

Tinjauan Histopatologik Penyakit Trofoblastik Gestasional di Sumatera Utara pada Tahun 2010-2013

Soekimin

*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara
Medan*

ABSTRAK

Latar belakang

Penyakit Trofoblastik Gestasional (PTG) adalah sekelompok penyakit yang berhubungan dengan kehamilan termasuk mola parsial, mola komplit, mola invasif, koriokarsinoma dan *placental site trophoblastic tumor*. Insidensi PTG bervariasi di berbagai tempat di seluruh dunia. Potensi keganasan dari penyakit ini lebih tinggi di Asia Tenggara dibanding di negara barat. Tujuan penelitian ini untuk melihat berbagai gambaran histopatologik PTG di Medan.

Metode

Penelitian ini merupakan studi deskriptif dari seluruh kasus PTG mulai Januari 2010 sampai Juni 2013 yang dilakukan di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

Hasil

PTG paling sering terjadi pada wanita usia reproduktif dengan insidensi tersering terjadi pada kelompok usia di atas 40 tahun sebanyak 26 kasus (50%), diikuti oleh kelompok usia antara 20 tahun dan 40 tahun sebanyak 25 kasus (48,08%) dan usia di bawah 20 tahun sebanyak 1 kasus (1,92%). Tipe histopatologis terbanyak adalah mola parsial sebanyak 35 kasus (67,31%); sedangkan mola komplit sebanyak 8 kasus (15,38%); mola invasif sebanyak 3 kasus (5,77%), *high risk mole* sebanyak 4 kasus (7,69%); *placental site trophoblastic tumor* sebanyak 2 kasus (3,85%) dari seluruh kasus PTG.

Kesimpulan

Mola hidatidosa merupakan jenis penyakit trofoblastik gestasional yang paling banyak. Pada penelitian ini frekuensi mola parsial lebih tinggi dibanding mola komplit.

Kata kunci : mola hidatidosa, mola komplit, mola parsial, penyakit trofoblastik gestasional.

ABSTRACT

Background

Gestational trophoblastic disease (GTD) was a heterogeneous group of diseases associated with pregnancy, including partial mole, complete mole, invasive mole, choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor. The incidence of GTD varies in different parts of the world. The malignant potential of this disease was higher in South East Asia in comparison to western countries. The aim of the study was to view the variety of histopathological feature of GTD in Medan.

Methods

This study was a descriptive study, all cases of the gestational trophoblastic cases from Januari 2010 to June 2013 available at the Department of Anatomical Pathology Faculty of Medicine, University of North Sumatera were included in this study.

Results

Gestational Trophoblastic Disease mostly found in women in their reproductive period. Most patients were over than 40 years (26 cases, 50%), followed by ages between 20 and 40 years (25 cases, 48.08%) and an age less than 20 years (1 case, 1.92%). Histologic classification of all GTD cases revealed most of the cases were partial hydatidiform mole (35 cases, 67.31%), complete hydatidiform mole (8 cases, 15.38%), invasive mole (3 cases, 5.77%), high risk mole (4 cases, 7.69%); and *placental site trophoblastic tumors* (2 cases, 3.85%)

Conclusion

Hydatidiform mole was the most type of gestational trophoblastic disease. In this study the partial mole was more frequent than complete mole.

Key words : complete mole, gestational trophoblastic disease, hydatidiform mole, partial mole.

PENDAHULUAN

Penyakit trofoblastik gestasional (PTG) adalah sekelompok gangguan yang berhubungan dengan kehamilan yang berasal dari sel trofoblas yang normalnya berkembang dalam pembentukan plasenta. Sebagian besar PTG adalah kelainan jinak, hanya sebagian kecil yang ganas. Kelainan yang termasuk dalam PTG antara lain adalah mola hidatidosa, mola invasif (*chorioadenoma destruens*), koriokarsinoma, dan *placental site trophoblastic tumor* (PSTT).^{1,2}

Variasi lesi pada PTG dibedakan berdasarkan hasil pengamatan morfologik, epidemiologik, imunohistokimia dan sitogenetik. Pengenalan jenis PTG ini penting sehubungan dengan manifestasi klinik yang hampir sama sedangkan masing-masing kategori mempunyai penatalaksanaan yang berbeda. Selain itu sangat penting untuk membedakan PTG dengan perubahan fisiologik pada kehamilan dan abortus non mola.^{3,4}

