödemden santral likefaksiyon ile sisterna oluşumuna kadar değişen hidropik değişiklik gösterir. Genişlemiş villuslar genellikle yuvarlak görünümde iken, kollabe olmuş villuslar daha şekilsiz görünür.^{49,127,128}

Tam molde görülen bir diğer tanısal özellik de amnion, yolk kesesi, çekirdekli eritrosit veya diğer embriyonik dokuların genellikle izlenmemesidir. Nadiren, ilk trimestrda diploid tam mollerde embriyonik kökenli bu yapılar izlenebilir.^{49,73,129,130,131} Molar cinsiyet ile tespit edilen fetal eritrositin cinsiyeti ve mol ile amnionda izlenen DNA polimorfizmlerinin aynı olması, maternal imprint gen eksikliğinin embriyonik gelişimin hiç oluşmamasından ziyade embriyonun oluşum sürecinde duraksamaya neden olduğunu düşündürmektedir.^{130,132} Bu nedenle, embriyonik kökenli hücrenin molar dokuda tespiti kesin parsiyel mol tanısı koydurmaz.

2.2.3.2. Parsiyel mol

Parsiyel molün patolojik tanısını koymak zordur. Çünkü trofoblast fazlalığı sadece çok az kesitte izlenebilir.^{55,133} Tam molde hem sitotrofoblast hem sinsisyotrofoblast fazlalığı izlenirken, parsiyel molde genellikle sinsisyotrofoblast fazlalığı mevcuttur. Sinsisyal hücreler birbirinden boşluklarla ayrılır ve vakuoller izlenir. Parsiyel molde görülen trofoblast fazlalığı erken dönem abortuslardaki aşırı trofoblastik dokudan ayırt edilmelidir.

Artmış trofoblastik dokunun, altındaki stromaya inklüzyonlar yaparak yapışması çok karakteristiktir. Bu inklüzyonların yuvarlak yapılar olarak izlenmesi çok karakteristik olmakla beraber patognomonik değildir ve nadiren digynik triplioidi, bazı trizomiler, monozomiler ve translokasyonlarla beraber de görülebilir.⁹⁶

İkinci trimestrda sonlandırılmış parsiyel mol gebelik ürünüde hidropik değişiklik vardır ve bazı veziküller 20-30 mm çapa ulaşabilir ama hidrops fokaldır. Parsiyel molde fetüs bazen ikinci trimestra kadar gelişebilir ve rölatif olarak normal görünümde olabileceği gibi anormal şekilli, anormal vaskülariteye sahip aşırı trofoblastik yapılar

gösterebilir. Bu nedenle parsiyel mol sadece hidropik olan villusları değil, tüm plasentayı etkiler.¹²⁹ Gebelik haftasına ve fetal ölüm ile gebelik sonlanması arasında geçen zamana bağlı olarak, hem hidropik hem de hidropik olmayan villuslara ait damarlarda fetal eritrositler izlenebilir.

Parsiyel molün teşhisi erken ve gebeliğin sonlandırılma haftası daha küçük olduğu zaman hidrops çok az ve fibroz ile sisternalar henüz oluşmamış olabilir.¹³⁴ İlk 8-12 haftada genellikle çok sayıda damar içerir, irregüler villuslar görülebilir ancak invajinasyonlar daha belirsizdir. Bulguların belirsiz olması nedeni ile monozomi XO, trizomiler, digynik triploidi gibi kromozomal anomaliler ile ayırıcı tanı yapılamayabilir.

Parsiyel molde birçok fetal malformasyon da izlenebilir. En sık izlenen malformasyonlar; elin üçüncü ve dördüncü parmakları arasında sindaktili, belirgin büyüme geriliği, geniş alın, mikrognati, mikroftalmi, hipertelorizm, hipogonadizm, ambigü genitalya ve ayak parmakları arasında sindaktilidir.²⁴

2.2.3.3. İnvazif mol

İnvazif mol, tam veya parsiyel moldeki villus yapısının myometriumda ya da onun vasküler boşluklarında bulunmasıdır. Vasküler invazyon gerçekleştikten sonra, vajen, akciğer ve beyin gibi uzak organlara villus metastazı gerçekleşebilir (metastatik invazif mol). Persistan gestasyonel trofoblastik hastalık geliştiğinde ve endometrial kavitede çok az materyal mevcutsa invazif molden şüphelenilmelidir. Bu durumda invazif mol tanısı küretaj ile konulamaz. İnvazif molün patolojik tanısı cerrahi rezeksiyon gerektirdiğinden ve gestasyonel trofoblastik hastalık tedavisinde cerrahi rezeksiyonun yeri kısıtlı olduğundan, günümüzde invazif mol tanısı seyrek olarak konulmaktadır.²⁴

Mikroskopik olarak, trofoblastik proliferasyon gösteren molar villusların myometriumda invazyonu gösterilerek tanı konur. İnvazyon derinliği değerlendirilirken, plasental insersiyon anomalisinde olduğu gibi akreata, inkreata ve perkreata terimleri kullanılabilir. Akreata tip invazif molde myometrial invazyon yüzeyseldir. İnkreata tip invazif molde derin myometrial invazyon olmasına karşın seroza tutulumu yoktur, ve bu en sık görülen invazif mol tipidir. İnkreata tipinde invazyon çoğunlukla dilate olmuş venöz kanallar yoluyla gerçekleşirken direkt myometrial kas invazyonu kısıtlıdır. Perkreata tip invazif molde molar villuslar uterusu tam kat invaze eder ve perforasyona neden olarak çevre dokulara yayılımına neden olur.²⁸

Vasküler invazyon metastaz gelişimine de neden olabilir ancak her metastatik lezyon gelişimi koryokarsinom oluştuğunu göstermez. Erken dönemde küretaj ve kemoterapi uygulanmasından önceki dönemde metastaz oranı % 10 olarak belirtilmekteydi ve çoğu olguda metastaz tanısı histolojik olarak değil, radyolojik olarak konulmaktaydı.^{135,136} Günümüzde erken teşhis ve kemoterapi sayesinde tam mol sonrasında persistan trofoblastik hastalık tanısı ile başvuran hastaların % 1'inden azında metastaz görülmektedir. Metastatik lezyon çoğunlukla akciğerlerde görülür ve teşhis genellikle klinik ve radyolojik tetkikler ile konulur. Vajinal metastazlar da bildirilmiştir. Daha nadir olarak beyin, spinal kord ve paraspinal bağ dokusu tutulumu görülebilir. Bu metastazlar neredeyse her zaman benign karakterli olup molün boşaltılmasını takiben geriler. Malignite tanısı ancak metastazın histolojik olarak gösterilmesi ve koryokarsinom yapısında olması ile konur.²⁸

2.2.3.4. Koryokarsinom

Makroskopik olarak iyi sınırlı, 0,5-5 cm çapında, yoğun hemorajik nodüler lezyon olarak görülür. Yeni oluşmuş lezyonlarda homojen bir kırmızı renk varken, daha eski lezyonlarda lezyonun santrali, hemorajik ve nekrotik tümör dokusunun organizasyonuna bağlı olarak daha sarı-kahverengi bir renk alır. Uterustaki primer nodül veya nodüller endometrial kavitede izlenebilir ya da myometriuma uzanım gösterebilir. Serviks veya vajende lokal metastatik nodüller bulunabilir. Uzak metastazlarda da genellikle aynı hemorajik nodüler patern izlenir ancak akciğerlerde malign trofoblastlar tamamen intravasküler yerleşimli olabilir ve pulmoner arter tromboembolisine neden olabilir.²⁸

Mikroskopik olarak, malign trofoblastların büyük çoğunluğu primer nodülün periferinde yer alır çünkü tümör intrinsik vaskülariteye sahip değildir. Bu açıdan bakıldığında koryokarsinom dokusu aynı normal plasenta gibi davranmaktadır. Koryokarsinomda, erken implantasyon dönemindeki blastokistteki gibi karakteristik bilaminar patern mevcuttur. Bilaminar hücre paterni merkezde mononükleer sitotrofoblastlar ile çevresindeki multinükleer sinsisyotrofoblast hücrelerinden oluşur. Sinsisyotrofoblastlar, genellikle normal plasentasyondaki intervillöz boşlukları taklit ederek maternal kan lakünlerinin etrafında yerleşirler ama bazen sitotrofoblastlar ve sinsisyotrofoblastlar tümöral doku içerisinde birbirinden ayrı tabakalar içerisinde yer alabilir. Sitotrofoblastik hücrelerin nükleusu veziküler ve büyük, çoğunlukla birkaç tane

olan nükleolusları belirgindir. Sinsisyal nükleuslar da veziküler olabilir ve belirgin nükleolus içerebilir ama nükleus sitotrofoblastların nükleusundan ufaktır. Sinsisyal sitoplazma eozinofiliktir. Mitoz sadece sitotrofoblastlarda görülür ve mitoz sayısı diğer trofoblastik tümörlerden daha fazladır, ancak mitotik aktivite ile prognoz arasında ilişki yoktur. Lenfoplazmositoid hücreler malign trofoblast ile yakın ilişkidir ve dokudaki yoğunluğu prognoz ile ilişkilidir.²⁸

Koryokarsinom kendisine ait vaskülaritesi bulunmadığından tümörün periferindeki venöz sinüslerden faydalanır. Tümör hücreleri damarların içerisinde de çoğalabilir ve damar lümenini tıkayana kadar embolize olur. Tümör nodülü endotele hasar vererek çevre myometriuma yayılır.²⁸

Koryokarsinomun normal plasentadan köken alması çok nadir görülen bir durumdur ve çok erken gebeliklerde görülebilir.¹³⁷⁻¹³⁹ Erken gebelikte plasenta küçük olduğundan koryokarsinomatoid değişikliğin tespiti de güçtür. İntraplental koryokarsinom hidropik değişiklik göstermeyen normal görünen koryonik villus sitotrofoblastlarından köken alır ve metastazlarda da villus yapısı izlenmeyen bilaminar oluşum mevcuttur. Uzun süreli metastazlar ve sitotoksik tedavide başarılı olunmuş olgularda tümör nodülü neredeyse tamamen nekrotik görünümündedir.

Plasental hormon immünohistokimyası, hücre proliferasyon belirteçleri ve diğer hücresel ürünler, koryokarsinomun diğer gestasyonel trofoblastik tümörlerden ayırıcı tanısında kullanılabilir. Koryokarsinomlarda; hCG özellikle sinsisyotrofoblastlar olmak üzere çoğu hücrede pozitiftir. Daha düşük oranda hPL pozitifliği vardır ve PLAP pozitifliği nadir görülür. Koryokarsinom hücreleri sitokeratinler için her zaman pozitiftir. Ki-67 birçok hücrede pozitiftir ve bu durum yüksek mitotik indeksi yansıtmaktadır (10 büyük büyütmede 60 veya daha fazla mitoz sık görülür).^{140,141} hCG yoğun pozitif olan ve Ki-67 indeksi yüksek olan hücreler bulunduğu koryokarsinom lehine düşünülmelidir ancak germ hücreli tümörler ve gestasyonel olmayan karsinomlar da trofoblastik değişikliğe sahip olabileceğinden, bu belirteçler tümörün gestasyonel koryokarsinom olduğunu garanti etmez.^{24,28}

2.2.3.5. Plasenta yerleşim bölgesinden gelişen trofoblastik tümör

Plasental yerleşim bölgesinden gelişen trofoblastik tümör (PSTT), plasentanın implantasyon bölgesi intermediyer sitotrofoblastlarından köken alır ve invazyon paterni de normak plasental infiltrasyonu taklit eder. Tümör dokusu içerisinde sinsisyotrofoblastik hücre oranı düşük olduğundan hCG üretimi azdır ve tümör yükünü tespit etmek için kullanılamaz. Tümör hücreleri myometriyal lifler arasında gruplar halinde bulunur. Çoğu hücre mononükleerdir ve mitotik aktivitesi 10 büyük büyütmede genellikle 5'in altındadır. Vasküler invazyon eğilimi düşük bir tümör olduğundan uzun süre uterusu sınırlı kalır ve tümör yayılım gösterdiğinde, koryokarsinomdan farklı olarak öncelikle parametrium, over, mesane, rektum ve bölgesel lenf nodları tutulumu izlenir.

PSTT ana başlığı altında epitelioid trofoblastik tümör (ETT) altgrubu da mevcuttur. ETT implantasyon bölgesi intermediyer trofoblastlardan değil, koryonik tip intermediyer trofoblastlardan köken alır ve bu nedenle p63 ekspresyonu ile HPL ekspresyon yokluğu göstererek diğer PSTT'lerden ayrılır.²⁵

PSTT'yi plasental yerleşim bölgesinden gelişen nodülü gibi benign durumlardan, koryokarsinomdan, leiomyosarkom ve ETT'den ayırt edebilmek için immünohistokimiyadan faydalanılabilir.¹⁴² PSTT'de sitokeratin ve HPL diffüz boyanırken hCG sadece fokal boyanır. HPL ile boyanan immünoperoksidaz, Mel-CAM, onkofetal fibronektin, plasental alkalen fosfataz, inhibin-alfa ve Ki-67 kullanılarak intermediyer hücre tipi de belirlenebilir.⁴⁵

2.2.4. Klinik özellikler

2.2.4.1. Semptom ve bulgular

Vaginal kanama en sık görülen bulgudur ve vakaların % 72-84'ünde izlenir.¹⁴³ Kanama ile beraber vezikül düşürmek de sık rastlanan bir durumdur.¹ Molar dokunun desiduadan ayrılması ile açığa çıkan maternal damar yataklarından gelişen kanama, endometrial kaviteyi distansiyona uğratabilir. Vaginal kanama uzun süre devam ederse anemi (hemoglobin 10g/100ml) gelişebilir. Gebeliğin ilk yarısında vaginal kanaması olan tüm gebelere jinekolojik ultrasonografi yapılmalıdır. Tam mol hidatiform

ultrasonografik olarak incelendiğinde, uterin kavite içerisinde multipl ekolar izlenir. Bunun nedeni, koryonik villusların yaygın hidropik şişmeye maruz kalmasıdır. Parsiyel mol hidatiformda ise, plasental doku içerisinde fokal kistik alanlar görülür ve gebelik kesesinin transvers çapında artış izlenir.¹⁴⁴ Her iki bulgunun da görülmesi durumunda parsiyel mol için pozitif prediktif değer % 90'dır.

İkinci en sık görülen bulgu, gebelik haftasına göre büyük uterus boyutlarıdır ve bu bulgu en spesifik bulgudur.¹⁴⁵ Bu durumun nedeni endometrial kavitenin pıhtı ve koryonik doku ile dolması, ve yüksek hCG etkisi altındaki trofoblastik dokunun aşırı büyümesidir.³⁷ Ancak bazı olgularda uterusun gebelik haftasına göre daha küçük olduğu gözlemlenmiştir.^{48,125}

Trofoblastik dokunun en karakteristik özelliklerinden birisi, hCG üretebilmesidir. hCG seviyesinin hastalığın tanı, tedavi süreci ve takibinde çok önemli bir yeri vardır. hCG ve LH hormonlarının α komponentleri aynı olduğu için, serumda hCG bakılması çok sensitif olmayacaktır.¹ hCG'nin beta komponenti hCG'ye özgüdür, bu nedenle hCG takibinde beta subunit kullanılmalıdır.¹⁴⁶ Çoğu olguda, molar küretajı takiben beta-hCG değerleri düşmeye başlar ve ortalama 9 haftada normal değerlerine geriler.¹⁴⁷ Beta-hCG değerinin plato çizmesi veya yükselmesi akla persiste eden tümör hücresi bulunduğunu getirmelidir.^{48,148}

GTH'nin bir diğer bulgusu preklampsidir ve daha önce daha yüksek oranda tespit edilirken günümüzde olguların yaklaşık % 1,5-5'inde tespit edilir ve eklampitik konvülsiyonlar çok nadir görülür.¹⁴⁹ Preklampsi olgularının neredeyse tamamı, uterus büyüklüğü fazla olan ve hCG seviyesi çok yüksek olan hastalardan oluşmaktadır. Gebeliğin ilk yarısında preklampsi teşhisi alan gebelerde GTH akla gelmelidir. Hiperemesis gravidarum da gebelik haftasına göre büyük uterusu ve hCG seviyesi olan hastalarda daha sık olmak üzere % 8-10.6 oranında görülür.¹⁴⁹

GTH hastalarının % 5-10'luk bir kısmında; taşikardi, yüksek vücut ısısı, tremor ile seyreden hipertiroidi izlenebilir ve tanı serumda yüksek tespit edilen serbest tiroksin ve triiyodotironin ile konur.⁴⁸ Bu durumun sebebi, hCG'nin yüksek konsantrasyonlarda tirotropik etkisi ile, doza bağımlı olarak tiroid stimulan hormonu (TSH) baskılamasıdır.¹⁵⁰ Hipertiroidinin tespit edildiği GTH olgularında anestezi induksiyon tiroid fırtınasını tetikleyebileceğinden, anestezi öncesinde profilaktik olarak beta-adrenerjik blokör ajanlar uygulanmalıdır.¹⁵¹⁻¹⁵³ Tiroid fırtınası; hipertermi, deliryum, konvülsiyon, taşiaritmi, yüksek çıkışlı kalp yetmezliği veya kardiyovasküler kollaps ile seyreden bir durumdur ve kontrol altına alınmadığında mortal seyredebilir.³⁷

Hastaların yaklaşık % 15-30'unda overlerde multipl ve bilateral teka lutein kistleri izlenir.¹⁴⁹ Kist oluşumunun nedeni, yüksek hCG seviyesinin overyan hiperstimülasyona neden olmasıdır.¹⁵⁴ Teka lutein kistleri izlenen olguların yaklaşık yarısında kist çapı 6 cm üzerindedir ve bu durum pelvik ağrıya neden olabilir. Molar küretajı takiben haftalar içerisinde kistler kendiliğinden geriler bu nedenle kist rüptürü, torsiyonu ve akut batın tablosu gelişmedikçe cerrahi tedavi uygulanmaz.³⁷

Nadiren, trofoblastik embolizasyon sonucunda respiratuar distres gelişebilir. Tabloya göğüs ağrısı, dispne, takipne, taşikardi eşlik edebilir. Oskültasyonda yaygın raller, akciğer grafisinde bilateral pulmoner infiltratlar gözlenir. Uygun kardiyopulmoner destek ile respiratuar distres 72 saat içerisinde geriler.^{1,37}

Parsiyel molde, yukarıda sayılan semptom ve bulgular sıklıkla izlenmez. Genellikle, hastalarda missed abortus bulguları mevcuttur ve tanı çoğu zaman küretaj materyalinin patolojisi ile koyulabilir.¹⁵⁵

Molar gebelikte lokal invazyon veya disseminasyon risk için yüksek risk oluşturan faktörler; küretaj öncesi hCG seviyesinin >100 000 IU/l olması, gebelik haftasından büyük uterus, 6 cm üzerinde teka lutein kistleri ve maternal yaşın >40 olmasıdır.¹⁵⁶ Yüksek riskli tam molün küretajı sonrasında, lokal uterin invazyon % 31, metastaz % 8,8 oranında görülürken aynı oranlar düşük riskli tam molde sırasıyla % 3,4 ve % 0.6'dır. Parsiyel molün küretajı sırasında persistan hastalık % 4 oranında görülür ve genellikle metastaz yapmaz.⁴

GTN'yi spontan regrese olan mol hidatiformdan ayırmak için kullanılan kriterler şunlardır:

1. Üç haftalık takipte 1,7,14,21inci günlerde bakılan dört beta-hCG değeri plato çiziyor.
2. İki haftalık takipte 1,7,14üncü günlerde bakılan üç beta-hCG değeri artış gösteriyor.
3. Histolojik olarak koryokarsinom tanısı mevcut.
4. Altı aylık takipte beta-hCG değeri normal sınırlara inmiyor.¹⁵⁷

Nonmetastatik GTN'de sık görülen klinik prezentasyon; irregüler vaginal kanama, uterin subinvölüsyonu veya asimetrik büyümesi, teka lutein kistleri ve persiste eden yüksek serum hCG seviyesidir ancak bu semptomların prognoz üzerine ilişkisi kesinleşmemiştir.¹⁵⁸ Trofoblastik tümörün myometriumu invazyonu veya intrauterin damar ağlarına girmesi vaginal kanamaya neden olmaktadır. Tümör nekroza gider ve myometriumu da içerisine alırsa, enfeksiyon için kaynak oluşturur ve sepsis gelişebilir.

