

# SÚČASNÁ KLASIFIKÁCIA A MORFOLOGICKÁ CHARAKTERISTIKA NÁDOROV TROFOBLASTU

Ľudovít Danihel, Andrea Černá, Vladimír Šišovský, Michal Palkovič

Ústav patologickej anatómie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave

Gestačná trofoblastová choroba predstavuje rôznorodú skupinu chorôb, ktoré sú charakterizované rôznym stupňom proliferácie buniek trofoblastu. Autori prezentujú súčasnú klasifikáciu nádorov a nenádorových lézií trofoblastu, ich morfológickú a imunohistochemickú charakteristiku. **Kľúčové slová:** nádory trofoblastu, WHO klasifikácia, imunohistochemia.

## RECENT CLASSIFICATION AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TROPHOBLASTIC NEOPLASMS

Gestational trophoblastic disease is a group of various diseases characterised by different level of trophoblastic proliferation. The authors present the most recent classification of trophoblastic neoplasms, their morphological and immunohistochemical characteristics.

**Key words:** trophoblastic neoplasms, WHO classification, immunohistochemistry.

Onkológia (Bratisl.), 2008, roč. 3 (4): 230–232

Gestačná trofoblastová choroba je skupina troch rôznych patologických jednotiek. Kompletná histologická klasifikácia týchto lézií trofoblastu je uvedená v aktuálnej klasifikácii WHO z roku 2003 (tabuľka 1) (1).

### Nádory trofoblastu

Medzi pravé nádory trofoblastu patria choriokarcinóm, nádor placentového lôžka a epitelooidný trofoblastový nádor. Všetky uvedené tumory sú charakterizované hyperpláziou rôznych buniek trofoblastu, bez prítomnosti choriových klkov.

### Choriokarcinóm

Patrí medzi najagresívnejšie nádory v ľudskom organizme. Pôvod môže mať v ktorejkoľvek forme tehotnosti. Najčastejšie vzniká z kompletnej hydatidózneho moly (50 %). Asi v 25 % má svoj pôvod v potrate, v 22,5 % vzniká z normálnej fyziologickej tehotnosti a približne v 2,5 % vzniká z ektoptickej

Obrázok 1. Choriokarcinóm – makroskopický nález.

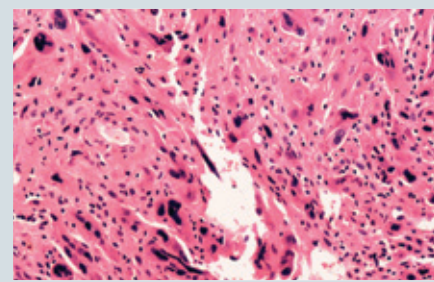


tehotnosti (2, 3). Tento nádor bol prvýkrát opísaný Marchandom (4) v roku 1895. V Európe a USA je veľmi zriedkavý. Vyskytuje sa približne v 1 : 20 000 až 1 : 40 000 tehotností. Naproti tomu, v Latinskej Amerike, v Afrike, ako aj v niektorých ázijských krajinách, je tento nádor pomerne častý. Vyskytuje sa v incidencii až 1 : 5 000 tehotností (3, 5).

V makroskopickom obraze tvoria choriokarcinóm šedé až tmavočervené nádorové hmoty, ktoré rastú v dutine maternice alebo infiltrujú okolité myometrium. Charakteristickým znakom sú rôzne veľké ložiská nekrózy a krvácania (obrázok 1). Choriokarcinóm sa môže primárne vyskytovať aj mimo maternice – vo všetkých lokalizáciách, v ktorých je známa mimomaternicová tehotnosť (6, 7, 8). V literatúre boli opísané aj prípady primárneho choriokarcinómu v tkanive placenty (1). Makroskopická diagnóza je nesmierne náročná, pretože ide väčšinou o nádor milimetrových rozmerov.

