

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**Kİ-67 EKSPRESYONUNUN MOL HİDATİFORM VE HİDROPIK
ABORTUS VAKALARINDA DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Rabia ALTUNBAŞ

DANIŞMAN
Doç. Dr. M. Emin GÜLDÜR

ŞANLIURFA

2016

TC.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**Kİ-67 EKSPRESYONUNUN MOL HİDATİFORM VE HİDROPIK
ABORTUS VAKALARINDA DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Rabia ALTUNBAŞ

DANIŞMAN
Doç. Dr. M. Emin GÜLDÜR

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından
..... tarih ve protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2016

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Patoloji Anabilim dalında Uzmanlık eğitiminin boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta değerli hocam Doç. Dr. M. Emin GÜLDÜR'e, asistan arkadaşlarıma, laboratuvar teknisyenlerimize ve diğer mesai arkadaşlarıma teşekkür ediyorum. Ayrıca bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan başta annem, babam olmak üzere değerli aileme ve bu zor süreçte en büyük destekçim olan sevgili eşim Dr. Rıza ALTUNBAŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Rabia ALTUNBAŞ

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ	V
RESİMLER DİZİNİ	VI
GRAFİKLER DİZİNİ	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Plasenta	2
2.2. Abortus	5
2.3. Gestasyonel Trofoblastik Hastalık	7
2.3.1. Mol Hidatidiform	7
2.3.1.1. Komplet mol	7
2.3.1.2. Parsiyel mol	11
2.3.2. İnvaziv mol	12
2.3.3. Koryokarsinom	13
2.4. KI-67	15
3. MATERYAL VE METOD	17
4. BULGULAR	18
	II

5. TARTIŖMA VE SONUÇ

24

KAYNAKLAR

28



ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil-1: Plasentanın yapısı ve dolaşımı

3

Şekil-2: Grupların yaş dağılımını

18

Şekil-3: Mol hidatiform ve hidropik abortus'ta Ki-67 değerleri arasındaki fark

22



TABLÖLAR DİZİNİ

SAYFA NO

Tablo-1: Grupların sayı ve yaş ortlamalarına ait demografik veriler	18
Tablo-2: Yaş ve Ki-67 ekspresyonu dağılım istatistiği	19
Tablo-3: Gruplara göre yaş ve Ki-67 arasındaki korelasyon analizi sonuçları	20
Tablo-4: Molar gebelik ve hidropik abortus grupları arasında Ki-67 ekspresyonunun istatistiksel analizi	22



RESİMLER DİZİNİ

SAYFA NO

Resim-1: Plasenta makroskopik görünümü	2
Resim- 2: Sito ve sinsityotrofoblastların mikroskopik görüntüsü	4
Resim-3: Nekrotik villus yapıları içeren gebelik materyali	6
Resim-4: Mol hidatiform olgusunda sisterna oluşumu	9
Resim-5: Mol hidatiform olgusunda trofoblastik proliferasyon	10
Resim-6: Hidropik abortus tanısı almış olguda %10 oranında Ki-67 ekspresyonu	21
Resim-7: Mol hidatiform tanısı almış olguda %70 oranında Ki-67 ekspresyonu	21

GRAFİKLER DİZİNİ

SAYFA NO

Grafik-1: Molar gebelik grubunda Ki-67 ekspresyonunun dağılımı	19
Grafik-2: Hidropik abortus grubunda Ki-67 dağılımı	20
Grafik-3: Ki-67 Spesifite ve sensitivite değerleri	23



KISALTMALAR ve SİMGELER

DBBHL: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

DIC: Dissemine Intravaskuler Coagulation

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

GİST: Gastrointestinal Stromal Tümör

GTH: Gestasyonel Trofoblastik Hastalık

hCG: Human Koriyonik Globulin

H&E: Hematoksilen Eozin

hPL: Human Plasental Laktojen

İHK: İmmunohistokimyasal Boyama

PCNA: Proliferatif Cell Nucleer Antigen

PLAP: Plasental Benzeri Alkalen Fosfotaz

TGK: Tekrarlayan Gebelik Kayıpları

USG: Ultrasonografi

ÖZET

Ki-67 Ekspresyonunun Mol Hidatiform ve Hidropik Abortus Vakalarında Değerlendirilmesi

ALTUNBAŞ, Rabia

Uzmanlık Tezi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı; Doç. Dr. M. Emin GÜLDÜR

Şanlıurfa, 2016

Amaç: Bu çalışmada mol hidatiform ve hidropik abortus vakalarında Ki-67 ekspresyonunu değerlendirmeyi amaçladık.

Metod: Çalışmamızda Ocak 2014 ile Ocak 2016 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda mol hidatiform tanısı almış 40 ve hidropik abortus tanısı almış 40 vaka kullanılmıştır. İmmunohistokimyasal çalışma için parafin bloklardan Poly-L-lysine ile kaplanmış lamlara 5 mikron kalınlıkta kesitler alındı. Bu kesitler Ki-67 immunohistokimyasal belirteci ile boyandı ve Ki-67 ekspresyonu yüzdelik dilim üzerinden hesaplandı.

Bulgular: Yaş ortalaması mol hidatiform tanısı alan olgularda 39.1, hidropik abortus tanısı almış olgularda 38.6 idi. Mol hidatiform tanısı alan olgularda Ki-67 ekspresyonu ortalama %45 iken, ilk trimester hidropik abortus olgularında ise %10 olarak saptandı ($p<0.001$). Ki-67 ekspresyonunun mol hidatiform ve hidropik abortus vakalarının ayırt edilmesinde Roc analizi kullanıldı. Bu analiz ölçümüne göre cut-off değeri %18.5, sensitivite değeri %85 ve spesifite değeri %87.5 olarak hesaplandı.

Sonuç: Çalışmamızda mol hidatiform grubunda, hidropik abortus grubuna göre yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı Ki-67 ekspresyonu saptanmıştır. Buna göre Ki-67 proliferasyonunun %18.5 ve üzerinde olmasının mol hidatiform lehine değerlendirilebileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mol hidatiform, Hidropik abortus, Ki 67 ekspresyonu.

ABSTRACT

Evaluation of Hydatidiform Mole and Hydropic Abortion in Cases of Ki-67 Expression

ALTUNBAŞ, Rabia

Residency thesis, Department of Pathology

Supervisor; Doç. Dr. M. Emin GÜLDÜR

Şanlıurfa, 2016

Objective: In this study, we aimed to evaluate the Ki-67 expression in hydatidiform mole and hydropic abortion cases

Methods: In our study, we used 40 cases which had been diagnosed mole hydatidiform and 40 cases which had been diagnosed hydropic abortion in between January 2016 and January 2014 at Harran University of Medical Pathology Department. For immunohistochemical studies, sections of 5 microns thickness were taken from parafin blocks which were coated with poly-L-lysine slides. These sections were stained with Ki-67 immunohistochemical markers and Ki-67 expression were calculated on percentile.

Findings: The mean age of patients diagnosed with mole hydatidiform 39.1, was 38.6 in patients with the diagnosis of hydropic abortion. The Ki-67 expression is 45% percentage who diagnosed with mole hydatidiform in the first trimester hydropic abortion cases the percentage was 10% ($p < 0.001$). Roc analysis was used to distinguish cases of Ki-67 expression in hydropic abortion and hydatidiform mole. According to this analysis, the measurement of the cut-off value 18.5%, sensitivity values 85% and specificity values were calculated as 87.5%.

Results: In our study, a high level and statistically significant Ki-67 expression detected in the mole hydatidiform group compared to the hydropic abortion group. According to this, the proliferation rate of Ki-67 is 18.5% or more, which is the result that mol hydatidiform can be evaluated favorably.

Keywords: Hydatidiform mole, Hydropic abortion, Ki-67 expression.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH) anormal fertilizasyonun bir sonucu olarak gelişen, trofoblastların aşırı proliferasyonu ile karakterize bir hastalık grubudur. Genellikle spontan rezolüsyon ile sonuçlanan mol hidatiformdan, hayatı tehdit eden koryokarsinoma kadar değişkenlik gösteren bir spektruma sahiptir (1).

Mol hidatiform ile hidropik abortus vakalarının morfolojik ayrımı bazı olgularda problem oluşturabilir. Otörler arasında anormal villus morfolojisinin tanımlanmasında kullanılan kriterlerin çeşitlilik göstermesi bazen ayırıcı tanıyı daha da güç hale getirir. Mol hidatiform vakalarının üç histolojik özelliği vardır. Bunlar villüsleri çepeçevre sarmış orta derecede trofoblastik hiperplazi, trofoblastik inklüzyon ve belirgin vilüslerde şişme veya sisterna oluşumudur. Hidropik abortus olgularında izlenen villus yapıları mol hidatiformdakilere benzer şekilde hidropik şişme, fokal sisterna oluşumu ve villöz ödem özellikleri gösterebilir. Ancak villüslerdeki hidropik şişme ve villöz ödem hidropik abortus olgularında daha az belirgindir. Trofoblastik proliferasyon ise hidropik abortus vakalarında izlenmezken mol hidatiform olgularında oldukça belirgindir. Makroskopik incelemede ise hidropik abortus spesmenleri mol olgularına göre daha az miktardadır. Eğer bir spesmen sadece bir veya iki kaseti dolduracak kadar dokudan oluşuyor ise bu daha çok hidropik abortusu düşündürmelidir (2).

Bu çalışmada mol hidatiform ve hidropik abortus olgularında Ki-67 ekspresyonunu belirleyerek, bu iki durumun birbirinden ayrımında yararı olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

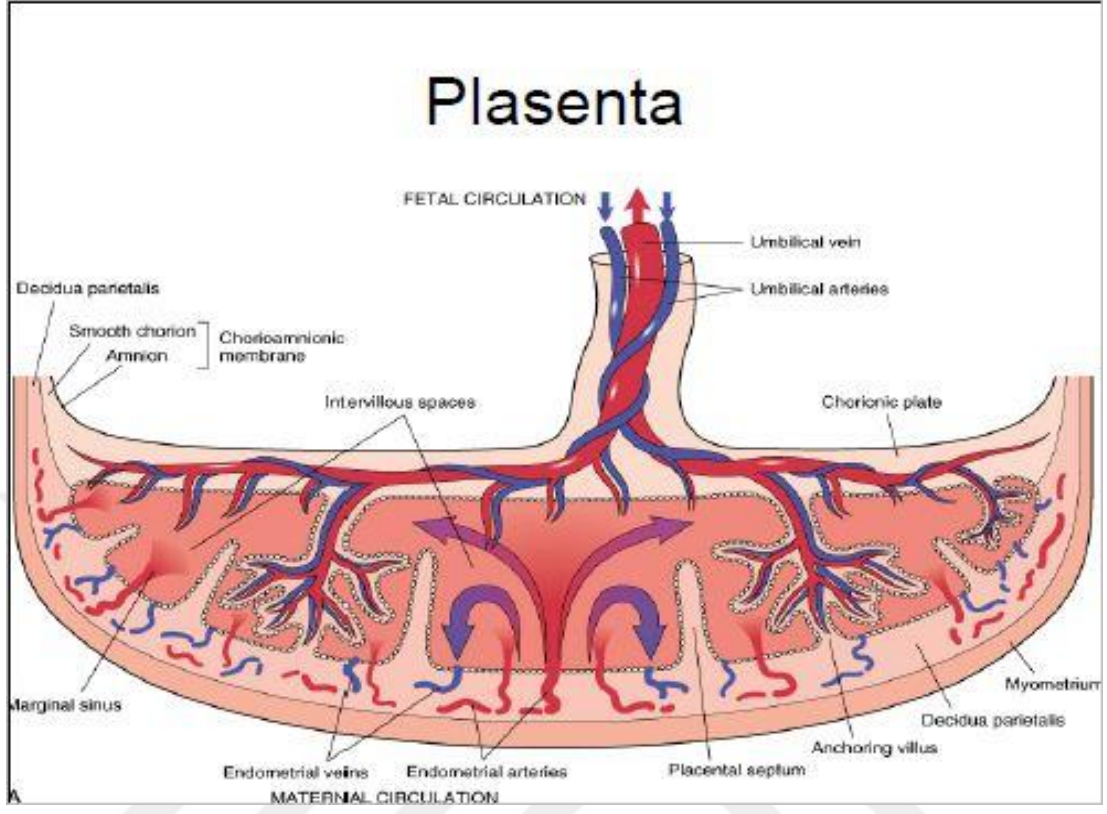
2.1. Plasenta

Normal miadında bir plasenta 15-20 cm çapında, 1.5-3 cm kalınlığında ve 450-600 gr ağırlığındadır. Başlıca komponentleri umbilikal kord, amniyon ve koryon membranları, villöz parankim ve maternal desidual dokudur (3-5). Plasentanın makroskopik görüntüsü Resim-1'de aşağıda verilmiştir.