Nonmetastatik GTN’de tedaviye başlamadan önce yapılması gereken bazı tetkikler vardır. Bunlar; tam bir anamnez ve fizik muayene, serum β -hCG seviyesinin ölçülmesi, hepatik, tiroid ve renal fonksiyon testlerinin yapılması ve periferik kanda lökosit ve trombosit sayımıdır. Ayrıca; metastatik araştırma için akciğer grafisi veya akciğerin bilgisayarlı tomografisi (BT), abdomen ve pelvisin ultrasonografisi veya BT’si, beyin BT’si veya manyetik rezonansı (MR) mutlaka yapılmalıdır.^{159,160} Akciğer BT’si, mikrometastazları tespit etmede akciğer grafisinden çok daha hassastır.³⁷

Metastatik GTN genellikle koryokarsinom ile ilişkili olup semptomların sebebi metastatik odaktaki spontan kanamadır. En sık metastaz odakları; akciğer (% 60-80), vagina (% 30-40), pelvis (% 20), karaciğer (% 10) ve beyindir (% 10).^{37,159-163}

Pulmoner metastaz, göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi, dispne olarak semptom verebilir. Pulmoner metastazı olan olguların aslında % 80’inde radyolojik olarak lezyon görülmektedir ve bazı olgularda tek bulgu asemptomatik bir lezyon olabilir. Metastatik GTN’nin dört ana pulmoner radyolojik paterni mevcuttur. Bunlar; alveolar veya kar yağdı paterni, keskin sınırlı yuvarlak yoğunluklar, plevral efüzyon ve pulmoner arter oklüzyonu sonucu oluşan embolik paternidir.^{37,164,165} Pulmoner arter oklüzyonunu takiben pulmoner hipertansiyon gelişebilir.

Vaginal metastazlar oldukça vaskülerdir ve biyopsi alınırken bile abondan kanayabilir.^{37,163} Metastazın sık görüldüğü bölgeler forniksler ve subüretral bölgedir ve irregüler kanama ya da pürülan akıntı şeklinde semptom verebilir.

Hepatik metastatik tutulum neredeyse tamamen, geç tanı konmuş ve masif tümör yükü bulunan hastalarda gelişir. Metastatik lezyon hepatik kapsülü gererse epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısına neden olabilir. Hepatik lezyon kanayabilir ve hepatik rüptür ve abondan intraperitoneal kanamaya neden olabilir.¹⁶⁶

Merkezi sinir sistemi metastazı genellikle ileri dönem GTN’de görülür, bu nedenle serebral metastazı olan tüm hastalarda pulmoner ve/veya vaginal metastaz da vardır.^{37,167} Serebral lezyonlar spontan kanayabildiğinden, hastalarda akut fokal nörolojik kayıplar oluşabilir. Serebral metastazdan şüpheleniliyor ve beyin BT’de tümör izlenmiyorsa, metastazı ekarte etmek için serebrospinal sıvıda (SSS) hCG ölçülebilir. Plazma hCG/SSS hCG oranı 60’ın altında olması metastaz lehinedir ancak plazmada hCG değeri değişkenlik gösterdiğinden tek serum hCG değeri ile karar verilmemelidir.^{168,169}

2.2.4.2. Evreleme

2.2.4.2.1. FIGO evreleme şeması

GTH için “International Federation of Gynecology and Obstetrics” (FIGO) tarafından anatomik bir evreleme şeması kurulmuştur (Tablo1).¹⁵⁷

Tablo 1. Gestasyonel trofoblastik hastalık için FIGO evreleme şeması

Evre 1	Hastalık uterus sınırlı
Evre 2	GTN uterus dışına yayılmış ama genital organlara sınırlı
Evre 3	GTN’de akciğer tutulumu var
Evre 4	Tüm diğer metastatik odaklar

2.2.4.2.2. WHO prognostik skorlama sistemi

GTN için anatomik sınıflamanın dışında, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından hazırlanmış olan bir prognostik skorlama sistemi mevcuttur. Bu sistem ile kemoterapiye potansiyel direncin öngörülmesi planlanmaktadır (Tablo 2). Prognostik skor 0 – 6 ise düşük risk, ≥ 7 ise yüksek risk kabul edilir. Evre 1 hastalar genellikle düşük risk skoruna sahip iken, evre 4 hastalar genellikle yüksek risk skoruna sahiptir. WHO skorlama sistemi, esas evre 2 ve evre 3 hastaların yönetiminin belirlenebilmesi amacı ile bu sistemi üretmiştir.¹⁵⁷ GTN’de hangi koşulda tek ajan kemoterapinin yeterli olabileceğini ve hangi koşullarda multiajan kemoterapinin gerekli olacağını önceden öngörebilmek için hazırlanmış klinik bir sınıflamadır.¹⁵⁷ Koryokarsinomun histolojik tanısı tedaviyi kesinleştirse de, ilk tedavi seçeneğini değiştirmez. Hastada klinik veya radyolojik olarak ekstrauterin metastaz bulgusu mevcutsa, hasta metastatik GTN kategorisine dahil edilir.

Tablo 2. Gestasyonel trofoblastik hastalık için WHO/FIGO prognostik skorlama sistemi

	0	1	2	4
Yaş	< 40	≥ 40	--	--
Önceki gebelik	Mol	Abortus	Term	--
Önceki gebelik sonlanması -kemoterapiye başlanması arasında geçen süre (ay)	< 4	4 – 6	7 - 12	> 12
Tedavi öncesi serum hCG IU/l	< 10 ³	10 ³ - 10 ⁴	10 ⁴ - 10 ⁵	≥ 10 ⁵
En büyük tümör çapı (cm)	< 3	3 - 5	≥ 5	--
Metsataz yeri	--	Dalak, Böbrek	Gastro- intestinal	Beyin, Karaciğer
Metastaz sayısı	--	1 – 4	5 - 8	> 8
Önceki kemoterapi	--	--	1 ajan	≥ 2 ajan

2.2.5. Tedavi

2.2.5.1 Mol hidatiform

2.2.5.1.1. Vakum küretaj

Bu yöntem, uterusun büyüklüğünden bağımsız olarak tercih edilen molar gebelik sonlandırılması yöntemidir.^{157,170} Anestezik indüksiyon başlamadan önce oksitosin infüzyonu başlanır. Anestezik indüksiyonu takiben serviks dilate edilir. Endometrial kavitede birikmiş olan kan dilatasyon esnasında dışarıya çıkar, bu nedenle uterin kanama artmış izlenir. Aktif kanamanın artması, dilatasyon işlemini durdurmamalıdır. Vakum küretaja başlandıktan sonraki dakikalar içerisinde uterus boyutları dramatik bir şekilde küçülür ve kanama azalır. Küretaj işlemi için 12 mm kanül önerilmektedir.³⁷

2.2.5.1.2. Histerektomi

Küretaj esnasında gelişen masif kanama durdurulamaz ise histerektomi uygulanabilir.^{171,172} Belirgin teka lutein kistleri bulunsa bile overler korunabilir. Büyük overyan kistler aspire edilir. Histerektomi metastaz olasılığını bütünüyle ortadan kaldırmadığı için hasta mutlaka hCG ile takibe alınmalıdır.^{37,157}

2.2.5.1.3. Profilaktik kemoterapi

Küretaj sonrası profilaktik kemoterapi uygulanması tartışmalı bir konudur.¹⁷³ Tartışmanın nedeni hastaların sadece % 20'sinde persistan hastalık gelişmesine rağmen tüm hastaları potansiyel toksik bir uygulamaya maruz etmenin gerekli olup olmadığıdır.

247 hastadan oluşan ve küretaj sonrasında profilaktik tek doz aktinomisin-D tedavisi uygulanan bir çalışmada lokal uterin invazyonun % 4 oranında görüldüğü ve hiç metastaz görülmediği tespit edilmiştir. Ayrıca lokal invazyon gösteren tüm olgulara uygulanan bir ek kemoterapi kürü sonrasında, tüm hastalarda remisyon izlenmiştir. Bu nedenle, profilaktik kemoterapinin hem metastazı önlediği, hem de lokal uterin invazyona bağlı insidans ve morbiditeyi düşürdüğü sonucuna ulaşılmıştır.¹⁷³

1987-2006 yılları arasında retrospektif analiz ile tespit edilmiş 265 hasta ile yapılan bir çalışmada, profilaktik kemoterapi uygulanan yüksek riskli hastalarda, kemoterapi almayanlara göre anlamlı bir şekilde daha düşük oranda postmolar neoplazi gelişimi izlenmiştir.¹⁷⁴ Ayrıca hasta uyumu her iki grup için benzer bulunmuştur. Bu nedenle, hormonal takibin yapılamadığı veya güvenilir olmadığı durumlarda hastalara profilaksi uygulanabilir.¹⁷⁵

2.2.5.1.4. Takip

Molar küretajı takiben hasta, üç hafta üst üste seviyesi normal tespit edilene kadar β -hCG ile haftalık takip edilmeli, sonrasında 6 ay boyunca da aylık olarak normal sonuçlar takip edilmelidir.³⁷ Genellikle ilk normal beta-hCG değerinin görüldüğü zaman küretajdan sonraki 9. haftadır.¹⁴⁷ Beta-hCG takibi esnasında hasta gebe kalmamalıdır. Bu nedenle hastaya bir doğum kontrol yöntemi önerilmeli ve öncelikli öneri, oral

kontraseptifler veya bariyer yöntemleri olmalıdır. Uterin perforasyon riskinden dolayı beta-hCG değeri normale dönmeden rahim içi araç takılmamalıdır.

2.2.5.2. Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi (GTN)

Tedavi temel olarak FIGO evrelemesi ve WHO prognostik skorlama sistemine göre yapılır.¹⁵⁷

2.2.5.2.1. Düşük Riskli GTN

Bu vaka grubu; FIGO Evre 1, 2, 3 ve WHO skoru 0 – 6 olan olguları kapsamaktadır.¹⁵⁷

Fertilite beklentisi olan olgularda öncelikli tedavi tek ajan kemoterapisidir. Tek ajan kemoterapisine dirençli olgularda kombine kemoterapi uygulanır.¹⁷⁶⁻¹⁸⁰ Hem tek ajan, hem de kombine kemoterapiye dirençli olan ve fertilite beklentisi olan olgularda lokal uterin rezeksiyon denenebilir.^{181,182} Operasyon öncesinde ultrasonografi, MR veya arteriyografi ile rezistan tümör odağının yeri tespit edilmeye çalışılmalıdır.³⁷

Fertilite beklentisi olmayan hastalarda primer tedavi histerektomi ve tek ajan kemoterapisi olabilir. Adjuvan kemoterapinin tedaviye eklenmesinin nedeni, cerrahi esnasındaki potansiyel tümör hücresi ekimini azaltmak, cerrahi esnasında yayılan tümör hücrelerini yok etmek ve cerrahi esnasında zaten mevcut olan metastazları tedavi etmektir. Kemoterapi histerektomi esnasında uygulanabilir ve bu uygulama, kanama veya sepsis riskini arttırmaz.¹⁷⁶⁻¹⁸⁰

Evre 1 PSTT hastalarında da histerektomi uygulanır çünkü PSTT kemoterapiye dirençli bir tümördür. Metastatik PSTT hastalarında operasyona ek olarak tedaviye kemoterapi eklenebilir ancak başarı şansı düşüktür.¹⁷⁷

Takipte, ardı ardına 3 hafta boyunca normal değer görülene kadar haftalık β -hCG takibi sonrasında, 12 ay boyunca aylık normal değerlerde izlenen β -hCG takip edilmelidir.³⁷ Tüm takip süresince hasta etkin bir biçimde gebelikten korunmalıdır.

2.2.5.2.2. Yüksek Riskli GTN

Bu vaka grubu; FIGO Evre 4 ve WHO skoru ≥ 7 olan olguları kapsamaktadır.¹⁵⁷

Yüksek riskli hastalara ilk olarak kombine kemoterapi uygulanır.^{178,183,184} Metastazın bulunduğu bazı durumlarda cerrahi girişim gerekli olabilir.¹⁸⁰ Vaginal metastaz var ve kanama mevcutsa, vaginal tampon veya geniş lokal eksizyon uygulanabilir.^{163,185} Pulmoner metastaz var ve kombine kemoterapiye dirençli ise torakotomi ile dirençli odağın çıkartılması denenebilir ancak bu durum, kemoterapiye yanıt alınmış hastada radyolojik olarak yalancı pozitiflik veren akciğer lezyonlarından ayırt edilmelidir.¹⁸⁶ Bu hastalara, potansiyel mikrometastazları tedavi etmek amacı ile postoperatif dönemde kemoterapi uygulanmalıdır.^{186,187} Uterin kanama veya sepsisi önlemek amacıyla da metastatik hastalarda histerektomi gerekli olabilir. Ayrıca uterin tümör yükü fazla olan hastalarda, histerektomi tümör yükünü azaltacağından çoğul kemoterapi ihtiyacını azaltacaktır.¹⁸⁸

Tüm Evre 4 GTN olgularına ilk olarak kombine kemoterapi uygulanmalı, seçilmiş olgulara radyoterapi ve cerrahi tedavi eklenmelidir.^{178,180,183,184,189} Hepatik metastaza yaklaşım kısmen zordur. Sistemik kemoterapiye dirençli hastalarda kemoterapinin hepatic artere infüzyonu tam remisyona sağlayabilir. Akut kanamayı kontrol altına almak veya rezidü tümörü çıkartmak amacıyla hepatic rezeksiyon da gerekli olabilir. Yeni arteriyel embolizasyon teknikleri de cerrahi girişim ihtiyacını azaltabilir.³⁷ Serebral metastaza yaklaşım daha farklıdır. Serebral metastaz tanısı konduktan sonra tüm serebral alana radyoterapi (10 fraksiyonda 3000 cGY) uygulanmalıdır.¹⁹⁰ Radyoterapi hemostatik ve tümörisidal etkiye sahip olduğundan, spontan serebral kanama riskini azaltmak için radyoterapiye kombine kemoterapi eklenmelidir.¹⁶⁷ Serebral metastaza bir diğer tedavi yaklaşımı da, intravenöz kombine kemoterapi ve intratekal metotreksat (MTX) uygulamasıdır.¹⁹¹ Serebral metastatik lezyonun akut kanamasını kontrol altına alıp dekompresyon uygulamak amacıyla kraniyotomi yapılması gerekebilir ancak tümörün lokal rezeksiyonu amaçlı operasyonun başarısı oldukça düşüktür.^{191,192}

Takipte, ardi ardına 3 hafta boyunca normal değeri görülene kadar haftalık beta-hCG takibi sonrasında, 24 ay boyunca aylık normal değerlerde izlenen beta-hCG takip edilmelidir. Daha sonrasında ise, geç rekürrens riskinden dolayı hasta 6 ayda bir serum β -hCG ile takibe devam etmelidir.³⁷

2.2.5.2.3. Kemoterapi

GTN’de kemoterapi tek ajan veya kombine olarak uygulanır. Tek ajan kemoterapisinde aktinomisin-D (Act-D) ve MTX ile, hem metastatik olmayan hem de düşük riskli metastatik GTN’de yüksek başarı sağlanmaktadır. Her iki ajan için de farklı protokoller mevcuttur.^{179,193,194} Act-D iki haftada bir 5 gün veya pulsatil olarak verilebilir. MTX de 5 günlük protokol ile veya haftada bir pulsatil olarak verilebilir. MTX’in sistemik toksisitesini istenilen dozda tutabilmek için beraberinde folinik asit (FA) de verilmelidir.^{195,196} MTX-FA tedavisini takiben, trombositopeni, granülositopeni, mukozit ve hepatotoksosite gelişebilir ancak yapılan çalışmalarda bu oran yaklaşık olarak, sırasıyla % 2,9, % 5,8, % 6,4 ve % 10,2 bulunmuştur.^{197,198}

Her kemoterapi küründen bir hafta sonra serum β -hCG bakılmalıdır çünkü, ek tedavi gerekliliğini belirleyen β -hCG düşüş eğrisidir.³⁷ İlk tedaviden sonra, beta-hCG seviyesi sürekli bir düşüş gösterdiği sürece ek kemoterapi uygulanmaz ve standart aralıklı ek tek ajan kemoterapi protokolü yoktur. Tedaviden sonraki 18 gün içerisinde beta-hCG’deki 1 log düşüş başarılı tedaviyi göstermektedir. β -hCG 3 hafta ardı ardına plato çizerse veya yükselme eğilimine girerse, veya ilk tedavinin tamamlanmasından sonraki 18 gün içerisinde 1 log azalma göstermezse ikinci bir kemoterapi kürü uygulanır.

Kombine kemoterapide ise günümüzde kabul gören kombinasyon; etoposid, MTX, Act-D, siklofosfamid ve vinkristinden (EMA-CO) oluşmaktadır ve yapılan çalışmalarda bu rejimin, yüksek riskli metastatik GTN grubunda % 76-94 arasında değişen oranlarda remisyon sağladığı gösterilmiştir.¹⁹⁹⁻²⁰¹ Bu nedenle EMA-CO rejimi, metastazı olan ve prognostik skoru yüksek riskli olan hastalarda öncelikli tedavi seçeneğidir.^{202,203} EMA-CO rejimi genellikle iyi tolere edilir ve toksisite nedeni ile tedavinin bırakılması çok nadir görülen bir durumdur. EMA-CO kemoterapisine direnç gelişirse etoposid ve sisplatin 8. günde yer değiştirilir (EMA-EP). EMA-CO’ya dirençli olguların % 76’sında tek başına veya cerrahi ile beraber remisyon sağlanmaktadır.^{204,205}

Kombine kemoterapiye, toksisite izin verdiği sürece, 3 kere ardı ardına normal serum β -hCG görülene kadar devam edilmelidir. Normal değerlere ulaşıldıktan sonra, relaps riskini azaltmak amacıyla iki ek kemoterapi kürü uygulanmalıdır.³⁷

2.2.6. Tedavi Sonrası

Mol hidatiformu takiben, hasta normal fertilitesine kavuşabilir.^{206,207} Yapılan geniş çaplı bir araştırmada, 1965-1999 yılları arasında tam mol için tedavi almış hastalardan tekrar gebe kalanların % 68,6'sının miyadında canlı doğduğu, % 7,5'inin prematüre doğduğu, % 0,9'unda ektopik gebelik olduğu, % 0,5'inin ölü doğum ile sonuçlandığı, % 16,5'inde ilk trimestrda spontan abortus olduğu, % 1,5'inde ikinci trimestrda spontan abortus olduğu ve % 1,4'ünde molar gebeliğin tekrarladığı tespit edilmiştir.²⁰⁸ Gebeliklerin % 4'ünde majör ve minör konjenital anomali izlenmiştir. Molar gebelik öyküsü bulunan hastaların sonraki gebeliklerinde molün tekrarlama riski % 1'dir.²⁰⁹ Bu nedenle molar gebelik öyküsü bulunan hastaların sonraki gebeliklerinde, normal gebelik gelişimini teyit etmek amacı ile ilk trimestrda pelvik ultrasonografi yapılmalı, plasenta veya gebelik ürünü histolojik olarak değerlendirilmeli ve okült trofoblastik neoplaziyi ekarte etmek için gebeliğin sonlanması 6 hafta sonra serum β -hCG bakılmalıdır.³⁷

Kemoterapi ile tedavi başarısı sağlanmış GTN'yi takiben, hasta normal fertilitesine kavuşabilir.^{206,207,210} Yapılan geniş çaplı bir araştırmada, 1965-1999 yılları arasında persistan mol için kemoterapi almış hastalardan tekrar gebe kalanların % 68,6'sının miyadında canlı doğduğu, % 5,8'inin prematüre doğduğu, % 1,1'inde ektopik gebelik olduğu, % 1,5'inin ölü doğum ile sonuçlandığı, % 15,5'inde ilk trimestrda spontan abortus olduğu, % 1,4'ünde ikinci trimestrda spontan abortus olduğu, % 1,1'inde molar gebeliğin tekrarladığı tespit edilmiştir.²⁰⁸ Kemoterapötik ajanların potansiyel teratojenik ve mutajenik etkisine rağmen majör ve minör malformasyonların oranı % 2,5 ile normal sınırlarda tespit edilmiştir.