V mikroskopickom obraze dominuje zmiešaná populácia buniek trofoblastu. Prevládajú

Obrázok 2. Choriokarcinóm, zmiešaná populácia buniek trofoblastu. HE, zväčš. 140x.

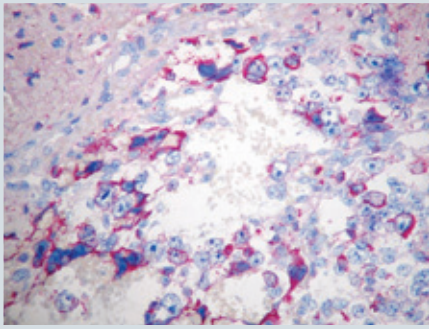


bunky syncytiotrofoblastu a cytotrofoblastu (obrázok 2). Prítomné, aj keď v menšom počte, môžu byť aj bunky intermediárneho trofoblastu. Maligne transformované bunky trofoblastu infiltrujú a deštruujú okolité endometrium a myometrium. Časté sú nekrózy a krvácania v nádore a v infiltrovanom tkanive. Vo všeobecnosti platí, že pre diagnózu choriokarcinómu sú potrebné vyššie opísané charakteristiky a neprítomnosť choriových klkov vo vyšetřovanom

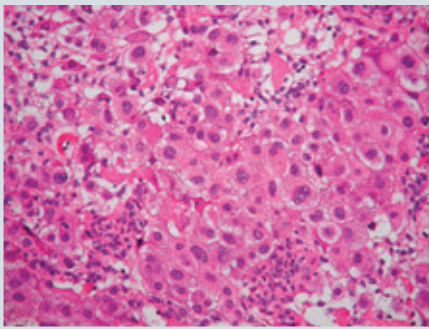
Tabuľka 1. Histologická klasifikácia gestačnej trofoblastovej choroby, WHO 2003 (1)

Nádory trofoblastu
Choriokarcinóm
Nádor placentového lôžka ( <i>Placental site trophoblastic tumour, PSTT</i> )
Epitelooidný nádor trofoblastu
Molárne tehotnosti
Hydatidózna mola
– kompletná
– parciálna
– invazívna
– metastatická
Nenádorové, non-molárne zmeny trofoblastu
Uzličky a plaky v mieste implantácie ( <i>Placental site nodule and plaque</i> )
Exaggerated placental site

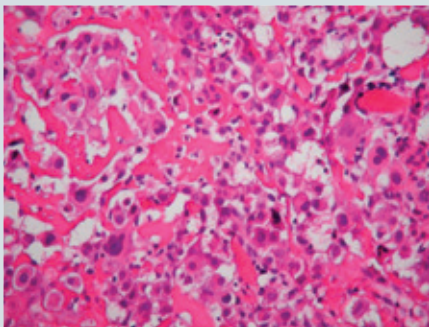
Obrázok 3. Choriokarcinóm. Imunohistochemický dôkaz HCG v bunkách trofoblastu, zväčš. 140 x.



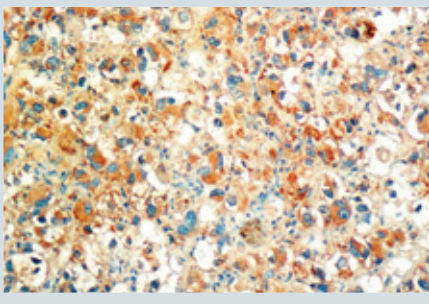
Obrázok 4. Nádor placentového lôžka. Monocelulárna populácia buniek intermediárneho trofoblastu. HE, zväčš. 140 x.



Obrázok 5. Dôkaz fibrinoidu v nádorovom parenchýme PSTT. Farbenie podľa Malloryho, zväčš. 120 x.