Resim-1: Plasenta makroskopik görünümü

Termdeki umbilikal kord 55-65 cm uzunluktadır (6). Kordon Wharton jölesi olarak bilinen mukoid bağ dokusundan oluşmuştur. İki arter ve tek bir venden oluşan umbilikal damarlar ara madde içine gömülmüştür. Arterlerde internal elastik lamina bulunmaz. Venin çapı daha geniştir ve internal bir elastik laminanın oluşturduğu daha ince bir duvarı vardır. Umbilikal kord plasentaya santral veya eksantrik bir biçimde girebilir. Kenardan girmişse buna raket plasenta denir (Şekil-1).



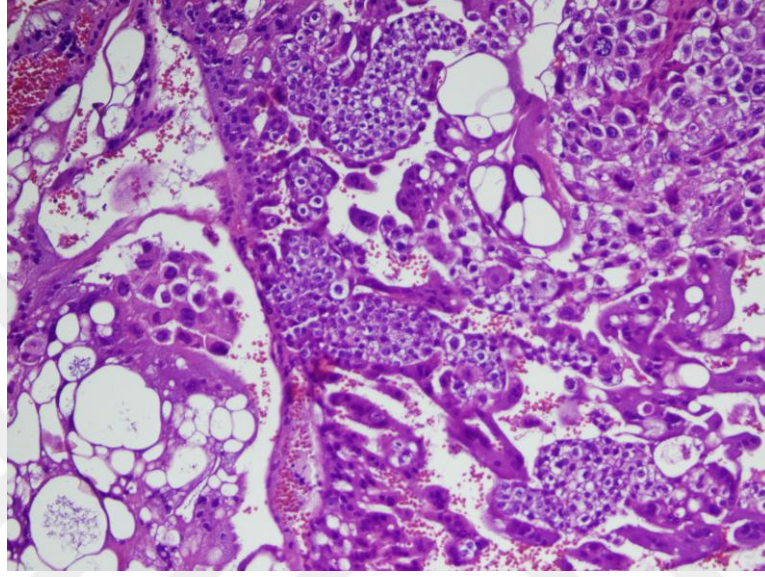
Şekil-1: Plasentanın yapısı ve dolaşımı

Plasental membranlar amnion ve koryondan oluşur (7,8). Amnion boşluğunun en içteki örtüsü amnion olup tek sıra yassı epitelden oluşur. Bu epitel bir bazal membran üzerine oturmuştur. Koryon, fetal damarları taşıyan bir bağ doku membranından oluşmuştur. İç yüzü amnionun dış tabakası ile sınırlanmıştır. Koryonun membran ile birlikte olan bölümüne koryon laeve denir ve asıl plasentanın içinde yerleşmiş olan koryon frondozumdan ayrılır (5,9).

Blastokist oluşumunun ardından trofoektodermden gelişen trofoblastik villusler plasentanın işlevsel birimini oluşturur. Birinci trimester sırasında primitif fibroblastlar ve dağınık makrofajları içeren mezenkimal santral bir koru çevreleyen dışta sinsityotrofoblast ve içte sitotrofoblast tabakasından oluşmuştur.

Sinsityotrofoblast human koryonik gonodotropin (hcg), keratin, human plasental laktojen (hPL), plasental benzeri alkalen fosfotaz (PLAP) ve inhibin için güçlü immünreaktif,

geniş asidofilik sitoplazmalı multinükleer dev hücrelerden oluşmuştur (10,11). Sinsityotrofoblastın progenitörü olan sitotrofoblast, berrak sitoplazmalı mononükleer hücreler olup, hücre membranı belirgindir ve keratin dışında yukarıdaki belirleyicilerden hiçbiri ile tepkime vermez (Resim-2).



Resim- 2: Sito ve sinsityotrofoblastların mikroskopik görüntüsü (H&Ex200)

Termdeki plasentada sinsityotrofoblastlar halinde kümelenme gösterir. Üçüncü trofoblast tipi ise interstisyel ekstra villöz trofoblast olarak bilinen intermediyer trofoblasttır. Bu tip villuslar ve membranlar yanı sıra, implantasyon yerinin en derin yapısal komponenti olan ekstrasvillöz bölgede özellikle çok sayıda vardır. Bu hücreler hPL için güçlü reaktivite gösterir. Ayrıca keratin CD-66a, EMA, HLA-G gibi antijenler için de pozitifdir.

Plasentada villöz damarlar altıncı haftada görünür duruma gelir. Yaklaşık sekizinci haftada sadece çekirdekli eritrositleri içerir. Ancak 10-12 haftaya değin nükleuslu eritrosit oranı yüzde ona düşer ve onikinci haftadan sonra bütünüyle yok olur.

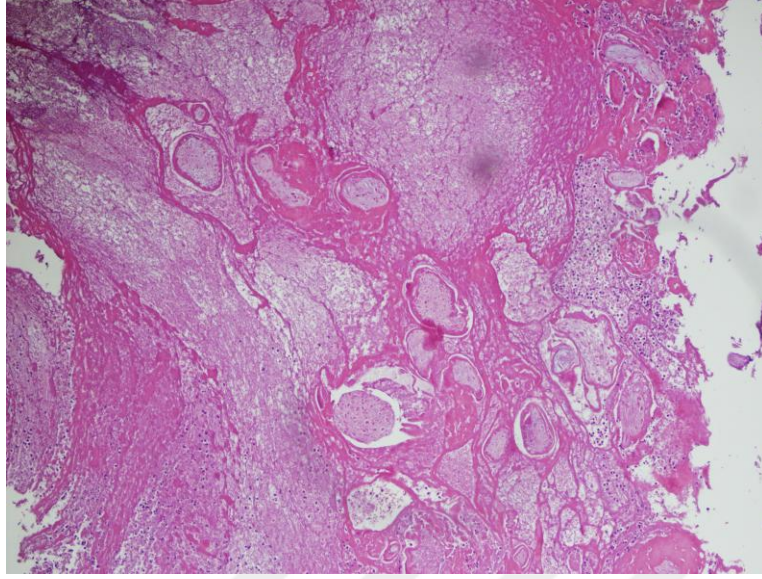
Desidua hem plasental diskte hem de membranların koryona bakan yüzünde bulunur. Desidual hücreler vimentin, desmin, alfa1-antitripsin, alfa1-antikemotripsin için reaktiftir. Desidual dokunun maternal immün sistemin allogeneik embriyoya karşı toleransında bir rol oynayabilecek özel bir tip dendritik hücre içerdiği düşünülmektedir (12,13).

2.2. Abortus

Spontan abortusun klinik insidansı yaklaşık %15'dir. Ancak gerçek insidans %40-80 kadar yüksek olabilir. Etiyolojik faktörleri çoktur. Bunlar içinde infeksiyonlar (özellikle rubella, campylobacter, listeria, sifiliz, toksoplazmozis, sitomegalovirüs ve olasılıkla human papilloma virüsü), mekanik bozukluklar (uterin leiomyomlar, servikal yetmezlik), endokrin hastalıklar ve kalıtsal kromozomal anomaliler yer alır (14–17).

Bir gebeliğin var olduğunun morfolojik olarak doğrulanması, patoloğlar tarafından yapılır. Fetal parçalar, gestasyonel kese veya canlı koryonik villuslar bulunduğu zaman tanı vermek kolaydır. Abortus materyalinde fetüs olduğu zaman fetusun masere olup olmadığı ve her hangi bir anomalisinin bulunup bulunmadığı belirtilmelidir (18–25). Bazen villusları hem makroskopik hem de mikroskobik olarak saptamak zor olabilir. Bu durumda onları mikroskopik olarak ortaya koymak için çok sayıda örnek almak gerekebilir. Bazen villusların bol miktarda fibrinoid bir madde birikimi ile çevrelendiği görülür. Bu bulgu uzayan vajinal kanama ile ilişkili olup, maternal trombofili veya otoimmün hastalık kanıtı olarak görülmemelidir (26).

Nekrotik villuslar bazen mikroskobik incelemede fibrin yumaklarına benzediğinden tanımak zordur (Resim-4). Bu durumda genel konfigürasyon yanı sıra stromal hücreler ve trofoblast gölgelerinin bulunması nekrotik villusları tanımada yardımcı olabilir. Koryonik villusların bulunmadığı durumlarda tek tek veya kümeler halinde trofoblastik hücreler aranmalıdır. Trofoblastik hücreleri özellikle intermediyer tipte olanları desidua hücreleri ile karıştırmamaya özen gösterilmelidir. İntermediyer trofoblastik hücreler trofoblastik kabuk oluşturmak üzere blastokisti çevreleyen desiduaı infiltre eder. Daha sonra spiral arteriollerini kuşatarak myometriuma ilerler (27). İntermediyer hücreler genellikle mononükleerdir. Bunun yanı sıra yuvarlak, poligonal veya iğsi şekillerde de olabilir. Hücre sınırları belirsizdir ve sitoplazmaları amfofilik veya eozinofilik granüler sitoplazmalıdır. Desidual hücrelerin ise sınırları belirgin olup, soluk homojen sitoplazmaları ve ince kromatinli yuvarlak uniform nükleusları vardır.



Resim-3: Nekrotik villus yapıları içeren gebelik materyali (H&E x100)

Rutin olarak boyanmış kesitlerde trofoblastik hücrelerin varlığını belirlemek bazen olanaksız olabilir. Bu durum, özellikle intrauterin ve ektopik gebeliğin ayırıcı tanısında olduğu gibi klinik açıdan büyük önem taşıyabilir. Böyle olgularda hCG, hPL, SPİ ve keratin gibi immünohistokimyasal belirleyiciler kullanılmalıdır (9,28,29).

Fetal parçalar, villuslar ve trofoblastların bulunmadığı küretaj materyallerinde, büyümüş hiyalinize spiral arteriollerin ve fibrinoid matriksin bulunması, intrauterin implantasyonu düşündürülen özellikler olsada, bu bulgularla kesin gebelik tanısı konulamaz (22). Bazen ektopik gebeliği olan bir hastanın uterin küretaj örneklerinde birkaç villusun görülebileceğini burada belirtmek gerekir (30). Bu bulgu patognomonik değildir ve gestasyonun intrauterin veya ekstrauterin olup olmadığı hakkında kesin bir bilgi vermez (31). Desidual reaksiyon, gestasyonel hiperplazi ve Arias-Stella reaksiyonu gibi bulgular gestasyonun var olduğunu destekleyen önemli bulgulardır (32). Oral kontraseptif kullanımına sekonder değişiklikler, gerçek desiduadaki dilate vasküler kanalları içermemesine ve daha inaktif glandüler paterne sahip olmasına karşın, gebelik desiduasının mikroskopik görünümüne tamamen benzeyebilir.

Bazı kurumlarda intrauterin gebelikten ektopik gebeliği ayırtmak için kürete endometrial materyale frozen çalışılması istenebilir. Fetalparçalar veya iyi gelişmiş koryonik villuslar varsa iş kolaydır. Bununla birlikte, patolog ne kadar deneyimli olursa olsun

trofoblastın tanınması parafine gömülmüş materyalde bile zor iken, frozen kesitte güvenle başarılması beklenemez (33).

Abortus materyalinin koryonik villuslarında hidropik değişiklikler görülebilir. Bu olgular hidropik abortus olarak adlandırılır. Bu durumun komplet veya parsiyel bir molden ayırt edilmesi gereklidir. Hidropik abortusta villöz şişme ve sisterna oluşumu görülmez. Daha önemlisi, bu villuslar attenüe trofoblast ile çevrilidir. Trofoblastik proliferasyon varsa da düzenli sentrifugal ve kutupsal bir karakterde olup, önemli bir nükleer atipi yoktur. Bu ayırımda akım sitometrik DNA analizi faydalı olabilir (34–36).

2.3. Gestasyonel Trofoblastik Hastalık

Normal veya anormal gestasyon ile ilişkili, trofoblastik proliferasyonun izlendiği bir hastalık grubudur. Başlıcaları mol hidatiform, plasenta yeri trofoblastik tümör ve koryokarsinomdur (11).

2.3.1. Mol Hidatidiform

Mol hidatidiformlar trofoblastik proliferasyon ve viluslarda şişme ile karakterize hastalıklardır. Komplet ve parsiyel olmak üzere ikiye ayrılır ve her ikisi de invaziv özellik kazanabilir.