2.3. p53 geni ve mdm2 geni

p53 geni, kromozom 17p13 bölgesinde bulunan ve toplam 392 aminoasitten oluşan 53kDa ağırlığa sahip tümör supresör bir gendir.²¹¹ p53 geninin bir ürünü olan p53 proteini bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görür ve p21, mdm2, siklin G, Bax gibi birçok genin ifadesinin kontrolünde rol alır.²¹² p53 proteini, DNA'sı hasara uğramış hücreyi, DNA'nın aldığı hasarın etkisinin büyüklüğüne göre, hücrenin döngüsü esnasında hücrenin bölünmesini G1-S fazında durdurarak veya hücrenin apoptozuna neden olarak etki gösterir.^{213,214} mdm2 ve E3 ligaz, p53'ün bu aktivitesini kontrol altında tutar. mdm2 geninin bir ürünü olan mdm2 proteini p53 proteininin N-amino

ucuna bağlanarak, hem p53 proteininin transkripsiyonel etkinliğini baskılar, hem proteozom aracılıklı parçalanmasına neden olur.²¹⁵ p53 proteini mdm2 geninin transkripsiyonunu aktive eder.

p53 tümör supresör geninde oluşan mutasyonlar, kanser olgularının yarısında izlenmiş olup bu mutasyonların kanser oluşumu ile yakın ilişki içerisinde olduğu sonucuna ulaşılmıştır.²¹⁶ Tümör supresör gen mutasyonları genellikle resesif özellikte ve bir tek hücrede olduğundan heterozigot olarak sonraki nesillere aktarılabilir. Gendeki mutasyonun, tümör supresyon mekanizmasını bozabilmesi için her iki kromozom üzerindeki genin mutasyona uğraması gerekir. Her iki gende mutasyon oluşma olasılığı daha düşük iken, tek geninde herediter olarak mutasyon taşıyan olgularda, sadece diğer genin sporadik mutasyonu ile tümöral hücre oluşması olasılığı daha yüksektir.^{217,218}

Stres veya hormonal uyarı ile aktive olan mdm2 geni, mdm2 protein ekspresyonunu artırır.²¹⁹ Bunun sonucu olarak p53 geni baskılanır. mdm2 geni bu nedenle proto-onkogen olarak adlandırılır. mdm2 geninin p53 geni üzerinde etkili olduğu bölgesinde bir mutasyon oluşur ise, p53 geni kontrolsüz olarak baskılanacak ve DNA hasarı olan bir hücrenin hücre siklusu durdurulamayacaktır.²²⁰

Mutant p53 veya mdm2 geninin ekspresyon üzerine olan etkisi sonucunda çeşitli kanserlerin gelişebileceği ortaya konmuştur. Yapılan bir çalışmada mdm2'nin promoter bölgesindeki tek nükleotid polimorfizmi meme kanserinde kötü klinik prognoz ile ilişkili bulunmuştur.²²¹ Bir diğer çalışmada mdm2'nin epidermiste aşırı ekspresyonu ile epidermal hiperplazi ve cilt kanseri gelişimi arasında ilişki tespit edilmiştir.²²²

Over kanseri olgularında p53 mutasyonunu araştıran başka bir çalışmada, hasta grubunda mutasyon sayısı daha fazla iken, ekspresyon değişikliği sayısı daha az bulunmuştur.²²³ Bunun nedeni her mutasyonun genin protein üretimini kontrol eden bölgesinde olmaması, kendisini eksprese etmemesi ve sessiz mutasyon olarak kalmasıdır.

p53 ve mdm2 gen mutasyon ve ekspresyonu açısından gestasyonel trofoblastik hastalık olgularında yapılan çalışmaların bir kısmında anlamlı sonuçlar elde edilirken bir kısmında sonuç anlamsız çıkmıştır.^{123,224,225}

Gestasyonel trofoblastik hastalık olgularında, mdm2 geninin p53 geni üzerine etkili olan bölümüne ait ekspresyonu ile ilgili yayına rastlanmamıştır.

2.4. c-erbB-2 geni

c-erbB-2 (Her2/neu) kromozom 17q21 bölgesinde yer alan bir onkogendir. Bu genin ürünü olan transmembran reseptör benzeri fosfoglikoprotein, bir tirozin kinaz büyüme faktörü reseptörüdür ve epidermal büyüme faktörleri ile yakından ilişkilidir. c-erbB-2'nin fazla ekspresyonu birçok malignite gelişiminde gözlenmekte, bu nedenle hücre transformasyonu ve tümör patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.^{9,19,20,226} Yapılan bir çalışmada c-erbB-2'nin fazla ekspresyonunun meme adenokarsinomunda prognostik belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır.²²⁷ Bir diğer çalışmada da fazla ekspresyon ile gestasyonel trofoblastik hastalığın prognozu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.²²⁶

2.5 Ki-67

Ki-67 proteini, 319-358 kDa ağırlığında, nükleer bir proteindir. İlk defa 1983'te Gerdes ve ark. tarafından tanımlanan bir proliferasyon belirleyicisidir.²²⁹ Hücre siklusunun aktif fazlarında (G1, S, G2 ve M) eksprese edilir, fakat G0 fazındaki proliferasyon olmayan hücrelerde bulunmaz.²³⁰ Bu nedenle gerek normal dokularda gerekse neoplastik dokularda, büyüme fraksiyonundaki hücreleri göstermede iyi bir belirleyicidir.

Tümördeki Ki-67 pozitif hücre fraksiyonu (Ki-67 "labeling indeksi"), sıklıkla hastalığın klinik gidişi ile paraleldir ve monoklonal bir antikor olan MIB-1 ile immünohistokimyasal olarak boyanan Ki-67 (+) hücrelerin tüm hücrelere oranının hesaplanması ile elde edilir.²³¹ Ki-67 labeling indeksi, mitoz sayısı ile karşılaştırıldığında daha sensitiftir. Çünkü bu yöntemle yalnızca mitoz fazındaki hücreler değil, aynı zamanda proliferatif fazdaki tüm hücreler belirlenebilmektedir.²³² Genel olarak mitoz sayısı ile iyi korelasyon gösterir. Hücre siklusunda Ki-67 ekspresyonu ilk olarak G1 fazının geç dönemlerinde ortaya çıkar ve sonraki tüm fazlarda pozitiftir. Bu protein, tüm proliferatif hücrelerde (normal hücre veya tümör hücresi) immünohistokimyasal olarak nükleer boyanma paterni gösterir.²³⁰ Bu nedenle Ki-67 tümör spesifik bir antijen olarak değerlendirilmemelidir. Ayrıca, proliferasyon proliferatif hücrelerde bir nedenle durdurulur ve hücre G1, S, veya G2 fazında bekleme dönemine girse bile, hücre Ki-67 ile yine de pozitif boyanma gösterebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Birimi'nde Ocak 1997 - Ağustos 2009 tarihleri arasında gestasyonel trofoblastik hastalık tanısı alarak takip ve tedavi olmuş, Çukurova yöresinde yaşayan 81 hastanın dosya ve kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı.

Hastalar, spontan regrese olan tam mol hidatiform, spontan regrese olan parsiyel mol hidatiform, nonmetastatik GTN ve metastatik GTN olmak üzere dört gruba ayrıldı. Ayrıca GTN kendi arasında iyi prognozlu ve kötü prognozlu GTN olmak üzere iki gruba ayrıldı. Spontan regrese olan tam mol hidatiform grubuna, patolojik olarak tam mol hidatiform tanısı almış ve endometrial full küretaj sonrası klinik ve laboratuvar takibimizde hastalığın tam remisyona uğradığı tespit edilmiş 29 hasta alındı. Spontan regrese olan parsiyel mol hidatiform grubuna, patolojik olarak parsiyel mol tanısı almış ve endometrial full küretaj sonrası klinik ve laboratuvar takibimizde hastalığın tam remisyona uğradığı tespit edilmiş 10 hasta alındı. İyi prognozlu GTN grubuna; FIGO Evre 1,2,3 ve WHO skoru <7 olan 18 olgu alındı. Kötü prognozlu GTN grubuna; FIGO Evre 4 ve WHO skoru ≥ 7 olan 24 olgu alındı.

Kontrol grubu olarak da Ocak 2008- Ağustos 2009 tarihleri arasında kliniğimizde birinci trimestrda gebeliği sonlandırılan hastalar arasından 23 olgu seçildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların dosya ve kayıtlarında yer alan telefon numaraları ve adresleri belirlendikten sonra, önce tüm telefon numaraları aranarak, daha sonra sadece telefon ile ulaşılamayan hastalardan adresini Adana olarak belirtmiş olanların belirtilmiş adreslerine gidilerek 102 hastayla görüşüldü. 2 hasta ölmüş olduğundan bu iki hastanın yakını ile görüşüldü. Çalışmaya dahil edilen hastalara ve ölmüş olan hastaların yakınlarına çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgi verildi ve gönüllü onam formları alındı.

Görüşülen tüm hasta ve hasta yakınlarından anamnez alındı ve bu bilgiler hastaya ait dosya bilgileri ile birleştirilerek hastanın teşhis esnasındaki yaşı, daha önceden gestasyonel trofoblastik hastalık geçirme öyküsü, teşhisten önceki gebelik anamnezi, varsa teşhisten önceki gebeliği ile teşhis arasındaki interval süre (ay), teşhisten önceki

döneme ait infertilite ve/veya infertilite tedavisi öyküsü ve teşhis esnasındaki beta-hCG değeri sorgulandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan tanısal veya terapötik amaçlı olarak kliniğimizde endometrial full küretaj uygulanmış olanlar araştırıldı ve Çukurova Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'na ait doku arşivinden % 10'luk formaldehitte tespit edilmiş ve doku takip işleminin ardından bloklanarak arşivlenmiş dokuları belirlendi. Tespit edilen 79 doku örneğinden 23'ü spontan regrese olmuş tam mol hidatiform olgusuna, 7'si spontan regrese olmuş parsiyel mol hidatiform olgusuna, 14'ü iyi prognozlu GTN olgusuna, 14'ü kötü prognozlu GTN olgusuna ve 21'i kontrol grubuna aitti. Tespit Edilen bloklara ait olan 5 mikronluk seri kesitlerde hazırlanarak arşivlenmiş hematoksilin-eozin boyalı preparatlar ışık mikroskopunda incelendi. Histolojik kesitler immünohistokimyasal boyama için özel polyisinli lamlara alındı. Olguların parafin bloklarından hazırlanan kesitlere Strept Avidin-Biotin kompleks immünperoksidaz yöntemi ile p53 (Novocastra, Monoclonal Mouse Anti-human), c-erbB-2 (Novocastra, Liquid Mouse Monoclonal Antibody), Ki-67(Novocastra, Liquid Mouse Monoclonal Antibody) uygulandı. Hazırlanan örnekler ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Strept avidin-biotin boyama yönteminin basamakları aşağıda açıklanmıştır:

1. Dokuların hazırlanması:

Parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında alınan kesitler 60 °C'lik ısıda etüvde 30-45 dakika arası sürede üzerindeki parafin eriyene dek bekletildi. Kesitler, aynı etüv içerisindeki ksilollü şale içerisinde 10 dakika tutuldu. Etüvden çıkarılan kesitler önce üç ayrı ksilollü şalede, sonra % 95 alkollü üç ayrı şalede beşer dakika tutularak distile suda iyice yıkanarak deparafinize edildi. Endojen peroksidaz aktivitesini bloke etmek için % 3'lük H₂O₂ (hidrojen peroksit)'in distile sudaki solüsyonunda beş dakika inkübe edildi ve distile suda iyice yıkandı.

2. Boyanma evreleri:

1- Lamlar mikrodalgaya dayanıklı özel şalelerde; p53 için pH 9 olan Tris EDTA buffer solüsyonu, c-erbB-2 ve Ki-67 için pH 8 olan EDTA buffer solüsyonu içerisine sıralanarak Beko marka 1550 model mikrodalga fırında medium konumunda yedişer dakika iki kez çevrilerek inkübe edildi. Daha sonra oda ısısında 40-45 dakika soğumaya bırakıldı.

2- pH 7,2-7,4 PBS (0,01 M Phosphate Buffer Saline)'de 3-5 dakika yıkandı.

3- Doku çevresi silinerek dokular nemli bir ortamda yatay konularak üzerine PAB (primary antibody) damlatıldı.

- a) 1/35 oranında dilüe edilen primer antikor (p53, NCL-p53-D07 Novocastra Monoclonal Mouse Anti-human) +4°C’de 90 dakika bekletildi.
- b) 1/45 oranında dilüe edilen primer antikor (c-erbB-2, NCL-CB11 Novocastra Liquid Mouse Monoclonal Antibody) +4°C’de 90 dakika bekletildi.
- c) 1/150 oranında dilüe edilen primer antikor (Ki67, NCL-L-Ki67-MM-1 Novocastra Liquid Mouse Monoclonal Antibody) +4°C’de 90 dakika bekletildi.
- 4- PBS’de 3-5 dakika yıkandı.
- 5- Kesit çevresi silindikten sonra biotin (DAKO, LSAB+System-HRP) damlatılarak 20 dakika oda ısısında inkübe edildi.
- 6- PBS’de 3-5 yıkandı.
- 7- Kesit çevresi silindikten sonra avidin (DAKO, LSAB+System-HRP) damlatılarak 30 dakika oda ısısında inkübe edildi.
- 8- PBS’de 3-5 dakika yıkandı. Kesit çevresi silindi.
- 9- AEC kromojen damlatıldı. 5-20 dakika sonra mikroskop altında boyanma olup olmadığı kontrol edilerek dokular distile suya alındı.
- 10- Mayer Hematoksilen’de 1-3 dakika zemin boyaması yapıldı ve musluk suyunda 3-5 dakika yıkandı.
- 11- Kesitler distile sudan geçirildi, su bazlı kapatma maddesi (DAKO Faramount Aqueous Mounting Medium) ile kapatıldı.

p53 ekspresyonu; her örnekteki ortalama 1000 sitotrofoblastik hücreden nükleusu boyanan hücre oranının belirlenmesinin ardından, boyanma oranı % 0-5 için (–), % 5-25 için (+), % 25-50 için (+2), % 50-75 için (+3) ve % 75-100 için (+4) olarak sınıflandırıldı.

c-erbB-2 ekspresyonu; her örnekteki ortalama 1000 sitotrofoblastik ve sinsisyotrofoblastik hücreden, membranöz boyanma oran ve seviyesine göre sınıflandırıldı. Boyanma olmayan örnek için (–), birkaç hücrede zayıf boyanma için (+1), hücrelerin yarısında orta derecede boyanma için (+2) ve hücrelerin tamamında kuvvetli boyanma için (+3) değer verildi.

Ki-67 ekspresyonu, her örnekteki ortalama 1000 villöz sitotrofoblastik hücreden nükleusu boyanan hücrelerin toplam hücre sayısına oranı olarak belirtildi.

21’i spontan regrese olmuş tam mol hidatiform olgusu, 5’i spontan regrese olmuş parsiyel mol hidatiform olgusu, 8’i iyi prognozlu GTN, 19’u kötü prognozlu GTN olgusu ve 18’i kontrol olgusu olmak üzere toplam 71 hastadan, mdm2 gen ekspresyonu

araştırılması amacı ile EDTA'lı üç adet tüpe 3'er cc tam kan alındı. Görüşülen diğer hastalar kliniğimize çeşitli nedenlerle ulaşamadığından, bu hastalardan kan alınamadı.

DNA izolasyonu için çalışmaya dahil edilen bireylerden alınan tam kanı içeren üç EDTA'lı tüpten biri hastaların DNA izolasyonlarını yapmak için kullanıldı. Tam kandan DNA izolasyonu robotik olarak DNA izolasyon kiti kullanılarak (MagNA Pure LC DNA izolasyon Kiti , Roche Diagnostic, Germany) yapıldı ve -20°C'de saklandı. Diğer tüp ise 2500 rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı.

mRNA izolasyonu için çalışmaya dahil edilen bireylerden diğer iki EDTA'lı tüpün bir tanesine tam kan sayımı bakılarak hastaların lökosit (WBC) sayımı yapıldı. $3.000.000/\text{lökosit sayısı} \times 1000$ ile her hasta 3 milyon hücreye eşitlendi. Eritrosit Lysing Solution kullanılarak hücreler ortamdan eritrositler uzaklaştırıldı. Bu işlemlerden sonra hücreler izolasyona kadar -20°C'de saklandı. Bu hücrelerden yapılan mRNA izolasyonu robotik olarak mRNA izolasyon kiti kullanılarak (MagNA Pure LC mRNA HS izolasyon Kiti , Roche Diagnostic, Germany) ile yapıldı. İzole edilen ürünler -20°C'de saklandı.

Dokudan parafinli veya taze dokudan yapılan mRNA izolasyonunda dokulara kselen uygulandıktan sonra % 100, % 90, % 80, % 70 ,% 60, %50, %40 etanol ve distile su bariyerleri uygulanarak dokular parafinden uzaklaştırıldı. Overnight Lyse ve PK içinde bekletilen dokular (MagNA Pure LC mRNA II Tissue izolasyon Kiti , Roche Diagnostic, Germany) kullanılarak robotik olarak izole edilmiştir. Bazı hastalara da yine aynı ön hazırlık uygulandıktan sonra ROCHE Marka High Pure RNA Tissue Kit kullanılmıştır. İzole edilen ürünler -20°C'de saklandı.

İzolasyon yapılan mRNA ürünleri cDNA ya (Transcriptor cDNA syntesis ROCHE Kat No 04379012001) kit ile çevrildi (Tablo 3).

Tablo 3. RNA'dan cDNA sentezi basamakları

MIX I	Hacim	Son Hacim
Random hexamer primer, 600 pmol/l	2 µl	60µM
ddH2O	2 µl	
İzole edilen mRNA	8 µl	1µg total RNA
	Toplam: 13µl	
10 dakika 65C de bekletildi		
MIX II		
Transcriptor Reverse Transcriptase Reaction Buffer, 5× conc.	4 µl	(8 mM MgCl ₂)
Protector RNase Inhibitor 40 U/µl	0.5µl	20 U
Deoxynucleotide Mix, 10 mM	2,0 µl	1mM her birinden
Transcriptor Reverse Transcriptase 20 U/µl	0,5µl	10U
	Toplam: 20µl	

Toplam 20µl her bir kuyucuğa son hacim olarak eklendi. 10 dakika 25°C de 60 dakika 50°C de 85°C de 5 dakika Transcriptor Reverse Transcriptase inaktivasyonu için bekletilerek soğuk bloğa alındı.

RealTime PCR çalışması amacı ile, gen ekspresyonları için izole edilen mRNA lar UPL (Universal probe Library) hazır probe ve primer dizaynları ile LC 480 II cihazında çalışılmıştı. Bu ekspresyona uygun HouseKeeping Gen seti belirlenerek (ACTB) ve uygun ROCHE UPL Probe HouseKeeping Gen Seti kullanılarak her hasta için hedef gen olan mdm2 ekspresyonu ve referans housekeeping gen olan beta-aktin gen ekspresyonu çalışıldı (Tablo 4 ve Tablo 5). Bu çalışılan gen ekspresyon bölgeleri LC480 II RealTime PCR cihazının Relative Quantification software'i kullanılarak ekspresyon sonuçları alındı.