Obrázok 6. Nádor placentového lôžka. Imunohistochemický dôkaz HPL, zväčš. 140 x.



tkanive. Samozrejme, toto neplatí pre primárny intraplacentárny choriokarcinóm, kde okrem nádorových ložísk choriokarcinómu možno dokázať choriové klky v rôznom štádiu zrelosti v závislosti od zisteného gestačného veku (1, 2, 6). Výrazná agresivita buniek trofoblastu úzko súvisí s ich

normálnou fyziologickou funkciou – infiltrácia endometria, priľahlého myometria a cievnych lúmenov – kedy je však táto činnosť kontrolovaná komplikovanými regulačnými mechanizmami.

Imunohistochemická diagnóza choriokarcinómu je založená na dôkaze cytokeratínov, ide o „koctail“ cytokeratínov pod firemným označením AE1/3 alebo cytokeratín č. 18 v cytoplazme nádorových buniek (16). Taktiež výrazná expresia ľudského choriogonadotropného hormónu (HCG) (obrázok 3) a takmer nulová expresia ľudského placentového laktogénu (HPL) sú dôležitými nálezmi pri stanovení záverečnej diagnózy (6, 9, 10). Intenzívna jadrová pozitivita reakcie veľkého počtu nádorových buniek pri použití protilátok proti proliferáčnemu markeru Ki-67 pomáha odlišiť tento nádor od iných nádorov trofoblastu (11, 12).

Pred érou chemoterapie bol tento nádor veľmi častou príčinou smrti pacientok. Metastázuje najmä krvnou cestou do pľúc, pečene, mozgu a obličiek. V súčasnosti, v dôsledku cielenej chemoterapie, je kurabilita tejto neoplazmy približne 90 % (1, 5).

### Nádor placentového lôžka (*placental site trophoblastic tumour, PSTT*)

Patrí k veľmi zriedkavým nádorom trofoblastu. Podobne ako choriokarcinóm, aj tento nádor môže vzniknúť na podklade ktorejkoľvek formy tehotnosti. Vo väčšine prípadov má nádor benígne biologické vlastnosti, ale boli opísané aj malígne varianty (6).

V makroskopickom obraze ide o nádor rôznej veľkosti, žltohnedej farby. Krvácania a nekrózy sú v tomto type nádoru zriedkavejšie ako pri choriokarcinóme. Nádorový parenchým vytvára rôzne veľké uzly, ktoré sú zreteľne ohraničené voči okoliu alebo rastú infiltratívne do steny maternice.

V mikroskopickom obraze je nádor tvorený predovšetkým bunkami intermediárneho trofoblastu, ktoré vytvárajú ložiská rôznej veľkosti (obrázok 4). Bunky cytotrofoblastu a syncytiotrofoblastu môžu byť tiež prítomné, ale iba v menšom počte. Choriové klky nie sú prítomné. Nádorové bunky roztláčajú svalové bunky myometria. Ojedinele sa môžu vyskytovať aj nekrózy. Typickým nálezom v nádore placentového lôžka je prítomnosť fibrinoidu medzi nádorovými, ktorý vytvára rôzne veľké depozity (obrázok 5). Fibrinoidnou dystrofiou až nekrozou býva postihnutá aj cievná stena (1, 2, 6, 10, 12).

Pri imunohistochemickom vyšetrení dominuje expresia ľudského placentového laktogénu (obrázok 6). HCG býva pozitívny ojedinele, a to iba najmä

v bunkách syncytiotrofoblastu. Aj tento rozdiel v expresii HCG a HPL svedčí o skutočnosti, že choriokarcinóm je nádor nezrelého trofoblastu s agresívnym spôsobom rastu. Naopak, expresia HPL v nádore placentového lôžka potvrdzuje, že tento nádor pochádza zo zrelého diferencovaného trofoblastu. V benígnych formách, na rozdiel od malígnych, sú mitózy veľmi ojedinelé (1, 6, 12).