2.3.1.1. Komplet mol

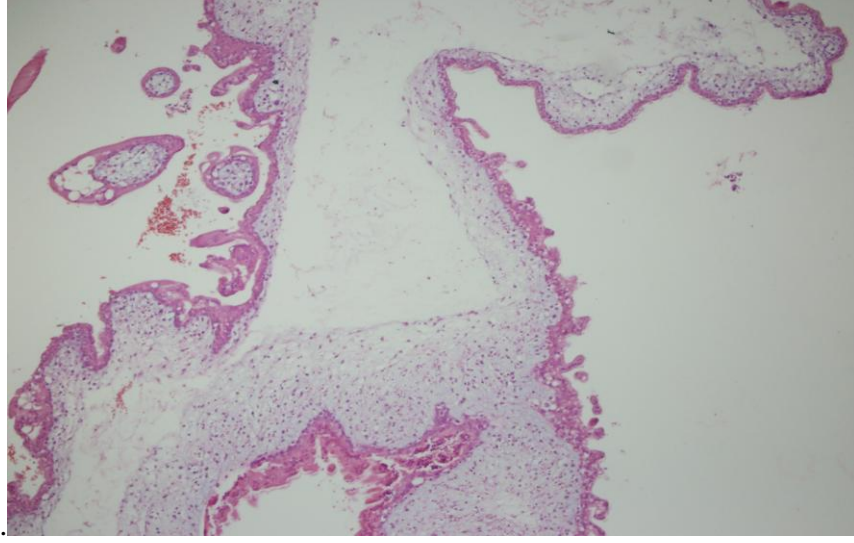
Komplet molün nedeni anormal gametogenez ve fertilizasyondur. Bu hastalıkta trofoblast hücrelerinin nükleusları sadece paternal kromozomları içerir. Bu yüzden köken olarak androjenetiktir. Sitoplazmik DNA'nın ise tümü maternal kökenlidir (37,38). Olguların çoğunda kromozom sayısı normal olup, %85'i 46-XX ve %15'i 46-XY'dir. 46-XX olgularında, etkin genomu olmayan 'boş' bir ovumun sitokinez olmadan duplike olan haploid bir sperm tarafından döllendiği, 46-XY olgularında ise 'boş' ovumun iki haploid sperm tarafından döllendikten sonra füzyon ve replikasyona uğradığı varsayılmaktadır. Bu hipotez, molar mitokondrial DNA'nın genetik analizi ile de desteklenmiştir (39). Olguların küçük bir bölümünde DNA paterni tetraploiddir ve genellikle daha yaşlı grupta görülür (40).

Komplet molün sıklığında çarpıcı bir coğrafi değişkenlik vardır. Hertig'in klasik çalışmalarında, ABD'de genç sağlıklı kadınlarda insidansı ortalama 2000 doğumda 1 olarak bildirilmiştir. Güneydoğu Asyada bildirilen insidans en azından dört kat daha çoktur (41–43). Daha da yüksek insidanslar Meksika (1:200), Filipinler (1:173), Hindistan (1:160), Tayvan (1:125) ve Endonezya'dan (1:82) bildirilmiştir (44). Komplet mollü hastalar genellikle 30 yaşından daha büyüktürler. Etyolojide A vitamini eksikliği önemlidir ve karoten alımının artmasıyla risk azalmaktadır. Hastada daha önceden mol öyküsü varlığı sonraki gebeliklerde mol riskini daha da artırmaktadır (43,45,46). Yineleyen moller genellikle komplet tiptedir. Ancak komplet bir molü parsiyel bir mol de izleyebilir (47).

Klinik olarak, komplet molün tuttuğu uterus gebeliğin evresine göre orantısız biçimde büyüktür (48). Serum hCG düzeyleri normal gestasyondaki tipik düşmenin tersine 14. haftadan sonra da yükselmeyi sürdürür. Gebelik toksemisi bulguları (hipertansiyon, ödem, albuminüri) sıklıkla bulunur ve bu tipik olarak gebeliğin erken evrelerinde ortaya çıkar (49–51).

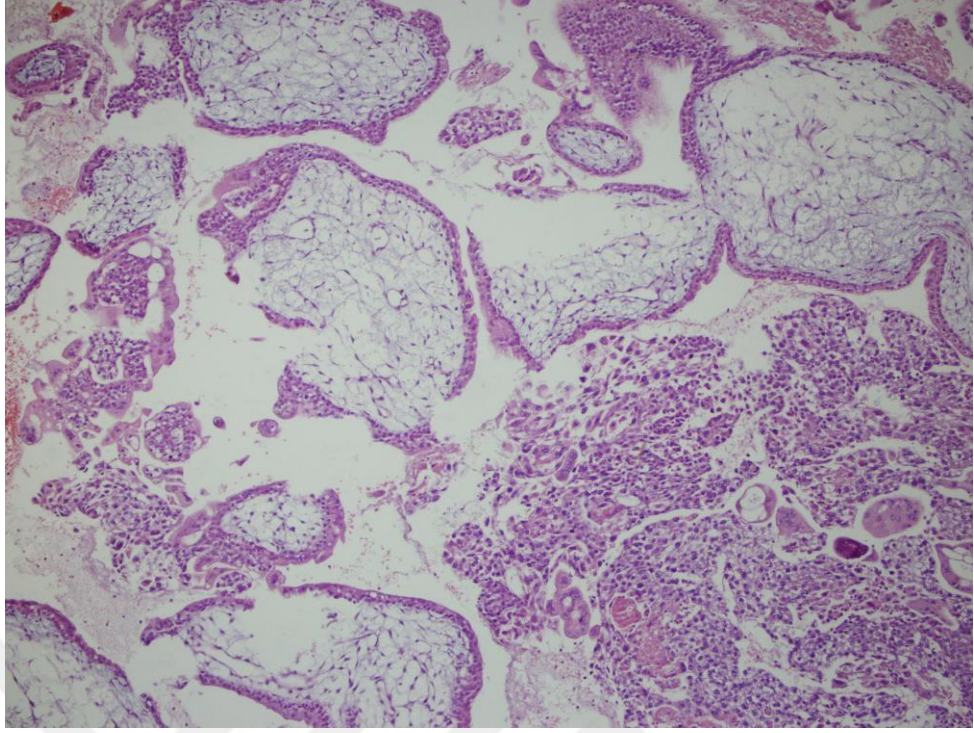
Komplet mollerde, gros olarak villusların tümü veya bütüne yakın bölümü hidropik dejenerasyon gösterir ve bu durum üzüm salkımı görünümüne neden olur. Tek tek veziküller 1 ile 30 mm arasında bir çapa sahiptir. Toplam ağırlık olguların çoğunda 200 gr'ın üzerindedir. Uterin kavitede embriyo, kord veya amnion zarı bulunmaz. Bir embriyonun mevcut olduğu çok nadir gerçek komplet mol olgularında hemen her zaman ikiz gestasyon söz konusudur (52,53).

Mikroskopik olarak, komplet molün iki değişmez özelliği trofoblastik hiperplazi ve veziküler şişmedir. Değişikliklerin şiddeti olgudan olguya, villustan villusa önemli ölçüde farklılıklar gösterir. Değişikliklerin yorumlanması gözlemciler arasında da yorum farklılığına neden olabilir. Çok erken olgularda ise histopatolojik değerlendirme daha zordur (13,54,55). Komplet moldeki villusların bazıları attenüe ve dejenerasyon sürecindeki bir trofoblastik tabaka ile çevrilidir. Bir kısmının trofoblastları hiperplastik tabakalar oluşturur. Bazı villuslarda ise sisterna yapıları görülür (Resim-4).



Resim-4: Mol hidatiform olgusunda sisterna oluşumu (H&Ex100)

Villuslarda, Hematoksilen-Eozin boyalı kesitlerde damarlar genellikle izlenmez ya da çok az sayıda görülür. Ancak, immünohistokimyasal olarak CD34 ile boyalı preparatlarda vasküler yapıların aslında çok da azalmadığı görülmüştür (56). Villuslarda stromada müsin ve apoptoz nedeni ile oluşan nükleer debrisler çok erken dönemde görülür. Bu durum tanısal bir ipucu oluşturur (44,57,58). Trofoblastik hiperplazi, villusların çevresinde normal birinci trimesterdeki villuslarda görülen polar proliferasyonun tersine karakteristik olarak kuşatıcıdır (Resim-5). Koryokarsinomdaki sinsityotrofoblast ve sitotrofoblast karışımının pleksiform pateni burada görülmez. Atipili trofoblastik hiperplazi implantasyon yerinde de görülür ve hidropik abortustaki veya parsiyel moldeki villuslara göre çok daha ileri derecededir (59).



Resim-5: Mol hidatiform olgusunda trofoblastik proliferasyon (H&E x100)

Ultrastrüktürel olarak, molar trofoblastlar normal gebeliğin birinci trimesterinde görülen trofoblastlara benzer (60). İmmünohistokimyasal olarak, hCG yaygın olarak boyanırken PLAP, gestasyonel yaş ne olursa olsun, yama biçiminde molar sinsityotrofoblastlara dağılmıştır. Oysa hPL gestasyonel yaşla birlikte artma eğilimindedir (54,61). İnhibinin hem 'a' hem de 'p' altbirimleri molar sinsityotrofoblastta belirgindir (62,63). Komplet molün ayırıcı tanısında potansiyel olarak yararlı bir belirleyici hücre siklus inhibitörü ve tümör supresör olan P57 proteindir. Normal gebelikte, spontan abortuslarda ve parsiyel molde sitotrofoblastlarda ve villöz mezenkimde iyi bir biçimde eksprese edilir. Fakat komplet molde yoktur veya önemli ölçüde azalmıştır. Çünkü gelişimlerinin erken döneminde bile *TP57* geninin her iki kopyası paternal kökenlidir (54,64). P53 trofoblastın (temelde sitotrofoblast) doğrudan proliferatif aktivitesine bağlı olarak eksprese edilir. Bu nedenle komplet moldeki boyanma yoğunluğu parsiyel molden daha yüksek, koryokarsinomdan daha düşüktür (65). İlginç olarak, gebeliğin erken dönemindeki normal trofoblastta ve spontan abortusun hidropik villuslarında da bir miktar boyanma vardır (66).

Akım sitometrisi ile komplet mollerin %50'si diploid, %43'ü tetraploid, %3.6'sı poliploid ve % 1.7'si triploiddir (67). Trofoblastik hiperplazi ne denli çok belirgin ise koryokarsinom gelişim olasılığının da o denli yüksek olduğu öne sürülmüştür. Bununla birlikte, istisnaların sayısı bu değerlendirmenin pratikteki değerini çok azaltmaktadır (33). Serum hCG düzeylerini izlemek için yüksek duyarlılıktaki tekniklerin ortaya çıkmasından sonra bu durum daha da doğrulanmıştır (59,68). Driscolla'ya göre tümör host interfazında fibrin benzeri bir materyal bulunduran ve bol miktarda sinsityotrofoblast ile karakterize molar lezyonlar kemoterapiye iyi yanıt vermektedir. Oysa diferansiyasyonun az olduğu ve sitotrofoblastların kompakt gelişim gösterdiği olgular tedaviye nispeten dirençli olma eğilimindedir. Dispermik heterozigot XY moller de içinde olmak üzere, heterozigot (dispermik) mollerin persistan trofoblastik hastalık ile birlikte olma insidansı homozigot (monospermik) mollere göre daha yüksektir. Proliferasyon indeksi ve DNA ploidi ile seyir arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (64).

Komplet molün başlangıç tedavisi uterusun küretaj yoluyla boşaltılmasıdır (69). Bunu birbiri ardı sıra hCG'nin belirlenmesi izler (41,70,71). Standard olarak önerilen; hCG düzeylerinin molar gebeliğin sonlandırılmasından 10, 20, 30, 45 ve 60 gün sonra ölçülmesidir. Olguların yaklaşık %80'inde normal düzeylere 60. gününde ulaşılır. Ayrıca 45 ile 60. günler arasında yükselme olursa veya 60. güne değin düzeyler hâlâ yüksek ise kemoterapi uygulanır. Olguların yaklaşık %20'sinde buna gerek duyulmaktadır. Bu yaklaşım ile kür oranı %100'e yakındır (72).

2.3.1.2. Parsiyel mol

Tüm mol olgularının yaklaşık %15-35'i parsiyel tiptedir. Komplet molün tersine, sıklıkla bir embriyo ile birlikte ancak embriyo çoğu zaman normal değildir. Plasental dokunun hacmi nispeten normaldir ve gros olarak veziküler villuslar normal görünümdekilerle bir aradadır. Villuslarda santral sisterna oluşumu ve stromada fokal ödem görülür villusların çoğunun kenarı düzensiz ve taraklıdır. Villuslarda fetal (nükleuslu) eritrositleri içeren vasküler yapılar mevcuttur. Villus stromasında fibrozis yaygındır. Trofoblastik proliferasyon, komplet mole göre daha az belirgindir. Sinsityotrofoblastta ise belirgin sitoplazmik vakuolüzyon gözlenir (73). İmmünohistokimyasal olarak, komplet mol ile karşılaştırıldığında hCG ve hPL'nin lokalizasyonundaki farkların yanı sıra daha önce

anılan P57 boyanmasında da birtakım farklılıklar tanımlanmıştır. Parsiyel mollerin çoğu triploiddir (69-XXX yada 69-XXY) ve birkaçı trizomi 16 gösterir (68,74–76).