Kullanılan prob numarası 18 idi (cat. no. 04686918001).

Kullanılan Left primer dizisi 'ccatgatctacaggaacttgtagta' idi.

Kullanılan Right primer dizisi 'tcactcacagatgtacctgagtc' idi.

Kullanılan platelerin dizaynları için ekspresyon hasta software kullanıldı.

Tablo 4. RealTime PCR target (hedef) gen protokolü

MIX I	Hacim
Primer F	1µl
Primer R	1µl
UPL Probe no 18	1µl
LC 480 Probe Master Kit	4µl
ddH2O	9µl
	Toplam: 15µl+ 5ul cDNA

Tablo 5. RealTime PCR housekeeping (referans) gen protokolü

MIX II	Hacim
Primer F	1µl
Primer R	1µl
UPL Probe no 18	1µl
LC 480 Probe Master Kit	4µl
ddH2O	9µl
	Toplam: 15µl+ 5ul cDNA

Muhtemel RealTime PCR protokolü ise ; Expresyon için başlangıç denaturasyonu 95°C de 600sn Quantification protokolü 45 döngü denaturasyon 95 °C’ de 10 sn, annealing 60 C’ de 30sn ve extension 72 °C ‘de 1sn, ramping rate de 20 °C/s idi. Cooling 40 C’ de 30sn. idi.

Her hasta için çalışılan hedef gen ekspresyon ve referans housekeeping gen ekspresyonu çalışıldı ve çalışılan gen ekspresyon bölgeleri için LC480 II RealTime PCR cihazının Relative Quantification software’i kullanılarak ekspresyon sonuçları alındı. Her hasta için hedef gen ekspresyonu/referans gen ekspresyonu hesaplandı.

İstatistiksel analizlerde SPSS 17 paket programı kullanıldı.²³³ Nominal verilerin analizinde Ki-Kare testi uygulandı. Normal dağılımı olmayan sayısal verilerin analizinde Mann-Whitney testi ve varyans analizi kullanıldı. Sayısal veriler arasındaki ilişkilendirme için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Analizlerde p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada vaka grubunda, 29'u spontan regrese olmuş tam mol hidatiform, 10'u spontan regrese olmuş parsiyel mol hidatiform, 10'u persistan mol hidatiform, 4'ü metastaz gelişen mol hidatiform, 18'i iyi prognozlu GTN, 24'ü kötü prognozlu GTN olmak üzere toplam 81 olgu ve kontrol grubunda 23 olgu değerlendirildi. Vaka grubunda ortalama yaş $32,5 \pm 10,79$, kontrol grubunda $31,0 \pm 5,97$ idi. Vaka grubu ve kontrol grubu için yaş değişkeni bakımından anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 6).

Vaka grubunda ortalama gravida sayısı $3,6 \pm 3,36$, ortalama parite sayısı $2,7 \pm 2,98$, ortalama abortus sayısı $0,9 \pm 1,19$ idi. Kontrol grubunda da ortalama gravida sayısı $1,87 \pm 1,45$, ortalama parite sayısı $1,13 \pm 1,01$, ortalama abortus sayısı $0,74 \pm 0,86$ idi. Her iki grup gravida sayısı ve abortus sayısı değişkenleri bakımından benzerdi ve p değerleri sırasıyla 0,065 ve 0,7 idi. Her iki grup arasında ise parite sayısı değişkeni bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p = 0,05$) (Tablo 6).

Vaka grubunda mol öyküsü bulunan sadece 1 hasta mevcuttu. Örneklem büyüklüğü çalışma limitasyonları dahilinde olduğundan, mol öyküsü değişkeni çalışma dışı bırakıldı.

Vaka grubunda infertilite öyküsü olan olguların oranı % 7,4 iken, kontrol grubunda infertilite öyküsü olan olguların oranı % 4,35 idi. Her iki grup arasında infertilite öyküsü değişkeni bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p = 0,515$) (Tablo 6). Önceki gebelik ile hastalık gelişimi arasındaki interval (ay olarak) minimum 0, maksimum 132 ve ortalama $35,2 \pm 35,65$ idi.

Tablo 6. Vaka ve kontrol grubu olgularının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Vaka Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Yaş	$32,5 \pm 10,79$	$31,0 \pm 5,97$	$p > 0,05$
Gravida	$3,6 \pm 3,36$	$1,87 \pm 1,45$	$p > 0,05$
Parite	$2,7 \pm 2,98$	$1,13 \pm 1,01$	$p = 0,05$
Abortus	$0,9 \pm 1,19$	$0,74 \pm 0,86$	$p > 0,05$
İnfertilite öyküsü	% 7,4	% 4,3	$p > 0,05$

Tüm vaka grupları ve kontrol grubu; yaş, gravida sayısı, parite sayısı, abortus sayısı, gestasyonel trofoblastik hastalıktan önceki son gebelik öyküsü ile gestasyonel trofoblastik hastalık tanısı konulması arasında geçen interval ve infertilite değişkenleri bakımından karşılaştırıldı. İnterval için anlamlı sonuç elde edilirken ($p=0,029$), diğer değişkenler için sonuçlar benzer bulundu ($p>0,05$) (Tablo 7 ve Tablo 8).

Tablo 7. Vaka grupları ve kontrol grubunun yaş, gravida, parite, abortus, interval bakımından sıralama ortalamalarının karşılaştırılması

	Yaş	Gravida	Parite	Abortus	İnterval
Tam mol	49,31	48,67	49,78	50,34	42,39
Parsiyel mol	56,25	49,50	54,75	49,25	54,38
İyi prognozlu GTN	53,14	62,19	60,64	54,47	42,84
Kötü prognozlu GTN	54,77	60,81	58,94	56,88	30,80
Kontrol	52,02	42,37	41,87	50,52	54,38
	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p=0,029$

Tablo 8. Vaka grupları ve kontrol grubunda infertilite öyküsü değişkeninin dağılımının karşılaştırılması

	Tam mol	Parsiyel mol	İyi prognozlu GTN	Kötü prognozlu GTN	Kontrol
İnfertilite öyküsü var	% 10,3	% 10,0	% 0	% 8,3	% 4,3
İnfertilite öyküsü yok	% 89,7	% 90,0	% 100	% 91,7	% 95,7

Vaka grupları mol (spontan regrese olan tam ve parsiyel mol) ve GTN (iyi ve kötü prognozlu) olarak gruplandı ve vaka grupları ile kontrol grubu; yaş, gravida sayısı, parite sayısı, abortus sayısı, interval (ay olarak), beta-hCG ve infertilite bakımından karşılaştırıldı. Gravida, parite, interval ve beta-hCG değişkenleri için anlamlı fark elde edilirken (p değerleri sırasıyla 0,015, 0,027, 0,027, 0,001), diğer değişkenler için sıralamanın ortalaması benzer bulundu ($p>0,05$) (Tablo 9 ve Tablo 10).

Tablo 9. Mol, GTN ve kontrol gruplarının yaş, gravida, parite, abortus, interval değişkenleri bakımından sıralama ortalamalarının karşılaştırılması

	Mol	GTN	Kontrol	
Yaş	49,81	53,49	54,38	p>0,05
Gravida	50,71	62,18	41,31	p=0,015
Parite	52,66	60,58	41,17	p=0,027
Abortus	50,71	55,84	50,05	p>0,05
İnterval	45,46	35,25	52,66	p=0,027
Beta-hCG	28,76	52,51	35,67	p=0,001

Tablo 10. Mol, GTN ve kontrol gruplarının infertilite değişkeni bakımından dağılımının karşılaştırılması

	Mol	GTN	Kontrol
İnfertilite öyküsü var	% 10,3	% 4,8	% 4,3
İnfertilite öyküsü yok	% 89,7	% 95,2	% 95,7

İyi ve kötü prognozlu GTN olguları, kendi aralarında; yaş, gravida, parite, abortus, interval ve beta-hCG değişkenleri bakımından karşılaştırıldı. İnterval değişkeni bakımından anlamlı fark gözlenirken (p=0,028), diğer değişkenler bakımından gruplar arasında benzer sonuçlar elde edildi (Tablo 11).

Tablo 11. İyi ve kötü prognozlu GTN gruplarında yaş, gravida, parite, abortus, interval ve beta-hCG değişkenlerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	İyi prognozlu GTN	Kötü prognozlu GTN	
Yaş	33,2±12,24	33,7±12,28	p>0,05
Gravida	4,4±3,79	4,2±3,55	p>0,05
Parite	3,4±3,57	3,1±3,26	p>0,05
Abortus	1,0±1,28	1,1±1,30	p>0,05
İnterval	44,4±44,29	23,9±30,61	p=0,028
Beta-hCG	384015,5±860528,47	360897,1±162625,37	p>0,05

Küretaj materyali doku örneği bulunan ve vaka grubunda değerlendirilen 58 olgu ile kontrol grubunda değerlendirilen 21 olgu p53 ekspresyonu, c-erbB-2 ekspresyonu, Ki-67 ekspresyonu değişkenleri bakımından karşılaştırıldı. Vaka grubunda p53 ekspresyonu için minimum değer 0, maksimum değer 4, ortalama değer $1,09 \pm 1,014$ iken; kontrol grubunda minimum değer 0, maksimum değer +1, ortalama değer $0,05 \pm 0,218$ idi. Her iki grup arasında p53 ekspresyonu değişkeni bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0,001$) (Tablo 12).

Her iki grupta c-erbB-2 ekspresyonu için minimum değer 0, maksimum değer 3 iken, vaka grubu için ortalama değer $0,74 \pm 1,113$ ve kontrol grubu için ortalama değer $0,29 \pm 0,784$ idi. Her iki grup arasında c-erbB-2 ekspresyonu değişkeni bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,005$) (Tablo 12).

Vaka grubunda Ki-67 ekspresyonu için minimum oran % 0, maksimum oran % 80, ortalama oran % $25,81 \pm 29,624$ idi. Kontrol grubunda minimum oran % 0, maksimum oran % 70, ortalama oran % $12,62 \pm 19,389$ idi. Her iki grup arasında Ki-67 ekspresyonu değişkeni bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,216$) (Tablo 12).

Tam kan örneği alınan ve vaka grubunda değerlendirilen 53 olgu ile kontrol grubunda değerlendirilen 18 olgu mdm2 gen ekspresyonu değişkeni bakımından karşılaştırıldı. Vaka grubunda minimum değer $1,00 \times 10^{-9}$, maksimum değer $5,14 \times 10^{-2}$, ortalama değer $1,70 \times 10^{-3} \pm 7,19 \times 10^{-3}$ idi. Kontrol grubunda minimum değer $3,25 \times 10^{-6}$, maksimum değer $5,42 \times 10^{-2}$, ortalama değer $3,47 \times 10^{-3} \pm 1,27 \times 10^{-2}$ idi. Her iki grup arasında Ki-67 değişkeni bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Ekspresyon değişkenleri bakımından vaka ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

	Vaka/Kontrol	Minimum	Maksimum	Ortalama	p değeri
p53	Vaka	0	4	$1,09 \pm 1,014$	$p=0,001$
	Kontrol	0	1	$0,05 \pm 0,218$	
c-erbB-2	Vaka	0	3	$0,74 \pm 1,113$	$p>0,05$
	Kontrol	0	3	$0,29 \pm 0,784$	
Ki-67	Vaka	0	80	$25,81 \pm 29,62$	$p>0,05$
	Kontrol	0	70	$12,62 \pm 19,39$	
mdm2	Vaka	$1,00 \times 10^{-9}$	$5,14 \times 10^{-2}$	$1,70 \times 10^{-3} \pm 7,19 \times 10^{-3}$	$p>0,05$
	Kontrol	$3,25 \times 10^{-6}$	$5,42 \times 10^{-2}$	$3,47 \times 10^{-3} \pm 1,27 \times 10^{-2}$	

Vaka grubunda değerlendirilen ve küretaj materyali doku örneği bulunan; 23'ü spontan regrese olmuş mol hidatiform, 7'si spontan regrese olmuş parsiyel mol hidatiform, olmak üzere 30 mol olgusu, 14'ü iyi prognozlu GTN, 14'ü kötü prognozlu GTN olmak üzere 28 GTN olgusu ve kontrol grubunda değerlendirilen 21 olgu p53 ekspresyonu varlığı bakımından karşılaştırıldı ve gruplar arasında p53 ekspresyonu varlığı bakımından anlamlı fark izlendi ($p=0,001$) (Tablo 13). İyi ve kötü prognozlu GTN grupları arasında da aynı değişken incelendiğinde iki grup arasında da p53 ekspresyonu varlığı bakımından anlamlı fark izlendi ($p=0,014$) (Tablo 14). Ancak, iyi prognozlu GTN grubunda ortalama p53 değeri $+1,1\pm 1,14$ iken, kötü prognozlu GTN grubunda değer $+1,8\pm 1,05$ olarak tespit edildi ve ortalama değer bakımından iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 13. Mol, GTN ve kontrol grupları arasında p53 ekspresyonu varlığının karşılaştırılması

	p53 ekspresyonu yok	p53 ekspresyonu var
Mol	% 43,3	% 56,7
GTN	% 17,9	% 82,1
Kontrol	% 95,2	% 4,8

Tablo 14. İyi ve kötü prognozlu GTN grupları arasında p53 ekspresyonu varlığının karşılaştırılması

	p53 ekspresyonu yok	p53 ekspresyonu var
İyi prognozlu GTN	% 35,7	% 65,3
Kötü prognozlu GTN	% 0	% 100

Vaka grubunda değerlendirilen ve küretaj materyali doku örneği bulunan; 23'ü spontan regrese olmuş mol hidatiform, 7'si spontan regrese olmuş parsiyel mol hidatiform, olmak üzere 30 mol olgusu, 14'ü iyi prognozlu GTN, 14'ü kötü prognozlu GTN olmak üzere 28 GTN olgusu ve kontrol grubunda değerlendirilen 21 olgu c-erbB-2 ekspresyonu varlığı bakımından karşılaştırıldı ve gruplar arasında c-erbB-2 ekspresyonu varlığı bakımından anlamlı fark gözlemlendi ($p=0,001$) (Tablo 15). İyi ve kötü prognozlu GTN grupları arasında da aynı değişken incelendiğinde ise, iki grup arasında c-erbB-2 ekspresyonu varlığı bakımından anlamlı fark gözlemlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 16). Ayrıca, iyi prognozlu GTN grubunda ortalama p53 değeri $+1,6\pm 1,28$ iken, kötü prognozlu GTN

grubunda değer $+1,1 \pm 1,29$ olarak tespit edildi ve ortalama değer bakımından da iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 15. Mol, GTN ve kontrol grupları arasında c-erbB-2 ekspresyonu varlığının karşılaştırılması

	c-erbB-2 ekspresyonu yok	c-erbB-2 ekspresyonu var
Mol	% 90,0	% 10,0
GTN	% 39,3	% 60,7
Kontrol	% 85,7	% 14,3

Tablo 16. İyi ve kötü prognozlu GTN grupları arasında c-erbB-2 ekspresyonu varlığının karşılaştırılması

	c-erbB-2 ekspresyonu yok	c-erbB-2 ekspresyonu var
İyi prognozlu GTN	% 28,6	% 71,4
Kötü prognozlu GTN	% 50,0	% 50,0

Vaka grubunda değerlendirilen ve küretaj materyali doku örneği bulunan; 23'ü spontan regrese olmuş mol hidatiform, 7'si spontan regrese olmuş parsiyel mol hidatiform, olmak üzere 30 mol olgusu, 14'ü iyi prognozlu GTN, 14'ü kötü prognozlu GTN olmak üzere 28 GTN olgusu ve kontrol grubunda değerlendirilen 21 olgu Ki-67 ekspresyonu varlığı bakımından karşılaştırıldı ve mol, GTN ve kontrol grupları arasında Ki-67 ekspresyonu bakımından anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 17). Ayrıca; iyi ve kötü prognozlu GTN grupları arasında da aynı değişken incelendiğinde, iyi prognozlu GTN grubunda ortalama değer $21,6 \pm 29,37$ iken kötü prognozlu GTN grubunda ortalama değer $31,9 \pm 25,97$ bulundu ve iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

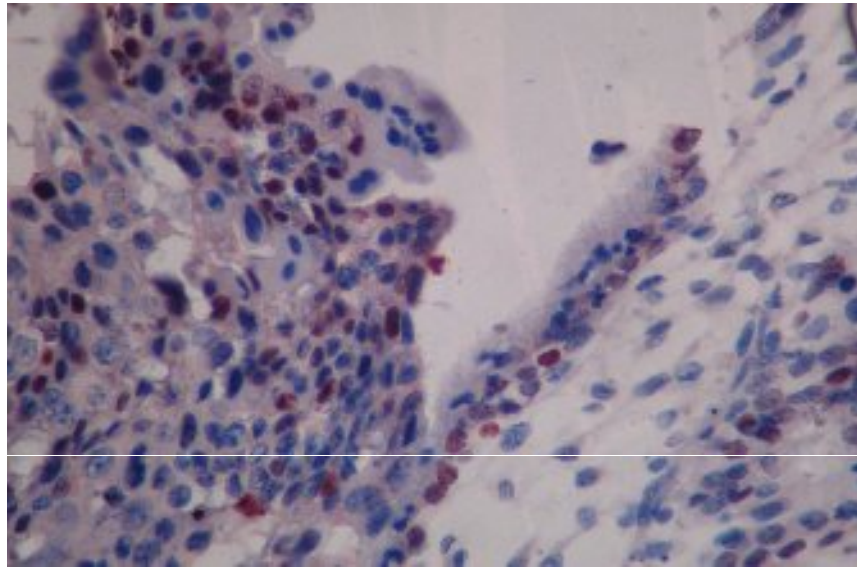
Tablo 17. Mol, GTN ve kontrol grupları arasında Ki-67 ekspresyonu bakımından sıralama ortalamasının karşılaştırılması

	Ki-67 ekspresyonu için sıralama ortalaması
Mol	42,18
GTN	41,61
Kontrol	34,74

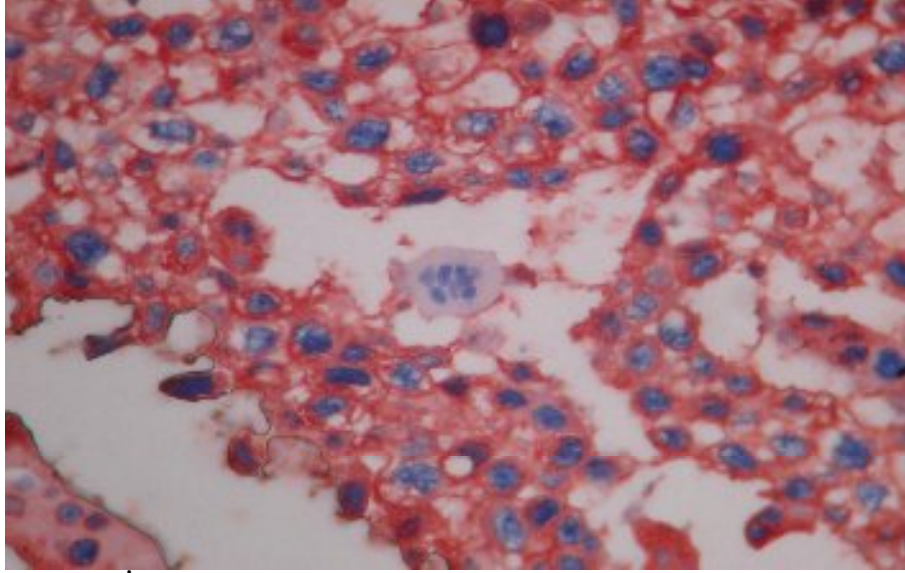
Vaka grubunda değerlendirilen ve tam kan örneği alınan; 21'i spontan regrese olmuş mol hidatiform, 5'i spontan regrese olmuş parsiyel mol hidatiform, 8'i iyi prognozlu GTN, 19'u kötü prognozlu GTN olmak üzere toplam 53 olgu ve kontrol grubunda değerlendirilen 18 olgu mdm2 gen ekspresyonu değişkeni bakımından karşılaştırıldı ve mol, GTN ve kontrol grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 18). Ancak; iyi ve kötü prognozlu GTN arasında aynı değişken incelendiğinde iyi prognozlu GTN için ortalama değer $6,71 \times 10^{-3} \pm 1,81 \times 10^{-2}$ iken kötü prognozlu GTN için ortalama değer $1,19 \times 10^{-3} \pm 2,75 \times 10^{-3}$ bulundu ve iki grup arasında anlamlı fark izlendi ($p=0,005$).