Karakteristik PTG secara umum menghasilkan *human chorionic gonadotropin* (β -hCG), yang merupakan petanda tumor terhadap penyakit ini. Keunikan yang lain adalah PTG dapat disembuhkan walaupun telah bermetastasis luas.⁵

Mola hidatidosa baik komplit maupun parsial menunjukkan plasenta abnormal yang ditandai dengan pembesaran vili korialis yang disebabkan oleh edema sentral pada stroma vili. Beragam hiperplasia sel-sel trofoblastik vili juga dijumpai dan hiperplasiannya dapat terlihat jelas. Mola komplit dibedakan dari mola parsial oleh jumlah vili yang terlibat. Kebanyakan mola hidatidosa adalah mola komplit, sedangkan mola parsial sekitar 25-43%.³ Mola hidatidosa dibagi dua berdasarkan gambaran klinik, patologik dan sitogenetik, namun semua mempunyai potensi untuk menjadi persisten atau berkembang menjadi ganas.¹⁰ Berdasarkan analisa kromosomal dan studi flowsitometri terhadap kehamilan mola diketahui bahwa perbedaan sitogenetik antara mola komplit dan mola parsial tidak selalu jelas. Walaupun mola parsial biasanya triploid, beberapa kasus menunjukkan kadang-kadang dapat diploid dan kadang-kadang mola komplit juga bisa triploid.¹¹

Mola parsial ditandai dengan campuran vili edematous dan vili kecil normal non edematous dengan tepi yang ireguler dan memberikan gambaran scalloping, juga dapat

dengan sisterna, proliferasi trofoblas yang terbatas (fokal), tanda-tanda fetus sering terlihat termasuk pembuluh darah pada stroma vili yang berisi eritrosit berinti.^{3,4,5,9} Mola komplit ditandai dengan vili yang mengalami degenerasi hidropik secara menyeluruh dan beberapa dengan sisterna, proliferasi trofoblas yang difus dan ireguler, dan tidak dijumpai tanda fetus. Mola invasif adalah mola hidatidosa yang menembus dalam miometrium dan/atau ke pembuluh darah.^{3,4,5,9} *High risk mole* ditandai dengan gambaran perdarahan yang luas disertai nekrosis dan sel-sel trofoblas yang atipik (yang merupakan gambaran koriokarsinoma) namun masih dijumpai vili mola.^{3,4} PSTT ditandai dengan proliferasi sel-sel trofoblas intermediet yang dominan dan tidak dijumpai vili.^{3,4,9} Tujuan penelitian ini adalah menelaah histopatologi penyakit trofoblas gestasional di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian bersifat deskriptif. Penelitian dilaksanakan di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Data rekam medik penderita dengan kehamilan mola dan penyakit trofoblas ganas dikumpulkan dan dievaluasi usia dan gambaran histopatologiknya. Penderita dengan data rekam medik tidak lengkap dikeluarkan dari penelitian. Sampel dalam penelitian ini adalah sediaan blok parafin dari jaringan kuretase kavum uteri dan histerektomi yang didiagnosis sebagai PTG pada Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara sejak bulan Januari 2010 sampai Juni 2013. Semua slaid yang berasal dari kuretase kavum uteri dan histerektomi yang telah didiagnosis sebagai PTG kemudian dievaluasi ulang secara histopatologik, kemudian dikelompokkan ke dalam klasifikasi mola parsial, mola komplit, mola invasive, *high risk mole* dan *placental site trophoblastic tumor* (PSTT), dengan menilai proliferasi sel-sel trofoblas (normal, fokal-perivilous multifokal, dan difus-perivilous sirkumferensial; ada atau tidaknya sisterna; pseudoinklusi trofoblas, pembuluh darah janin dalam stroma vili, serta tanda fetus lainnya).