Parsiyel mol olgularında genel olarak lezyon küçük olduğundan uterin boyut hemen daima gestasyonel yaşa göre normal veya küçüktür. Serum hCG düzeyleri yükselmiş olsa da komplet mole göre daha düşüktür (70). Parsiyel bir molün ardından koryokarsinom gelişim riski komplet mole göre çok düşüktür (77,78). Ayrıca, bazı olgu serilerinde bu hastaların izlemine zorunlu kılan %5-10 oranında persistan hastalık insidansı ortaya konmuştur (54,58,79,80).

Daha önce belirtildiği gibi, tüm triploid gebeliklerin plasentası mole dönüşüm göstermez. Çoğunormal bir morfolojik görünüm taşır (81). Her iki grupta yer alan triploid fetuslar menstrüel takvime göre yaklaşık 8. haftada ölme eğilimindedir (78).

Parsiyel mollerin komplet mollerden ve hiropik villuslardan ayırt edilmesi gereklidir. Hidropik abortustavezikül yapıları ve sisterna oluşumu yoktur. Daha önce belirtildiği gibi, spontan abortuslardaki villöz trofoblastlar ya attenüedir veya proliferer ise kutupsal bir dağılım gösterir. Ayrıca, trofoblastik atipi yoktur veya minimaldir. Akım sitometrisi çalışmaları bu sorunun irdelenmesinde çok yardımcıdır (58,68,82).

2.3.2. İnvaziv mol

İnvaziv mol (*koryoadenoma destruens*) terimi derin myometriumu ve/veya kan damarlarını invaze eden bir hidatiform molü (hemen daima komplet tip, ancak bazen parsiyel tip) anlatır (83,84). Tüm komplet mollerin %16'sında olan bu fenomen, normal trofoblastın implantasyon için gerekli bir özelliği olan invazyon yeteneğinin abartılmış bir ekspresyonudur. Plasenta akreata ve normal gebelikten sonra akciğerlerde mikroskopik trofoblastik embolusların gösterilmesi invaziv molün diğer görünümüdür (85).

İnvaziv molde myometrial permeasyon yaygın olabilir ve inatçı kanamalara yol açabilir. Ancak seroza genellikle intakttır. Bununla birlikte, uterin perforasyon olabilir. Vasküler invazyon sonucu vajina, akciğer, beyin ve spinal kord gibi uterus dışı yerlerde trofoblastik nodüller görülebilir (86,87). Akciğer nodülleri, hCG üretmeyi sürdürürler ve hemorajik komplikasyonlara eğilim gösterirler. Klinik belirtiler tutulan yere bağlıdır.

Akciğerde büyükçe bir kitle hiç semptoma yol açmadan kendiliğinden gerileyebilir. Bazen beyinde öldürücü hemoraji gelişebilir (88,89). Bir invaziv molün kendini sınırlama özelliği dışında, bir malign neoplazmın tüm biyolojik özelliklerini gösterdiğine dikkat edilmelidir. Stromayı invaze eder, tümör embolusları oluşturur ve uzak metastaz yapabilirler.

İnvaziv mol alışılmış molden invazivliği ile, koryokarsinomdan ise ‘metastatik’ odaklarda bile villusların bulunmasıyla ayrılır. İnvaziv moldeki trofoblastik proliferasyonun derecesi, sıradan moldekinden çok da farklı değildir. İnvaziv mollü hastalar temelde kemoterapi ile tedavi edilirler, ancak histerektomi bazı durumlarda endike olabilir (90,91).

2.3.3. Koryokarsinom

Koryokarsinom, tedavi edilmediği zaman, en saldırgan trofoblast hastalığıdır. Çoğu olgu, komplet hidatidiform molün ardından ortaya çıkar. Bu nedenle bu malign tümör dünyada hidatidiform molün daha yaygın olduğu yerlerde sıktır. Komplet mol olgularının % 1-2’sinin sonradan koryokarsinoma dönüştüğü tahmin edilmektedir (92). Parsiyel mol, ektopik gebelik, molar olmayan intrauterin abortus veya termde gebelikde de koryokarsinom gelişebilir (93–95). Ayrıca, gebeliğin ilk trimesterinde kök “stem” villusların trofoblastlarından gelişen ‘insitu’ koryokarsinom olguları da bildirilmiştir (93).

Koryokarsinom olgularında latent dönem hemen daima 1 yıldan azdır. Ancak latent dönemin çok daha uzun olduğu olgular mevcuttur. Koryokarsinom görülen olguların yaş ortalaması 29 dur. Sonradan koryokarsinom gelişen molar olmayan bir abortusun mikroskopik kesitlerinde, trofoblastik proliferasyon odakları çoğunlukla görülmektedir. Bu odaklar prekürsör bir lezyonun varlığını düşündürmektedir.

Bagshavve, koryokarsinomun insidansı ve prognozu ile hem kadının hem de eşinin ABO grupları arasındaki çarpıcı ilişkiyi ortaya koymuştur. En yüksek risk aynı gruptaki erkeklerle evli A grubu kadınlar için söz konusudur. Kendi ABO grubundaki erkeklerle evli kadınlar, hidatiform bir molün boşaltılmasından sonraki en yüksek spontan trofoblast regresyonu insidansı göstermektedir (96).

Gros olarak, koryokarsinom karakteristik yumuşak, koyu kırmızı, hemorajik, yuvarlak nodüler tümör kitleleri oluşturur. Mikroskopik olarak, tümör karakteristik dimorfik

pleksiform patern yaratan akıp giden sinsityotrofoblast kitleleriyle ayrılmış sitotrofoblast kümelerinden oluşmuştur (15). Genellikle var olan hemoraji ve nekrozun gerçek bir tanısıl değeri bulunmamaktadır. Çünkü spontan abortuslarda da sıklıkla izlenmektedir. Villuslar karakteristik olarak yoktur. Aslında onların var olmalarının, trofoblast hücreleri ne denli atipik olurlarsa olsunlar koryokarsinom tanısını dışladığı söylenmektedir. Bu kriterin mantığını anlamak zordur. Sonuçta, bu tip koryokarsinomlar komplet mollerden doğduğuna göre, molar dokular ile koryokarsinomatöz dokuların aynı anda birarada olduğu bir zaman kesitinin olması gerekir. Yine de, uygulamada yararlı bir parametre olduğu da su götürmez bir gerçektir (15,97).

İmmünohistokimyasal olarak, koryokarsinom hücreleri hCG ve keratin için pozitifdir. CEA ve hPL için reaktivite de olabilmektedir (98). Minör bir komponent olarak hPL, CD146, HLA-G ve inhibin için immünoreaktif intermediyer trofoblastik hücreler de bulunabilir.

Koryokarsinomun mikroskopik derecelendirilmesinin değeri azdır. Değişik gelişim patentleri ile prognoz arasında ilişki kurma çabaları kayıtlarda bulunmaktadır (97,99). Bunlardan en ikna edici olanı tümör ve stroma interfazında yoğun bir inflamatuvar infiltrat bulunduğu daha iyi bir prognoz olduğunun gösterilmesidir (99–102).

Tedavi edilmeyen koryokarsinomun doğal gelişimi en sık olarak akciğer, beyin, karaciğer, böbrek ve barsağa olmak üzere hematojen metastazlardır (103,104). Klinik olarak soliter olabilir, en alışılmadık yerlerde olabilir ve sıklıkla masif hemoraji ile kendini gösterir. Yayılmış koryokarsinom yüzünden ölen hastaların uteruslarında rezidüel tümör önemsiz miktarda olabilir veya hiç bulunmayabilir (105).

Koryokarsinomlu hastalarda başka organlarda görülen morfolojik değişikliklerin pek çoğu, tümör hücrelerinden hCG ve diğer hormonların artan sekresyonuna bağlıdır. Bu değişiklikler içinde endoservikal glandlarda hiperplazi, desidual reaksiyon, Arias-Stella reaksiyonu, teka-lutein kistleriyle overlerin bilateral büyümesi ve meme lobüllerinin hiperplazisi yer alır. Bir koryokarsinom olgusunun tedavisinden çok sonra overde teka-lutein kistlerinin saptanması, genellikle persistan hastalığın bir işaretidir (106).

Koryokarsinom tedavisi tıbbi onkolojideki en büyük başarı öykülerinden biridir. Sadece cerrahi ile tedavi edildiğinde, kür oranı uterusu sınırlı tümörlerde yalnızca %40, metastazlar eşlik ediyorsa %20 'den azdır (107). Metotreksat, aktinomisin D ve klorambusil

gibi kemoterapötik ajanların kullanımıyla sağkalım oranı uterusu sınırlı olgularda %100'e yakın, metastatik hastalığı olan hastalarda yaklaşık %83 olmuştur (90). Gerçekten etkileyici olan bu sayılar, açık yüreklilik ile belirtmek gerekirse çoğu olgu serisinde sadece kesin patolojik anlamda koryokarsinom için değil, daha genel anlamda gestasyonel trofoblastik hastalıklar (ya da metastatik gestasyonel trofoblastik hastalık) için söz konusudur.

Koryokarsinom tedavisinde; erken tanı, tedavinin hızlı oluşturulması ve hCG üretiminin ardışık ölçülerek tedavi sonuçlarının izlenmesi önemlidir. Ancak hCG salgılanmasının sadece gestasyonel koryokarsinoma özgü olmadığını belirtmekte yarar vardır. Nongestasyonel koryokarsinomda, overin ve testisin diğer germ hücre tümörlerinde, malign lenfomada, özofagus, mide, pankreas, böbrek, karaciğer, akciğer, mesane, uterus, sürrenal, meme ve başka yerlerdeki karsinomlarda da olabilmektedir. Bu sayılan tümörlerdeki ortak özellik, çoğunda immünohistokimyasal tekniklerle hCG içerdiği gösterilen tümör hücrelerinin bulunmasıdır (92).

Tümör dokusu DNA'sındaki restriksiyon parçasındaki uzunluk polimorfizmlerini tanımlamak için lokus-spesifik minisatellit problemler kullanılarak yapılan genetik çalışmalar, gestasyonel koryokarsinomu nongestasyonel olandan ayırmada ve tümörün önceki bir komplet molden köken aldığını ortaya koymada yararlıdır (108).

2.4. Ki-67

Ki-67, 1983 yılında Gerdes ve arkadaşları tarafından hücre siklus bağımlı nükleer proliferasyon belirleyicisi olarak tanımlanmıştır. Protein kodunun başındaki 'Ki' harfleri tanımlandığı Kuzey Almanya şehri olan Kiel'den köken almaktadır. İlk olarak Hodgkin Lenfoma'da, kortikal foliküllerin germinal merkez hücrelerinde, kortikal timositlerde, gastrointestinal mukozadaki boyun hücrelerinde, epidermisin bazal hücreleri gibi proliferatif hücrelerde eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu antikor başta sadece taze frozen kesitlerinde çalışılmıştır, fakat ilk tanımlanmasından yaklaşık on yıl sonra formaline dirençli epitoplari tespit eden monoklonal antikorları olan MIB-1 ve MIB-3 geliştirilmiştir (109–111).

S fazında hücrenin Ki-67 antijeni ile boyanmasının artmakta olduğu, bununla birlikte erken evre G1 fazında Ki-67 boyanmasının nükleoplazmada sayılı odaklarda olduğu izlenmiştir. G1 fazının ilerlemesi sırasında bu boyanmanın zayıflamaya başladığı ve S fazında

Ki-67 boyanmasının da sadece çekirdekçik içinde izlendiği görülmüştür. G2 fazına geçişte ise daha fazla boyanma görülmüş ve ek olarak nükleoplazmada boyanma izlenmiştir (109,112).

Profaz sırasında Ki-67 proteini tekrar organize olur ve yoğunlaşmış kromatin ile birlikte izlenmeye başlar. Metafaz sırasında kromozomların yüzeyini kaplamış şekilde parlak Ki-67 antijen boyanması izlenir ve en güçlü boyanma bu fazda izlenir. Çekirdek zarının yırtılmasından sonra diffüz olarak Ki-67 proteini sitoplazmada izlenmeye başlar. Mitoz sonunda (anafaz ve telofaz) antijen taneli boyanma özelliği gösterir ve boyanma azalmaya başlar. Telofaz sırasında küçük nükleer yapılar içinde lokalize hale gelir (109,112). Özetle Ki-67 çoğalan hücrelerde görülen bir çekirdek proteindir. Esas olarak G1, S, M ve G2 fazında görülür. G0 fazında yoktur. Hücre proliferasyonunun morfolojik özelliklerini iyi bir şekilde gösteren protein olup, mitotik index ve tümör gradelemesinde sıklıkla kullanılır (113).