Silverberg a Kurman (8) opisujú zmiešaný nádor, ktorý je tvorený prevažne nádorovým tkanivom vzhľadu PSTT, ale s rôzne veľkou účasťou choriokarcinómu. V týchto prípadoch odporúčajú použiť termín **nádor placentového lôžka s ložiskami choriokarcinómu** alebo **zmiešaný nádor placentového lôžka a choriokarcinómu**. K presnej diagnóze prispieva aj imunohistochemický dôkaz HCG a HPL.

Nádor placentového lôžka je potrebné jednoznačne odlišiť od tzv. **exaggerated placental site**. Táto benígna lézia bola pôvodne pomenovaná ako *syncycial endometritis*. Nevytvára makroskopicky zreteľné nádorové ložiská ako PSTT. V mikroskopickom obraze pozostáva z buniek intermediárneho trofoblastu, ktoré masívne infiltrujú endometrium a priľahlé myometrium, ale bez známkov deštrukcie. Častá je prítomnosť obrovských buniek syncytiotrofoblastu. V tejto lézii môžu byť prítomné aj choriové klky. Mitotická aktivita nie prítomná (6, 13).

### Epiteloidný trofoblastový nádor

Tento veľmi zriedkavý nádor môže, podobne ako ostatné nádory trofoblastu, vzniknúť z ktorejkoľvek formy tehotnosti. Nádor bol pôvodne opísaný v pľúcnych metastázach pacientok s choriokarcinómom, ktoré sa podrobili chemoterapii (14).

V makroskopickom obraze vytvára tento nádor uzlíky žltohnedej farby lokalizované väčšinou v cervikálnom kanále alebo myometriu.

Pri mikroskopickom vyšetrení možno pozorovať uniformné jednojadrové bunky, ktoré sú podobné bunkám *chorion leve*. Bunky sú lokalizované v eozinofilnej, hyalínu podobnej medzibunkovej hmote, ktorá je tvorená kolagénom IV. typu a fibronektínom. Typickým nálezom je prítomnosť menšej cievy v centre nádorových ložísk. Prítomné môžu byť ložiská kalcifikátov v nádorovom parenchýme. Pri imunohistochemickom vyšetrení dominuje dôkaz cytokeratínov (ide o zmes cytokeratínov AE1/3) a epitelového membránového antigénu. HCG a HPL ak sú prítomné, tak iba fokálne (6). Z hľadiska dignity ide väčšinou o benígny nádor, ale môže sa vyskytovať aj v malígnych formách.

### Molárne tehotenstvá

Zahŕňajú rôzne formy hydatidózneho moly. Patria medzi patologické formy koncepcie. V mikroskopickom obraze dominuje hydropická degenerácia cho-

riových klkov s rôznym stupňom hyperplázie trofoblastu na ich povrchu (1, 6, 8, 15).

**Nenádorové, non-molárne zmeny trofoblastu**

Zahŕňajú uzlíky a plaky v mieste implantácie, ako aj tzv. *exaggerated placental site*. Obidve lézie predstavujú fokálne hyperproliferácie intermediárneho trofoblastu v endometriu alebo príľahlom myometriu (1, 6, 8).

Presná histopatologická diagnóza nenádorových a nádorových zmien trofoblastu je bezpodmienečne potrebná pre následnú úspešnú terapiu pacientok s touto, v našich podmienkach, relatívne zriedkavou chorobou.

**prof. MUDr. Ludovít Danihel, PhD.**

Ústav patologickej anatómie, Lekárska fakulta UK v Bratislave  
 Sasinkova 4, 811 08 Bratislava 1  
 e-mail: ludovit.danihel@fmed.uniba.sk