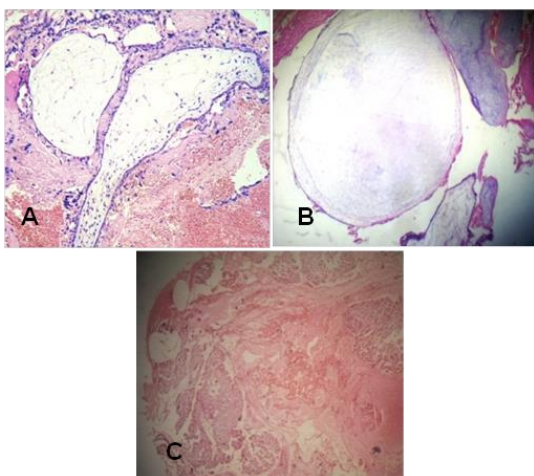
HASIL

Karakteristik penderita penyakit trofoblastik gestasional

Pada penelitian ini, di antara 99 kasus yang terkumpul hanya 52 kasus yang memenuhi kriteria inklusi, 47 kasus dieksklusikan karena data penderita (umur dan diagnosis) yang tidak lengkap serta sediaan rusak/hilang. Distribusi penderita antara lain mola parsial 35 kasus (67,31%), mola komplit 8 kasus (15,38%), mola invasif 3 kasus (5,77%), *high risk mole* 4 kasus (7,69%), PSTT 2 kasus (3,85%). Distribusi penderita penyakit trofoblastik gestasional berdasarkan kelompok usia diperoleh mayoritas penderita berusia lebih dari 40 tahun sebanyak 26 kasus (50%), penderita dengan rentang usia antara 20 sampai 40 tahun sebanyak 25 kasus (48,08%) dan hanya 1 kasus dengan usia di bawah 20 tahun (1,92%) dapat dilihat pada Tabel 1 dan 2.

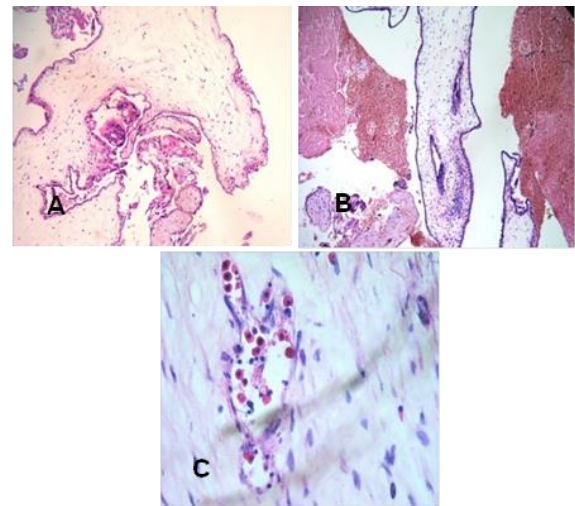
Tabel 1. Distribusi penderita penyakit trofoblastik gestasional berdasarkan tipe histopatologi dan kelompok umur.

Tipe histopatologi	Jumlah	
	n	%
Mola parsial	35	67,31
Mola komplit	8	15,38
Mola invasif	3	5,77
<i>High risk mole</i>	4	7,69
<i>Placental site trophoblastic tumor</i>	2	3,85
Kelompok umur (tahun)		
< 20	1	1,92
20-40	25	48,08
> 40	26	50



Gambar 1. Gambaran vili pada mola komplit. A. Stroma vili edematous (HE, 100x), B. Tampak juga sisterna dengan tepi vili tanpa scalloping (HE, 100x), C. Trofoblas sangat proliferaatif dan sebagian besar tersebar difus di sekitar vili (HE, 40x).

Gambaran morfologis mola komplit secara mikroskopis, seperti terlihat pada gambar 1, tampak vili dengan degenerasi hidropik secara menyeluruh dan beberapa dengan sisterna yaitu rongga sentral vili yang aselular berisi air. Nekrosis dan bercak kalsifikasi dapat terlihat pada stroma. Tanda lainnya adalah proliferasi sel-sel trofoblas vili yang bersifat ireguler terdiri dari sel sinsisiotrofoblas, sitotrofoblas dan trofoblas intermediet vili, kadang-kadang menunjukkan gambaran atipia dengan pembesaran sel dan inti, membran inti ireguler dan hiperkromatik. Pada mola komplit bagian janin termasuk amnion tidak dijumpai.^{3,4,5,9} Gambaran mikroskopis mola parsial ditunjukkan oleh Gambar 2.



Gambar 2. Gambaran morfologis mola parsial dengan sebagian vili edematous, tampak vili dengan scalloping, pseudoinklusi (A & B. HE,100x); Tampak pembuluh darah yang masih memiliki inti (C. HE, 400x).