Neoplazilerde hastalık prognozunu değerlendirmek için Ki-67 proliferasyon indeksi sıklıkla kullanılır. Burkitt lenfomada Ki-67 ekspresyon oranı olguların bir çoğunda %100 olarak saptanmaktadır. Ayrıca DBBHL tanısı alan olgular için yüksek oranlar kötü prognozu temsil etmektedir (113–115). Meme tümörlerinde Ki-67 ekspresyonu artışı prognoz ile yakın ilişkilidir (116). Endometrium kanserinde Ki-67 ekspresyonu ile östrojen-progesteron ekspresyonu arasında çok güçlü ama zıt yönde bir ilişki vardır (117). Bunun yanında prostat, kolon, akciğer, karaciğer ve mide karsinomları ile bir çok sarkomda Ki-67 ekspresyonu prognoz hakkında fikir verebilir (118–120).

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında 2014- 2016 yılları arasında molar gebelik tanısı almış 40 ve hidropik abortus tanısı almış 40 vaka değerlendirmeye alındı.

Patoloji arşivinden olgulara ait tüm lamlar çıkarıldı ve preparatlar tekrar değerlendirilerek immünohistokimyasal inceleme için uygun parafin blok seçildi. Bu parafin bloklardan Poly-L-lysine ile kaplanmış lamlara 5 mikron kalınlıkta 2 adet boyasız kesit alındı. Bu kesitler Leica Bond otomatik immünohistokimyasal boyama cihazında Ki-67 antikoru ile boyandı. Histopatolojik incelemelerin hepsi olympus BX51 marka mikroskop ile yapıldı. Ki-67 ekspresyonu 40x büyütmede 10 farklı alanda yüzdelik olarak hesaplandı ve ortalaması alındı.

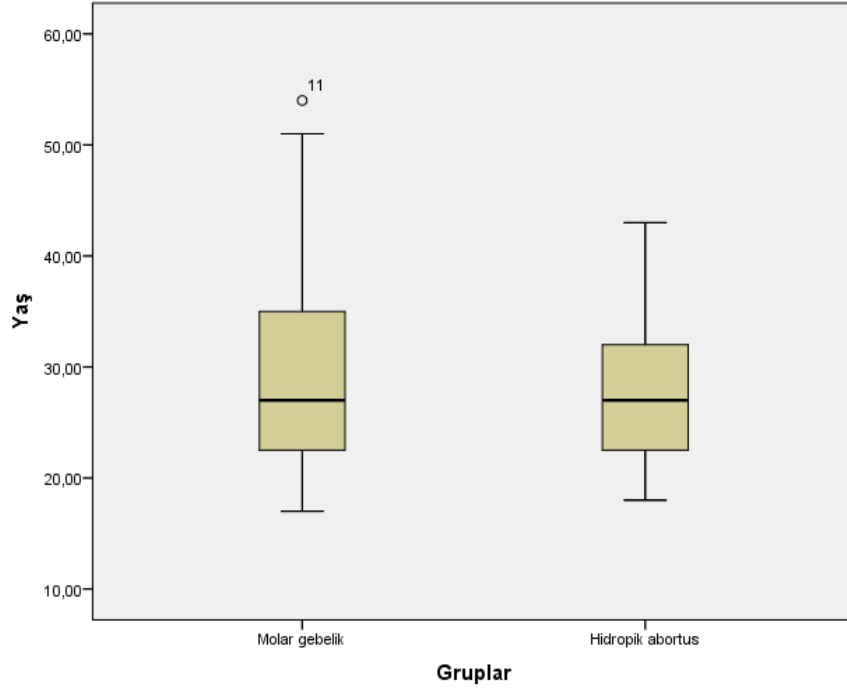
Bütün istatistiksel analizler için SPSS 23,00 (Illniosis, Chigago, USA) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için *One Sample Kolmogorov Smirnov* ve *Shapiro-Wilk* testleri kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm SD (Standart Deviasyon) olarak verildi. Ki-67 parametrelerinin dağılımının normal olmaması nedeniyle nonparametrik testlerden *Independent Simple T Test* ve *Mann-Whitney U Test* kullanıldı. Yaş ve Ki-67 ekspresyonu arasındaki ilişki için her gruba ayrı olarak normal dağılım olmaması nedeniyle *Spearman Korelasyon Analizi* uygulandı. Cut-off değeri, spesivite ve sensitivite değeri hesaplaması için *Roc analizi* kullanıldı. Tüm sonuçlar için iki yönlü p değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada 2014 ve 2016 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Patoloji Anabilimdalı'nda tanı konmuş olan 40 molar gebelik ve 40 hidropik abortus vakası kullanıldı. Molar gebelik grubu (Grup 1) yaş ortalaması 29.8 ± 9.4 , hidropik abortus grubu (Grup 2) yaş ortalaması 27.9 ± 6.4 idi. Grupların yaş dağılımı istatistiksel olarak benzerdi. Grupların sayı, yaş ve Ki-67 değerlerine ait demografik veriler Tablo-1'de verilmiştir. Grupların yaş dağılımına ait sütunsal grafik Şekil-2'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Grupların sayı ve yaş ortalamalarına ait demografik veriler

GRUPLAR	SAYI (n)	YAŞ	STANDART DEVIASYON
Molar Gebelik	40	29.82	9.40
Hidropik Abortus	40	27.90	6.44
Grupların Toplamı	80	28.86	8.07



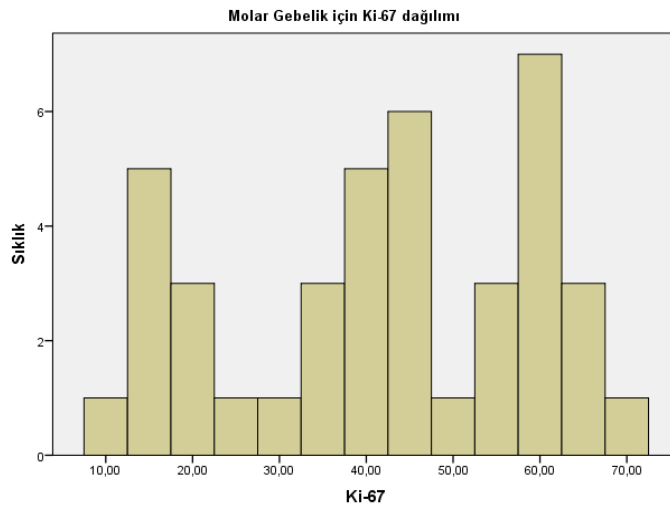
Şekil-2: Grupların yaş dağılımını

Gruplara göre yaş ve Ki-67 ekspresyonu verilerinin dağılımı Kolmogorow Smirnow ve Shapiro Wilk'e göre ayrı ayrı bakıldı her iki durumda da yaş ve Ki-67 ekspresyonu dağılımı normal değildi ($p < 0.05$). Bu nedenle bu verilerin istatistiklerinde non parametrik testler kullanıldı. Yaş ve Ki-67 ekspresyonuna ait dağılım istatistiği Tablo-2'de verilmiştir.

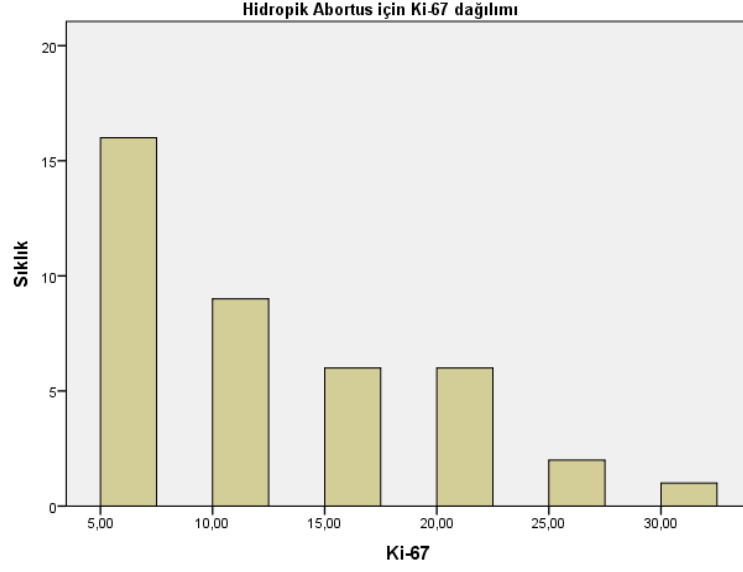
Tablo-2: Yaş ve Ki-67 ekspresyonu dağılım istatistiği

	GRU P	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Yaş	mol	0.14	40	0.03	0.91	40	<0.01
	abort	0.09	40	0.20	0.95	40	0.08
Ki-67	mol	0.12	40	0.12	0.92	40	0.01
	abort	0.22	40	<0.01	0.84	40	<0.01

Molar gebelik ve hidropik abortus gruplarında Ki-67 düzeylerinin normal dağılmadığını gösteren sütunsal grafikler Grafik-1 ve Grafik-2'de gösterilmiştir.



Grafik-1: Molar gebelik grubunda Ki-67 ekspresyonunun dağılımı



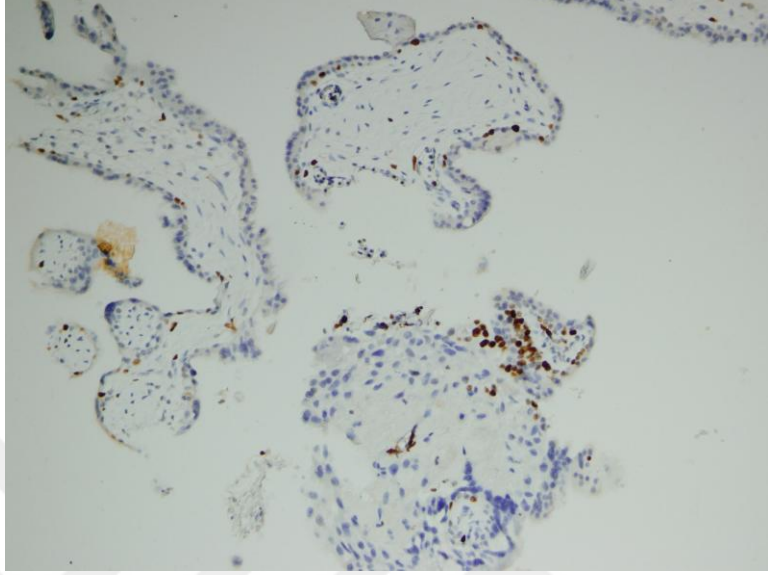
Grafik-2: Hidropik abortus grubunda Ki-67 dağılımı

Gruplara göre Ki-67 ve yaş arasında herhangi bir ilişki olup olmadığının araştırılması için Spearman korelasyon analizi kullanıldı fakat Ki-67 ve yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Gruplara göre yaş ve Ki-67 arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo-3'te gösterilmiştir.

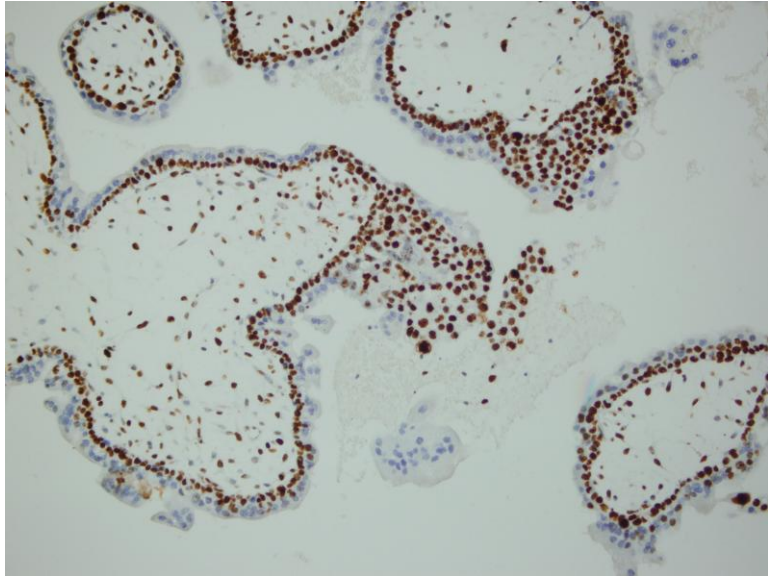
Tablo-3: Gruplara göre yaş ve Ki-67 arasındaki korelasyon analizi sonuçları

Korelasyon Bakılan Parametreler		Hangi Grup İçinde Değerlendirildiği	P Değeri
Ki-67 Ekspresyonu (%)	Yaş	Molar Gebelik (N:40)	$p>0.05$
Ki-67 Ekspresyonu (%)	Yaş	Hidropik Abortus (N:40)	$p>0.05$

Ki-67 ile boyanan preparatların örnek görüntüleri Resim-6 ve Resim-7’de gösterilmiştir.