Tablo 18. Mol, GTN ve kontrol grupları arasında mdm2 gen ekspresyonu bakımından sıralama ortalamasının karşılaştırılması

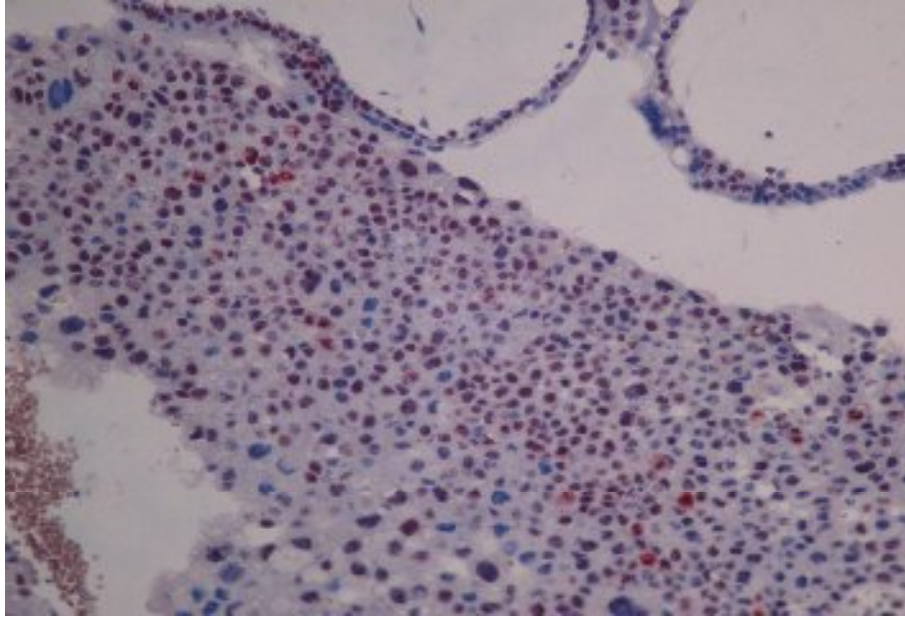
	mdm2 ekspresyonu için sıralama ortalaması
Mol	35,62
GTN	40,04
Kontrol	30,50



Şekil 1. Metastaz gelişen mol hidatiform olgusunda p53 antikoruna karşı sitotroblasik hücrelerde belirgin nükleer immünoreaktivite x 400.



Şekil 2. İnvazif mol olgusunda c-erbB-2 antikoruna karşı villöz trofoblastlarda belirgin membranöz immünoreaktivite x 400.



Şekil 3. Spontan regrese olan tam mol hidatiform olgusunda Ki-67 antikoruna karşı sitotrofoblastlarda belirgin nükleer immünoreaktivite x 200

5. TARTIŞMA

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar, spontan rezolüsyon ile sonuçlanan benign mol hidatiformdan, hayatı tehdit eden metastatik GTN'ye kadar değişkenlik gösteren bir spektruma sahip olan, trofoblastın anormal proliferasyonu ile karakterize bir hastalık grubudur.¹ Erken teşhis edilip ve hastalığın seyrinde uygun tedaviyi yeterince erken alan hastaların tamamında potansiyel olarak tam iyileşme mümkündür. Hastalığın oluşumu ve progresyonunda çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı varsayılmaktadır.

Bu çalışmada; vaka grubuna ait 29'u spontan regrese olmuş mol hidatiform, 10'u spontan regrese olmuş parsiyel mol hidatiform, 18'i iyi prognozlu GTN, 24'ü kötü prognozlu GTN olmak üzere toplam 81 olgu ve kontrol grubuna ait 23 olgu değerlendirildi. Hasta gruplarında ve kontrol grubunda mdm2 gen ekspresyonu, p53 ekspresyonu, c-erbB-2 ekspresyonu ve Ki67 ekspresyonu ile olguların bazı klinik değişkenlerine ait verileri karşılaştırıldı.

Mol hidatiformun oluşumunda, önceki gebelikte gestasyonel trofoblastik hastalık öyküsü, maternal yaş gibi kesin bilinen risk faktörlerinin yanısıra Uzakdoğu ırkı, nutrisyonel faktörlerden protein, hayvansal yağ veya A vitamininden eksik beslenmenin rol oynadığı düşünülmektedir. GTN prognozunda etkili olan faktörler; yaş, hastalığın gestasyonel trofoblastik hastalıktan ziyade term gebeliği takiben meydana gelmesi, önceki gebelik ile hastalık oluşumu arasındaki intervalin kısa olması, hCG seviyesi, en büyük tümörün çapı, metastaz yeri ve sayısı ve kemoterapi öyküsüdür.

Literatürde gestasyonel trofoblastik hastalıkla ilgili yapılan çalışmalarda, hastalığın planlanmış veya planlanmamış tüm gebeliklerde oluşabildiği ve reproduktif yaşamın en sık erken dönemlerinde görüldüğü bildirilmektedir.²³⁴⁻²³⁶ Hastalık, ileri yaşta gebe kalan hastalarda da daha az görülmesine rağmen 3. dekattan sonraki gebeliklerde postmolar gestasyonel trofoblastik neoplazi gelişiminin daha sık görüldüğü bildirilmektedir.²³⁷⁻²³⁸ Bunun yanısıra Uberti ve ark., hasta ve kontrol grupları arasında hastalık gelişimi açısından yaş değişkeni bakımından anlamlı fark olmadığını belirtmiştir.²³⁹ Ayrıca, metastatik GTN grubunda tüm hasta grubuna göre ortalama yaş biraz daha yüksek izlemekle beraber yaş ile hastalığın prognozu arasında da anlamlı fark olmadığını belirtmiştir.²³⁹

Çalışmamızda, vaka ve kontrol grupları arasında Uberti ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi literatürdeki çoğu çalışmadan farklı olarak yaş değişkeni bakımından

anlamlı fark görülmedi (Tablo 6). Ortalama yaş vaka grubunda 32,5 iken kontrol grubunda 31,0 bulundu. Aynı şekilde vaka grupları ayrı ayrı veya mol ve GTN olarak değerlendirildiğinde yaş değişkeni bakımından anlamlı fark izlenmedi. Ayrıca; GTN de iyi ve kötü prognozlu olarak gruplanarak karşılaştırıldığında Uberti ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi literatürdeki çoğu çalışmadan farklı olarak yaş değişkeni açısından anlamlı fark izlenmedi (Tablo 7, Tablo 9 ve Tablo 11).

Literatürde gestasyonel trofoblastik hastalık ile ilgili yapılan çalışmalarda gebelik öyküsü ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.²⁴⁰ Murphy R. ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ortalama parite sayısı 2,5 bulunmuş olup hasta ve kontrol grupları arasında parite değişkeni bakımından anlamlı sonuç elde edilmiştir.²⁴¹ Uberti ve ark.'nın çalışmasında, vaka ve kontrol grupları arasında parite değişkeni bakımından anlamlı fark bulunmamıştır.²³⁹ Baltazar ve ark. ile Vecchia ve ark.'nın çalışmalarında ise vaka ve kontrol grupları abortus değişkeni bakımından karşılaştırılmış istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir.²³⁹

Çalışmamızda, vaka ve kontrol grupları arasında gravida ve abortus değişkeni bakımından anlamlı fark izlenmedi ancak parite değişkeni vaka grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 6). Literatürdeki bazı çalışmalara benzer olarak vaka ve kontrol grupları arasında parite değişkeni bakımından anlamlı fark izlendi. Çalışmamızda ortalama parite sayısı vaka grubunda 2,7 iken kontrol grubunda 1,1 olarak tespit edildi. Ancak vaka grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde hiçbir değişken için anlamlı sonuç elde edilmedi. Oysa;olgular mol, GTN ve kontrol grubu olarak sınıflandırıldığında gravida ve parite değişkenlerinin en yüksek GTN grubunda, en düşük kontrol grubunda izlendiği tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 9). Ayrıca; GTN olguları iyi ve kötü prognoza göre de değerlendirildi ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 11).

Literatürde önceki gebelik ile gestasyonel trofoblastik hastalık gelişmesi arasındaki intervalin prognostik değeri olduğu bilinmektedir.¹⁵⁷ Horn LC ve ark.'nın çalışmasında da 2 yılın üzerinde interval için anlamlı sonuç elde edilmiştir.²⁴² Bizim çalışmamızda olgular vaka ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılarak incelendiğinde iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 6). Ancak;vaka grupları ve kontrol grubu değerlendirildiğinde vaka gruplarında, mol, GTN ve kontrol grubu değerlendirildiğinde GTN grubunda, GTN grubu ise iyi ve kötü prognoza göre değerlendirildiğinde kötü prognozlu GTN grubunda interval anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 7, Tablo 9, Tablo 11).

İnfertilite öyküsü ve tedavisi de gestasyonel trofoblastik hastalık gelişiminde sorgulanmış değişkenlerdendir. Olesnický ve ark. çalışmasında inseminasyon gebeliklerinde gestasyonel trofoblastik hastalık oluşması olasılığının daha yüksek olduğunu belirtmiştir.²⁴⁰ Oysa Bates ve ark.'nın çalışmasında infertilite tedvisi ile gestasyonel trofoblastik hastalık gelişimi bakımından anlamlı sonuç bulunmamıştır.⁴⁶ Huang ve ark.'nın çalışması da benzer sonuçlar ortaya koymuştur.⁴⁵

Çalışmamızda vaka ve kontrol grupları arasında Bates ve ark. ile Huang ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi infertilite öyküsü değişkeni bakımından anlamlı sonuç elde edilmedi (Tablo 6). Ayrıca; vaka grupları hem ayrı ayrı, hem de mol ve GTN olarak ayrılarak değerlendirildi ancak hiçbir grup arasında anlamlı sonuç elde edilmedi (Tablo 8, Tablo 10).

Literatürde tedavi öncesi serum hCG seviyesinin prognostik bir belirteç olduğu bilinmektedir.¹⁵⁷ Çalışmamızda, vaka grupları mol, GTN olarak sınıflanarak değerlendirildiğinde en yüksek beta-hCG değerlerinin anlamlı olarak GTN grubunda izlendiği tespit edildi (Tablo 9). Ancak; GTN, iyi ve kötü prognoza göre sınıflanarak değerlendirildiğinde iki grup arasında tanı anındaki beta-hCG değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 11).

p53 tümör supresör bir gen olup DNA hasarı veya başka bir hücresel fizyolojik stres oluştuğunda oluşan hasarın büyüklüğüne göre hücre siklusunu durdurur veya apoptozu başlatır. p53 mutasyonu çeşitli kanserlerde en sık görülen mutasyondur. Bu mutasyon, p53'ün sağlıklı hücre bölünmesini önleyici mekanizmasını bozar ve tümör baskılayıcı etki ortadan kalkar.²⁴³ Birçok literatür gestasyonel trofoblastik hastalık olgularında p53 gen ekspresyonunun arttığını rapor etmektedir.²⁴⁴⁻²⁴⁷ Kale ve ark.'nın çalışmasında da gestasyonel trofoblastik hastalık grubunda p53 ekspresyonu artışı kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur.²⁴⁸ Buna rağmen, literatürde birçok çalışma gestasyonel trofoblastik hastalık popülasyonunda gen mutasyonunun artmadığını rapor etmektedir.^{245,248,249} Bu durum, aşırı eksprese olan p53'ün “wild” tip olduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda da p53 ekspresyonu literatüre benzer olarak vaka grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo12). Çalışmamızda, p53 immünohistokimyasal boyanma paterni özellikle sitotrofoblastik hücrelerde pozitif idi ve bu hücrelerde de nükleer boyanma gözlemlendi. Yang ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi p53 boyanmanın seviyesinin belirlenebilmesi amacı ile, nükleer boyanmanın oranına göre 0'dan +4'e kadar gruplandırıldı.²²⁵ Gestasyonel trofoblastik hastalık

grubunda p53 boyanması ortalama +1,09 iken kontrol grubunda bu değer ortalama +0,05 olarak tespit edildi ve boyanma değeri kontrol grubundaki olgular arasında en yüksek +1 olarak değerlendirildi. p53 boyanmasının özellikle germinal tabakada izlenmesi, p53'n proliferatif aktivitenin bir göstergesi olabileceğini düşündürtmektedir. Cheung ve ark.'nın çalışmasında, benzer gebelik haftalarındaki normal plasentalar ve tam mol hidatiform dokusu p53 ribonükleik asit seviyesi bakımından karşılaştırılmış ve tam mol hidatiform olgularında anlamlı seviyede p53 ekspresyon artışı olduğu tespit edilmiştir.⁷ Bu durum da trofoblastik dokuda proliferasyonun arttığı fikrini desteklemektedir.

Birçok malignite gelişiminde p53'n etkisi bilinmektedir. Gestasyonel trofoblastik hastalık olgularında da p53'n prognostik değeri araştırılmıştır. Persistan gestasyonel trofoblastik hastalık riski altındaki hasta popülasyonunun belirlenmesi kritik bir öneme sahiptir, çünkü hastalardan risk altında olanlara ek tedavi uygulanması gerekmektedir. Yang ve ark.'nın çalışmasında gestasyonel trofoblastik hastalık tanısı almış hastalar küretaj sonrası spontan remisyon gösterenler ve GTN gelişenler olarak ikiye ayrılarak p53 ekspresyonu bakımından değerlendirilmiş ve GTN gelişen olgularda anlamlı derecede artmış p53 ekspresyonu izlenmiştir.¹²³ Daha sonra Yazaki-Sun S ve ark.'nın çalışmasında da benzer sonuçlara varılmıştır.²²⁵ Oysa Cheung ve ark.'nın çalışmasında, GTN gelişen vaka grubu spontan remisyon gösteren mol grubu ile karşılaştırılmış ve p53 bakımından anlamlı fark izlenmemiştir.²²⁴

Bizim alışmamızda gestasyonel trofoblastik hastalık grupları mol ve GTN olarak ayrılarak da incelendi ve p53 ekspresyonu varlığı bakımından gruplar arasında anlamlı fark gözlendi (Tablo 13). Ekspresyon varlığı en yüksek oranda GTN grubunda izlendi. Ayrıca; GTN grubu iyi ve kötü prognoza göre ikiye ayrılarak incelendiğinde, p53 ekspresyonunun kötü prognozlu GTN olgularında anlamlı derecede daha yüksek oranda mevcut olduğu izlendi ancak bu grup, ekspresyonun miktarı ile ilişkilendirilemedi (Tablo 14). Tüm bu bulgular p53 ekspresyonu varlığının hem tanısal hem de prognostik belirteç olarak kullanılabileceği görüşünü desteklemektedir.

Anormal proliferasyon malign karakterli hücrelerin karakteristik özelliği olduğundan, büyüme faktörleri ve büyüme faktörü reseptörleri de sıklıkla araştırılmaktadır.²⁵⁰ c-erbB-2 literatürde meme, kolon, mide ve mesane kanseri gibi çeşitli malignitelerin patogeneğinde ilişkisi tespit edilen bir onkogendir.^{9,251-254.} Gestasyonel trofoblastik hastalık olgularında da c-erbB-2 ilişkisi araştırılmıştır. Cameron ve ark. ile Fulop ve ark. hem hücrelerin membranında boyanma oranı, hem de

boyanma şiddeti bakımından dört kategori tariflemişlerdir.^{8,10} Hücre grupları boyanmanın oranına göre birkaç hücre için +1, hücrelerin yarısı için +2, hücrelerin tamamı için +3; boyanmanın şiddetine göre hafif boyanma +1, orta şiddette boyanma +2, yüksek şiddette boyanma +3 olarak tariflenmiştir. Daha sonra Yang ve ark. da c-erbB-2 değişkeni için benzer bir sınıflama sistemi kullanmıştır.¹²³ Biz de çalışmamızda sitotrofoblast ve sinsisyotrofoblast hücrelerinde bu sınıflama sistemini kullandık. c-erbB-2 neredeyse tüm olgularda trofoblastik hücreleri intrasellüler olarak boyadığından, intrasellüler boyanma anlamlı kabul edilmedi ve sadece membranöz boyanma değerlendirmeye alındı.

Cameron ve ark.'nın çalışmasında, ne vaka grubu ile kontrol grubu arasında, ne de vaka grubunun iyi ve kötü prognozlu grupları arasında c-erbB-2 bakımından anlamlı sonuç elde edilememiştir.⁸ Oysa, Fulop ve ark.'nın çalışmasında tam mol olguları parsiyel mol ve kontrol olguları ile karşılaştırıldığında tam mol olgularında anlamlı derecede yüksek c-erbB-2 ekspresyonu izlenmiştir.¹⁰ Bizim çalışmamızda Cameron ve ark.'nın çalışmasına benzer olarak vaka grubu ile kontrol grubu arasında c-erbB-2 ekspresyonu bakımından anlamlı fark izlenmedi (Tablo 12).

Gestasyonel trofoblastik hastalık olgularında c-erbB-2'nin prognostik ilişkisi de araştırılmıştır.^{10,123,225} Yang ve ark.'nın çalışmasında, spontan remisyona uğrayan olgularla karşılaştırıldığında gestasyonel trofoblastik tümör gelişen olgularda c-erbB-2 ekspresyonunun anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir.¹²³ Yazaki-Sun ve ark.'nın araştırmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir.²²⁵

Biz çalışmamızda önce vaka gruplarını ve kontrol grubunu c-erbB-2 varlığı bakımından ayrı ayrı değerlendirdik ve c-erbB-2 ekspresyonu varlığı bakımından gruplar arasındaki farkı anlamlı bulduk (Tablo 15). Buna göre, ekspresyonun en yüksek oranda mevcut olduğu olgu grubu GTN grubu idi. Çalışmamızda GTN grubunu iyi veya kötü prognozlular olarak ikiye ayırarak incelediğimizde ise; hem c-erbB-2 ekspresyonu varlığının, hem de ortalama değerinin iki grup arasında anlamlı fark yaratmadığını tespit ettik (Tablo 16). Tüm bu bulgular, c-erbB-2'nin tanısal değeri ile ilgili yeterince anlamlı bilgi vermese de, gestasyonel trofoblastik hastalık olgularında spontan regrese olan mol ile GTN tanısı ayırımında değeri olduğunu ve bu bağlamda hasta yönetimini değiştirme potansiyeli göz önüne alınarak prognostik belirteç olarak kullanılabileceği görüşünü desteklemektedir.

Anormal proliferasyon, malignite gelişiminde temel basamaklardan en önemlisidir. Bu nedenle çeşitli proliferasyon belirteçleri gestasyonel trofoblastik hastalık oluşumu ve

gestasyonel profoblastik tümör gelişimi bakımından araştırılmıştır.^{11,14,255,256} Ki-67 de bir proliferasyon belirteçidir. Xue ve ark.'nın çalışmasında gestasyonel trofoblastik hastalık grupları kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve vaka grubunda Ki-67 ekspresyonu anlamlı bulunmuştur.²⁵⁶ Kale ve ark.'nın çalışması da bu savı destekler niteliktedir. Bizim çalışmamızda ise vaka ve kontrol grupları arasında Ki-67 ekspresyonu bakımından anlamlı sonuç elde edilmedi (Tablo 12).