Gambaran patologi penyakit trofoblastik gestasional

Tabel 2 menunjukkan morfologis mola parsial dengan sebagian vili edematous, tampak vili dengan scalloping, pseudoinklusi. Proliferasi trofoblas difus-sirkumferensial dijumpai pada sebagian besar kasus mola komplit. Proliferasi trofoblas bervariasi pada mola parsial dan sebagian besar adalah fokal-perivilus/multifokal. Gambaran sisterna dapat dijumpai baik pada mola komplit maupun mola parsial, sehingga tidak dapat dipakai untuk membedakan kedua mola tersebut (Tabel 3). Sebagian besar

jaringan diperoleh dari kuretase kavum uteri yaitu sebanyak 49 kasus (94,23%), hanya 3 kasus yang diperoleh dari hasil histerektomi.

Tabel 2. Morfologi histopatologi penyakit trofoblas gestasional berdasarkan keberadaan vili dan trofoblas.

Diagnosis	Proliferasi trofoblas			Vili	
	Nor-mal	Fo-kal	Di-fus	Ada	Tidak ada
Mola parsial (35)	11	24	0	35	0
Mola komplit (8)	0	3	5	8	0
Mola invasif (3)	0	0	3	3	0
<i>High risk mole</i> (4)	0	0	4	4	0
PSTT (2)	0	0	2	0	2

PSTT = *Placental Site Trophoblastic Tumor*

Tabel 3. Morfologi histopatologi penyakit trofoblas gestasional berdasarkan keadaan vili.

Vili	Tipe PTG	MP (35)	MK (8)	MI (3)	HRM (4)	PSTT (2)
Edema	Parsial	35	0	2	0	0
	Total	0	8	1	4	0
Tanda janin	Ada	6	0	0	0	0
	Tidak ada	29	8	3	4	2
Sisterna	Ada	29	8	1	0	0
	Tidak ada	6	0	2	4	2
<i>Scalloping</i>	Ada	35	2	0	0	0
	Tidak ada	0	6	3	4	2
Inklusi	Ada	23	1	0	0	0
	Tidak ada	12	7	3	4	2

PTG= penyakit trofoblastik gestasional; MP= mola parsial; MK= mola komplit; MI= mola invasif; HRM= *high risk mole*; PSTT= *placental site trophoblastic tumor*.

DISKUSI

Insidensi PTG bervariasi di berbagai negara sesuai dengan variasi populasi. Insidensi tertinggi 1 dalam 120 kehamilan dijumpai pada beberapa negara di Asia dan Amerika Selatan. Insidensi mola hidatidosa lebih sering pada usia lebih dari 40 tahun dan juga pada wanita di bawah 20 tahun.² Pada penelitian ini kejadian mola tersering terjadi pada kelompok usia di atas 40 tahun dengan hanya 1 kasus usia di bawah 20 tahun. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh batas usia pernikahan di atas 20 tahun sehingga usia perempuan hamil biasanya di atas 20 tahun. Pada penelitian ini juga diketahui bahwa mola hidatidosa merupakan kelainan tersering dengan kejadian 50 kasus (96,15%) dari seluruh kasus PTG yang berjumlah 52 kasus. Mola invasif dan *high risk mole* masih dimasukkan dalam mola hidatidosa disebabkan perilakunya masih termasuk dalam mola hidatidosa. Dugaan *high risk mole* diberikan

karena dijumpainya tanda proliferasi trofoblas yang atipik disertai massa nekrotik yang diinfiltrasi sel-sel radang dan massa perdarahan yang luas, namun vili masih dijumpai.

Pada penelitian ini kasus mola yang tersering adalah mola parsial berdasarkan gambaran histopatologik. Hal ini juga berbeda dengan temuan-temuan yang dilaporkan pada berbagai kepustakaan dimana yang banyak ditemukan adalah mola komplit.^{3,4,5,9}

Pada penelitian ini hanya ditemukan 15,38% mola komplit. Hal inipun tidak sesuai dengan kepustakaan.^{3,4,5,9} Terdapat beberapa perbedaan pada gambaran mola parsial dibanding dengan komplit. Secara mikroskopik mola parsial ditandai dengan gambaran campuran vili edematous dengan vili kecil normal non edematous. Beberapa vili juga dapat menunjukkan gambaran sisterna. Vili kecil biasanya fibrotik. Hiperplasia trofoblas terbatas dan fokal dan sering merupakan sel sinsisiotrofoblas. Pada mola parsial vili biasanya memiliki tepi yang ireguler dan *scallop*. Tepi yang ireguler menyebabkan adanya invaginasi dan sel trofoblas menjorok ke dalam stroma dan bila terpotong tangensial terlihat sebagai inklusi trofoblas di dalam stroma vili. Tanda-tanda fetus dan amnion sering terlihat. Dengan adanya perkembangan fetus maka vaskularisasi sering terlihat pada stroma vili dan berisi eritrosit berinti (Gambar 2).^{3-5,9}