Resim-6: Hidropik abortus tanısı almış olguda %10 oranında Ki-67 ekspresyonu (İHKx200)



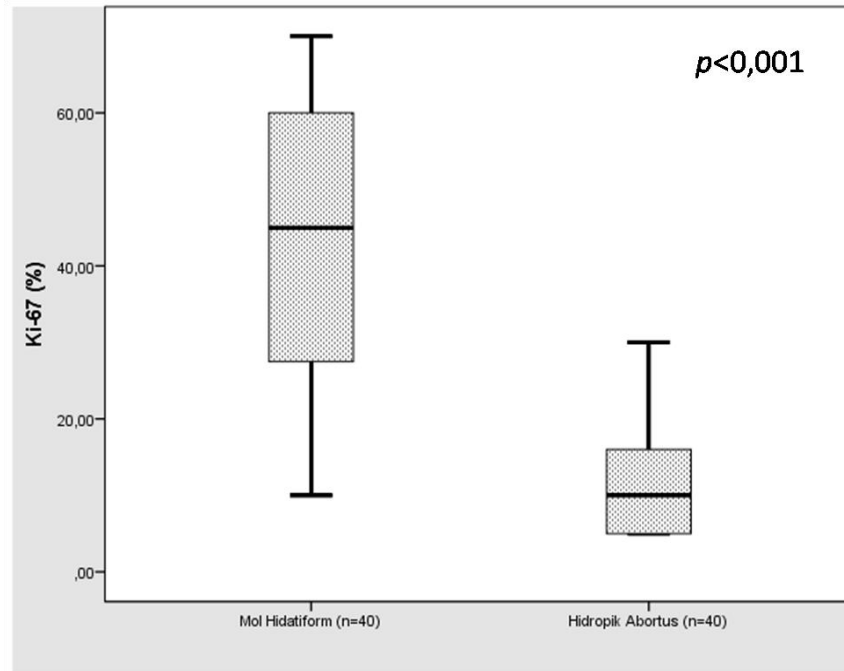
Resim-7: Mol hidatiform tanısı almış olguda %70 oranında Ki-67 ekspresyonu (İHKx200)

Molar gebelik ve hidropik abortus gruplarının Ki-67 ekspresyonu verileri, normal dağılmaması nedeniyle Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı ve gruplar arasında yüksek derecede anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Molar gebelik ve Hidropik abortus grupları arasında Ki-67 ekspresyonunun istatistiksel analizi Tablo-4’te gösterilmiştir.

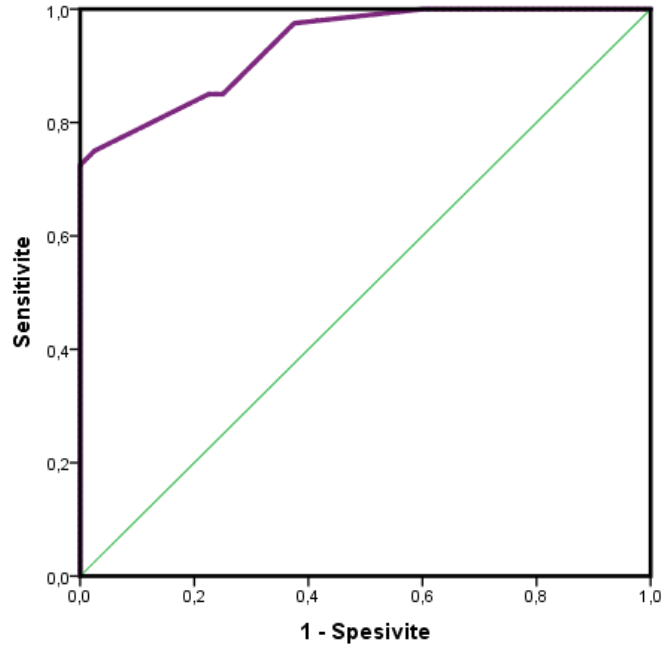
Tablo-4: Molar gebelik ve hidropik abortus grupları arasında Ki-67 ekspresyonunun istatistiksel analizi

Karşılaştırılan Parametre	Gruplar	Ortanca	Mann Whitney U Testi’ne göre P değeri
Ki-67 ekspresyonu (%)	Molar Gebelik (N:40)	57.94	P<0.001
	Hidropik Abortus (N:40)	23.06	

Molar gebelik ve hidropik abortus gruplarında Ki-67 ekspresyonu Şekil-3’te gösterilmiştir.



Şekil-3: Mol hidatiform ve hidropik abortus'ta Ki-67 değerleri arasındaki fark



Grafik-3: Ki-67 Spesivite ve sensitivite değerleri

Ki-67 ekspresyonunun mol hidatiform ve hidropik abortus vakalarının ayırt edilmesinde Roc analizi kullanıldı. Bu analiz ölçümüne göre cut-off değeri 18.5, sensitivite değeri %85 ve spesivite değeri %87.5 olarak hesaplandı. Bu değerler Ki-67 ekspresyonunun mol hidatiform ve hidropik abortus vakalarının ayırt edilmesinde etkili olduğunu göstermektedir. Ki-67 ekspresyonunun %18.5 ve üzeri olduğu durumlarda olguda mutlaka mol hidatiform düşünölmelidir. Molar gebelik ve hidropik abortus gruplarında Ki-67 ekspresyonunun sensitivite ve spesivite değerleri Grafik-3'te gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Abortus klinik insidansı yaklaşık %15 olan ancak gerçek insidansı %40-80'e kadar yükselebilen, etiolojisinde infeksiyonlar, mekanik bozukluklar, endokrin hastalıklar ve kalıtsal kromozomal anomalilerin yer aldığı bir durumdur (14–17). Hidropik abortus ise koryonik villuslarda hidropik değişikliklerin görülmesi olarak tanımlanır. Bu villuslar attenüe trofoblast ile çevrilidir ve trofoblastik proliferasyon varsa da düzenli sentrifugal ve kutupsal bir karakterde olup, önemli bir nükleer atipi yoktur (34–36).

Gestasyonel trofoblastik hastalık normal veya anormal gestasyon ile ilişkili trofoblastik proliferasyonun izlendiği bir hastalık grubudur. Bunlar mol hidatiform, plasenta yeri trofoblastik tümör ve koryokarsinomdur (11). Mol hidatidiformlar trofoblastik proliferasyon ve viluslarda şişme ile karakterize hastalıklardır. Komplet ve parsiyel olmak üzere ikiye ayrılır ve her ikisi de invaziv özellik kazanabilir.

Komplet molün nedeni anormal gametogenez ve fertilizasyondur. Bu hastalıkta trofoblast hücrelerinin nükleusları sadece paternal kromozomları içerir. Bu yüzden köken olarak androjenetiktir. Sitoplazmik DNA'nın ise tümü maternal kökenlidir (37,38). Olguların çoğunda kromozom sayısı normal olup, %85'i 46-XX ve %15'i 46-XY'dir. 46-XX olgularında, etkin genomu olmayan 'boş' bir ovumun sitokinez olmadan duplike olan haploid bir sperm tarafından döllendiği, 46XY olgularında ise 'boş' ovumun iki haploid sperm tarafından döllendikten sonra füzyon ve replikasyona uğradığı varsayılmaktadır (39,40).

Parsiyel mol tüm mol olgularının yaklaşık %15-35'idir. Komplet molün tersine, sıklıkla bir embriyo ile birlikte ancak embriyo çoğu zaman normal değildir. Plasental dokunun hacmi nispeten normaldir ve veziküler villuslar normal görünümdekilerle bir aradadır. Villuslarda santral sisterna oluşumu ve stromada fokal ödem görülür. Villusların çoğunun kenarı düzensiz ve taraklıdır. Villuslarda fetal (nükleuslu) eritrositleri içeren vasküler yapılar mevcuttur. Villus stromasında fibrozis yaygındır. Trofoblastik proliferasyon, komplet mole göre daha az belirgindir. Sinsityotrofoblastta ise belirgin sitoplazmik vakuolüzyon gözlenir (73). Parsiyel mollerin çoğu triploiddir (69-XXX yada 69-XXY) ve birkaçı trizomi 16 gösterir (68,74–76).

Mol hidatiformların, özellikle parsiyel mollerin, hidropik villuslardan ayırt edimesi gereklidir. Bu ayırımı histopatolojik özellikler yardımcı olabilir. Hidropik abortusta vezikül yapıları ve sisterna oluşumu yoktur. Daha önce belirtildiği gibi, spontan abortuslardaki villöz trofoblastlar ya attenüedir veya proliferere ise kutupsal bir dağılım gösterir. Ayrıca, trofoblastik atipi yoktur veya minimaldir (58,68,82).

Histopatolojik incelemeye rağmen yinede arada kalınan bazı olgular vardır ve bu olgularda kesin tanı vermede zorluklar yaşanmaktadır. Bu çalışmada bu olgularda Ki-67 immünohistokimyasal belirtecinin yararlılığı araştırılmıştır. Ki-67, 1983 yılında Gerdes ve arkadaşları tarafından hücre siklus bağımlı nükleer proliferasyon belirleyicisi olarak tanımlanmıştır. Ki-67 çoğalan hücrelerde görülen bir çekirdek proteindir. Esas olarak G1, S, M ve G2 fazında görülür, G0 fazında yoktur. Hücre proliferasyonunun morfolojik özelliklerini iyi bir şekilde gösteren protein olup, mitotik index ve tümör gradelemesinde sıklıkla kullanılır (113). Neoplazilerde hastalık prognozunu değerlendirmek için Ki-67 proliferasyon indeksi sıklıkla kullanılır.

Literatürde hidropik gebeliklerle mol hidatiform ayırıcı tanısında Ki-67'nin yararlılığını araştıran çok sayıda bilimsel çalışma mevcuttur. Shammel ve arkadaşları (1996) 15 adet hidropik abortus, 23 komplet mol, 14 parsiyel mol ve 8 adet sınıflandırılmayan mol vakasında (toplam 60 olgu) Ki-67 pozitifliğini incelemişlerdir. Molar gebeliklerde Ki-67 ekspresyonunun %70'in üzerinde olduğunu, hidropik abortuslu olgularda bu oranın %22 civarında olduğunu bulmuşlardır. Böylelikle Ki-67 pozitifliğinin mol gebelik ve hidropik abortus vakalarının ayırımında kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (1). Ostrzega ve arkadaşları (1998), 33 komplet mol hidatiform, 42 parsiyel mol hidatiform ve 20 adet hidropik değişiklik izlenen abortus vakasında (toplam 95 olgu) Ki-67 ekspresyonunu değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak komplet mol vakaları %84.4, parsiyel mol vakaları %65.3 ve hidropik değişiklikler gösteren abortus vakaları %8.7 Ki-67 ekspresyonu göstermiş olup aralarında anlamlı farklılık bulmuşlardır. Böylelikle Ki-67 ekspresyonun mol hidatiform ve hidropik abortus olgularının ayırımında kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (122). Ana-Maria Bamberger ve arkadaşları (2003) Ki-67 ekspresyonunun hidropik abortus olgularında %20-30, koryokarsinom olgularında ise %80-90 olarak bulmuş ve anlamlı farklılığın olduğunu belirtmiştir (123). Hasanzadeh ve arkadaşları (2013) Ki-67 ekspresyonunun

gestasyonel trofoblastik hastalıkların tanısı ve prognozunu belirlemede faydalı olduğunu düşünmüş ve ayırıcı tanıda cut-off değerini %12.5 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada sensitivite %90 spesifite ise %93 olarak bulunmuştur (124). Benzer çalışmalar Türkiye’den de yapılmıştır. Uzunlar AK ve arkadaşları (2002) hidropik değişiklikler içeren 19 spontan abortus, 20 parsiyel mol ve 21 komplet mol, 9 invaziv mol ve 3 koryokarsinom olgusunda P53, PCNA ve Ki-67 immünreaktivitesini çalışmışlardır. Bu çalışmada gestasyonel trofoblastik hastalıklar ile hidropik abortus ayırımında Ki-67 ekspresyonunun faydalı olabileceğini ifade etmişlerdir (125). Evliyaoğlu Ö ve arkadaşları (2015) ise Ki-67’nin komplet mol ile parsiyel mol ayırımında umut verici bir marker olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada Ki-67 komplet mol olgularında %21, parsiyel molde ise %8 olarak saptamışlardır (126). Bizde çalışmamızda Ki-67 ekspresyonu mol hidatiform olgularında %45 olarak saptadık. Hidropik abortus olgularında ise bu oran %10 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda Mol olguları komplet ve parsiyel olarak ayırd edilmemiştir. Ki-67 proliferasyonunun mol olgularında hidropik abortus olgularına göre belirgin yüksek olması şu ana kadar özetlenen literatür bilgileri ile örtüşmektedir. Bu nedenle bizde yukarıda ifade edilen çalışmalarda olduğu gibi Ki-67 ekspresyonunun mol hidatiform ve hidropik abortus vakaları ayırımında yararlı olabileceği kanaatindeyiz. Ayrıca çalışmamızda mol hidatiform ve hidropik abortus vakalarının ayırt edilmesinde Roc analizi kullanarak cut-off değeri saptadık. Bu analiz ölçümüne göre cut-off değeri %18.5, sensitivite değeri %85 ve spesifite değeri %87.5 olarak hesapladık. Buna göre Ki-67 proliferasyonunun %18.5 ve üzerinde olması mol hidatiform lehine değerlendirilebileceği sonucuna varılmıştır. Ancak literatürde Ki-67’nin mol hidatiform ve hidropik abortus olgularının ayırımında yararlı olmadığına dair çalışmalarda mevcuttur. 2013 tarihinde Alireza Khooei ve arkadaşları 8 adet parsiyel mol, 11 adet komplet mol ve 10 adet hidropik abortus olgularında Ki-67 ekspresyonunu değerlendirmişler ve değişken artışlar bulmuşlar. Bu artışların anlamlı olmaması edeniyle Ki-67 ekspresyonun bu olguların ayırımında kullanılamayacağını ileri sürmüşlerdir (127). Mi-Jung Kim ve arkadaşları (2006) 63 adet komplet mol, 11 adet parsiyel mol ve 10 adet normal plasentada proliferen hücrelerde Ki-67 ekspresyonunun belirleyici farklılık oluşturmadığı sonucuna varmışlardır (57). Özbilim ve arkadaşları (2000) 20 adet spontan abortus 10 adet komplet mol, 6 adet parsiyel mol vakalarında Ki-67 indeksini karşılaştırmışlar ve anlamlı farklılık bulmamışlardır (128).