Ki-67'nin tanısal değeri kadar prognostik değeri de araştırılmıştır. Xue ve ark.'nın çalışmasında tam mol ve parsiyel mol olguları koryokarsinom olguları ile karşılaştırılmış ve Ki-67 ekspresyonu bakımından koryokarsinom lehine anlamlı fark tespit edilmiştir.²⁵⁶ Cheung ve ark.'nın çalışmasında ise spontan remisyona uğrayan mol grubu ile GTN gelişen vaka grubu karşılaştırılmış ve anlamlı sonuç elde edilmemiştir.²⁵⁷ Bizim çalışmamızda vaka grupları mol ve GTN olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında Ki-67 ekspresyonu seviyesi benzer bulundu (Tablo 17). Ayrıca GTN grubu, iyi ve kötü klinik prognozlular olarak ikiye ayrılarak değerlendirildiğinde de anlamlı sonuç elde edilmedi. Bizim sonuçlarımız Ki-67 ekspresyonunun gestasyonel trofoblastik hastalık tanısında ve prognozun belirlenmesinde kullanılmasını desteklememektedir.

mdm2, p53 etki mekanizmasını fizyolojik olarak kontrol eden bir genidir. mdm2 geninin bir ürünü olan mdm2 proteini p53 proteinine bağlanır ve p53 proteininin etkinliğini ortadan kaldırır.²¹⁵ mdm2 geninde meydana gelen bir mutasyon ile mdm2 protein ekspresyonu artarsa, p53 geni kontrolsüz olarak baskılanır ve hücre proliferasyonu artış gösterir.²¹⁹ Mutant mdm2 geni kanser gelişimi için etyolojik bir neden olabileceğinden yeni bir araştırma sahası yaratmaktadır. Bazı kanser türlerinin mdm2 ile ilişkisi araştırılmıştır.^{221,222,258} Gestasyonel trofoblastik hastalık ile mdm2 ilişkisini değerlendirmeye yönelik literatür yok denecek kadar azdır. Cheung ve ark.'nın çalışmasında immünohistokimyasal yöntemle değerlendirilen mdm2 ekspresyonu ile prognoz arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.²²⁴ Fulop ve ark.'nın çalışmasında da immünohistokimyasal yöntemle değerlendirilen mdm2 ekspresyonunun gestasyonel trofoblastik hastalık için hem tanısal hem prognostik değeri olduğu sonucuna varılmıştır. Feng ve ark.'nın çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir.²⁵⁹

Bizim çalışmamızda p53 yolağında yer alan mdm2 genindeki etkin sekans RealTime PCR yöntemi ile değerlendirildi. Vaka ve kontrol grupları arasında mdm2 ekspresyonu bakımından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 12). Vaka grupları mol ve GTN olarak ayrılarak değerlendirildiğinde de anlamlı fark elde edilmedi (Tablo 18). Oysa sadece GTN olguları iyi ve kötü prognozlular olmak üzere ikiye ayrılarak

değerlendirildiğinde mdm2 gen ekspresyonunun iyi prognozlu GTN grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi. Bu bulgular, gestasyonel trofoblastik hastalık olgularında mdm2 gen ekspresyonunun tanısai değerini ortaya koymamakla beraber, prognostik değeri olduğu görüşünü destekler niteliktedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Vaka/kontrol grubu ve mol/GTN/kontrol grupları arasında mdm2 gen ekspresyonu bakımından anlamlı bir fark bulunmadı ancak iyi ve kötü prognozlu GTN vaka grupları arasında yapılan değerlendirmede, iyi klinik prognozda mdm2 gen ekspresyon artışının anlamlı olduğunu destekleyen veriler elde edildi. Bu çalışma, mdm2'nin gestasyonel trofoblastik hastalık tanısında etkili bir belirteç olduğu sonucuna ulaşmazken, iyi ve kötü prognozlu GTN grupları için prognostik belirteç olabileceği görüşünü destekler niteliktedir ancak bu konuda daha geniş hasta serilerini elde edebilecek meta-analizlere ihtiyaç vardır.
2. Vaka/kontrol grubu arasında p53 ekspresyonu bakımından vaka grubu lehine anlamlı fark izlendi. Mol/GTN/kontrol grupları arasında yapılan değerlendirmede de GTN lehine anlamlı fark elde edildi. Ayrıca, iyi ve kötü klinik prognozlu GTN vaka grupları arasında yapılan değerlendirmede de kötü prognozlu grup lehine anlamlı sonuç tespit edildi. Bu çalışma, p53'ün gestasyonel trofoblastik hastalık için hem tanısal, hem prognostik belirteç olarak kullanılabileceği görüşünü desteklemektedir.
3. Vaka/kontrol grubu arasında c-erbB-2 ekspresyonu bakımından anlamlı bir fark gözlenmedi. Ancak, mol/GTN/kontrol grupları arasındaki değerlendirmede GTN lehine anlamlı sonuç elde edildi. Ayrıca, iyi ve kötü klinik prognozlu vaka grupları arasında yapılan değerlendirmede de iki grup arasında anlamlı bir fark elde edilmedi. Bu çalışma, c-erbB-2'nin gestasyonel trofoblastik hastalık tanısında etkili bir belirteç olduğu sonucuna ulaşmazken mol ve GTN gruplarının ayrımında, dolaylı olarak prognostik belirteç olarak kullanılabileceği görüşünü destekler niteliktedir.
4. Vaka/kontrol, mol/GTN/kontrol ve iyi ve kötü prognozlu GTN vaka grupları arasında Ki-67 ekspresyonu bakımından anlamlı bir fark gözlenmedi. Bu çalışma, Ki-67'nin gestasyonel trofoblastik hastalık olgularında tanısal veya prognostik değeri olduğu sonucuna ulaşmamıştır.

KAYNAKLAR

1. **Rustin GJS.** Trophoblastic diseases. In: Shaw RW, Soutter WP, Eds. *Gynaecology*. 2nd Ed., London: Churchill Livingstone; **1997**; 605-614.
2. **Mazur MT, Kurman RJ.** Gestational trophoblastic disease. In: Kurman RJ Eds. *Blaustein's Pathology of Female Genital Tract*. 4th Ed., New York: Springer-Verlag **1994**; 1049-1093.
3. **Elston CW.** Gestational trophoblastic disease. In Fox H Eds. *Obstetrical and Gynaecological Pathology*. 4th Ed., Edinburgh: Churchill Livingstone **1995**; 1597-1640.
4. **Berkowitz RS, Goldstein DP.** Chorionic tumors. *N Engl J Med* **1996**;335:1740-1748.
5. **Fisher RA, Newlands ES.** Gestational trophoblastic disease: molecular and genetic study. *J Reprod Med* **1998**;43:87-97.
6. **Cheung ANY, Srivastava G, Pittaluga S, Man TK, Ngan H, Collins RJ.** Expression of c-myc and c-fms oncogenes in trophoblastic cells in hydatidiform mole and normal human placenta. *J Clin Pathol* **1993**;46:204-207.
7. **Cheung ANY, Srivastava G, Chung LP, Ngan HY, Man TK, Liu YT, Chen WZ, Collins RJ, Wong LC, Ma HK.** Expression of the p53 gene in trophoblastic cells in hydatidiform mole and normal human placenta. *J Reported Med* **1994**;39:223-227.
8. **Cameron B, Gown AM, Tamimi HK.** Expression of c-erbB2 oncogene product in persistent gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* **1994**;170:1616-1621.
9. **Maurer CA, Friess H, Kretschmann B, Zimmermann A, Stauffer A, Bear HU, Korc M, Büchler MW.** Increased expression of erbB3 in colorectal cancer is associated with concomitant increase in the level of erbB2. *Hum Pathol* **1998**;29:771-777.
10. **Fulop V, Mok Sc, Genest DR, Szigetvari I, Berkowitz RS.** C-myc, c-erbB2, C-fms and bcl-2 oncoproteins: expression in normal placenta, partial and complete mole, and choriocarcinoma. *J Reprod Med* **1998**;43:101-110.
11. **Kale A, Söylemez F, Ensari A.** Expressions of proliferation markers (Ki-67, proliferating cell nuclear antigen, and silver-staining nucleolar organizer regions) and of p53 tumor protein in gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* **2001**; 184: 567-574.
12. **Schammel DP, Bocklage T.** p53 PCNA, and Ki-67 in hydropic molar and nonmolar placentas: an immunohistochemical study. *Int J Gynecol Pathol* **1996**; 15: 158-166
13. **Lee YS.** p53 expression in persistent gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Pathol* **1995**;14:119-124.
14. **Molykutty J, Rajalekshmy TN, Balaraman NM, Swapna E, Krishnan NM, Balaram P.** Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression in gestational trophoblastic diseases (GTD). *Neoplasma* **1998**;45:301-304.
15. **Harris, S. L., and Levine, A.J.** *Oncogene*, **2000**;24: 2899-2908.
16. **Vogelstein, B., and Kinzler, K. W.** *Nat. Med.* **2004**;10:789-799.
17. **Chumakov PM.** *Biochemistry (Moscow)* **2000**;65: 28-40.
18. **Kopnin BP.** *Biochemistry (Moscow)* **2000**;65: 2-27.

19. **Downward J, Yarden Y, Mayes E, Scrace G, Totty N, Stockwell P, Waterfield MD.** Close similarity of epidermal growth factor receptor and v-erbB oncogene protein sequences. *Nature* **1994**;307: 521-527.
20. **Haugen DR, Akslen LA, Varhaug JE, Lillehaug JR.** Expression of c-erbB3 and c-erbB4 proteins in papillary thyroid carcinomas. *Cancer Res* **1996**;56:1184-1188.
21. **Brown DC, Gatter KC.** Monoclonal antibody Ki-67: its use in histopathology. *Histopathology* **1990**;17: 489-503.
22. **Momand J, Zambetti GP, Olson DC, George D, Levine AJ.** The mdm2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53 mediated transactivation. *Cell* **1992**;69: 1237-1245.
23. **Galan HL, Hobbins JC.** Intrauterine growth restriction. In: Scott JR, Ed. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 9th Ed., Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, **2003**: 203-204.
24. **Elvin JA, Crum CP, Genest DR.** Complications of early pregnancy, including trophoblastic neoplasia. In: Crum CP, Lee KR, Eds. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, **2006**: 1015-1039.
25. **Yang A, Schweitzer R, Sun D, et al.** p63 is essential for regenerative proliferation in limb, craniofacial and epithelial development. *Nature* **1999**;398: 714-718.
26. **Shih I-M, Kurman RJ.** p63 is useful in the distinction of epithelioid trophoblastic and placental site trophoblastic tumors by profiling trophoblastic subpopulations. *Am J Surg Pathol* **2004**;28: 1177-1183.
27. **Hammond CB, Lewis JL Jr, Mutch DG.** Gestational trophoblastic neoplasms. In: Sciarra SC, Ed. *Gynecology and Obstetrics*, revised Ed., Philadelphia: Lippincott; **1992** Vol 4;48: 1-29.
28. **Paradinas FJ, Elston CW.** Gestational trophoblastic diseases. In: Haines M, Taylor CW, Fox H, Wells M, Eds. *Haines & Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology*. Edinburgh, New York: Churchill Livingstone; **2003**: 1359-1430.
29. **Berkowitz RS, Goldstein DP.** The management of molar pregnancy and gestational trophoblastic tumors. In: Knapp RC, Berkowitz RS, Eds. *Gynecologic Oncology*, 2nd Ed., New York: McGraw-Hill; **1993**: 328-338.
30. **Bagshawe KD.** Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer* **1976**;38: 1373-1385.
31. **Hammond CB, Borchert I, Tyrey I, Creasman WT, Parker RT.** Treatment of metastatic trophoblastic disease: Good and poor prognosis. *Am J Obstet Gynecol* **1973**; 115:451-457.
32. **Hammond CB, Parker RT.** Diagnosis and treatment of trophoblastic disease. A report from the Southeastern Regional Center. *Obstet Gynecol* **1970**;35:132-143.
33. **Lage JM, Minamiguchi S, Richardson MS.** Gestational trophoblastic diseases: update on new immunohistochemical findings. *Current Diagnostic Pathology* **2003**;9: 1-10.
34. **Shih IM, Kurman RJ.** Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor stimulating carcinoma. *Am J Surg Pathol* **1998**;22:1393-1403.
35. **Hamazaki S, Nakamoto S, Okino T, Tsukayama C, Mori M, Taguchi K, Okada S.** Epithelioid trophoblastic tumor: morphological and immunohistochemical study of three lung cases. *Hum Pathol* **1999**;30: 1321-1327.

36. **Shih IM, Kurman RJ.** Immunohistochemical localization of inhibin-alpha in the placenta and gestational trophoblastic lesions. *Int J Gynecol Pathol* **1999**;18: 144-150.
37. **Jeffers MD, O'Dwyer P, Curran B, Leader M, Gillan JE.** Partial hydatiform mole: a common but underdiagnosed condition. *Int J Gynecol Pathol* **1993**;12:315-323.
38. **Palmer JR.** Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* **1994**;39:155-162.
39. **Buckley JD.** The epidemiology of molar pregnancy and choriocarcinoma. *Clin Obstet Gynecol* **1984**;27:153-159.
40. **Tham BW, Everard JE, Tidy JA, Drew D, Hancock BW.** Gestational trophoblastic disease in the Asian population of Northern England and North Wales. *BJOG* **2003**;110:555-559.
41. **Parazzini F, LaVecchia C, Pampallona S.** Parental age and risk of complete and partial hydatiform mole. *Br J Obstet Gynaecol* **1986**;93:582-585.
42. **Parazzini F, La Vecchia C, Mangili G, Caminiti C, Negri E, Cecchetti G, Fasoli M.** Dietary factors and risk of trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* **1988**;158:93-99.
43. **Berkowitz RS, Cramer DW, Bernstein MR, Cassells S, Driscoll SG, Goldstein DP.** Risk factors for complete molar pregnancy from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* **1985**;52:1016-1020.
44. **Di Cintio E, Parazzini F, Rosa C, Chatenoud L, Benzi G.** The epidemiology of gestational trophoblastic disease. *Gen Diagn Pathol* **1997**;143:103-108.
45. **Huang X, Wang H, Zhao X, Xu X, Chen Q.** Gestational trophoblastic disease following in vitro fertilization. *Arch Gynecol Obstet* **2007**;275:291-293.
46. **Bates M, Everard J, Wall L, Horsman JM, Hancock BW.** Is there a relationship between treatment for infertility and gestational trophoblastic disease? *Hum Reprod* **2004**;19:365-367.
47. **Berkowitz RS, Bernstein MR, Harlow BL, Rice LW, Lage JM, Goldstein DP, Cramer DW.** Case-control study of risk factors for partial molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **1995**;173:788-794.
48. **O'Quinn AG, Barnard DE.** Gestational trophoblastic diseases. In: Pernoll ML, Ed. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*, 7th Middle East Ed.. Lebanon: Appleton & Lange, **1991**: 995-1005.
49. **Paradinas FJ, Browne P, Fisher RA, Foskett M, Badshawe KD, Newlands E.** A clinical, histopathological and flow cytometric study of 149 complete moles, 146 partial moles and 107 non-molar hydropic abortions. *Histopathology* **1996**;28: 101-109.
50. **Coukos G, Magrigiannakis A, Chung J Randall TC, Rubin SC, Benjamin I.** Complete hydatiform mole. A disease with a changing profile. *J Reprod Med* **1999**;44: 698-704.
51. **Elston CW.** A histopathological study of trophoblastic tumours: with special reference to the cellular reaction to choriocarcinoma. MD Thesis, University of London, **1970**.
52. **Vassilakos P, Riotton G, Kajii T.** Hydatiform mole: two entities: a morphologic and cytogenetic study with some clinical considerations. *Am J Obstet Gynecol* **1977**;127: 167-170.
53. **Jacobs PA, Wilson CM, Sprenkle JA, Rosenshein NB, Migeon BR.** Mechanism of origin of complete hydatiform moles. *Nature* **1980**;286: 714-716.
54. **Szulman AE, Surti U.** The syndromes of hydatiform mole. I- Cytogenetic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol* **1978**;131: 665-671.

55. **Szulman AE, Surti U.** The syndromes of hydatiform mole. II- Morphologic evolution of the complete and partial mole. *Am J Obstet Gynecol* **1978**;132: 20-27.
56. **Caspersson T, Lomakka G, Lech L.** The 24 fluorescence patterns of human metaphase chromosomes distinguishing characters and variability. *Hereditas* **1971**;67: 89-102.
57. **Koyama S, Tomimatsu T, Sawada K, Kanagawa T, Isobe A, Kinugasa Y, Tsutsui T, Kimura T.** A Case of Complete Hydatidiform Mole with Coexistent Fetus: Conclusive Diagnosis of Androgenesis of the Molar Placenta by Variation of Paternal Acrocentric Short Arms. *Am J Perinatol* 2009 Jun 19. [baskida] 04.12.2009
58. **Zhao J, Xiang Y, Huang SZ, Wan XR, Dong M, Hu SY, He LZ, Yang XY.** Clinical characteristics and genetic analyses of familial recurrent moles. *Zhonghua Fu, CHAN Ke, Za Zhi* **2006** ;41: 177-181.
59. **Lawler SD, Fisher RA.** Genetic studies in hydatiform mole with clinical correlations. *Placenta* **1987**;8: 77-88.
60. **Bateman AC, Hemmatpour SK, Theaker JM, Howell WM.** Genetic analysis of hydatiform moles in paraffin-embedded tissue using rapid, polymerase chain reaction-based HLA class II typing. *Journal of Clinical Pathology* **1997**;50: 288-293.
61. **Fisher RA, Povey S, Jeffreys AJ , Martin CA, Patel I, Lawler SD.** Frequency of heterozygous complete hydatiform moles, estimated by locus-specific minisatellite and Y chromosome-specific probes. *Human Genetics* **1989**;82: 259-263.
62. **Fan JB, Surti U, Taillon-Miller P, Hsie L, Kennedy GC, Hoffner L, Ryder T, Mutch DG, Kwok PY.** Paternal origins of complete hydatiform moles proven by whole genome single-nucleotide polymorphism haplotyping. *Genomics* **2002**;79: 58-62.
63. **Repiska V, Vojtassak J, Bohmer D, Durikova M.** DNA analysis of complete and partial hydatid mole. *Bratisl Lek Listy* **2000**;101: 313-314.
64. **Ariel I, Lustig O, Oyer CE, Gonik B, Rachmilewitz J, Biran H, Goshen R, de Groot N, Hochberg A.** Relaxation of imprinting in trophoblastic disease. *Gynecologic Oncology* **1994**;53: 212-219.
65. **Walsh C, Miller SJ, Flam F, Fisher RA, Ohlsson R.** Paternally derived H19 is differentially expressed in malignant and nonmalignant trophoblast. *Cancer Research* **1995**;55: 1111-1116.
66. **Matsuda T, Sasaki M, Kato H, Yamada H, Cohen M, Barrett JC, Oshimura M, Wake N.** Human chromosome 7 carries a putative tumor suppressor gene(s) involved in choriocarcinoma. *Oncogene* **1997**;15: 2773-2781.
67. **Wake N, Arima T, Matsuda T.** Involvement of IGF2 and H19 imprinting in choriocarcinoma development. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* **1998**;60(suppl 1):1-8.
68. **Matsuda T, Wake N.** Genetics and molecular markers in gestational trophoblastic disease with special reference to their clinical application. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **2003**; 17: 827-36.
69. **Fisher RA, Hodges MD, Newlands ES.** Familial recurrent hydatiform mole:a review. *J Reprod Med* **2004**;49: 595-601.
70. **Panichkul PC, Al-Hussaini TK, Sierra R, Kashork CD, Popek EJ, Stockton DW, Van den Veyver IB.** Recurrent biparental hydatiform mole: additional evidence for a 1.1-Mb locus in 19q13.4 and candidate gene analysis. *J Soc Gynecol Investig* **2005**;12: 376-383.