**Literatúra**

1. Genest DR, Berkowitz RS, Fisher RA, Newlands ES, Fehr M. Gestational trophoblastic disease. In: Tavassoli FA, Devilee P (Eds.). WHO classification of Tumours, Pathology and Genetics, Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Tumours of the uterine corpus. Lyon: IARC Press 2003: 217–258.
2. Lage J. Gestational trophoblastic diseases. In: Robboy SJ, Anderson MC, Russel P (Eds.). Pathology of the female reproductive tract. London: Churchill Livingstone 2002: 759–775.
3. Korbeľ M. Gestačná trofoblastová choroba. In: Kaušitz J, Altaner Č (Eds.). Onkológia. Bratislava: Veda 2003: 459–464.
4. Marchand F. Über die sogenannten „decidualen“ Geschwulste im Anschluss an normale Geburt, Abort, Blasenmole, und Extrauterin Schwangerschaft. Monatsschr Geburtsh Gynaekol 1895; 1: 419 s.
5. Korbeľ M. Gestačná trofoblastová choroba. In: Ďuriš I, Hulín I, Bernadič M (Eds.). Princípy internej medicíny. Bratislava: SAP 2001: 1921–1923.
6. Shih IeM, Mazur MT, Kurman RJ. Gestational trophoblastic disease and related lesions. In: Kurman RJ (Ed.). Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th Edn. New York: Springer-Verlag 2002: 1193–1247.
7. Danihel L, Sokol L, Breitenecker G, Korbeľ M, Porubský J, Líška J, Zaviačič T. Extrauterinný choriokarcinóm – zriedkavá forma gestačnej trofoblastovej choroby. Bratisl Lek Listy 1996; 97: 279–283.
8. Silverberg SG, Kurman RJ. Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. Atlas of tumor pathology, 3rd series 3. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology 1992: 233–285.
9. Ondriaš F. Patológia cervixu maternice. Prešov: EURODOS, Polygraft Print 2005: 156 s.
10. Danihel L. Gestational trophoblastic disease. Hellen Obstet Gynecol 2002; 14 (3): 293–296.
11. Danihel L, Gomolčák P, Korbeľ M, Pružinec J, Vojtaššák J, Janík P, Babál P. Expression of proliferation and apoptotic markers in human placenta during pregnancy. Acta Histochemica 2002; 104 (4): 335–338.
12. Horn LC, Vogel M. Gestationsbedingte Trophoblastenerkrankungen – Nichtvillöse Trophoblasterkrankungen. Pathologie 2004; 25 (4): 281–291.
13. Ondriaš F. Histologické kritéria a klasifikačné systémy používané v hodnotení prekanceróz a nádorov endocervixu. Aktual Clin Onkol 1992; 26: 19–23.
14. Mazur MT. Metastatic gestational choriocarcinoma. Unusual pathologic variant following therapy. Cancer 1989; 63: 1370–1377.
15. Korbeľ M, Nižňanská Z, Redecha M, Danihel L, Vojtaššák J, Repiská V, Šufliarsky J, Bartošová I, Palkovič M, Šišovský V. Kompletná a parciálna mola hydatidóza – etiopatogenéza, diagnostika, liečba a dispenzarizácia. Gynekol prax 2007; 5 (2): 106–112.

**PRIHLÁŠKA NA PASÍVNU ÚČASŤ**

**XLV. ročník**  
**B.O.D. BRATISLAVSKÉ ONKOLOGICKÉ DNI, 1. – 3. 10. 2008**

Príhlášky zasielajte najneskôr do 29. 9. 2008 .

**SOLEEN**  
 MEDICAL EDUCATION

Priezvisko, meno, titul (čitateľne):		<input type="checkbox"/> lekár <input type="checkbox"/> sestra
Adresa pracoviska:		
Telefón:	Fax:	E-mail:
Registračné číslo Slovenskej lekárskej komory:	IČO:	DIČ:
Podpis		

Týmto dávam súhlas spoločnosti SOLEN, s.r.o. na spracovanie mojich osobných údajov, uvedených v tomto dokumente na účel spracovania prihlášok a rozosielanie informačných e-mailov v zmysle Zák. č. 428/2002 Zb. o ochrane osobných údajov. Tento súhlas je možné kedykoľvek odvolať písomnou formou.

Vyplnenú prihlášku pošlite na adresu organizačného sekretariátu. **Telefonické prihlásenie na podujatie nie je možné.**