Sonuç olarak, literatür bilgileri ışığında, histopatolojik olarak karışabilme ihtimali olan molar gebelik ve hidropik abortus olgularında Ki-67’nin umut olduğuna dair çok sayıda

Çalışma vardır. Ancak bu durumun aksini iddia eden çalışmalarda mevcuttur. Biz bu tez çalışmasında Ki-67 ekspresyonunun mol hidatiform ve Hidropik Abortus vakalarında ayırıcı tanıda kullanılabileceği kanatindeyiz.



KAYNAKLAR

1. Rustin GJS. Trophoblastic diseases. In: Shaw RW, Soutter WP, Eds. Gynaecology. 2nd Ed., London: Churchill Livingstone; 1997: 605-614.
2. Kurman RJ. Partial Mole trophoblastic disease. In: Kurman RJ Eds. Blaustein's Pathology of Female Genital Tract. 4th Ed., New York: Springer-Verlag 2002; 1216-1217.
3. Fox H. Pathology of the placenta, ed. 2. London, 1997, W.B. Saunders.
4. Kingdom J, Jauniaux E, O'Brien PM, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Study Group. The placenta: basic science and clinical practice. London, 2000, RCOG Press.
5. Lewis SH, Benirschke K. Placenta. In Mills SE (ed.): Histology for pathologists, ed. 3. Philadelphia, 2007, Lippincott Williams and Wilkins, pp. 1095-1128.
6. Naeye RL. Umbilical cord length. Clinical significance. J Pediatr 1985, 107: 278-281.
7. Danforth DM, Hull RW. The microscopic anatomy of the fetal membranes with particular reference to the detailed structure of the amnion. Am J Obstet Gynecol 1958, 75: 536-550.
8. Naeye RL. Disorders of the placenta, fetus, and neonate. Diagnosis and clinical significance. St Louis, 1991, Mosby.
9. Huettner PC, Gersell DJ. Arias-Steila reaction in nonpregnant women. A clinicopathologic study of nine cases. Int J Gynecol Pathol 1994, 13: 241-247.
10. Home CH, Rankin R, Bremner RD. Pregnancy-specific proteins as markers for gestational trophoblastic disease. Int J Gynecol Pathol 1984, 3: 27-40.
11. Shih IM, Kurman RJ. Immunohistochemical localization of inhibin-alpha in the placenta and gestational trophoblastic lesions. Int J Gynecol Pathol 1999, 18: 144-150.
12. Heatley MK, Maxwell P, Toner PG. The immunophenotype of human decidua and extra-uterine decidual reactions. Histopathology 1997, 29: 437-442.
13. Kammerer U, Eggert AO, Kapp M, McLellan AD, Geijtenbeek TBH, Diet] J, van Kooyk Y, Kämpgen E. Unique appearance of proliferating antigen-presenting cell expressing DC-SIGN (CD209) in the deciduas of early human pregnancy. Am J Pathol 2003, 162: 887-896.

14. Hermonat PL, Kechelava S, Lowery CL, Korourian S. Trophoblasts are the preferential target for human papilloma virus infection in spontaneously aborted products of conception. *Hum Pathol* 1998, 29: 170-174.
15. Redline RW, Abdul-Karim FW. Pathology of gestational trophoblastic disease. *Semin Oncol* 1995, 22: 96-108.
16. Risch HA, Weiss NS, Clarke EA, Miller AB. Risk factors for spontaneous abortion and its recurrence. *Am J Epidemiol* 1988, 128: 420-423.
17. Wigglesworth IS Perinatal pathology. Major pathology problems in pathology, vol 15. Philadelphia, 1984, W.B. Saunders.
18. Abaci F, Aterman K. Changes of the placenta and embryo in early spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1968, 102: 252-263.
19. Berry CL. The examination of embryonic and fetal material in diagnostic histopathology laboratories. *J Clin Pathol* 1980, 33: 317-326.
20. launiaux E, Hustin I. Histological examination of first trimester spontaneous abortions. The impact of materno-embryonic interface features. *Histopathology* 1992. 21: 409-414.
21. Klatt EC. Pathologic examination of fetal specimens from dilation and evacuation procedures. *Am J Clin Pathol* 1995. 103: 415-418.
22. Novak RW, Malone JM, Robinson HB. The role of the pathologist in the evaluation of first trimester abortions. *Pathol Annu* 1990, 25: 297-311.
23. Poland BJ, Miller IR, Harris M, Livingston J. Spontaneous abortion. A study of 1961 women and their conceptuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981, 102(Suppl).
24. Potter EL, Craig IM. Pathology of the fetus and the infant. London, 1976, Lloyd-Luke.
25. Rushton DI. Examination of products of conception from previable human pregnancies. *J Clin Pathol* 1981, 34: 819-835.
26. Waters BL, Ashikaga T. Significance of perivillous fibrinoid deposition in uterine evacuation specimens. *Am J Surg Pathol* 2006, 30: 760-765.
27. Al-Tamimi DM. Intermediate trophoblasts: their role in the diagnosis of intrauterine pregnancy. *Int J Surg Pathol* 1998, 6: 11-16.
28. Clark RK, Damjanov I. Intermediate filaments of human trophoblast and choriocarcinoma cell lines. *Virchows Arch [A]* 1985, 407: 203-208.
29. Daya D, Sabet L. The use of cytokeratin as a sensitive and reliable marker for

- trophoblastic tissue. *Am J Clin Pathol* 1991, 95: 137-141.
30. Gruber K, Gelven PL, Austin RM. Chorionic villi or trophoblastic tissue in uterine samples of four women with ectopic pregnancies. *Int J Gynecol Pathol* 1997, 16: 28-32.
 31. Clement PB, Young RH, Scully RE. Nontrophoblastic pathology of the female genital tract and peritoneum associated with pregnancy. *Semin Diagn Pathol* 1989, 6: 372-406.
 32. Oertel YC. The Arias-Stella reaction revisited. *Arch Pathol Lab Med* 1978, 102: 651-654.
 33. Shih IM. Gestational trophoblastic neoplasia - pathogenesis and potential therapeutic targets. *Lancet Oncol* 2007, 8: 642-650.
 34. Conran RM, Hitchcock CL, Popek EJ, Norris HI, Griffin JL, Geissel A, McCarthy WF. Diagnostic considerations in molar gestations. *Hum Pathol* 1993, 24: 41-48.
 35. Paradinas FJ, Browne P, Fisher RA, Foskett M, Bagshawe 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: 101-110.
 36. van Lijnschoten G, Arends JW, Leffers P, De La Fuenle AA, Van Der Looij III, Geraedts JP. The value of bistomorphological features of chorionic villi in early spontaneous abortion for the prediction of karyotype *Histopathology* 1993, 22: 557-563.
 37. Fulop V, Mok SC, Gati I, Berkowitz RS. Recent advances in molecular biology of gestational trophoblastic diseases. A review. (*Reprod Med* 2002, 47: 369-379.
 38. Kajii T, Obama K. Aulrogenetic origin of hydatidiform mole *Nature* 1997, 68. 633-634.
 39. Azuma C, Saji E, Tokugawa Y, Kimura T, Nobunaga T, Takemura M, Kanteda T, Tanizawa O. Application of gene amplification by polymerase chain reaction to genetic analysis of molar mitochondrial DNA. The detection of anuclear empty ovum as the cause of comple.
 40. Bewtra C, Frankforter S, Marcus N. Clinicopathologic differences between diploid and tetraploid complete hydatidiform moles. *Int J Gynecol Pathol* 1998, 16: 239-244.
 41. Hertig AT. Hydatidiform mole and chorionepithelioma. In Meigs FV, Sturgis SH (eds): *Progress in gynecology*. New York, 1950, Grune and Stratton.
 42. Hsu CT, Chen TY, Chiu WII, Yang C-C, Lti C-H, Chancheng C-H, Tung PH, Chen CC Some aspects of trophoblastic diseases peculiar to Taiwan. *Am J Obstet Gynecol*

1964. 90: 308-316.
43. Joint Project for Study of Choriocarcinoma and Hydatidiform Mole in Asia. Geographic variation in the occurrence of hydatidiform mole and choriocarcinoma *Ann N Y Acad So* 1959, 80: 178-195.
 44. Park WW. Choriocarcinoma. A study of its pathology. Philadelphia, 1971, F.A. Davis.
 45. Sand PK, Iurain JU, Brewer JI. Repeat gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1984, 63: 140-144.
 46. Shapter AP, McleHan R. Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001, 28: 805-817.
 47. Rice LW, Lage JM, Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Repetitive complete and partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol J* 1989, 74: 217-219.
 48. Atrash IK, Hogue CJR, Grimes DA. Epidemiology of hydatidiform mole during early gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1986, 154: 906-909.
 49. Cave WT Jr, Dunn IT. Choriocarcinoma with hyperthyroidism Probable identity of the thyrotropin with human chorionic gonadotropin. *Ann Intern Med* 1976, 85: 60-63.
 50. Hershman IM, Higgins HP. Hydatidiform mole - a cause of clinical hyperthyroidism. Report of two cases with evidence that the molar tissue secreted a thyroid stimulator. *N Engl J Med* 1971. 284: 573-577.
 51. Narasimhan KL, Ghobrial MW, Ruby EB. Hyperthyroidism in the setting of gestational trophoblastic disease. *Am J Med Sci* 2002, 323: 285-287.
 52. Baergen RN, Kelly T, McGinnis MI, Jones OW, Benirschke K. Complete hydatidiform mole with a coexistent embryo. *Hum Pathol* 1996, 27: 731-734.
 53. Van der Kaa CA, Robbert JC, Hopman AH, Hanselaar AG, Vooijs GP Complete hydatidiform mole in twin pregnancy. Differentiation from partial mole with interphase cytogenetic and DNA cytometric analyses on paraffin embedded tissues. *Histopathology* 1995, 26: .
 54. Fukunaga M, Katabuchi H, Nagasaka X Mikami Y, Minamiguchi S, Lage IM. Interobserver and intraobserver variability in the diagnosis of hydatidiform mole. *Am J Surg Pathol* 2005, 29: 942-947.
 55. Keep D, Zlatogova MV, Hassold T, Redline SV Very early complete hydatidiform mole *Hum Pathol* 1996, 27: 708-713.
 56. Qiao S, Nagasaka T, Nakashima N. Numerous vessels detected by CD34 in the villous