71. **Slim R, Mehio A.** The genetics of hydatiform moles: new lights on an ancient disease. *Clin Genet* **2007**;71: 25-34.
72. **Fisher RA, Nucci MR, Thaker HM, Weremowicz S, Genest DR, Castrillon DH.** Complete hydatiform mole retaining a chromosome 11 of maternal origin: molecular genetic analysis of a case. *Mod Pathol* **2004**;17: 1155-1160.
73. **Sunde L, Vejerslev LO, Jensen MP, Pedersen S, Hertz JM, Bolund L.** Genetic analysis of repeated, biparental, diploid, hydatiform moles. *Cancer Genetics and Cytogenetics* **1993**;66: 16-22.
74. **Fisher RA, Paradinas FJ, Soteriou BA, Foscett M, Newlands ES.** Diploid hydatiform moles with fetal red cells in molar villi. 2-Genetics. *Journal of Pathology* **1997**;181: 189-195.
75. **Helwani MN, Seoud M, Zahed L, Zaatari G, Khalil A, Slim R.** A familial case of recurrent hydatiform molar pregnancies with biparental genomic contribution. *Human Genetics* **1999**;105: 112-115.
76. **Ohlsson R, Flam F, Fisher R.** Random monoallelic expression of the imprinted IGF2 and H19 genes in the absence of discriminative parental marks. *Development, Genes and Evolution* **1999**;209: 113-119.
77. **Hemming JD, Quirke P, Womack C.** Flow cytometry in persistent trophoblastic disease. *Placenta* **1988**;9: 615-621.
78. **Lawler SD, Fisher RA.** Aprospective genetic study of complete and partial hydatiform moles. *Am J Obstet Gynecol* **1991**;164: 1270-1277.
79. **Bewtra C, Frankforter S, Marcus JN.** Clinicopathologic differences between diploid and tetraploid complete hydatiform moles. *Int J Gynecol Pathol* **1997**;16: 239-44.
80. **Devriendt K.** Hydatiform mole and triploidy: the role of genomic imprinting in placental development. *Hum Reprod Update* **2005**;11: 137-42.
81. **Koennig C, Demopoulos RI, Vamvakos EC.** Flow cytometric DNA ploidy and quantitative histopathology in partial moles. *International Journal of Gynecological Pathology* **1993**;12: 235-240.
82. **Van de Kaa CA, Hanselaar AGJ, Hopman AHN.** DNA cytometric and interphase cytogenetic analyses of paraffin-embedded hydatiform moles and hydropic abortions. *Journal of Pathology* **1993**;170: 229-238.
83. **Schlegel RJ, Nen R, Leao JC.** Aborising amniotic polyps in triploid conceptuses: a diagnostic anatomic lesion? *Am J Obstet Gynecol* **1966**;96: 357-361.
84. **Carr DH.** Cytogenetics and the pathology of hydatiform degeneration. *Obstetrics and Gynecology* **1969**;33: 333-342.
85. **Neudeck H, Unger M, Hufnagl P.** Villous cytotrophoblast proliferating potential in complete and partial hydatiform mole: diagnostic value of silver-stained nucleolar organizer region (AgNOR)-associated proteins. *General Diagnostic Pathology* **1997**;143: 179-184.
86. **Watanabe M, Ghazizadeh M, Konishi H, Araki T.** Interphase cytogenetic and AgNOR analyses of hydatiform moles. *Journal of Clinical Pathology* **1998**;51: 438-443.
87. **Chew SH, Perlman EJ, Williams R, Kurman RJ, Ronnett BM.** Morphology and DNA content analysis in the evaluation of first trimester placentas for partial hydatidiform mole (PHM). *Hum Pathol* **2000**;31:914-24.

88. **Redline RW, Hassold T, Zaragoza MW.** Prevalence of the partial molar phenotype in triploidy of maternal and paternal origin. *Human Pathology* **1998**;29: 505-511.
89. **Fadden DE, Langlois S.** Parental and meiotic origin of triploidy in the embryonic and fetal periods. *Clin Genet* **2000**;58: 192-200.
90. **Baumer A, Balmer D, Binkert F, Schinzel A.** Parental origin and mechanisms of formation of triploidy: a study of 25 cases. *Eur J Hum Genet* **2000**;8: 911-7.
91. **Benn PA, Gainey A, Ingardia CJ, Rodis JF, Egan JF.** Second trimester maternal serum analyses in triploid pregnancies: correlation with phenotype and sex chromosome complement. *Prenat Diagn* **2001**;21: 680-6.
92. **Mc Fadden DE, Jiang R, Langlois S, Robinson WP.** Dispermy –origin of diandric triploidy: brief communication. *Hum Reprod* **2002**;17: 3037-8.
93. **Repiska V, Vojtassak J, Korbek M.** Molekularno geneticka diagnostika parcialnej moly hydatidozy. *Ceska Gynekologie* **1998**;63: 189-192.
94. **Tóth A, Arató G, Szepesi J, Hajdu K, Szigetvári I, László J.** Tetraploidy in human placenta. A dilemma in molar and non-molar pregnancies. *Gynecol Obstet Invest* **1992**;33: 153-6.
95. **Pradhan M, Abeler VM, Danielsen HE, Risberg B.** A distinct pattern in the DNA ploidy histograms of hydatiform moles and nonmolar abortuses is caused by accumulation of trophoblasts in the late s-phase. *Int J Gynecol Pathol* **2007**;26: 432-6.
96. **Van Oven MW, Schoots CJF, Oosterhuis JW, Keij JF, Dam-Meiring A, Huisjes HJ.** The use of DNA flow cytometry in the diagnosis of triploidy in human abortions. *Human Pathology* **1989**;20: 238-242.
97. **Jauniaux E, Hadler A, Partington C.** A case of partial mole associated with trisomy 13. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* **1998**;11: 62-64.
98. **Benirschke K, Spinosa JC, McGinniss MJ, Marchevsky A, Sanchez J.** Partial molar transformation of the placenta of presumably monozygotic twins. *Pediatric and Developmental Pathology* **2000**;3: 95-100.
99. **Mosher R, Goldstein DP, Berkowitz R, Bernstein M, Genest DR.** Complete hydatiform mole. Comparison of clinicopathologic features, current and past. *Journal of Reproductive Medicine* **1998**;43: 21-27.
100. **Fernandez PL, Merino MJ, Nogales FF.** Immunohistochemical profile of basement membrane proteins and 72 kilodalton type IV collagenase in the implantation placental site. An integrated view. *Laboratory Investigation* **1992**;66: 572-579.
101. **Goshen R, Ariel I, Shuster S.** Hyaluronan, CD44 and its variant exons in human trophoblast invasion and placental angiogenesis. *Molecular Human Reproduction* **1996**;2: 685-691.
102. **Crescimanno C, Marziani D, Paradinas FJ.** Expression pattern alteration of syndecans and glypican-1 in normal and pathological trophoblast. *Journal of Pathology* **1999**;189: 600-608.
103. **Floridon C, Nielsen O, Holund B.** Localization and significance of urokinase plasminogen activator and its receptor in placental tissue from intrauterine, ectopic and molar pregnancies. *Placenta* **1999**;20: 711-721.
104. **Fu JJ, Lin P, Lv XY, Yan XJ, Wang HX, Zhu C, Tsang BK, Yu XG, Wang H.** Low molecular mass polypeptide-2 in human trophoblast: over-expression in hydatiform moles and possible role in trophoblast cell invasion. *Placenta* **2009**;30: 305-12.

105. **Kurdoglu M, Bayram I, Kolusari A, Erten R, Adali E, Bulut G, Yildizhan R, Kurdoglu Z, Kucukaydin Z, Sahin HG.** Expression of laminin receptor 1 in gestational trophoblastic diseases and normal placenta and its relationship with the development of postmolar tumors. *Gynecol Oncol* **2009**;114: 306-6.
106. **Guilbert L, Robertson SA, Wegmann TG.** The trophoblast as an integral component of a macrophage-cytokine network. *Immunology and Cell Biology* **1993**;71: 49-57.
107. **Shaarawy M, Darwish NA, Abdel-Aziz O.** Serum interleukin-2 and soluble interleukin-2 receptor in gestational trophoblastic diseases. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* **1996**;3: 39-46.
108. **Mor G, Gutierrez LS, Eliza M, Kahyaoglu F, Arici A.** Fas-fas ligand system-induced apoptosis in human placenta and gestational trophoblastic disease. *American Journal of Reproductive Immunology* **1998**;40:89-94.
109. **Apps R, Murphy SP, Fernando R, Gardner L, Ahad T, Moffett A.** Human Leucocyte antigen (HLA) expression of primary trophoblast cells and placental cell lines, determined using single antigen beads to characterize allotype specificities of anti-HLA antibodies. *Immunology* **2009**;127: 26-39.
110. **Sheppard DM, Fisher RA, Lawler SD.** Karyotypic analysis and chromosomal polymorphisms in four choriocarcinoma cell lines. *Cancer Genetics and Cytogenetics* **1985**;16: 251-258.
111. **Rodriguez E, Melamed J, Reuter V, Chaganti RS.** Chromosomal abnormalities in choriocarcinomas of the female. *Cancer Genetics and Cytogenetics* **1995**;80: 9-12.
112. **Muller R, Tremblay JM, Adamson ED, Verman IM.** Tissue and cell type-specific expression of two human c-onc genes. *Nature* **1983**;304: 454-456.
113. **Rettenmier GW, Sacca R, Furman WL.** Expression of the human c-fms proto-oncogene product (colony-stimulating factor-1 receptor) on peripheral blood mononuclear cells and choriocarcinoma cell lines. *Journal of Clinical Investigation* **1986**;77: 1740-1743.
114. **Sarkar S, Kacinski BM, Kohorn EI et al.** Demonstration of myc and ras oncogene expression by hybridization in situ in hydatiform mole and in the Be Wo choriocarcinoma cell line. *Am J Obstet Gynecol* **1986**;154: 390-393.
115. **Pollard JW, Bartocci A, Arcesi R, Orlofsky A, Ladner MB, Stanley ER.** Apparent role of the macrophage growth factor CSF-1, in placental development. *Nature* **1987**;330: 484-486.
116. **Yokoyama S, Niimi S, Tsuroaka M.** The expression of c-myc, c-fms, c-sis oncogenes in the trophoblast of normal pregnancy and trophoblastic disease. *Acta Obstetrica et Gynaecologica Japonica* **1988**;40: 1867-1874.
117. **Cheung ANY, Srivastata G, Pittaluga S, Mam TK, Collins RJ.** Expression of c-myc and c-fms oncogenes in trophoblastic cells in hydatiform mole and normal human placenta. *Journal of Clinical Pathology* **1993**;46: 204-207.
118. **Huch G, Hohn HP, Denker HW.** Identification of differentially expressed genes in human trophoblast cells by differential-display RT-PCR. *Placenta* **1998**;19: 557-567.
119. **Vegh GL, Fulop V, Liu Y et al.** Differential gene expression pattern between normal human trophoblast and choriocarcinoma cell lines: downregulation of heat shock protein-27 in choriocarcinoma in vitro and in vivo. *Gynecological Oncology* **1999**;75: 391-396.
120. **Xu B, Lin L, Rote NS.** Identification of a stres-induced protein during human trophoblast differentiation by differential display analysis. *Biology of Reproduction* **1999**;61: 681-686.

121. **Haidacher S, Blaschitz A, Desoye G, Dohr G.** Immunohistochemical evidence of p53 protein in human placenta and choriocarcinoma cell lines. *Hum Reprod* **1995**;10: 983-8.
122. **Ozbilim G, Karaburun SP, Zorlu G, Kaya R, Erdoğan G, Karaveli S.** Immunohistochemical staining properties of PCNA, Ki-67, p53, beta-hCG, and HPL in trophoblastic disease. *Eur J Gynaecol Oncol* **2000**;21: 200-4.
123. **Yang X, Zhang Z, Jia C, Li J, Yin L, Jiang S.** The relationship between expressions of c-ras, c-erbB-2, nm23, and p53 gene products and development of trophoblastic tumor and their predictive significance for the malignant transformation of complete hydatiform mole. *Gynecol Oncol* **2002**;85: 438-44.
124. **Li HW, Leung SW, Cheung AN, Yu MM, Chan LK, Wong YF.** Expression of maspin in gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* **2006**;101: 76-81.
125. **Tate G, Suzuki T, Nemoto H, Kishimoto K, Hibi K, Mitsuya T.** Allelic loss of the PTEN gene and mutation of the TP53 gene in choriocarcinoma arising from gastric adenocarcinoma: analysis of loss of heterozygosity in two male patients with extragonadal choriocarcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* **2009**;193: 104-8.
126. **Fox H.** Differential diagnosis of hydatiform moles. *General and Diagnostic Pathology* **1997**;143: 117-125.
127. **Montes M, Roberts D, Berkowitz RS, Genest DR.** Prevalence and significance of implantation site trophoblastic atypia in hydatiform moles and spontaneous abortions. *American Journal of Clinical Pathology* **1996**;105: 411-415.
128. **Keep D, Zaragoza MV, Hassold T, Redline RW.** Very early complete hydatiform mole. *Human Pathology* **1996**;27: 708-713.
129. **Qiao S, Nagasaka T, Nakashima N.** Numerous vessels detected by CD34 in the villous stroma of complete hydatiform moles. *International Journal of Gynecological Pathology* **1997**;16: 233-238.
130. **Paradinas FJ, Fisher RA, Browne P, Newlands ES.** Diploid hydatiform moles with fetal red blood cells in molar villi. Pathology, incidence and prognosis. *Journal of Pathology* **1997**;181: 183-188.
131. **Zaragoza MV, Keep D, Genest DR, Hassold T, Redline RW.** Early complete hydatiform moles contain inner cell mass derivatives. *American Journal of Medical Genetics* **1997**;70: 273-277.
132. **Sheikh SS, Lage JM.** Diagnosis of early complete hydatiform mole (ECM): a study of 35 cases. *Modern Pathology* **1998**;11: 114A.
133. **Thaker HM, Berlin A, Tycko.** Immunohistochemistry for the imprinted gene product IPL/PHLDA2 for facilitating the differential diagnosis of complete hydatiform mole. *J Reprod Med* **2004**;49: 630-636.
134. **Klausen S, Larsen LG.** Partial moles with maze-like vascular anomaly. *APMIS* **1994**;102: 638-640.
135. **Fukunaga M.** Early partial hydatiform mole prevalence, histopathology, DNA ploidy, and persistence rate. *Virchows Archiv* **2000**;437: 180-184.
136. **Womack C, Elston CW.** Hydatiform mole in Nottingham: a 12-year retrospective epidemiological and morphological study. *Placenta* **1985**;6: 95-105.
137. **Halam LA, MacLaren KM, El-Jabbour JN, Helm CW, Smart GE.** Intraplacental choriocarcinoma: a case report. *Placenta* **1990**;11: 247-251.

138. **Christopherson WA, Kanbour A, Szulman AE.** Choriocarcinoma in a term placenta with maternal metastases. *Gynecologic Oncology* **1992**;46: 239-245.
139. **Lage JM, Roberts DJ.** Choriocarcinoma in a term placenta: pathologic diagnosis of tumor in an asymptomatic patient with metastatic disease. *International Journal of Gynecological Pathology* **1993**;12: 80-85.
140. **Paradinas FJ.** The differential diagnosis of choriocarcinoma and placental site tumour. *Current Diagnostic Pathology* **1998**;5: 93-101.
141. **Shih IM, Kurman RJ.** Ki-67 labeling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma: a double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and Mel-CAM antibodies. *Human Pathology* **1998**;29: 27-33.
142. **Wong SC, Chan AT, Chan JK, Lo YM.** Nuclear beta-catenin and Ki-67 expression in choriocarcinoma and its pre-malignant form. *J Clin Pathol*. **2006**;59: 387-92.
143. **Singer G, Kurman RJ, McMaster MT, Shih IM.** HLA-G immunoreactivity is specific for intermediate trophoblast in gestational trophoblastic disease and can serve as a useful marker in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* **2002**;26: 914-920.
144. **Visca E, Vökt CA, Trecanli S.** Sonographic diagnosis of gestational trophoblastic disease in early pregnancy. *Ther Umsch* **2008**;65: 657-61.
145. **Fine C, Bundy AL, Berkowitz RS, et al.** Sonographic diagnosis of partial hydatiform mole. *Obstet Gynecol* **1989**;73: 414-415.
146. **Indraccolo U, Giannone L, Canonico S, Giannone E.** Sensitivity, specificity, predictive positive and negative value of the main clinical signs and symptoms of hydatiform mole. *Minerva Ginecol* **2006**;58: 249-54.
147. **Soper JT, Mutch DG, Schink JC.** American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: ACOG Practice Bulletin No. 53. *Gynecol Oncol* **2004**;93: 575-85.
148. **Genest DR, LaBorde O, Berkowitz RS.** A clinicopathologic study of 153 cases of complete hydatiform mole (1980-1990): histologic grade lacks prognostic significance. *Obstet Gynecol* **1991**;78: 402-409.
149. **Hou JL, Wan XR, Xiang Y, Qi QW, Yang XY.** Changes of clinical features in hydatiform mole: analysis of 113 cases. *J Reprod Med* **2008**;53: 629-33.
150. **Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM.** Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. *Thyroid* **2009**;19: 863-8.
151. **Connery LE, Cousin DB.** Assessment and therapy of selected endocrine disorders. *Anesthesiol Clin North America* **2004**;22: 93-123.
152. **Erturk E, Bostan H, Geze S, Saracoglu S, Erciyes N, Eroglu A.** Total intravenous anesthesia for evacuation of a hydatiform mole and termination of pregnancy in a patient with thyrotoxicosis. *Int J Obstet Anesth* **2007**;16: 363-6.
153. **Fujita Y, Shimizu T, Matsumoto A, Aoki M.** Perioperative and postoperative management of two patients with uncontrolled hyperthyroidism using short acting beta blocker, landiolol. *Masui* **2008**;57: 1143-6.
154. **Clayton LA, Tyrey L, Weed JC Jr, Hammond CB.** Endocrine aspects of trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* **1981**;26: 192-9.