Dengan pewarnaan imunohistokimia p57 (p57^{kip2}), mola komplit dapat dibedakan dengan mola parsial. p57 (p57^{kip2}) adalah protein yang bekerja sebagai supresor tumor untuk mengontrol CDK yang bertugas dalam proliferasi sel. Gen p57 (*CDKN1C*) dijumpai pada kromosom 11p15.5, di mana gen ini mengalami *imprint* pada gen ayah dan diekspresikan pada gen ibu.^{6,10-12}

Walaupun gambaran morfologiknya berbeda, kadang-kadang mola komplit sulit dibedakan dengan mola parsial. Selain dengan pewarnaan imunohistokimia, pemeriksaan secara sitogenetik dan flowsitometri juga dapat membedakan kedua mola, namun penggunaannya masih belum meluas.^{12,13} Pada penelitian ini tidak dilakukan pulasan imunohistokimia maupun pemeriksaan molekular.

Mola invasif, *high risk mole* dan *placental site trophoblastic tumor* yang ditemukan hanya 3,4 dan 2 kasus memang merupakan jenis-jenis PTG yang jarang ditemukan. Jenis-

jenis ini yang seringkali merupakan kelanjutan dari mola parsial akibat masih belum tuntasnya terapi sebelumnya mungkin baru diketahui sesudah kelainannya berkembang lebih jauh.

KESIMPULAN

Tipe penyakit trofoblastik gestasional terbanyak di Sumatera Utara adalah mola hidatidosa terutama tipe mola parsial. Neoplasma trofoblastik hanya ditemukan 2 kasus *placental site trophoblastic tumor* dan tidak ditemukan kasus non-neoplastik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010; 376: 717-29.
2. Genest DR, Berkowitz RS, Fisher RA, Newlands ES, Fehr M. Gestational trophoblastic disease. In: Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. World Health Organization classification of tumours. Lyon: IARC Pres; 2003.
3. Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter VE, Stoler MH. Gestational trophoblastic disease. In: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
4. Rosai J. Gestational trophoblastic disease. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10th Edition, Vol. 2. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2011.
5. Mazur MT, Kurman RJ. Gestational trophoblastic disease. In: Diagnosis of endometrial biopsies and curettings. A Practical Approach, 2nd Edition. Philadelphia: Springer Science+Business Media, Inc; 2005.
6. Kierszenbaum AL. Fertilization, Placentation, and Lactation. In: Histology and Cell Biology. An Introduction to Pathology. 2nd Edition. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2007.
7. Baergen R. N. Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta. Philadelphia: Springer Science+Business Media, Inc; 2005.
8. Fisher RA, Sebire NJ. Gestational Trophoblastic Disease. In : Moffet A, Loke C, McLaren. A Biology and Pathology of Trophoblast. Cambridge: University Press; 2006.
9. Sebire NJ, Fisher RA, Rees HC. Histopathological diagnosis of partial and complete hydatidiform mole in the first trimester of pregnancy. *Ped Dev Pathol.* 2002; 6: 69-77.
10. Soma H, Osawa H, Oguro T, Yoshihama I, Fujita K, Mineo S, *et al.* P57kip2 immunohistochemical expression and ultrastructural findings of gestational trophoblastic disease and related disorders. *Med Mol Morphol.* 2007; 40: 95-102.
11. LeGallo RD, Stelow EB, Ramirez NC, Atkins KA. Diagnosis of hydatidiform moles using p57 immunohistochemistry and HER-2 fluorescent *in situ* hybridization. *Am J Clin Pathol.* 2008; 129: 749-55.
12. Gerulath AH. Gestational trophoblastic disease. SOGC Clinical Practice Guidelines. *JOGC* 2002; 114: 1-6.
13. Sarmadi S, Izadi-Mood N, Abbasi A, Sanii S. P57KIP2 immunohistochemical expression: a useful diagnostic tool in discrimination between complete hydatidiform mole and its mimics. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 283: 743-8.