- stroma of complete hydatidiform moles. *Jnt J Gynecol Pathol* 1998, 16: 233-238.
57. Kim MJ, Kim KR, Ro JY, Lage JM, Lee HI. Diagnostic and pathogenetic significance of increased stromal apoptosis and incomplete vasculogenesis in complete hydatidiform moles in very early pregnancy periods. *Am J Surg Pathol*. 2006 Mar;30(3):362-9. PubMed PM.
 58. Jeffers MD, O'Dwyer P, Curran B, Leader M, Gillan JE. Partial hydatidiform mole. A common but underdiagnosed condition. A 3-year retrospective clinicopathological and DNA flow cytometric analysis. *Im I Gjmeol Pathol* 1093, 12: 315-323'.
 59. Montes M, Roberts D, Berkowitz RS, Genest DR. Prevalence and significance of implantation site trophoblastic atypia in hydatidiform moles and spontaneous abortions. *Am J Clin Pathol* 1996, 105: 411-416.
 60. Okudaira Y, Strauss L. Ultrastructure of molar trophoblast. Observations on hydatidiform mole and chorioadenoma destruens. *Obstet Gynecol* 1967, 30: 172-187.
 61. Brescia RJ, Kurman RJ, Main CS, Surti U, Szulman E. Immunocytochemical localization of chorionic gonadotropin, placental lactogen, and placental alkaline phosphatase in the diagnosis of complete and partial hydatidiform moles. *Int 1 Gynecol Pathol* 1987, 6.
 62. Kommos I-, Schmidt D, Coerdts W, Olert I, Muntelering H Immunohistochemical expression analysis of inhibin-alpha and -beta subunits in partial and complete moles, trophoblastic tumors, and endometrial decidua. *Int I Gynecol Pathol* 2001, 20: 380-385.
 63. Pelkey TJ, Frierson ML Mills SE, Stoler MH. Detection of the alpha-subunit of inhibin in trophoblastic neoplasia. *Hum Pathol* 1999, 30: 26-31.
 64. Uge JM, Mark SD, Roberts D), Goldstein UP, Bernstein MR, Berkowitz RS. A flow cytometric study of 137 fresh hydropic placentas: correlations between types of hydatidiform moles and nuclear DNA ploidy. *Obstet Gynecol* 1992, 79: 403-410.
 65. Lee Y-S. p53 expression in gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Pathol* 1995, 14: 119-124.
 66. Yasuda M, Kawai K, Serizawa A, TangX, Osamiira Y. Immunohistochemical analysis of expression of p53 protein in normal placentas and trophoblastic diseases. *Appl Immunohistochem* 1995,3: 132-136.
 67. Lige JM, Popek EJ. The role of DNA flow cytometry in evaluation of partial and complete hydatidiform moles and hydropic abortions. *Semin Diagn Pathol* 1993, 10:

- 267-274.
68. Genest DR. Partial hydatidiform mole: clinicopathological features, differential diagnosis, ploidy and molecular studies, and gold standards for diagnosis. *Int J Gynecol Pathol* 2001, 20: 315-322.
 69. Rose PG. I lydatidiform mole. Diagnosis and management. *Semin Oncol* 1995, 22: 149-156.
 70. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983, 66: 677-681.
 71. Tyrey L Human corionir gonadotropin Structural, biologic, and immunologic aspects. *Semin Oncol* 1982, 9. 163-173.
 72. Hancock BW, Tidy IA. Current management of molar pregnancy. *I Reprod Med* 2002, 47: 347-354.
 73. Chew SH, Penman 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: 914-924.
 74. Boue J, Roue A. Chromosomal anomalies in early spontaneous abortion. In Gropp A, Benirschke K (eds): *Current topics in pathology. 62. Developmental biology and pathology*, Berlin, 1977. Springer-Verlag.
 75. Vejerslev LO, Fisher RA, Surti U, Walke X. Hydatidiform mole. Cytogenetically unusual cases and their implications for the present classification. *Am J Obstet Gynecol* 1987, 157: 180-184.
 76. Wolf NG, Lage IM. Genetic analysis of gestational trophoblastic disease. A review. *Semin Oncol* 1995, 22: 113-120.
 77. Gardner HA, Lage JM. Choriocarcinoma following a partial hydatidiform mole. A case report. *Hum Pathol* 1992, 23: 468-471.
 78. Szulman AE, Philippe E, Boue ÍG, Boue A. Human triploidy. Association with partial hydatidiform moles and nonmolar conceptuses. *Hum Pathol* 1981, 12: 1016- 1021.
 79. Lage JM, Berkowriz RS. Rice LW, Goldstein Op, Bernstein MR Weinberg D\$ How cytorncirir analysis of DNA content in partial hydatidiform moles with persistent gestational trophoblastic tumor *Obstet gynecol* 1991, 77. 111-115.
 80. Mostoufi-zadeh M, Berkowitz RS. Driscoll SC., Persistence of partial mole *Am I clin Pathol* 1987, 87: 377-380.

81. Doshi N, Surti II, Szulman AE. Morphologic anomalies in triploid liveborn fetuses. *Hum Pathol* 1983, 14: 716-723.
82. Koenig C, Demopoulos RI, Vamvakas EC, Mittal KR, Peiner HD, Espiriuu EG. Flow cytometric DNA ploidy and quantitative histopathology in partial moles. *Int J Gynecol Pathol* 1993, 12: 235-240.
83. Kurman RJ. Pathology of trophoblast. *Monogr Pathol* 1991, 33: 195-227.
84. Lurain IP, Brewer JI, Tonik EE, Ialpem It Gestational trophoblastic disease. Treatment results at the Brewer Trophoblastic Disease Center, *Obstet Gynecol* 1982, 60: 354-360.
85. Attwood HD, Park WW. Embolism to the lungs by trophoblast. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1961, 68: 611-617.
86. Haines M. Hydatidiform mole and vaginal nodules. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1955, 62: 6-11.
87. Ring AM. The concept of benign metastasizing hydatidiform moles, *Am J Clin Pathol* 1972. 58: 111-117.
88. Greene RR. Chorioadenoma destruens. *Ann N Y Acad Sci* 1959, 80: 143-148.
89. Wilson RB, Hunter IS Jr, Dockerty MB. Chorioadenoma destruens. *Am J Obstet Gynecol* 1961, 81: 546-559.
90. Lurain JR, Brewer JI. Invasive mole. *Semin Oncol* 1982, 9: 174-180.
91. Takeuchi S. Nature of invasive mole and its rational management. *Semin Oncol* 1982, 9: 181-186.
92. Civantos F, Rywlin AM. Carcinomas with trophoblastic differentiation and secretion of chorionic gonadotrophins. *Cancer* 1972, 29: 789-798,.
93. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Choriocarcinoma Following term gestation. *Gynecol Oncol* 1984, 17: 52-57.
94. Medeiros F, Callahan MJ, Elvin I A, Dorfman DM, Berkowitz RS, Quade BJ. Intraplacental choriocarcinoma arising in a second trimester placenta with partial hydatidiform mole. *Int j Gynecol Pathol* 2008, 27: 247-251.
95. Olive DL, Lurain JR, Brewer JI. Choriocarcinoma associated with term gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1984, 148: 711-716.
96. Bagshawe KD. Risk and prognostic Factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer* 1976, 38. 1373-1385.

97. Deligdisch L, Driscoll SG, Goldstein P. Gestational trophoblastic neoplasms. Morphologic correlates of therapeutic response. *Am j Obstet Gynecol* 1978, 130: 801-806.
98. Lind HM, Haghghi P. Carcinoembryonic antigen staining in choriocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 1986, 86 538-540.
99. Nishikawa Y, Kaseki S, Tomoda Y, Ishizuka T, Asai Y, Susuki T, Ushijima H. Histopathologic classification of uterine choriocarcinoma. *Cancer* 1985, 55: 1044-1051.
100. Elston CW. Gestational trophoblastic disease. In Fox H Eds. *Obstetrical and Gynaecological Pathology*. 4th Ed., Edinburgh: Churchill Livingstone 1995; 1597-1640.
101. Greenfield AW. Gestational trophoblastic disease Prognostic variables and staging. *Semin Oncol* 1995, 22: 142-148.
102. Mogensen B, Olsen S. Cellular reaction to gestational choriocarcinoma and invasive mole. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 1973, 81. 453-456.
103. Mazur MT, Lurain IP, Brewer JI. Fatal gestational choriocarcinoma. Glinicopathologic study of patients treated at a trophoblastic disease center. *Cancer* 1982, 50: 1833-1846.
104. Soper JT, Mutch DG, Chin N, Clarke-Pearson DL, Hammond CB. Renal métastásés of gestational trophoblastic disease. A report of eight cases. *Obstet Gynecol* 1988, 72: 796-798.
105. Ober WB, Edgcomb JH, Price EB Jr. The pathology of choriocarcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 1971, 172: 299-321.
106. Kohorn El. Theca lutein ovarian cyst may be pathognomonic for trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983, 62: 80-81.
107. Brewer JI, Smith RY, Pratt GB. Choriocarcinoma. Absolute 5-year survival rates of 122 patients treated by hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1963, 85: 841-843.
108. Fisher RA, Newlands ES, Jeffrey A), Boxer GM, Begent RH, Rustin GJ, Bagshawe KD. Gestational and nongestational trophoblastic tumors distinguished by DNA analysis. *Cancer* 1992, 69: 839-845.
109. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000; 182: 311–322.
110. João DCG, Celina SBP, Adriana LA, Fernando QR. Hyperproliferation markers in ear

- canal epidermis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2010; 76: 667-671.
111. Tang LH, Gonen M, Hedvat C, Modlin IM, Klimstra DS. Objective quantification of the Ki67 proliferative index in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system: a comparison of digital image analysis with manual methods. *Am J Surg Pathol* 2012; .
 112. Endl E, Gerdes J. The Ki-67 protein: fascinating forms and an unknown function. *Exp Cell Res.* 2000 Jun 15;257:231-7.
 113. Huisman MA, De Heer E, Grote JJ. Cholesteatoma epithelium is characterized by increased expression of Ki-67, p53 and p21, with minimal apoptosis. *Acta Otolaryngol* 2003;123:377-82.
 114. Patruno R, Zizzo N, Microvaskuler density and endotelial area correlate with Ki-67 proliferative rate in the canine Non-Hodgkin's lymphoma spontaneous model. *Leukemia&Lymphoma*, June 2006;47(6) :1138-1142.
 115. Rosenwald A. Burkitt lymphoma versus diffuse large B-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 19(Supplement 4): iv67-iv69,2008.
 116. Koda M, Sulkowski S, Kanczuga-Koda L, Surmacz E, Sulkowska M. Expression of ERalpha, ERbeta and Ki-67 in primary tumors and lymph node metastases in breast cancer. *Oncol Rep.* 2004;11:753-9.
 117. Uchikawa J, Shiozawa T, Shih HC, Miyamoto T, Feng YZ, Kashima H, Oka K, Konishi I. Expression of steroid receptor coactivators and corepressors in human endometrial hyperplasia and carcinoma with relevance to steroid receptors and Ki-67 expression. *Cancer* .
 118. Hashimoto K, Araki K, Osaki M, Nakamura H, Tomita K, Shimizu E, Ito H. MCM2 and Ki-67 expression in human lung adenocarcinoma: prognostic implications. *Pathobiology* 2004;71:193-200.
 119. Ohta G, Sakai H, Kachi S, Hirata A, Yonemaru K, Kitajima A, Yanai T, Masegi T. Assessment of proliferative potentials of canine osteosarcomas and chondrosarcomas by MIB-1 immunohistochemistry and bromodeoxyuridine incorporation. *J Comp Pathol.* 2004;131:18.
 120. Bantis A, Giannopoulos A, Gonidi M, Lioffi A, Aggelonidou E, Petrakakou E, Athanassiades P, Athanassiadou P. Expression of p120, Ki-67 and PCNA as proliferation biomarkers in imprint smears of prostate carcinoma and their prognostic

value. *Cytopathology* 2.

121. Schammel DP, Bocklage T. p53 PCNA, and Ki-67 in hydropic molar and nonmolar placentas: an immunohistochemical study. *Int J Gynecol Pathol.* 1996 Apr;15(2):158-66. PubMed PMID: 8786206.
122. Ostrzega N, Phillipson J, Liu P. Proliferative activity in placentas with hydropic change and hydatidiform mole as detected by Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen immunostaining. *Am J Clin Pathol.* 1998 Dec;110(6):776-81. PubMed PMID: 9844590.
123. Bamberger AM, Aupers S, Milde-Langosch K, Löning T. Expression pattern of the cell cycle promoter cyclin e in benign extravillous trophoblast and gestational trophoblastic lesions: correlation with expression of Ki-67. *Int J Gynecol Pathol.* 2003 Apr;22(2).
124. Hasanzadeh M, Sharifi N, Esmaili H, Daloe MS, Tabari A. Immunohistochemical expression of the proliferative marker Ki67 in hydatidiform moles and its diagnostic value in the progression to gestational trophoblastic neoplasia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013.
125. Uzunlar AK, Yilmaz F, Bayhan G, Akkuş Z. Expressions of p53, proliferating cell nuclear antigen, and Ki-67 in gestational trophoblastic diseases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002;23(1):79-83. PubMed PMID: 11876401.
126. Evliyaoğlu Ö, Kayıkçı F, Karshoglu Y, The Clinical Value Of Ki-67/Mib-1 Proliferation Index In Hydatidiform Mole. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Dergisi* 2015, volum:12, sayı:3, 114-118.
127. Khooei A, Atabaki Pashar F, Fazel A, Mahmoudi M, Nikraves MR, Khaje Delui M, Pourheydar B. Ki-67 expression in hydatidiform moles and hydropic abortions. *Iran Red Crescent Med J.* 2013 Jul;15(7):590-4. doi: 10.5812/ircmj.5348. Epub 2013 Jul 5. PubMed PMID.
128. 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(2):200-4. PubMed PMID: 10843487.