155. **Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR.** Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol* **1985**;66: 677-681.
156. **Tsukamoto N, Iwasaka T, Kashimura Y.** Gestational trophoblastic disease in women aged 50 or more. *Gynecol Oncol* **1985**;20: 53-61.
157. **Kohorn EI.** The FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia. In Hacker RF Eds. 2nd Ed, *Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecologic Cancers*. Elsevier **2002**; 122-145.
158. **Moodley M, Tunkyi K, Moodley J.** Gestational trophoblastic syndrome: an audit of 112 patient. A South African experience. *Int J Gynecol Cancer* **2003**;13: 234-9.
159. **Athanassiou A, Begent RHJ, Newlands ES, et al.** Central nervous system metastases of choriocarcinoma: 23 years' experience at Charing Cross Hospital. *Cancer* **1983**;52: 1728-1735.
160. **Hong DG, Cho YL, Park IS, Lee YS.** Chest computed tomography before evacuation of hydatiform mole. *Eur J Gynaecol Oncol* **2009**;30: 151-4.
161. **Horn LC, Bilek K.** Clinicopathologic analysis of gestational trophoblastic disease—report of 158 cases. *Gen Diagn Pathol* **1997**;143: 173-8.
162. **Gamer EI, Garrett A, Goldstein DP, Berkowitz RS.** Significance of chest computed tomography findings in the evaluation and treatment of persistent gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* **2004**;49: 411-4.
163. **Berry E, Hagopian GS, Lurain JR.** Vaginal metastases in gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* **2008**;53: 487-92.
164. **De Baz BP, Lewis TJ.** Imaging of gestational trophoblastic disease. *Semin Oncol* **1995**;22: 130-41.
165. **Green CL, Angtuaco TL, Shah HR, Parmley TH.** Gestational trophoblastic disease: a spectrum of radiologic diagnosis. *Radiographics* **1996**;16: 1371-84.
166. **Lok CA, Reekers JA, Westermann AM, Van der Velden J.** Embolization for hemorrhage of liver metastases from choriocarcinoma. *Gynecol Oncol* **2005**;98: 506-9.
167. **Altıntaş A, Vardar MA.** Central nervous system involvement in gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* **2001**;22: 154-6.
168. **Bakri Y, al-Hawashim N, Berkowitz R.** CSF/serum beta-hCG ratio in patients with brain metastases of gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* **2000**;45: 94-6.
169. **Shi HH, Yang XY, Xiang Y, Wan XR, Luo LB, Li L, Liu MR.** Significance of serum/cerebrospinal fluid human chorionic gonadotropin ratio and prophylactic intrathecal therapy in patients with brain metastases of gestational trophoblast tumor. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* **2003**;38: 756-8.
170. **Zvandarasa P.** Hydatiform mole. *Cent Afr J Med* **1994**;40: 357-61.
171. **Soper JT.** Role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **2003**;17: 943-57.
172. **Tse KY, Chan KK, Tam KF, Ngan HY.** 20-year experience of managing profuse bleeding in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* **2007**;52: 397-401.
173. **Goldstein DP, Berkowitz RS.** Prophylactic chemotherapy of complete molar pregnancy. *Semin Oncol* **1995**;22: 157-160.

174. **Uberti EM, Fajardo Mdo C, DA Cunha AG, Rosa MW, Ayub AC, Graudenz Mda S, Schmid H.** Prevention of postmolar gestational trophoblastic neoplasia using prophylactic single bolus dose of actinomycin D in high-risk hydatiform mole: a simple, effective, secure and low-cost approach without adverse effects on compliance to general follow-up or subsequent treatment. *Gynecol Oncol.* **2009**;114: 299-305.
175. **Uberti EM, Diestel MC, Guimarães FE, De Nápoli G, Schmid H.** Single-dose actinomycin D: Efficacy in the prophylaxis of postmolar gestational trophoblastic neoplasia in adolescents with high-risk hydatidiform mole. *Gynecol Oncol* **2006**;102: 325-32.
176. **Ng TY, Wong LC.** Diagnosis and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **2003**;17: 893-903.
177. **Sivanesaratnam V.** Management of gestational trophoblastic disease in developing countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **2003**;17: 925-42.
178. **Morgan JM, Lurain JR.** Gestational trophoblastic neoplasia: an update. *Curr Oncol Rep* **2008**;10: 497-504.
179. **Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R.** First line chemotherapy in low risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 21;(1):CD007102.
180. **Berkowitz RS, Goldstein DP.** Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol* **2009**;112: 654-62.
181. **Case AM, Wilson S, Colgan TJ, Greenblatt EM.** Fertility-sparing surgery, with subsequent pregnancy, in persistent gestational trophoblastic neoplasia: case report. *Hum Reprod* **2001**;16: 360-4.
182. **Osborne R, Covens A, Mirchandani D, Gerulath A.** Successful salvage of relapsed high-risk gestational trophoblastic neoplasia patients using a novel paclitaxel-containing doublet. *J Reprod Med* **2004**;49: 655-61.
183. **Von Théobald P, Crouet H, Lévy G.** The treatment of high-risk malignant gestational trophoblastic diseases. *Rev Fr Gynecol Obstet* **1990**;85: 182-5.
184. **Soper JT.** Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* **2006**;108: 176-87.
185. **Ghaemmaghami F, Behrooz S, Mousavi A, Ashrafgangoeei T, Gilani MM, Behtash N, Ghanbari Z.** Assessment of the response to chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasia with vaginal metastases. *Arch Gynecol Obstet* **2008**;278: 315-8.
186. **Yang J, Xiang Y, Wan X, Yang X.** The prognosis of gestational trophoblastic neoplasia patient with residual lung tumor after completing treatment. *Gynecol Oncol* **2006**;103: 479-82.
187. **Yang JJ, Xiang Y, Wan XR, Li JG, Yang XY.** Outcome of gestational trophoblastic neoplasia patients with residual lung tumor after completion of treatment. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* **2007**;42: 26-8.
188. **Hammond CB, Weed JC Jr, Currie JL.** The role of operation in the current therapy of gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* **1980**;136: 844-58.
189. **Newlands ES.** The management of recurrent and drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia (GTN). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **2003**;17: 905-23.
190. **Cagayan MS, Lu-Lasala LR.** Management of gestational trophoblastic neoplasia with metastasis to the central nervous system: A12-year review at the Philippine General Hospital. *J Reprod Med* **2006**;51: 785-92.

191. **Soper JT, Spillman M, Sampson JH, Kirkpatrick JP, Wolf JK, Clarke-Pearson DL.** High-risk gestational trophoblastic neoplasia with brain metastases: individualized multidisciplinary therapy in the management of four patients. *Gynecol Oncol* **2007**;104: 691-4.
192. **Ghaemmaghami F, Behtash N, Ayatollahi H, Hanjani P.** Successful treatment of two patients with gestational trophoblastic neoplasm presenting with emergent neurologic symptoms. *Int J Gynecol Cancer* **2006**;16: 937-40.
193. **Homesley HD.** Single-agent therapy for nonmetastatic and low-risk gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* **1998**;43: 69-74.
194. **Osborne R, Gerulath A.** What is the best regimen for low-risk gestational trophoblastic neoplasia? A review. *J Reprod Med* **2004**;49: 602-16.
195. **Fleisher M.** Antifolate analogs: mechanism of action, analytical methodology, and clinical efficacy. *Ther Drug Monit* **1993**;15: 521-6.
196. **Treon SP, Chabner BA.** Concepts in use of high-dose methotrexate therapy. *Clin Chem* **1996**;42: 1322-9.
197. **Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, Yamazawa K, Mitsuhashi A, Sekiya S.** Salvage chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* **2004**;49: 438-42.
198. **Tonanont M, Inthasorn P, Boriboonhirunsarn D, Wongthiraporn W, Suphanit I.** Response to initial treatment of low and intermediate risk gestational trophoblastic disease with methotrexate and folinic acid. *J Med Assoc Thai* **2005**;88: 1349-54.
199. **Gordon AN, Gershenson DM, Copeland LJ.** High-risk metastatic gestational trophoblastic disease: further stratification into clinical entities. *Gynecol Oncol* **1989**;34: 54-56.
200. **Curry SL, Blessing JA, DiSaia PJ.** A prospective randomized comparison of methotrexate, dactinomycin and chlorambucil versus methotrexate, dactinomycin, cyclophosphamide, doxorubicin, melphalan, hydroxyurea and vincristine in "poor prognosis" metastatic gestational trophoblastic disease: a Gynecologic Oncology Group study. *Obstet Gynecol* **1989**;73: 357-362.
201. **Shimizu T, Yaegashi N.** Gestational trophoblastic tumors and recent clinical information. *Gan To Kagaku Ryoho* **2002**;29: 1363-70.
202. **Lurain JR.** Treatment of gestational trophoblastic tumors. *Curr Treat Options Oncol* **2002**;3: 113-24. Lurain JR. Pharmacotherapy of gestational trophoblastic disease. *Expert Opin Pharmacother* **2003**;4: 2005-17.
203. **Lu WG, Ye F, Shen YM, Fu YF, Chen HZ, Wan XY, Xie X.** EMA-CO chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: a clinical analysis of 54 patients. *Int J Gynecol Cancer* **2008**;18: 357-62.
204. **Bower M, Newlands ES, Holden L.** EMA-CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* **1997**;15: 2636-2643.
205. **Lurain JR, Nejad B.** Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* **2005**;97: 618-23.
206. **Garner EI, Lipson E, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS.** Subsequent pregnancy experience in patients with molar pregnancy and gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* **2002**;47: 380-6.
207. **Garner E, Goldstein DP, Berkowitz RS, Wenzel L.** Psychosocial and reproductive outcomes of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **2003**;17: 959-68.

208. **Berkowitz RS, Tuncer ZS, Bernstein MR.** Management of gestational trophoblastic diseases: subsequent pregnancy experience. *Semin Oncol* **2000**;27: 678-685.
209. **Schorge JO, Goldstein DP, Bernstein MR.** Recent advances in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* **2000**;45: 692-700.
210. **Khoo SK.** Clinical aspects of gestational trophoblastic disease: a review based partly on 25-year experience of a statewide registry. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* **2003**;43: 280-9.
211. **Malkin D.** The Li-Fraumeni syndrome. *The Genetic Basis of Human Cancer*, New York, **1998**: 393.
212. **Levine AJ.** P53: The cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* **1997**;88: 323.
213. **Chin PL, Momand J, Pfeifer GP.** In vivo evidence for binding of p53 to consensus binding sites in the p21 and GADD45 genes in response to ionizing radiation. *Oncogene* **1997**;15: 87.
214. **Woods DB, Vousden KH.** Regulation of p53 function. *Exp Cell Res* **2001**;264: 56.
215. **Giacca AJ, Kastan MB.** The complexity of p53 modulation: emerging patterns from divergent signals. *Gene Dev* **1998**;12: 2973.
216. **Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P.** Molecular biology of the cell, Garland Science New York, **2002**.
217. **Knudson AG.** Hereditary cancer: Two hits revisited. *J Cancer Res Clin Oncol* **1996**;122: 135-140.
218. **Brenner C.** At the precarious cusp of oncogenomics. In: Brenner C, Duggan D et al., eds. *Oncogenomics Molecular Approaches To Cancer*, 1st edn. New Jersey: Wiley-Liss; **2004**;3:5-6.
219. **Kinyamu HK, Archer TK.** Estrogen receptor-dependent proteosomal degradation of the glucocorticoid receptor is coupled to an increase in mdm2 protein expression. *Mol Cell Biol* **2003**;23:5867-5881.
220. **Bittenbring J, Frédérique P.** MDM2 gene SNP309 T/G and p53 gene SNP72 G/C do not influence diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma onset or survival in central European Caucasians. *BMC Cancer* **2008**;8: 16.
221. **Boersma BJ, Howe TM.** Association of breast cancer outcome with status of p53 and MDM2 SNP309. *J Natl Cancer Inst* **2006**;98:911-9.
222. **Ganguli G, Abecassis J, Wasylyk B.** MDM induces hyperplasia and premalignant lesions when expressed in the basal layer of the epidermis. *EMBO J* **2000**;19: 5135-5147.
223. **Frigerio L, Mariani A, Castagnaro M, Ferrari A.** p53 mutations appear an acquired rather than an inherited event in sporadic ovarian cancer: a study of DNA from tumor specimens and blood leucocytes. *Int J Gynecol Cancer* **1997**;7: 188-196.
224. **Cheung NY, Shen DH, Khoo US, Chiu MPM, Tin VPC, Chung LP, Ngan HYS.** Immunohistochemical and mutational analysis of p53 tumor suppressor gene in gestational trophoblastic disease: correlation with mdm2, proliferation index, and clinicopathologic parameters. *Int J Gynecol Cancer* **1999**;9: 123-130.
225. **Yazaki-Sun S, Daher S, Souza IMM, Alves MTS, Mantovani M, Mattar R.** Correlation of c-erbB-2 oncogene and p53 tumor suppressor gene with malignant transformation of hydatidiform mole. *J Obstet Gynaecol Res* **2006**;3: 265-272.

226. **Menczer J, Schreiber L, Berger E, Golan A, Levy T.** Assessment of Her-2/neu expression in hydatidiform moles for prediction of subsequent gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic Oncology* **2007**;104: 675-679.
227. **Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A.** Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* **2001**;344:783–92.
228. **Mighell A J, Robinson P A, Hume W J.** PCNA and Ki-67 Immunoreactivity in Giant Cell Fibroma and Peripheral Giant Cell Granuloma. *Journal of Oral Pathology & Medicine* **1996**;25: 193-199.
229. **Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker H, Schwab U, Stein H.** Cell Cycle Analysis of a Cell Proliferation-Associated Human Nuclear Antigen Defined by the Monoclonal Antibody Ki-67. *The Journal of Immunology* **1984**;133: 1710-1715.
230. **Scholzen T, Gerdes J.** The Ki-67 Protein: From the Known and the Unknown. *Journal of Cellular Physiology* **2000**; 182: 311-322.
231. **Mattioli E, Vogiatzi P, Sun A.** Immunohistochemical Analysis of pRb2/p130, VEGF, EZH2, p53, p16INK4A, p27KIP1, p21WAF1, Ki-67 Expression Patterns in Gastric Cancer. *Journal of Cellular Physiology* **2007**;210:183-191.
232. **Alison MR.** Assessing cellular proliferation: What's worth measuring? *Hum Exp Toxicol* **1995**;14:935–944.
233. **SSPS Inc.** SSPS for Windows. Version 6.0, Chicago: SSPS Inc., **1993**.
234. **Berkowitz RS, Goldstein DP.** Epidemiology, genetics and molecular biology of gestational trophoblastic disease. In: Gershenson D, et al, editor. *Gynecologic Cancer Controversies in Management*. 1a ed. Elsevier; **2004**. p. 545–54.
235. **Hogg M , Knapp JE, Lappa C.** Psychological and emotional impact on patients and families with gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* **1991**;36:166–78.
236. **Diestel MCF , Uberti EMH, Lacerda ME, Spagnol LO, Silva IL.** Aspectos psico- sociais da Doença Trofoblástica Gestacional: importância dos “Grupos de Ajuda”. *Acta Oncol Brás* **2002**;22:245–9.
237. **Ngan HYS, Wong LC, Ma HK.** Reproductive performance of patients with gestational trophoblastic disease in Hong Kong. *Acta Obstet et Gynaecol Scand* **1988**;67:11–4.
238. **Kim JH, Park DC, Bae SN, Kamkoong SE, Kim SJ.** Subsequent reproductive experience after treatment for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* **1998**;67: 108-12.
239. **Uberti EM, Fajardo Mdo C, Ferreira SV, Pereira MV, Seger RC, Moreira MA, Torres MD, de Nápoli G, Schmid H.** Reproductive outcome after discharge of patients with high-risk hydatidiform mole with or without use of one bolus dose of actinomycin D, as prophylactic chemotherapy, during the uterine evacuation of molar pregnancy. *Gynecol Oncol* **2009**;115: 476-81.
240. **Smith HO.** Gestational Trophoblastic Disease Epidemiology and Trends. *Clinical Obstetrics and Gynecology* **2003**;46:541-556.
241. **Murphy R, Jahnke K, Houry D.** Characteristics of patients who present to the emergency department with molar pregnancy. *Southern Medical Journal* **2008**;101: 797-799.
242. **Horn LC, Einkenkel J, Vogel M.** Histopathology of gestational trophoblastic trophoblastic disease. *Pathologe* **2009**;30: 313-23.

243. **Cadwell C, Zambetti GP.** The effects of wild-type P53 tumor suppressor activity and mutant p53 gain-of-function on cell growth. *Gene* **2001**;277: 15-30.
244. **Halperin, Peller S, Sandbank J, Bukovsky I, Schneider D.** Expression of the p53 gene and apoptosis in gestational trophoblastic disease. *Placenta* **2000**;21: 58-61.
245. **Fulop V, Mok SC, Genest DR, Gati I, Doszpod J, Berkowitz RS.** p53, p21, Rb and mdm2 oncoproteins: expression in normal placenta, partial and complete mole, and choriocarcinoma. *J Reprod Med* **1998**;43: 119-27.
246. **Cheville JC, Robinson RA, Benda JA.** p53 expression in placentas with hydropic change and hydatiform moles. *Mod Pathol* **1996**;9: 392-6.
247. **Persud V, Ganjei P, Nadji M.** Cell proliferative activity and mutation of p53 suppressor gene in human gestational trophoblastic disease. *West Indian Med J* **1993**; 42: 142-3.
248. **Shi YF, Xie X, Zhao CL, Ye DF, Lu SM, Hor JJ, Pao CC.** Lack of mutation in tumor-suppressor gene p53 in gestational trophoblastic tumors. *Br J Cancer* **1996**;73: 1216-9.
249. **Cgen CA, Chen YH, Chen TM, Ko TM, Wu CC, Lee CN, Hsieh CY.** Infrequent mutation in tumor suppressor gene p53 in gestational trophoblastic neoplasia. *Carcinogenesis* **1994**;15: 2221-3.
250. **Tuncer ZS, Vegh GL, Fulop V, Genest DR, Mok SC, Berkowitz RS.** Expression of epidermal growth factor receptor-related family products in gestational trophoblastic diseases and normal placenta and its relationship with development of postmolar tumor. *Gynecol Oncol* **2000**; 77: 389-93.
251. **Bodey B, Bodey B Jr, Groger AM, Luck JV, Siegel SE, Taylor CR.** Clinical and prognostic significance of the expression of the c-erbB-2 and c-erbB-3 oncoproteins in primary and metastatic melanomas and breast carcinomas. *Anticancer Res* **1997**;17: 1319-30.
252. **Karamerise A, Kanavaros P, Aninos D, Gorgoulis V, Mikou G, Rokas T.** Expression of epidermal growth factor (EGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) in gastric and colorectal carcinomas: an immunohistological study of 63 cases. *Pathol Res Pract* **1993**;189: 133-7.
253. **Kim YM, Huh SH, Park YK, Yoon TY, Lee SM, Hong SH.** Expression of c-erbB2 and p53 protein in gallbladder carcinomas. *Oncol Rep* **2001**;8: 1127-32.
254. **Rhodes A, Bharat J, Anderson E, Dodson AR, Balaton AJ.** Evaluation of HER-2/neu immunohistochemical assay sensitivity and scoring on formalin-fixed and paraffin-processed cell lines and breast tumors. A comparative study involving results from laboratories in 21 countries. *Am J Clin Pathol* **2002**; 118: 408-415.
255. **Cui JQ, Shi YF, Zhou HJ.** Expression of RFC2 and PCNA in different gestational trophoblastic diseases. *Ai Zheng*. **2004**; 23:196-200.
256. **Xue WC, Khoo US, Ngan HY, Chan KY, Chiu PM, Tsao SW, Cheung AN.** Minichromosome maintenance protein 7 expression in gestational trophoblastic disease: correlation with Ki67, PCNA and clinicopathological parameters. *Histopathology* **2003**;43:485-90.
257. **Cheung ANY, Ngan HYS, Collins RJ, Wong YL.** Assessment of cell proliferation in hydatidiform mole using monoclonal antibody MIB 1 to Ki-67 antigen. *J Clin Pathol* **1994**;47:601-604.
258. **Cheng TH, Hsu PK, Li AF, Hung IC, Huang MH, Hsu HS.** Correlation of p53, MDM2 and p14(ARF) protein expression in human esophageal squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. **2009**;135: 1577-82.

259. **Feng HC, Tsao SW, Ngan HYS, Xue WC, Kwan H-S, Siu MKY, Liao X-Y, Wong E, Cheung ANY.** Overexpression of prostate stem cell antigen is associated with gestational trophoblastic neoplasia. *J Cancer Res Clin Oncol* **2009**;135: 1577-82.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Burcu Özbakır Dülger

Doğum Tarihi ve Yeri : 01.12.1978- İstanbul

Medeni Durum : Evli

Adres : Güzelyalı Mh. 81207 Sk. No: 8, Özcan
Sitesi

A/21 01170 Çukurova/ADANA

Telefon : 0 (322) 2483405

Faks : -

E. posta : drburcuburcu@hotmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp
Fakültesi, “Uğur Derman” İngilizce Tıp
Bölümü

Varsa Mezuniyet Derecesi : -

Görev Yerleri : Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.

Dernek Üyelikleri : -

Alınan Burslar : -

Yabancı Dil(ler) : İngilizce, Almanca

Diğer Hususlar : -